

Diplomarbeit

Auftreten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei
Patient*innen nach Organtransplantation

eingereicht von
Denis Turanovic

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr.med.univ)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von
Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Andreas Blesl,
Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Christoph Högenauer

Graz, am 29.01.2024

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 29.01.2024

Denis Turanovic eh.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, welche mich in meiner Entscheidung Arzt zu werden bestärkt und zuweilen auch finanziell unterstützt haben. Meiner Lebensgefährtin Anita die mir emotional, in allen Lebenslagen, die größte Stütze ist. Meinen Brüdern Andreas, Benjamin, Oliver, Robert, Christian, Elias, Sebastian und Tobias, die immer an mich geglaubt und mitgefiebert haben.

Meinen Betreuern Herrn Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Andreas Blesl und Herrn Univ.Prof. Christoph Högenauer gilt ebenso mein besonderer Dank, für die Bereitstellung des Themas, die Geduld, das unfassbar schnelle Feedback zu all meinen Fragen und die wertvolle Betreuung von der Beschaffung der Daten bis hin zur Fertigstellung der Arbeit und das trotz ihres vollen Terminkalenders.

Weiters möchte ich mich bei Univ. FÄ. Dr. med. univ. Marion Pollheimer für das sorgfältige Mikroskopieren und Befunden bedanken.

Meinen Freunden Schajan, Johannes, Maxi und Karim danke ich für ihr offenes Ohr und die spaßigen Ablenkungen vor und nach jeder Prüfung.

Zusammenfassung

Hintergrund

Unter dem Begriff der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden immunvermittelte chronische Entzündungen des Gastrointestinaltraktes zusammengefasst. Es konnte in vergangenen Studien beobachtet werden, dass Patient*innen nach soliden Organtransplantationen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein zehnfach höheres Risiko haben an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu erkranken.

Zielsetzung

Das Ziel der Arbeit lag in der retrospektiven Identifizierung und detaillierten Beschreibung von Patient*innen mit suspizierter neuauftretener CED nach Organtransplantation, um mögliche gemeinsame Krankheitspezifika zu beschreiben.

Material und Methoden

Als Methode zur Beantwortung der Fragen wurde eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Die Patient*innen wurden anhand einer Suche im Krankenhausinformationssystem der KAGES (openMedocs) identifiziert. Die klinischen Daten wurden aus den vorhandenen Dokumenten erfasst. Die vorhandenen histologischen Schnitte wurden in Zusammenarbeit mit einer Fachärztin für Pathologie nochmals mikroskopiert und reevaluiert, um gemeinsame Krankheitscharakteristika zu finden und die Diagnose zu überprüfen.

Ergebnisse

Es konnten 8 Patient*innen mit suspizierter CED nach solider Organtransplantation identifiziert und charakterisiert werden. Alle Patient*innen waren männlich und das mediane Alter betrug 62 Jahre. 5 dieser Patient*innen haben eine Leber-, 2 eine Nieren- und ein*eine Patient*in eine Herztransplantation erhalten. Bei 5 Patient*innen wurde die Diagnose einer CED gestellt (1x Colitis ulcerosa, 1x Colitis indeterminata, 3x Morbus Crohn), 2 Patient*innen wurden als Mycophenolat-induzierte Kolitis klassifiziert und in einem Fall blieb die Diagnose unbekannt. Im Verlauf benötigten zwei Patient*innen eine Operation (2x Hemikolektomie) und bei 3 Patient*innen wurden Biologika angewandt. 3 Patient*innen verstarben innerhalb der Nachbeobachtungszeit, 2 davon litten an Malignomen, 1 Patient*in verstarb an den Folgen eines Eingriffs an den Gallenwegen.

Schlussfolgerung

Die heterogene klinische, endoskopische und mikroskopische Präsentation der Patient*innen weist auf kein eindeutiges Muster hin. Es zeigte sich, dass sich die CED nach Organtransplantation häufig schwierig von einer medikamentös-toxischen Kolitis, allen voran der Mycophenolat-induzierten Kolitis, unterscheiden lässt.

Abstract

Background

Inflammatory bowel disease (IBD) are immune-mediated chronic inflammations of the gastrointestinal tract. It has been observed in past studies that patients after solid organ transplantation have a tenfold higher risk of developing IBD compared to the general population.

Objective

The aim of the study was to retrospectively identify and characterize patients with suspected IBD onset after solid organ transplantation in order to describe possible common disease specificities.

Material and methods

A single-center retrospective data analysis was performed. Patients were identified by searching the hospital information system of KAGES (openMedocs). The clinical data were collected from the available documents. The available histological cuts were re-evaluated in collaboration with a pathology specialist to find common disease features and to reevaluate the diagnosis.

Results

Eight patients with suspected IBD after solid organ transplantation were identified and characterized. All patients were male, and the median age was 62 years. Five of these patients received a liver, two a kidney and one a heart transplantation. Five patients were diagnosed with inflammatory bowel disease (1x ulcerative colitis, 1x indeterminate colitis, 3x Crohn's disease), two patients were diagnosed with mycophenolate-induced colitis, and in one case the diagnosis remained unknown. During follow-up, two patients required surgery (2x

hemicolectomy), and biologics were used in three patients. three patients died within the follow-up period, two of them suffered from malignant tumours and one patient died as a result of surgery on the bile ducts.

Conclusion

The heterogeneous clinical, endoscopic and microscopic presentation of the patients does not indicate a clear pattern. It was found that IBD after solid organ transplantation is often difficult to differentiate from drug-induced colitis, most notably Mycophenolat-induced colitis.

Bereits erfolgte Veröffentlichungen

-keine

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	2
DANKSAGUNGEN	3
ZUSAMMENFASSUNG	4
ABSTRACT	5
BEREITS ERFOLGTE VERÖFFENTLICHUNGEN	7
INHALTSVERZEICHNIS	8
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	10
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	11
TABELLENVERZEICHNIS	11
1 EINLEITUNG	12
1.1 CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN	12
3.1.1 <i>Risikofaktoren</i>	12
3.1.1 <i>Umweltfaktoren</i>	12
3.1.1 <i>Genetische Faktoren</i>	13
3.1.1 <i>Mikrobiom</i>	14
1.2 MORBUS CROHN (MORBUS CROHN, MC)	15
3.1.1 <i>Epidemiologie</i>	15
3.1.1 <i>Genetische Faktoren</i>	15
3.1.1 <i>Umweltfaktoren</i>	16
3.1.1 <i>Klinische Präsentation und Diagnose</i>	17
3.1.1 <i>Labordiagnostik</i>	17
3.1.1 <i>Endoskopie und Bildgebung</i>	18
3.1.1 <i>Histologie</i>	18
3.1.1 <i>Therapie</i>	19
1.3 COLITIS ULCEROSA	20
3.1.1 <i>Epidemiologie</i>	20
3.1.1 <i>Risikofaktoren</i>	20
3.1.1 <i>Klinische Präsentation und Diagnose</i>	22
3.1.1 <i>Labor</i>	22
3.1.1 <i>Endoskopie</i>	23
3.1.1 <i>Histologie</i>	23
3.1.1 <i>Einteilung nach Schweregrad</i>	24
3.1.1 <i>Therapie</i>	24

3.1.1	Operation	25
3.1.1	Mögliche Therapiekonzepte für die Zukunft.....	25
3.1.1	Malignität bei CU	25
1.4	ORGANTRANSPLANTATION	25
3.1.1	Nebenwirkungen immunsuppressiver Medikamente	27
3.1.1	Infektionen nach solider Organtransplantation (SOT).....	29
3.1.1	Auswirkungen von Organtransplantationen auf das Darmmikrobiom	30
3.1.1	CED nach Organtransplantationen	30
1.5	ZIEL DER ARBEIT	32
2.	METHODEN	32
3.	RESULTATE	33
3.1.	PATIENT*INNEN	35
3.1.1	Patient*in 1.....	35
3.1.2	Patient*in 2.....	37
3.1.3	Patient*in 3.....	40
3.1.4	Patient*in 4.....	44
3.1.5	Patient*in 5.....	46
3.1.6	Patient*in 6.....	50
3.1.7	Patient*in 7.....	52
3.1.8	Patient*in 8.....	56
3.2	ÜBERSICHT	60
4.	DISKUSSION	63
4.1	DIE HÄUFIGKEIT DER CED NACH LEBERTRANSPLANTATION	63
4.2	GESCHLECHTERVERTEILUNG DER CED NACH SOLIDER ORGANTRANSPLANTATION	64
4.3	VERLAUF DER CED NACH SOLIDER ORGANTRANSPLANTATION	65
4.4	DIE ROLLE VON TACROLIMUS IN DER ENTSTEHUNG VON CED NACH SOLIDER ORGANTRANSPLANTATION.....	66
4.5	DIE ROLLE VON MMF NACH SOLIDER ORGANTRANSPLANTATION	66
4.6	HISTOLOGISCHE CHARAKTERISTIKA UND DIE ERSCHWERTE DIAGNOSESTELLUNG	67
4.7	LIMITATIONEN.....	68
4.8	CONCLUSIO.....	69
	LITERATURVERZEICHNIS	70

Abkürzungen und deren Erklärung

AIH	Autoimmunhepatitis
bzw.	beziehungsweise
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CMV	Zytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie
HTX	Herztransplantation
i.e.L.	in erster Linie
LTX	Lebertransplantation
MC	Morbus Crohn
NTX	Nierentransplantation
SOT	solide Organtransplantation
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
V.a.	Verdacht auf

Abbildungverzeichnis

Bild 1 Histologie Patient*in 1	S.36
Bild 2 Koloskopie Patient*in 2	S.38
Bild 3 Histologie Patient*in 2	S.39
Bild 4 Koloskopie Patient*in 3	S.42
Bild 5 Histologie Patient*in 3	S.43
Bild 6 Koloskopie Patient*in 4	S.45
Bild 7 Histologie Patient*in 4	S.46
Bild 8 Koloskopie Patient*in 5	S.47
Bild 9 Histologie Patient*in 5	S.49
Bild 10 Koloskopie Patient*in 6	S.51
Bild 11 Histologie Patient*in 6	S.52
Bild 12 Koloskopie Patient*in 7	S.54
Bild 13 Histologie Patient*in 7	S.55
Bild 14 Koloskopie Patient*in 8	S.58
Bild 15 Histologie Patient*in 8	S.59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Lokalisation des MC und assoziierte Symptome	S.17
Tabelle 2 Unterschiedliche Manifestation von CU und MC	S.22
Tabelle 3 Häufige verwendete immunsuppressive Medikamente nach Organtransplantation	S.26
Tabelle 4 Verteilung und Zeitraum zwischen Organtransplantation und Auftreten der Erkrankung	S.60
Tabelle 5 Medikamentöse Therapie nach Organtransplantation	S.60
Tabelle 6 Makroskopisches Bild aus Koloskopien	S.61
Tabelle 7 Symptome bei Beginn der Darmerkrankung	S.61
Tabelle 8 Verlauf der Darmerkrankung	S.62

1 Einleitung

1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Unter dem Begriff der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden chronische immunvermittelte Entzündungen des Darms bzw. des Gastrointestinaltraktes zusammengefasst. Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) sind die zwei wichtigsten Vertreter. Neben diesen beiden Hauptformen existiert noch die seltenere mikroskopische Kolitis, welche weiter in eine kollagene und eine lymphozytären Kolitis unterteilt werden kann.[1] Meist wird der Begriff CED aber synonym für MC und CU verwendet. Die Krankheiten sind charakterisiert durch Episoden intestinaler Inflammation, welche sich durch Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Blutauflagerungen im Stuhl (Hämatochezie) und Gewichtsverlust präsentieren.[2] Der bimodale Altersgipfel bei CED liegt bei 15-29 Jahren und der zweite deutlich kleinere bei 55-64 Jahren.[3] Der chronisch persistierende, fortschreitende Charakter der Krankheit stellt eine große Hürde für Patient*innen als auch für Ärzt*innen dar. Klinische Aspekte wie medikamentöse Therapien, Hospitalisation und Operationen als auch Einschränkungen auf sozioökonomischer Ebene wie Lebensqualität, wirtschaftliche Produktivität und das soziale Leben erweisen sich sehr häufig als große Bürde für die Betroffenen.[4]

3.1.1 Risikofaktoren

Man geht davon aus, dass die immunvermittelte Entzündung aus einem Zusammenspiel dreier Komponenten entsteht. Umweltbelastungen, Genetik der Betroffenen sowie die Zusammensetzung und der Zustand des Darmmikrobioms beeinflussen die tridirektionale Beziehung zwischen der kommensalen Flora, der intestinalen Darmbarriere und dem mukosalen Immunsystem.[4] Trotz der Forschungsfortschritte der letzten Jahrzehnte bleibt der genaue Pathomechanismus weiterhin unklar.

3.1.1 Umweltfaktoren

Epidemiologische Studien konnten bereits mehrere potenzielle Umweltfaktoren feststellen, welche mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind. Rauchen ist bei Kaukasier*innen mit einem erhöhten Risiko für Morbus Crohn (OR 1,76) jedoch mit gegenteiligem Effekt auf die Entstehung der Colitis ulcerosa (OR 0,58) vergesellschaftet. Frühere Nikotinexposition erhöht das Risiko, eine CU zu entwickeln.[5] Außerdem verringert Nikotinkonsum bei Männern mit CU das Risiko der Notwendigkeit einer

immunsuppressiven Therapie, führt jedoch bei Morbus Crohn und Frauen zu einem früheren Einsatz von Immunsuppressiva.[6]

Bei Frauen konnte beobachtet werden, dass NSAR Einnahme, orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien das Risiko für eine CED erhöhen können.[7]

Eine vorausgegangene Appendektomie bei bestätigter Appendizitis bei jungen Patient*innen führt unabhängig von geografischer Lokalisation und Population zu einer Risikoreduktion von bis zu 26% (13-26%) an Colitis ulcerosa zu erkranken. Orale Kontrazeptiva erhöhen das Risiko von Raucherinnen an CU zu erkranken mit einer Hazard Ratio von 2,82 während der Einnahme und von 1,39 bei früher Einnahme. Antibiotikatherapien in den ersten Lebensjahren können das Risiko für das Auftreten einer CED um den Faktor 2,9 erhöhen.[1] Weitere Risikofaktoren sind infektiöse Gastroenteritiden (erhöhen das Risiko um den Faktor 2-3) sowie ein unausgewogener Ernährungsstil mit zu viel tierischem Protein, Zucker, Ölen, Fisch und Muscheln. Besonders wichtig scheinen in diesem Aspekt zu viele Omega-6 Fettsäuren und zu wenige Omega-3 Fettsäuren zu sein. Stillen sowie Vitamin D haben sich als protektive Faktoren erwiesen. [1]

3.1.1 Genetische Faktoren

Zwischen 2 und 14 % der Morbus Crohn Patient*innen und zwischen 8% und 14% der CU-Patienten*innen weisen eine positive Familienanamnese für CED auf. Beobachtungen haben gezeigt, dass das Risiko, das Nachfahren von Morbus Crohn Patient*innen ebenfalls einen Morbus Crohn entwickeln, bei etwa 5% in nicht jüdischer Population und etwa 8% bei jüdischen Patient*innen liegt. Analog dazu sind es bei CU 1,6% und 5,2%.[8] Wenn beide Eltern an einer CED leiden, steigt das Risiko auf 36%, dass das Kind ebenso an einer CED erkrankt. Bei eineiigen Zwillingen konnte man feststellen, dass bei Morbus Crohn in 38-58% der Fälle beide erkranken, bei CU waren es zwischen 6 und 18%. Bei zweieiigen Zwillingen konnte bei Morbus Crohn eine Konkordanz von 4% und bei CU lediglich von 0-2% beobachtet werden.[1, 9]

Da CEDs eine genetische Komponente aufweisen, wurde bereits viel Forschung betrieben, um Auslöser und Risikofaktoren speziell auf genetischer Ebene zu identifizieren. In den letzten Jahren wurden mithilfe von Linkage-Analysen, Untersuchungen von Kandidatengen von genomweiten Assoziationsstudien mehr als 200 Genloci bzw. single nukleotid polymorphismen (SNP's) identifiziert. 2/3 davon werden mit beiden Phänotypen d.h. Morbus Crohn und CU assoziiert, die übrigen rund 30% wurden als krankheitsspezifisch

klassifiziert.[1] Viele dieser Gene können in folgende Klassen eingeteilt werden: Beeinflussung der Immunantwort, Autophagie, Aufrechterhaltung der epithelialen Schutzbarriere, erworbene Immunantwort, Wundheilung, Umgang mit oxidativem Stress, mikrobielle Immunabwehr und antimikrobielle Aktivität.[4] Viele dieser SNP's bergen jedoch nur eine geringe Risikoerhöhung für CED. Eine höhere Relevanz scheinen das „nucleotide oligomerization domain containing protein2“ (NOD2) (mit der höchsten OR aller SNP's für MC: 2,1-3,03) und der Interleukin-23 Rezeptor (IL23R) mit einer OR von 2,0 für CED zu haben.[10, 11] Um das kombinierte Risiko aller Allele zu eruieren, kann man einen genetic risk score (GRS) erstellen, in dem man die OR aller SNP's berücksichtigt. Nachfahren erster Generation von CED-Patient*innen haben einen höheren Morbus Crohn-GRS als Gesunde in der Normalbevölkerung, jedoch einen niedrigeren GRS-Score als erstdiagnostizierte Patient*innen. Bei CU ist der GRS bei Nachfahren erster Generation ebenfalls höher als de GRS der gesunden Normalbevölkerung.[12] Es scheint jedoch, dass die bis dato identifizierten SNP's eine eher untergeordnete Rolle spielen, denn viele gesunde Träger dieser Polymorphismen entwickeln nie eine CED.[11]

3.1.1 Mikrobiom

Das Mikrobiom übernimmt zahlreiche Aufgaben im Bereich des Metabolismus und des Immunsystems und trägt somit stark zu einem gesunden Gastrointestinaltrakt bei. Studien, die sich mit der Rolle des Mirkobioms und seiner Auswirkung auf CED beschäftigten, konnten charakteristische Veränderung in der Zusammensetzung des Darmmikribioms identifizieren. Es zeigte sich ein Shift hin zu der Verringerung von Firmicutes und Bacteroidetes und zur Vermehrung von Proteobakterien.[13] Zudem konnte man durch genomweite Assoziationsstudien einen Zusammenhang zwischen CED und Genloci, die zu einer veränderten Immunantwort des GI-Traktes auf das intestinale Mikrobiom führen, herstellen. Beide Erkenntnisse stehen mit einer Veränderung in der Interaktion zwischen den Mikroben und dem mukosalen Immunsystem in Verbindung.[14] Da der Einsatz von Antibiotika einen starken Einfluss auf das Darmmikrobiom haben kann, untersuchte man, ob der Einsatz von Antibiotika in der frühkindlichen Phase Einfluss auf das Risiko für die Entstehung einer CED hat. 58% der pädiatrischen MC Patient*innen erhielten Antibiotika im ersten Lebensjahr, in der Kontrollgruppe waren es 39%.[15]

1.2 Morbus Crohn (Morbus Crohn, MC)

Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche Krankheit, die den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen kann. 30-40% der Patient*innen haben ausschließlich einen Dünndarbefall, 40-55% einen Dün- und Dickdarbefall und 15-25% ausschließlich einen Dickdarbefall. Von den rund 75% der Patient*innen, bei denen der Dünndarm (mit)befallen ist, ist auch in 90% das terminale Ileum betroffen.[16] Ein großer Teil der Betroffenen präsentiert sich initial mit einem entzündlichen Phänotyp, welcher im Verlauf oft aufgrund von Komplikationen wie Strikturen, Fisteln oder Abszesse zu einer oder mehreren Operationen führt kann. Aktuelle Therapiekonzepte stützen sich auf dauerhafte klinische und endoskopische Remission, um schwerwiegenden Komplikationen zu vermeiden.[1]

3.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz des Morbus Crohn beträgt 3-20 Fälle pro 100 000. Die höchste Inzidenz sowie Prävalenz verzeichnen vor allem industrialisierte Länder als auch aufstrebende Länder mit zunehmend westlichem Lebensstil[17]. Es wird eine steigende Inzidenz weltweit beobachtet, besonders in Südamerika sowie in Asien.[17-19]

Die höchsten jährlichen Inzidenzen findet man in Kanada (20.2 pro 100 000), Nordeuropa (10.6 pro 100 000) Neuseeland (16.5 pro 100 000) und Australien (29.3 pro 100 000), die höchste Prävalenz in Europa (322 pro 100 000), Kanada (319 pro 100 000) und in den USA (214 pro 100 000).[17] Bei Personen aus Regionen mit niedriger Inzidenz, welche in Regionen mit höherer Inzidenz migrieren, lässt sich ebenso eine erhöhte Inzidenz im Verlauf feststellen.[20]

3.1.1 Genetische Faktoren

Eine positive Familienanamnese findet sich in etwa 10% bis 25% der Betroffenen[21]. Auch in einer norwegischen Studie 2009 konnte der familiäre Zusammenhang hergestellt werden.[22] Ashkenasische Juden haben durchwegs ein erhöhtes Risiko für MC, weswegen dieser Fakt als eigener Risikofaktor gilt und so die genetische Teilhabe an der Krankheit untermauert. Eine Metaanalyse erfasste insgesamt 71 suspektete Gene auf 17 Chromosomen.[23, 24] Außerdem wurden mehrere Genloci identifiziert, die im Zusammenhang mit entzündlichen Erkrankungen (z.B. Spondylitis ankylosans) sowie mit Autoimmunerkrankungen (Multiple Sklerose, Diabetes mellitus Typ1, Asthma bronchiale,

Morbus Hashimoto) stehen und teilweise suspekthe Loci mit MC teilen.[25, 26] Der Gesamtanteil der genetischen Komponenten wird trotz dieser Erkenntnisse auf nur rund 20% geschätzt. Dies zeugt von dem komplexen Zusammenspiel von Genetik, Umwelt und epigenetischen Faktoren dieser Erkrankung.[21]

3.1.1 Umweltfaktoren

Eine Reihe an Umweltfaktoren scheinen bei der Genese des MC eine Rolle zu spielen, darunter sind Rauchen, ein „westlicher“ Lebensstil und Faktoren, die zu einer Veränderung des Darmmikrobioms führen. Man geht davon aus, dass eine Dysbalance des Darmmikrobioms maßgeblich zur Entstehung der Krankheit beiträgt.[21] In diesem Zusammenhang werden vor allem gastrointestinale Infektionen und der Einsatz von Antibiotika und NSAR als Einflussfaktoren auf das Mikrobiom vermutet. Epidemiologische Studien dazu fehlen jedoch bis dato.[21] Der Risikofaktor Rauchen ist der am besten untersuchte. Raucher*innen haben vor allem in der kaukasischen Population ein doppelt so hohes Risiko an MC zu erkranken als Nichtraucher.[27] Eine Reihe an weiteren potenziellen Risikofaktoren konnten identifiziert werden, darunter fallen vor allem Lebensstilgewohnheiten, die gehäuft in industrialisierten Ländern zu finden sind. Wichtig zu nennen sind in diesem Zusammenhang die geringere Bereitschaft zu Stillen[28], hohe hygienische Standards[29], eine westlich geprägte Diät die vor allem mit einem erhöhten Konsum von tierischen Produkten und somit gesättigten Fettsäuren und einem verringerten Konsum von ungesättigten und mehrfach ungesättigten Fettsäuren einhergeht.[30] Auch bei diesen Faktoren ist die Datenlage noch nicht ausreichend, um dezidierte Aussagen treffen zu können. Ein Faktor, der auf indirekter Weise mit MC zusammenhängen könnte, ist die Schlafqualität. In einer Studie wurde untersucht, wie sich Schlafgewohnheiten auf eine bereits bestehende CED auswirken. Diese ergab, dass Patient*innen mit schlechterer Schlafqualität nach einer Remission ein doppelt so hohes Risiko haben, innerhalb von 6 Monaten eine Reaktivierung des MC zu erfahren. Bei CU konnte dies nicht beobachtet werden.[31]

3.1.1 Klinische Präsentation und Diagnose

Symptome

Der MC kann den gesamten gastrointestinal-Trakt betreffen. Zusätzlich kann sich die Erkrankung auch extraintestinal manifestieren.[32] Die Diagnose erfolgt anhand der klinischen Symptome, des Labors, der Endoskopie inkl. Histologie sowie radiologischen Untersuchungen. Mitunter kann die Unterscheidung zu infektiösen Erkrankungen und der CU schwierig sein.

Klinische Symptome korrelieren teilweise mit dem anatomischen Ort der Manifestation und können teilweise milder sein als es die objektivierbaren Veränderungen vermuten lassen würden (Tabelle 1).

Tabelle 1[32]:
Lokalisation des MC und assoziierte Symptome

Lokalisation	Symptome	Häufigkeit	Kommentar
Ileum und Kolon	Diarrhoe, Schmerzen, Gewichtsverlust	40-45%	Häufigste Manifestation
Nur Kolon	Diarrhoe, Rektalblutungen, perianale Abszesse und Fisteln	15-25%	Häufig diskontinuierliches Befallsmuster und Arthralgien
Nur Dünndarm	Diarrhoe, Schmerzen, Gewichtsverlust, Fisteln und Abszesse	30-40%	Oft unspezifische Symptomatik
Oberer Gastrointestinaltrakt	Anorexie, Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen	Ca. 5%	In seltenen Formen kommt es zu Stenosen

3.1.1 Labordiagnostik

Die Labordiagnostik spielt bei der Diagnose sowie beim Verlauf der Krankheitsaktivität eine wichtige Rolle. Mit einer Sensitivität von 83%-100% und einer Spezifität von 60%-100% bietet das fäkale Calprotectin einen guten Parameter zum Monitoring der

Erkrankungsaktivität und kann helfen, invasive Untersuchungen einzusparen.[33] Außerdem sollte man beim Verdacht auf MC zusätzlich eine Laboruntersuchung inkl. eines Blutbildes und des C-reaktives Proteins (CRP) durchführen. Gegebenenfalls sollten Stuhluntersuchungen auf pathogene Keime durchgeführt werden.[34] Patient*innen sollten nach Darmresektionen des Ileums regelmäßig auf Vitamin B12 Mangel untersucht werden.[35]

3.1.1 Endoskopie und Bildgebung

Die Endoskopie erlaubt eine direkte Sicht auf die charakteristischen Läsionen des MC und dient der initialen Diagnostik aber auch der Verlaufskontrolle. Ergänzend dazu kann eine Bildgebung mittels CT, Sonografie und MRT erfolgen, um Fisteln, Abszesse und andere extraluminale Pathologien zu detektieren, welche durch den alleinigen Einsatz von Endoskopien verborgen bleiben würden.[32]

3.1.1 Histologie

Die histologische Untersuchung von Biopsien aus dem luminalen Verdauungstrakt ist diagnostischer Standard. Der nicht-behandelte Morbus Crohn zeigt eine chronisch-aktive Entzündung des Dün- und/oder Dickdarms mit Beteiligung der gesamten Darmwand (transmurale Entzündung). Histopathologische Zeichen der Chronizität sind Kryptenarchitekturstörung, Erhöhung des Zellgehaltes in der Lamina propria mit basaler Plasmazellvermehrung und das Vorhandensein einer Pylorusdrüsenmetaplasie (speziell im terminalen Ileum). Histopathologische Zeichen der entzündlichen Aktivität sind granulozytär vermittelte Kryptitis, Ausbildung von Kryptenabszessen sowie Schleimhautulzera. Üblicherweise kommen die morphologischen Veränderungen herdförmig und segmental im Dün- und Dickdarm vor, meist mit normalen Darmabschnitten dazwischen (sog. skip lesions). Aphthoide und fissurale Schleimhautdefekte sind weitere typische histopathologische Zeichen. Granulome gelten als charakteristisch für einen Morbus Crohn, finden sich in Biopsien allerdings nur in etwa 50% und in Operationspräparaten in etwa 70% der Fälle [Colorectal Dis 2011;13:1142]. Transmural gelegene lymphoide Aggregate mit Ausbildung von Lymphfollikeln sind ein weiteres typisches Merkmal für einen Morbus Crohn. [36, 37]

3.1.1 Therapie

Die Therapie der Wahl ergibt sich aus der aktuellen Intensität der Erkrankung und berücksichtigt das Risikoprofil der Patient*innen für Komplikationen. Die Therapiekonzepte beruhen auf dem Erreichen und dem Erhalt einer klinischen, laborchemischen und endoskopischen Remission.[38] Im Folgenden sollten die gängigsten Therapievarianten kurz geschildert werden.

Kortikosteroide: Bei mildem lokalisierten ilealen bzw. ileozökalen Manifestation sollten lokal wirksame Kortikosteroide (Budenosid) zum Einsatz kommen, in den restlichen Fällen systemische Formulierungen (Methylprednisolon, Aprednisolon). Bei rund 28% der Patient*innen kommt ein Kortikosteorid im Laufe der Krankheit zum Einsatz. Kortikosteroide eignen sich nur zur Remissionsinduktion, nicht zur Remissionserhaltung.[39]

Ernährungstherapie: Die richtige Ernährung spielt bei dieser Art von Erkrankung eine wichtige Rolle, da es häufig zu Gewichtsverlust sowie Nährstoffmangel kommt.[16] Bei Kindern kann eine rein enterale Nahrungszufuhr zur Remission führen[40], die Daten bei Erwachsenen sind dahingehend noch in geringem Ausmaß vorhanden, zeigen aber ebenso positive Effekte.[41]

Anti-TNF-Therapie: Diese Therapieform dient sowohl der Remissionsinduktion als auch deren Erhalt. Der Anti-TNF Antikörper Infliximab war das erste zugelassene Biologikum zur Therapie der CED und ist bis heute weit verbreitet.[16]

Neue Biologika: Vedolizumab, ein monoklonarer Antikörper gegen alpha4beta7 Integrin und Ustekinumab, ein monoklonarer Antikörper gegen Interleukin-12 und Interleukin-23, sowie Risankizumab, ein IL-23 Hemmer. Alle drei Medikamente können zur Remissionsinduktion und Remissionserhaltung eingesetzt werden.[16] Weiters ist mit Upadacitinib nun auch ein selektiver JAK-1 Inhibitor für den Morbus Crohn zugelassen.

Operation: Bei etwa 50% der Betroffenen ist im Laufe der Erkrankungen eine Operation notwendig. Indikationen hierfür sind Komplikationen wie Abszesse oder Strikturen, aber auch die Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit von medikamentösen Therapien. Außerdem

benötigen Patient*innen oftmals chirurgische Eingriffe, um nicht-entzündliche Strikturen zu beheben, da in diesen Fällen eine antiinflammatorische Therapie keine Abhilfe verschaffen würde.[16] Die Art des Eingriffs richtet sich nach dem Befallsmuster und der entstandenen Komplikationen. Da MC nicht durch chirurgische Interventionen geheilt werden kann, sollte so schonend wie möglich operiert werden. Es stehen endoskopische Ballondilatationen, Segmentresektionen, Resektionen des gesamten Rektums/Kolons und Strikturoplastiken zur Verfügung.[1, 38]

1.3 Colitis ulcerosa

Die CU betrifft in der Regel ausschließlich das Kolon. Meist beginnt die Krankheit im distalen Kolon und breitet sich nach proximal (tlw. bis zur Ileozökalklappe und weiter ins Ileum als Backwashileitis) aus.[42] Die meisten Patient*innen präsentieren sich mit einem entzündlichen Phänotyp und imponieren klinisch vor allem durch Bauchschmerzen und blutiger Diarrhoe. Der Verlauf ist meist schwer vorherzusagen und alterniert zwischen Exazerbation und spontaner Besserung. Gleich wie beim MC zielt auch hier die Therapie auf langfristige Remission ab. Hierfür kommen Medikamente und als Ultima Ratio bei therapierefraktären Fällen, auch Operationen zum Einsatz.[43]

3.1.1 Epidemiologie

Colitis Ulcerosa ist prävalenter als Morbus Crohn und kann in jedem Alter auftreten[42]. Die höchste Inzidenz mit 505 Fällen pro 100 000 findet sich in Norwegen, die niederste Inzidenz findet sich mit 6,6 Fälle pro 100 000 in Malaysia.[44]

3.1.1 Risikofaktoren

Der genaue Pathomechanismus hinter der CU wurde bis dato noch nicht identifiziert, man vermutet jedoch gleich wie auch beim MC ein Zusammenspiel aus genetischen und umweltbedingten Komponenten, welche sich schlussendlich auf das Darmmikrobiom bzw. auf die intestinale Schleimhautbarriere auswirken.[18]

Infektionen

In einer Studie wurden in Dänemark Patient*innen über 15 Jahre beobachtet, nachdem sie an einer infektiösen Gastroenteritis erkrankten. Man konnte herausfinden, dass eine

vorangegangene Infektion speziell mit *Campylobacter jejuni* aber auch mit Salmonellen zu einer Risikoerhöhung sowohl für MC als auch für CU führte.[45]

Einfluss von Medikamenten

Antibiotika und, speziell bei Frauen, NSAR, orale Kontrazeptiva sowie Hormonersatztherapie erhöhen das Risiko an CU zu erkranken.[44] Eine Metaanalyse, welche 20 Studien beinhaltet, kam zu dem Ergebnis, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva das Risiko an CU zu erkranken, im Vergleich zur Kontrollgruppe um bis zu 30% steigern kann.[46]

Genetische Faktoren

Eine positive Familienanamnese lässt das Risiko an CU zu erkranken um 8%-15% steigen. Somit gilt dies als stärkster individueller Risikofaktor.[42] [43]

Rauchen

Rauchen erwies sich bei CU im Gegensatz zu MC als protektiver Faktor gegenüber dem Erkranken an einer CED im Vergleich zu Kontrollgruppen (OR 1.79;95, CI: 1.37-2.34).[27]

Ernährung

Obwohl man einen Zusammenhang zwischen der Entstehung von CED und den Ernährungsgewohnheiten vermutet, sind die Daten dazu bis dato unzureichend. In einer Kohortenstudie mit über 260 000 Teilnehmern konnte lediglich ein marginaler Zusammenhang zwischen einer erhöhten Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (OR: 1,19, CI:0,99-1,43) hergestellt werden.[47] In einer Studien konnte zudem ein erhöhter Konsum von einfach ungesättigte Fettsäuren (OR 33.9, CI: 2,6-443) sowie von Vitamin B6 (OR 6.9, CI:1,6-30,7) als Risikofaktoren identifiziert werden.[48]

Appendektomie

Eine Kohortenstudie mit über 200 000 Teilnehmern konnte eine stattgefundene Appendektomie als protektiven Faktor bei der Entstehung einer CU determinieren. Diese Risikosenkung beschränkt sich jedoch lediglich auf Patient*innen welche tatsächlich einen entzündeten Appendix hatten und vor dem 20 Lebensjahr appendektomiert wurden.

Patient*innen, welche ohne entzündete Appendix appendektomiert wurden, wiesen das gleiche Risiko wie die Kontrollgruppe auf. [49]

3.1.1 Klinische Präsentation und Diagnose

Die Hauptsymptome sind blutige Durchfälle, Tenesmen und krampfartige Abdominalschmerzen. Etwa 15% der Patient*innen präsentieren sich mit ausgeprägtem Krankheitsgefühl. Die CU ist wie MC eine klinische Diagnose, welche sich aus der Zusammenschau zwischen Symptomen, Endoskopie inkl. Histologie, Bildgebung und Biomarkern ergibt.[50] In der folgenden Tabelle (Tabelle 2) werden die Symptome speziell in differenzialdiagnostischer Hinsicht aufgelistet bzw. mit dem MC verglichen.

Tabelle 2 [51]: Unterschiedliche Manifestation von CU und MC		
Symptom	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Hämatochezie	häufig	Selten, häufiger bei Kolonbeteiligung
Austritt von Schleim oder Eiter	häufig	selten
Dünndarmbefall	Nein	Ja
Befall des oberen GI-Traktes	Nein	Ja
Abdominale Masse	selten	Manchmal im rechten unteren Quadranten
Extraintestinale Manifestation	häufig	häufig
Dünndarmobstruktion	Nein	Ja
Dickdarmobstruktion	selten	Ja
Fisteln	Nein	Ja

GI=gastrointestinal

3.1.1 Labor

Patient*innen präsentieren sich häufig mit Anämie, Eisenmangel, Leukozytose, Thrombozytose sowie teilweise mit erhöhtem CRP. Hypalbuminämie findet sich in schweren Verläufen sowie bei Patient*innen, welche schlecht auf die medikamentöse Therapie ansprechen, daher wird eine Hypalbuminämie als Prädiktor für Kolektomien

herangezogen.[52] Das fäkale Calprotectin entsteht aus neutrophilen Granulozyten im Darm und eignet sich sehr gut zum Ausschluss oder Nachweis intestinaler Entzündungen, ist aber nicht spezifisch für CED.[53]

3.1.1 Endoskopie

Die Endoskopie mit Biopsie ist der Goldstandard in der Diagnostik. Meist findet man bei der CU Schleimhauterytheme, den Verlust normaler Gefäßzeichnungen durch das Schleimhautödem, Ulzerationen, Blutungen bei Kontakt mit der Schleimhaut und einen sehr scharfen Übergang zu gesundem Gewebe, aber keine „gesunden“ Gewebsinseln innerhalb entzündeter Segmente wie bei MC. Grundsätzlich beginnt die Entzündung im Rektum und kann dann kontinuierlich nach proximal fortschreiten.[54]. Sollten die Patient*innen Symptome des oberen GI-Traktes aufweisen, so soll zusätzlich eine Ösophagoskopie/Gastroskopie durchgeführt werden, um einen MC auszuschließen.[55] Rund um den Appendix haben bis zu 75% der Patient*innen einen isolierten entzündeten Bereich, auch „cecal patch“ genannt.[56]

3.1.1 Histologie

Das histologische Bild passt meist sehr gut zum klinischen Bild. Die entzündlichen Veränderungen sind auf die oberflächlichen Schichten der Mukosa und Submukosa beschränkt. Tiefergreifende Entzündungen lassen sich manchmal auch bei fulminanten Verläufen beobachten. Die nicht-behandelte Colitis ulcerosa zeigt eine chronisch-aktive Kolitis, die auf den Dünndarm übergreifen kann (sog. Backwash-Ileitis). Histopathologische Zeichen der Chronizität sind ident zum Morbus Crohn, Kryptenarchitekturstörung und Erhöhung des Zellgehaltes in der Lamina propria mit basaler Plasmazellvermehrung. Panethzellmetaplasie distal der rechten Kolonflexur ist häufig. Bei der CU findet sich normalerweise keine Pylorusdrüsenmetaplasie. Histopathologische Zeichen der entzündlichen Aktivität sind granulozytär vermittelte Kryptitis, Ausbildung von Kryptenabszessen sowie Schleimhautulzerationen. Die entzündliche Aktivität bei CU wird anhand des Schweregrades der neutrophil-granulozytären Entzündung graduiert: Inaktiv (Fehlen von neutrophilen Granulozyten); mild (<50% der Schleimhaut betroffen); moderate (>50% der Schleimhaut betroffen); schwer (Vorhandensein eines Schleimhautdefekts, wie Erosion oder Ulcus).[1]

3.1.1 Einteilung nach Schweregrad

Für das therapeutische Vorgehen ist es von Bedeutung die Ausprägung der Erkrankung in leicht, moderat oder schwer einzuteilen. Es gibt Scores, mit deren Hilfe man dies klinisch tun kann, als bedeutendste sein hier der Mayo Score, der Lichtiger Score und der Simple Clinical Colitis Score genannt.[57] Zusammenfassend sei gesagt, dass sich die Einteilung des Schweregrads aufgrund der Klinik, vor allem jedoch auf Basis des endoskopischen sowie histologischen Befundes ergibt.[54]

3.1.1 Therapie

Das Ziel der Therapie ist das Erreichen einer langfristigen Remission um ein Fortschreiten der Schwere der Erkrankung, eine Kolektomie sowie die Entstehung von kolorektalen Tumoren vorzubeugen. Wenn ein*eine Patient*in eine endoskopische Remission erreicht hat, ist die Chance auf eine längerfristige Remission gut, außerdem wird eine Kolektomie dadurch unwahrscheinlicher.[58]

Bei leichten bis moderaten Formen sollten 5-ASA zur Anwendung kommen. Diese können in Form von Zäpfchen (vorzugsweise bei Patient*innen mit Proktitis), Einläufen (vorzugsweise bei Patient*innen mit linksseitiger Kolitis) oder auch oral (auch Kombination mit topischem 5-ASA) verabreicht werden. Sollte die Gabe von 5-ASA nicht ausreichen, kann zusätzlich der kurzfristige Einsatz von Kortikosteroiden (rektal oder oral) hilfreich sein. Diese können als Einlauf oder auch als Schaum als „Secondline-Therapie“ zum Einsatz kommen.[59]

Bei schwereren Verläufen kommen vor allem Thiopurine (Azathioprin und 6-Mercaptothiopurin) und Biologika (Anti-TNF-alpha Antikörper, Vedolizumab, Ustekinumab, Mirikizumab) sowie orale Therapien (Jak-Inhibitoren, Sphingosin-1 Phosphat Agonisten) zum Einsatz. Das Verwenden von Kombinationstherapien nimmt mit den zahlreichen Therapieoptionen zu.[54]

Bei einem akut schweren Schub einer CU (>5 blutige Durchfälle/Tag sowie einer der folgenden Symptome: Puls>90, Temperatur > 37,8°, Hämoglobin <10 und BSG>30mm/h oder CRP>30mg/L) müssen intravenös Glukokortikoide zum Einsatz kommen. Von einer Ansprechrage von rund 65% ist auszugehen. Bei den restlichen 35% der Patient*innen kann ein Therapieversuch mit Infliximab oder Ciclosporin/Tacrolimus gestartet werden[60], bleibt auch dieser Versuch erfolglos muss eine Kolektomie in Betracht gezogen werden.[54]

3.1.1 Operation

Therapieresistenz, fulminante Verläufe, Perforation, toxisches Megakolon, starke Blutung, Obstruktion und die Prophylaxe des Kolonkarzinoms bei Dysplasien sind die Hauptindikationen einer Operation bei CU. Die Standardoperation bei CU ist die Proktokolektomie mit Pouchanlage (Ileum wird als Neorektum verwendet). Dies geschieht meist zwei- oder dreizeitig, zwischenzeitlich ist die Anlage eines passageren Ileostomas notwendig.[1]

3.1.1 Mögliche Therapiekonzepte für die Zukunft

Es gibt eine Reihe potenzieller neuer Therapiestrategien, darunter fallen vor allem neue Wirkstoffe, aber auch die Transplantation fäkaler Mikrobiota eines gesunden Spenders.[61] Ziel ist es, eine optimale Symptomenkontrolle mit gleichzeitiger endoskopischer Heilung zu erreichen. Derzeit wird untersucht, ob additiv die histologische Heilung von Bedeutung ist.[54] Auch der Ernährungstherapie könnte in Zukunft ein höherer Stellenwert bei der Therapie von CU zugeschrieben werden.[62]

3.1.1 Malignität bei CU

Es konnte bereits ein Zusammenhang zwischen dem kolorektalem Karzinom und der CU hergestellt werden. Als Risikofaktoren dafür gelten vor allem junges Alter bei Erstdiagnose (relatives Risiko bei Diagnosestellung 0-19 Jahre: 43,8%; 20 bis 39 Jahre: 2,5%), das Vorhandensein einer PSC (kumulatives Risiko nach 10 Jahren 9%, nach 20 Jahren 31% und nach 25 Jahren 50%), lange Dauer der Erkrankung, der Schweregrad der Entzündung sowie der Grad der Ausbreitung auf das Kolon.[63]

1.4 Organtransplantation

Bei einer Transplantation werden Organe oder Gewebe zu Heilzwecken verpflanzt. Je nach Herkunft des Transplantats unterscheidet man zwischen autologen (Spender=Empfänger), allogenen (Empfänger erhält Spende von einer anderen Person) und xenogenen (Spender ist ein Tier) Transplantationen. Es wird zwischen der Transplantation solider Organe und Stammzelltransplantationen zur Behandlung hämatologischer Malignome unterschieden. Organtransplantationen stellen eine dauerhafte therapeutische Variante für schwere Organerkrankungen im Endstadium dar. Der hohe Nutzen dieser therapeutischen Variante

hat in den letzten Jahren zu einer häufigeren und auch breiteren Anwendung von Organtransplantationen geführt.[64]

2009 warteten weltweit, laut Transplant Data Network, 105 567 Personen auf ein Organ und 28 458 Organtransplantationen wurden durchgeführt. Bis 2019 stieg die Anzahl der wartenden Patient*innen auf 112 568 Personen und die Anzahl der durchgeführten Transplantationen auf 39 718.[65] Meist ist eine derartige Operation aufgrund von geschädigten oder dysfunktionalen Organen notwendig. Die Schädigung/Dysfunktion fußt meist auf einer chronischen oder fulminant akuten Krankheit, einem Trauma oder Alkohol- bzw. Drogenabusus.[66] Eine erfolgreiche Transplantation verbessert die Lebensqualität des*der Patient*in und reduziert die Morbidität und Mortalität. Eine lebenslange Nachsorge sowie die Einnahme von meist immunsuppressiven Kombinationstherapien zur Abstoßungsvermeidung ist danach notwendig.[67] Die Immunsuppression verhindert zwar, dass der Körper das empfangene Organ abstößt, macht aber gleichzeitig anfälliger für Infektionen. Faktoren wie Medikamentenmetabolismus, Genetik der Patient*innen sowie Keimexposition sind daher zu berücksichtigen.[68] Häufige immunsuppressive Medikamente, welche nach Organtransplantationen verwendet werden, sind in Tabelle 3 aufgezählt. Chronische Erkrankungen und auch Malignome können teilweise in den transplantierten Organen wieder auftreten.

Tabelle 3: [69] Häufige verwendete immunsuppressive Medikamente nach Organtransplantation
Everolimus
Calcineurininhibitoren (Cyclosporin und Tacrolimus)
MMF (Mycophenolat-Mofetil)
Azathioprine
mTOR-Inhibitoren
Glukokortikoide
Belatacept
ATG (Anitthymozytenglobulin)
Basiliximab
Alemtuzumab

3.1.1 Nebenwirkungen immunsuppressiver Medikamente

Die Gabe immunsuppressiver Medikamente ist nach einer soliden Organtransplantation unabdingbar. Dennoch sind damit einige Komplikationen bzw. Risiken verbunden. Die Immunsuppression verhindert die Abstoßung, führt jedoch gleichzeitig zu einer höheren Infektanfälligkeit und verstärkt unter anderem die potenziell schädlichen Wirkungen anderer Medikationen. Zudem wurde in einigen Studien festgestellt, dass mehr als die Hälfte (53%) der organtransplantierten Patient*innen Veränderungen der Darmschleimhaut, vor allem Zellkryptapoptosen sowie Architekturveränderungen der Zellen aufwies. Bei bis zu 8% konnte sogar eine Form der CED diagnostiziert werden.[70] Bei Patient*innen nach Nierentransplantationen konnten ebenso Formen der Kolitis festgestellt werden, diese waren jedoch vor allem unter der chronischen Immuntherapie, speziell unter Mycophenolat mofetil, aufgetreten.[71]

1.4.1.1 Tacrolimus

Tacrolimus ist ein Wirkstoff, welcher zur Gruppe der Calcineurininhibitoren und zur Standardtherapie nach Organtransplantation gehört. Calcineurininhibitoren binden an intrazelluläre Proteine namens Immunophiline: Cyclophiline im Falle von Cyclosporin A und FK-bindendes Protein im Falle von Tacrolimus. Dieser Komplex bindet an Calcineurin und führt zu dessen Inhibition und in weiterer Folge zur Abschwächung der T-Zell Aktivierung führt.[72] Obwohl Tacrolimus zur First-Line-Therapie bei organtransplantierten Patient*innen gehört, birgt es, aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite und auch aufgrund der unterschiedlichen Pharmakodynamik und -kinetik bei Patient*innen das Risiko für einige Nebenwirkungen.[73] Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen die Nierentoxizität, der Diabetes Mellitus nach Organtransplantation, gastrointestinale Beschwerden und die Neurotoxizität. Weitere Nebenwirkungen sind Elektrolytentgleisungen, Hyperglykämien, kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Hypertonie, Zahnfleischhyperplasie und Hirsutismus.[74]

Dass eine optimale eingestellte Therapie mit Tacrolimus auch wichtig für das Darmmikrobiom sein könnte, zeigte eine Studie, in der Mäuse mit unterschiedlichen Dosen Tacrolimus nach Lebertransplantationen behandelt wurde. Es zeigte sich, dass ein adäquater Tacrolimusspiegel (5-20 ng/ml kurz nach Transplantation; 5-15 ng/mL zur Erhaltungstherapie) zu optimalen Transplantatfunktionen sowie zu stabilen Darmmikrobiomverhältnissen führt, außerdem war die Wahrscheinlichkeit einer Infektion

mit endotoxinproduzierenden Bakterien, im Vergleich mit den Mäusen, welche keinen optimalen Tacrolimus-Spiegel hatten, reduziert[75].

1.4.1.2 Cyclosporin

Cyclosporin ist ein immunsupprimierender Wirkstoff, welcher nach Organtransplantationen zum Einsatz kommt und wie Tacrolimus zur Gruppe der Calcineurininhibitoren gehört. Der Wirkstoff wird ebenso bei einer Reihe von immunvermittelten Erkrankungen, wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis eingesetzt. Das Nebenwirkungsprofil ist beinahe ident zu Tacrolimus.

Bei nierentransplantierten Patient*innen zählen Muskelschwäche, Ödeme, epigastrische Schmerzen, Kopfschmerzen und arterielle Hypertonie zu den häufigsten Nebenwirkungen. Etwa 40% der mit Cyclosporin behandelten nierentransplantierten Patient*innen erfuhren Nebenwirkungen. Das Nebenwirkungsprofil bei lebertransplantierten Patient*innen ist ein wenig anders. Hier sind Infektionen, Hypertonie, neurologische Symptome und Nierenversagen die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen.[76]

1.4.1.3 Prednisolon

Prednisolon ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Glukokortikoide, welcher besonders entzündungshemmend, immunsuppressiv und auch antiallergisch wirkt. Das Nebenwirkungsprofil ist recht umfassend und hängt von der Dosis und Dauer der Therapie ab. Grundsätzlich können die Nebenwirkungen folgenden Bereichen zugeordnet werden: kardiovaskulär, endokrin, psychiatrisch, hämatologisch, dermatologisch, gastrointestinal (speziell in Kombination mit NSAR) und speziell bei Kindern wachstumshemmend.[3] Eine Studie, in der Mäuse 6 Wochen lang mit Prednisolon behandelt wurden, zeigte, dass es zu einer signifikanten Veränderung des Darmmikrobioms und auch der fäkalen Metabolite wie Aminosäuren, Fettsäuren und organischen Säuren kam. Insgesamt konnten 10 Metabolite festgestellt werden, welche hochreguliert wurden und 11, welche hinunterreguliert wurden, was zeigt, dass Prednisolon-Therapien sowohl die Zusammensetzung des Mikrobioms als auch den Metabolismus des Darms verändert.[77]

1.4.1.4 Everolimus

Everolimus ist ein immunsuppressiver Wirkstoff, welche nach Organtransplantation sowie zur Tumorthherapie eingesetzt wird. Er gehört zur Gruppe der m-Tor-Inhibitoren. Sein Wirkmechanismus ist es die T-Zell Proliferation zu hemmen.[78]

Der Vorteil von Everolimus scheint die geringere Nephrotoxizität, im Vergleich zu Cyclosporin und Tacrolimus, zu sein. Das Nebenwirkungsspektrum beinhaltet hauptsächlich Hypercholesterin und -triglycerinämie, opportunistische Infektionen, Thrombozytopenie und Leukozytopenie.[79] Eine kleine Studie zeigte auch bei Everolimus eine Veränderung des Darmmikrobioms bei Patient*innen nach Nierentransplantation.[80]

1.4.1.5 Mycophenolat mofetil

Mycophenolat mofetil (MMF) ist ein immunsuppressives Medikament, das sowohl eine breite Anwendung nach Organ- und Knochenmarktransplantationen findet als auch bei Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes eingesetzt wird. Es wirkt, indem es die Inosin Monophosphat Dehydrogenase inhibiert, was dazu führt, dass es zu einer Reduktion der de-novo Synthese von Guanodin Nucleotiden kommt. Diese sind besonders für B- und T-Lymphozyten wichtig.[81] MMF hat zahlreiche Nebenwirkungen. Jene, die den GI-Trakt betreffen, treten häufig innerhalb der ersten 6 Monate auf. Diese beinhalten Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen sowie Diarrhoe. Weitere Nebenwirkungen sind Anämie, Thrombozytopenie, Störungen im Elektrolythaushalt sowie Infektionen aufgrund der Immunsuppression. [82]

3.1.1 Infektionen nach solider Organtransplantation (SOT)

Patient*innen nach SOT sind unter der laufenden Immuntherapie besonders anfällig für Infektionen. Diarrhoe ist unter anderem eine sehr häufige Komplikation, die bis zu 50% der Patient*innen betrifft und kann nach dem Erhalt eines Organs nicht nur zu Dehydratation und Mangelernährung, sondern auch zu Abstoßungsreaktionen und Tod führen.[82] Oft sind enterale Infektionen mit Bakterien, Viren und Parasiten ursächlich. Häufige virale Erreger sind Adeno-, Noro und Cytomegalieviren. Bakterielle Infektionen werden unter anderem von *C. difficile* ausgelöst. Einige der bisher nicht definierbaren Fälle von Enteritiden nach SOT konnten verspätet als infektiös eingeteilt werden. Grund dafür ist, dass einige neue enterovirale Pathogene klassifiziert wurden. Darunter fallen: das Astrovirus, das Bufavirus,

das Picobirnavirus, das Aichivirus Bocavirus, Cosavirus, das Torovirus und das Saffoldvirus.[73]

3.1.1 Auswirkungen von Organtransplantationen auf das Darmmikrobiom

In einer rezenten Studie konnten neue Informationen zur komplexen Auswirkung von Organtransplantationen auf die Darmphysiologie und das Darmmikrobiom gewonnen werden. Es wurde gezeigt, dass die Diversität des Darmmikrobioms abnimmt und die kommensale Darmflora von pathogenen Keimen verdrängt wird, besonders Pathogene mit Antibiotikaresistenz-Genen und hoher Virulenz. Zusätzlich wurden eine Reihe an Veränderungen des Darmmetabolismus beobachtet. Diese Veränderungen seien hauptsächlich auf die immunsuppressive Therapie zurückzuführen. Es könnte sich auch um eine funktionelle Reaktion handeln, in der sich das Mikrobiom und der Metabolismus verändern, um die immunsuppressiven Medikamente besser metabolisieren zu können.[83] Eine weiterer Faktor, welcher das Darmmikrobiom beeinflusst, stellen womöglich die Antibiotikatherapien, welche aufgrund der höheren Infektanfälligkeit der immunsupprimierten Patient*innen häufiger verschrieben werden, dar.[84] Die Dysbiose ist oftmals durch einen transienten Anstieg von Sauerstoff, welches zur Erhöhung fakultativ anaerober Bakterien führt, gekennzeichnet. Es zeigte sich, dass sich vor allem Protobakterien vermehren und so als Pathobionten fungieren. Diese agieren in einer gesunden Darmflora als Symbionten, können in einem dysregulierten Darm jedoch lokale und systemische Entzündungen auslösen. Außerdem wurde beobachtet, dass es zu einer Herabsetzung von kurzkettigen Fettsäuren, wie Butyrate, Propionate und Acetate, welche durch bakterielle Fermentation zustande kommen, kommt. Diese fungieren im gesunden Darm als Stabilisatoren der Darmbarriere, erhalten die Homöostase, modulieren Entzündungsprozesse und hemmen die Proliferation entarteter Zelllinien .[85] Die Veränderungen des Darmmikrobioms finden sich rasch nach der Transplantation und bleiben, obwohl es Hinweise auf kurze Regenerationsphasen gibt, längerfristig bestehen.[86, 87]

3.1.1 CED nach Organtransplantationen

Im Verlauf nach Lebertransplantation entwickeln einzelne Patient*innen gastrointestinale Beschwerden und CED-artige Veränderungen im Kolon. Die Inzidenz von CED nach Organtransplantationen ist deutlich höher als in der Normalbevölkerung (206 versus 20 Fälle pro 100 000 und Jahr). Es scheint, als wäre die Inzidenz bei lebertransplantierten

Patient*innen höher als bei anderen soliden Organtransplantationen, genaue Zahlen dazu müssen noch erforscht werden. Mit 70% sind Reaktivierungen/Exazerbationen von CED deutlich häufiger als de-novo CED (30%), wobei der tatsächliche Anteil der de-novo CED geringer sein dürfte, da vermutet wird, dass ein erheblicher Teil der Patient*innen bereits vor der Organtransplantation an sehr milden Formen der CED litten und daher noch nicht diagnostiziert wurden. Es wird vermutet, dass das vermehrte Auftreten besonders nach Lebertransplantation im Zusammenhang mit der PSC und der Autoimmunhepatitis steht, da diese beiden Autoimmunerkrankungen bereits Risikofaktoren für CED darstellen. CMV-Infektionen sowie der Einsatz von Tacrolimus konnten ebenso in Verbindung mit CED nach Organtransplantationen in Verbindung gebracht werden.[88, 89]

Generell kann es schwierig sein, eine CED von anderen Erkrankungen zu unterscheiden, da es eine Reihe an Erkrankungen gibt, die eine CED nachahmen können. Es konnte bei Knochenmarkstransplantierten beobachtet werden, dass hierzu vor allem die Graft-vs.-Host Erkrankung, virale und bakterielle Infektionen sowie Infektionen mit Protozoen gehören.[89] Die Mimic's der CED nach soliden Organtransplantationen müssen noch näher erforscht und beschrieben werden.

Studien zum Verlauf einer CED nach SOT haben gezeigt, dass die Patient*innen meist sehr gut auf die medikamentöse Therapie ansprechen und seltener Kolektomien benötigen.[90]

1.5 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit besteht darin, de-novo Manifestationen von CED nach soliden Organtransplantationen auszuheben und die genauen Krankheitscharakteristika zu beschreiben.

2. Methoden

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden aus dem Pool von organtransplantierten Patient*innen am Univ. Klinikum Graz retrospektiv jene herausgefiltert, welche im Verdacht standen, eine Erstmanifestation einer CED nach einer soliden Organtransplantation entwickelt zu haben. Es wurden im Krankenhausinformationssystem unserer Klinik (openMedocs), welches bundeslandweit eingesetzt wird, nach Patient*innen mit der Diagnose CED und einer soliden Organtransplantation gesucht. Folgende Suchbegriffe wurden dafür verwendet:

- Colitis ulcerosa, CU, Morbus Crohn, CED, IBD-U, Colitis indeterminata, chronisch entzündliche Darmerkrankung
- Nierentransplantation, NTX, Lebertransplantation, LTX, Herztransplantation, HTX, Lungentransplantation
- Zeitraum: 01.01.2005 bis 31.05.2020

Aus den identifizierten Patient*innen wurden Patient*innen mit schon bestehender CED vor der Transplantation ausgeschlossen.

Die Einschlusskriterien waren:

- Solide Organtransplantation
- Neuauftreten einer suszipierten CED nach Organtransplantation
- Alter über 18 Jahre

Ausschlusskriterien waren:

- Alter unter 18 Jahren
- Keine Organtransplantation
- Zu wenig Daten zur Auswertung vorhanden

Es wurden Patient*innencharakteristika, Endoskopie und Histologiebefunde, Operationsdaten, Stuhluntersuchungen, Laborwerte und medikamentöse Therapien erhoben. Bilder von Koloskopien wurden aus openMedocs extrahiert.

Die bereits vorliegenden Histologien der identifizierten Patient*innen wurden erneut durch Frau FAⁱⁿ Dr. Marion Pollheimer zweitbegutachtet, um die Diagnose zu reevaluieren und gemeinsame Features der Darmerkrankungen der verschiedenen Patient*innen zu identifizieren. Die Bilder der Histologien wurden von Frau FAⁱⁿ Dr. Marion Pollheimer zur Verfügung gestellt.

Die Patient*innendaten wurden aus openMedocs extrahiert: Die medikamentöse Therapie sowie der Verlauf der CED aus Arztbriefen (allen voran aus Arztbriefen der CED-Ambulanz), die Befunde und Bilder der Koloskopien aus den Endoskopiebefunden, die histologischen Befunde und Bilder aus den Histologiebefunden, die Informationen zum Verlauf der Operationen aus den Arztbriefen der Transplantationschirurgie, die Stuhlbefunde aus den Befunden des Hygieneinstituts und die Laborwerte aus den Laborbefunden des Blocklabors.

3. Resultate

Es wurde aus einem initialen Pool von 600 organtransplantierten Patient*innen jene herausgefiltert, welche zu einem beliebigen Zeitpunkt eine der folgenden Diagnosen aufwiesen:

- (V.a.) Colitis ulcerosa
- (V.a.) Morbus Crohn
- Kolitis
- MMF-induzierte Kolitis
- Unspezifische Kolitis
- CMV-Kolitis
- Crohn-like Colitis
- Pancolitis
- Pseudomembranöse Kolitis
- Drug-induced Kolitis
- Segmentale Kolitis
- Chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED)

Nach dieser Aussortierung blieben 63 Patient*innen übrig. Im Anschluss wurde spezifisch nach Patient*innen gefiltert, welche eine suspizierte Form der CED, also CU oder MC, aufwiesen. Hier fanden sich insgesamt 24 Patient*innen, von diesen entwickelten 10 Patient*innen eine vermeintliche CED nach Organtransplantation, bei den anderen 14 bestand schon eine CED vor Transplantation. Von diesen übrig gebliebenen 10 Patient*innen erfüllten 2 weitere, aufgrund unzureichender Datenlage, nicht die Einschlusskriterien, somit blieben 8 Patient*innen, welche die Einschlusskriterien erfüllten und weiter ausgearbeitet und nochmals mikroskopiert wurden.

Im Anschluss werden diese 8 Patient*innen einzeln detailliert beschrieben.

3.1. Patient*innen

3.1.1 Patient*in 1

Geschlecht: Männlich

Alter: 73

Transplantiertes Organ: Leber

Erkrankung: Colitis ulcerosa/initial CMV-Kolitis

Indikation zur Organtransplantation

Äthyltoxische Cirrhosis hepatis

Operativer und postoperativer Verlauf

Komplikationslos

Immunsuppressive Medikamente nach Organtransplantation

Tacrolimus

Aprednisolon

Everolimus

Cyclosporin

Mycophenolat-Mofetil

Gastrointestinale Patientengeschichte

Der Beginn der gastrointestinalen Symptome war etwa 4 Jahre nach der Lebertransplantation.

Das Hauptsymptom war eine Diarrhoe unklaren Schweregrades mit Schleimbeimengungen, ansonsten bestanden keine klinischen Auffälligkeiten.

Makroskopisches Bild aus Koloskopie

Im Rektum von der Linea dentata bis 17cm ab ano fanden sich fibrinbelegte, konfluierende Ulzera, eine Sigmastenose mit Ulzera und massiven Blutkoageln. Es wurde ein für Colitis ulcerosa untypisches endoskopisches Bild beschrieben.

Mikroskopisches Bild

Es zeigte sich eine Kolonmucosa mit gestörter Kryptenarchitektur, deren Lamina propria mittelgradig dicht lymphoplasmazellulär infiltriert ist. Eingestreut finden sich eosinophile und neutrophile Granulozyten, wobei die neutrophilen Granulozyten abschnittsweise das Kryptenepithel durchwandern. Entzündliche Infiltrate finden sich auch in der Muscularis mucosae und in der spärlich miterfassten Submukosa. Die Mukosa ist abschnittsweise exulzeriert. Daneben befindet sich reichlich von Fibrin und neutrophilen Granulozyten durchsetzter Detritus. Der histologische Befund ist vereinbar mit der klinischen Diagnose Colitis ulcerosa.

Zweitbegutachtung FAⁱⁿ Dr. Marion Pollheimer

Es zeigte sich eine kontinuierliche Entzündung mit plumpen Schleimhautulzera, Architekturstörungen und multiplen Kryptenabszessen. Beiliegend findet sich fibrinoid nekrotischer Detritus. Ausbildung von Granulationsgewebepolypen. Der Befund ist i.e.L. vereinbar mit Colitis ulcerosa, Stufenbiopsien fehlen.

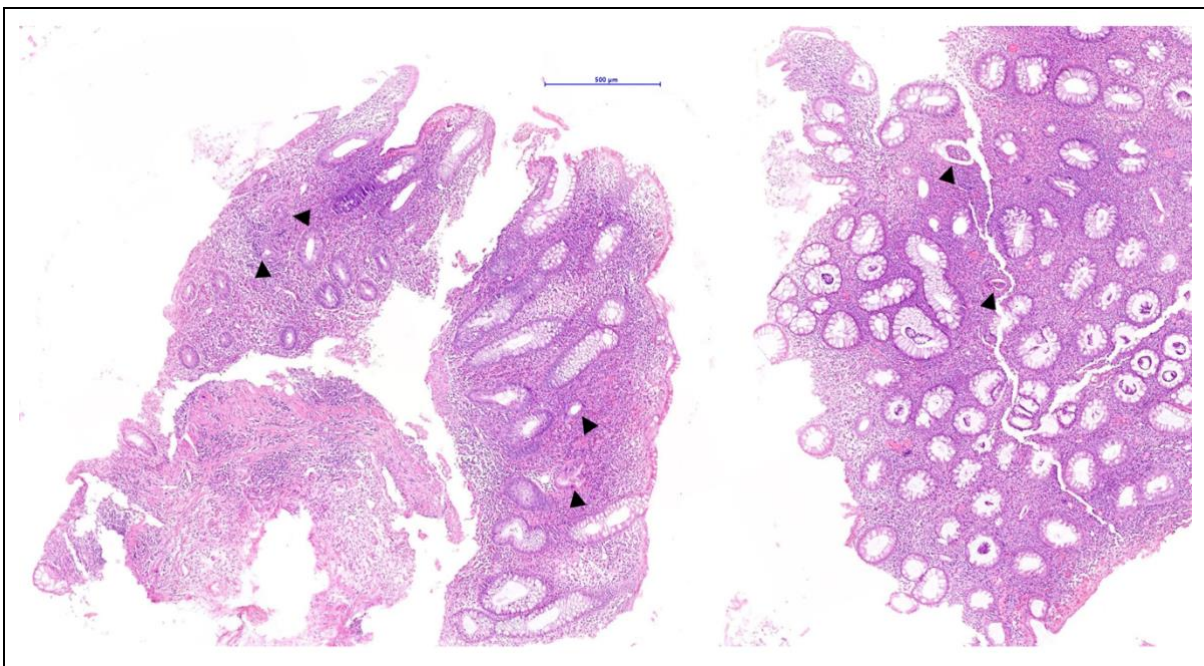


Bild 1: Histologie Patient 1

Dickdarmschleimhaut mit Kryptenarchitekturstörung. Der Zellgehalt in der Lamina propria ist diffus und kontinuierlich erhöht. Kryptenabszesse, Kryptitis-Herde (Pfeilspitzen).

[Bilder bereitgestellt von Univ. FÄ. Dr. med. univ. Marion Pollheimer]

Mikrobiologische Stuhlbefunde

Initial zeigte sich eine Kolonbiopsie positiv auf CMV. Daraufhin erhielt der Patient eine Antizytomegalie-Immunglobulin Therapie, wodurch sich die Beschwerden besserten, jedoch nicht vollständig regredient zeigten. Es ist von einer Begleit-CMV-Infektion bei Colitis ulcerosa auszugehen.

Verlauf

Nach bestätigter CU-Diagnose erhielt der Patient Mesalazin 1g/Tag rektal, worunter sich die Diarrhoen besserten. Zur weiteren Rezidivprophylaxe wurde in Folge eine orale Mesalazintherapie eingeleitet. Der Patient blieb klinisch unauffällig und auch die Stühle wurden wieder fest. 2 Jahre darauf fanden sich in der Kontrollkoloskopie aber neuerlich Blutkoagel, Ulzera und Strikturen, der Befund wurde jedoch als nicht ganz typisch für CU beschrieben. Es wurde neuerlich 5-ASA verordnet, in weiterer Folge stellte sich offenbar eine stabile Remission ein. Ca. 13 Jahre nach der Diagnosestellung CU entwickelte der Patient ein Bronchialkarzinom, sein Verlauf bricht 2019 ab, es ist von einem externen Todesfall auszugehen.

3.1.2 Patient*in 2

Geschlecht: männlich

Alter: Im Alter von 60 Jahren verstorben

Transplantiertes Organ: Leber

Erkrankung: ulzeröse Colitis unklarer Genese

Indikation zur Organtransplantation

Budd-Chiari-Syndrom

Operativer und postoperativer Verlauf

Die Operation gestaltete sich weitgehend komplikationslos. Jedoch erlitt der Patient postoperativ einen protrahierten paralytischen Ileus und musste kurz nach der Transplantation aufgrund einer rupturierten A.hepatica notoperiert werden.

Immunsuppressive Medikamente nach Organtransplantation

Aprednisolon

Everolimus

Tacrolimus

Gastrointestinale Patientengeschichte

Der Patient litt unter einem Budd-Chiari-Syndrom, welches letzten Endes zur Lebertransplantation führte. Im Rahmen der Grunderkrankung klagte der Patient häufig über Oberbauchschmerzen und Müdigkeit. Ca. 4 Monate nach der Transplantation entwickelte der Patient anhaltende Abdominalschmerzen. Das CRP war mit bis zu 100 mg/L stark erhöht. Daraufhin wurde eine Koloskopie durchgeführt.

Makroskopisches Bild aus der Koloskopie

Die Koloskopie im Rahmen der Transplantationsvorbereitung war unauffällig.

Bei der Koloskopie 5 Monate nach der Transplantation zeigte sich im Rektum eine hämorrhagische Proktitis mit Ulzerationen. Weiter proximal zeigte die Schleimhaut eingestreute fibrinbelegte Ulzerationen welche zum rechten Colon hin zunehmend waren. Im Bereich des C. ascendens kam ein großes Ulkus mit entzündlicher, subtotaler Stenosierung zur Darstellung.

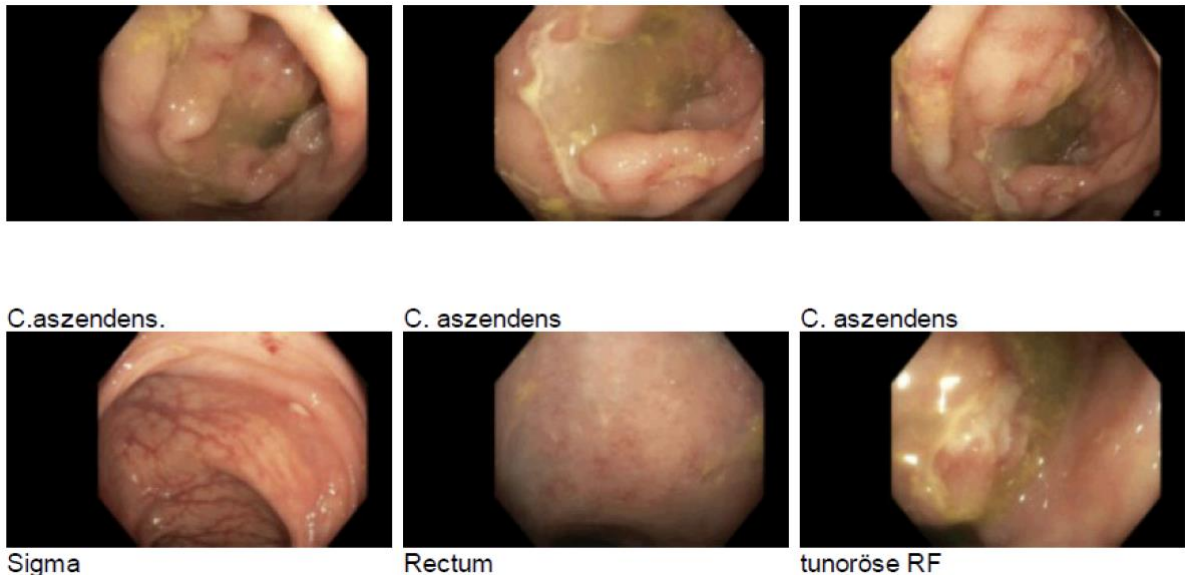


Bild 2: Koloskopie Patient 2

Mikroskopisches Bild

Es zeigte sich Dickdarmmukosa teilweise mit teilweise hyperplastischem Krypten- und Oberflächenepithel sowie Grundanteile einer Ulzeration mit granulozytär durchsetztem Fibrin und entzündlichem Granulationsgewebe, partiell von Regeneratepithel bedeckt. Im Exsudat und an der Oberfläche finden sich fadenförmige, pilzhyphenähnliche Strukturen. Die histologische Diagnose lautet: ulzeröse Colitis, assoziiert mit pilzähnlichen Strukturen. Mycobacterium-tuberculosis-Komplex-DNA und mycobakterielle DNA waren nicht nachweisbar. CMV war negativ.

Zweitbegutachtung FAⁱⁿ Dr. Marion Pollheimer

Dickdarmschleimhaut mit Architekturstörung und fokaler Ulzeration. Beurteilung: Ulzeröse Colitis, Genese unklar

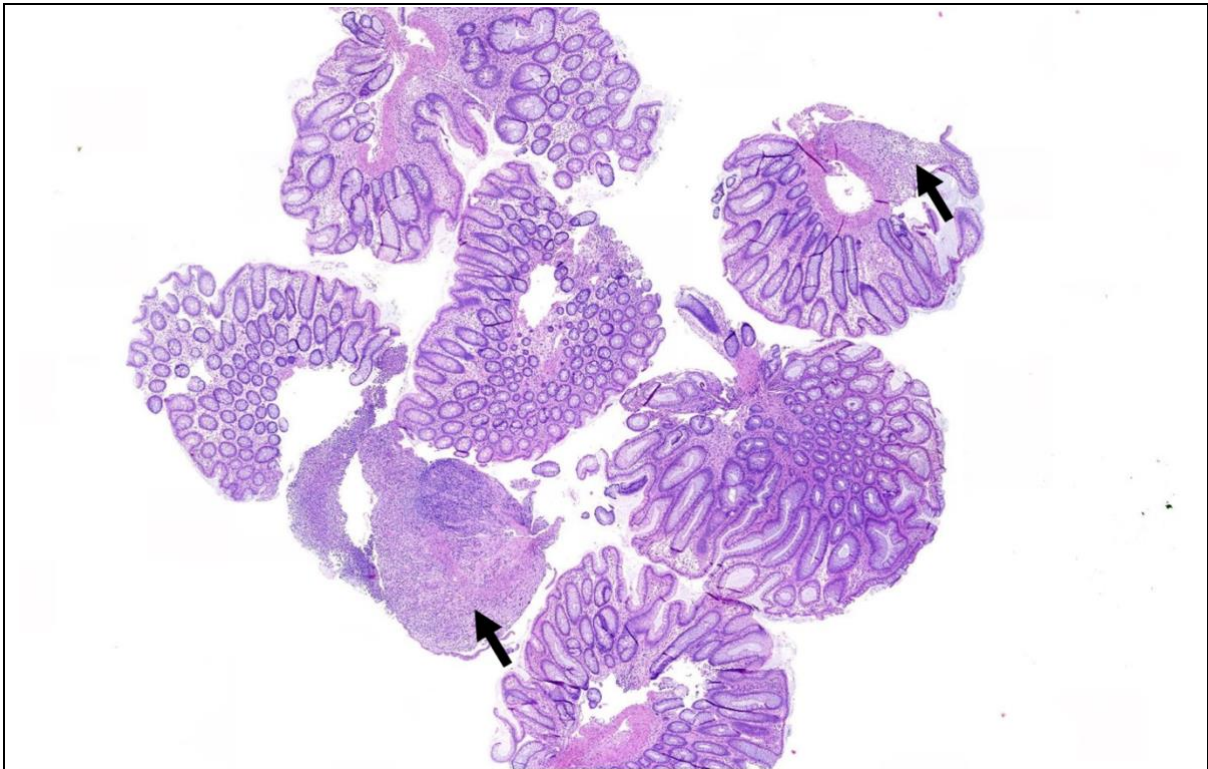


Bild 3: Histologie Patient 2

Dickdarmschleimhaut mit geringer Kryptenarchitekturstörung. Rand- und Grundanteile eines ulzerösen Schleimhautdefekts (Pfeile).

[Bilder bereitgestellt von Univ. FÄ. Dr. med. univ. Marion Pollheimer]

Mikrobiologische Stuhlbefunde

- Klebsiella-pneumoniae und Pseudomonas im analen Abstrich 2 Monate nach Lebertransplantation positiv; diese wurden antibiotisch behandelt

- Clostridioides difficile Kolitis; 4 Monate nach Lebertransplantation; wurde antibiotisch mit Metronidazol therapiert

Verlauf

Der Patient litt neben der Kolitis an mehreren anderen klinischen Problemen: Pontine Myelose mit Schluckstörung durch Tacrolimus induziert, ischämische Hepatopathie mit Leberrundherden (i.e.L. subinfizierte Nekrosen). Truncus coeliacus Stenose, mechanische Cholestase bei Stenose des Ductus choledochus. Der Patient verstarb im selben Aufenthalt im Rahmen einer Komplikation eines Eingriffs.

3.1.3 Patient*in 3

Geschlecht: männlich

Alter: 49

Transplantiertes Organ: 2xNiere

Erkrankung: Morbus Crohn

Indikation zur Organtransplantation

Niereninsuffizienz Grad V aufgrund beidseitiger Schrumpfnieren

Operativer und postoperativer Verlauf

Nach der ersten Transplantation kam es zu einer Nachblutung und in weiterer Folge zu einer Thrombose der Graftvene, welche zur Infarzierung des transplantierten Organs führte, was eine Explantation notwendig machte. Die zweite Transplantation gestaltete sich intraoperativ als auch postoperativ komplikationslos.

Immunsuppressive Medikamente nach Organtransplantation

Tacrolimus

Aprednisolon

Mycophenolat-Mofetil

Gastrointestinale Patientengeschichte

Etwa 5 Jahre nach der zweiten Transplantation kam es zum erstmaligen Auftreten von schweren Durchfällen mit zunächst spontaner Besserung, kurz darauf erfuhr der Patient

jedoch massive, teils blutige Diarrhoe mit 15-20 Stuhlgängen täglich und deutlichem Gewichtsverlust von 7-8 kg. Im Labor konnte ein geringgradig erhöhtes CRP (29mg/l) festgestellt werden. Daraufhin wurde eine Koloskopie durchgeführt.

Mikrobiologische Stuhlbefunde

Zum Zeitpunkt der ersten gastrointestinalen Symptome wurden im Stuhl Leukozyten nachgewiesen. Die Stuhlkulturen waren unauffällig.

Makroskopisches Bild aus der Koloskopie

Im Rektum zeigten sich submuköse Einblutungen, aufgehobene Gefäßzeichnung, ein fleckiges Erythem. Ab dem rektosigmoidalem Übergang fanden sich Ulzera, welche an Zahl und Größe nach oral hin zunahmen. Die Schleimhaut stellte sich granulär, eingeblutet und mit aufgehobener Gefäßzeichnung dar.

Der Maximalbefund war im C. descendens und im distalen C. transversum mit länglichen, schneckenpurartigen Ulzerationen und z.T. Pflastersteinrelief zu finden. Ab dem mittleren C.transversum war die Schleimhaut großteils wieder unauffällig, dazwischen fanden sich aber immer wieder Ulzerationen. Im Caecum stellte sich wieder eine fleckige Rötung und Ulzerationen dar, im terminalen Ileum waren einige Aphthen vorhanden.

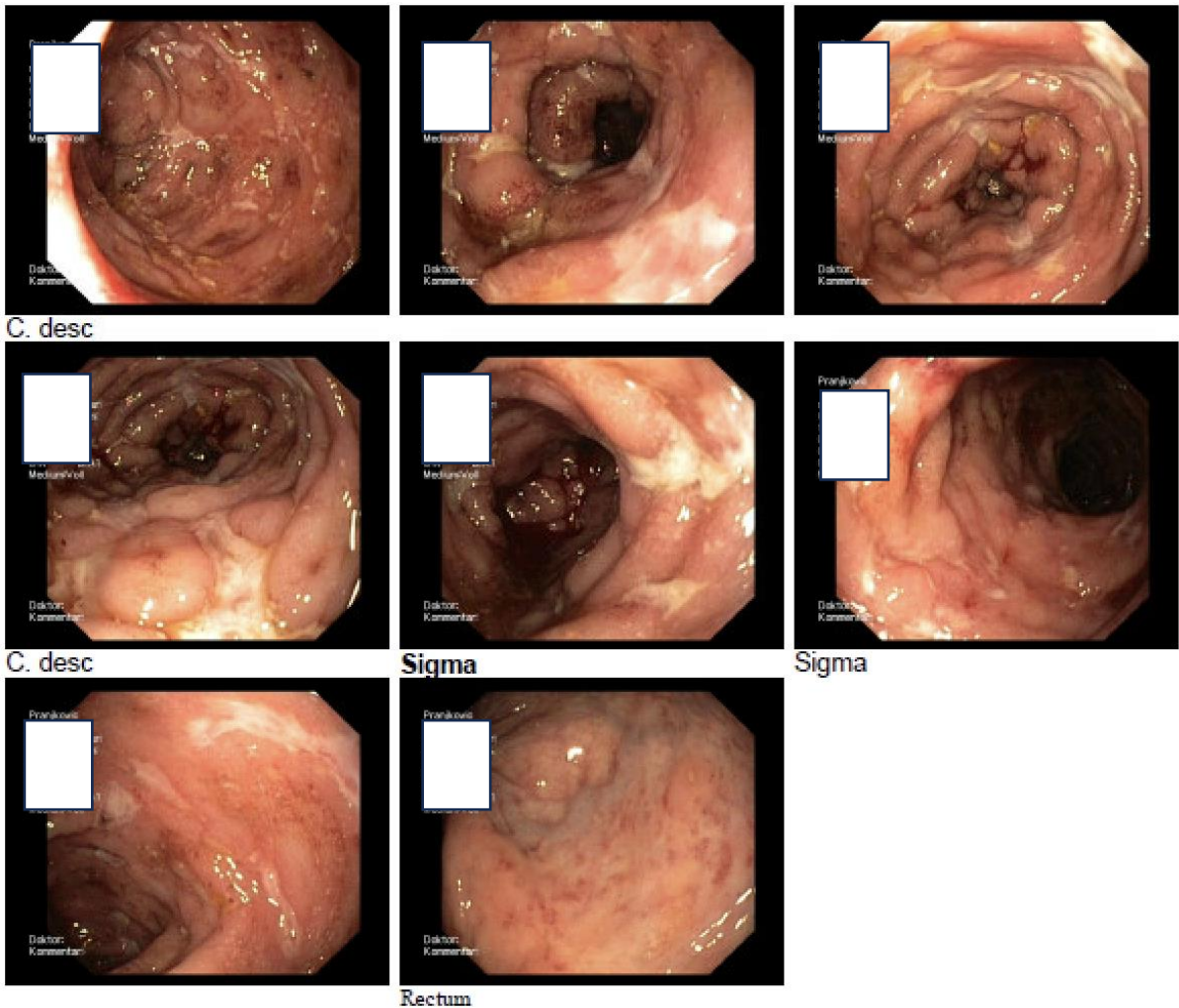


Bild 4: Koloskopie Patient 3

Mikroskopisches Bild

Es zeigte sich eine Kolonmukosa mit geringfügig gestörter Kryptenarchitektur und einem herdförmig verdichteten lymphohistiozytären Entzündungsinfiltrat in der Lamina propria. Es wurden Ulkusgrundanteile miterfasst. Zusätzlich herdförmige minimal aktive Ileitis. Die histologischen Veränderungen vereinbar mit einer chronisch-entzündlicher Darmerkrankung vom Typ des Morbus Crohn.

Zweitbegutachtung FAⁱⁿ Dr. Marion Pollheimer

Fokal akzenturierte chronische Enteritis und Kolitis. Vereinbar mit Morbus Crohn, zusätzlich medikamentös-toxische Schleimhautschädigungsmuster erkennbar.

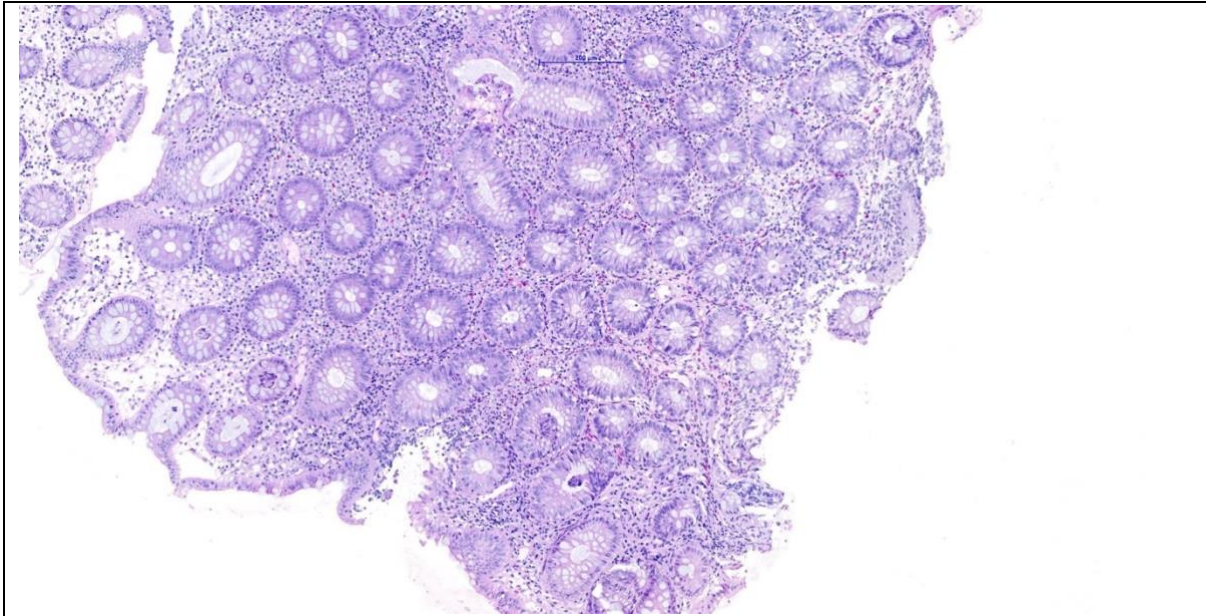


Bild 5: Histologie Patient 3

Dickdarmschleimhaut mit Kryptenarchitekturstörung. Der Zellgehalt in der Lamina propria ist diffus und kontinuierlich erhöht. Erosiver Schleimhautdefekt, Regeneratepithel. Kryptenabszess.

[Bilder bereitgestellt von Univ. FÄ. Dr. med. univ. Marion Pollheimer]

Verlauf

Das Absetzen von Mycophenolat-Mofetil brachte keine Besserung der Durchfälle, erst nach Einleitung von Apremnisolon kam es vorerst zu einem Rückgang der Diarrhoe. Im Anschluss wurde eine Therapie mit Azathioprin begonnen. Unter Azathioprin stellte sich keine Remission ein, weshalb eine anti-TNF Therapie mit Infliximab begonnen wurde. Im weiteren Verlauf besserte sich das klinische Zustandsbild des Patienten jedoch wurden in Kontrollkoloskopien weiterhin entzündliche Derivate, v.a. im Bereich des rechten Kolons sowie der Ileozökalklappe, nachgewiesen. Schließlich entwickelte der Patient psoriasisforme Veränderungen, welche in erster Linie mit der Infliximab Therapie in Zusammenhang gebracht wurde. Es erfolgte eine Therapieumstellung auf Ustekinumab welches bald darauf auf eine 4-wöchentliche Applikation intensiviert wurde. Die Erkrankung war mit dieser Therapie bis zum letzten rezent verfügbaren Follow-up (11 Jahre nach Diagnosestellung) kontrolliert.

3.1.4 Patient*in 4

Geschlecht: männlich

Alter: 71

Transplantiertes Organ: Leber

Erkrankung: initial V.a. MMF-induzierte Colitis, Colitis indeterminata

Indikation zur Organtransplantation

Cirrhosis hepatis mit hepatozellulärem Karzinom

Operativer und postoperativer Verlauf

Die Lebertransplantation sowie das postoperative Heilungsverfahren verliefen komplikationslos.

Immunsuppressive Medikamente nach Organtransplantation

Aprednisolon

Everolimus

Mycophenolat-Mofetil

Gastrointestinale Patientengeschichte

Etwa 9 Monate nach der Transplantation klagte der Patient über Diarrhoe mit gelegentlichen Blutauflagerungen, Erbrechen und Singultus (CRP bei 145 mg/l).

Makroskopisches Bild aus Koloskopie

Einige Monate nach der Transplantation wurde eine Koloskopie zur Kontrolle nach Lebertransplantation durchgeführt, welche unauffällig war. Als sich die ersten gastrointestinalen Symptome entwickelten, ergab die erste Koloskopie folgenden Befund:

Im Sigmabereich segmentale Entzündung mit landkartartigen fibrinbelegte Ulzerationen sowie Pseudoregenerationspolypen.

Das zweite entzündliche Areale im Colon descendens knapp vor der linken Flexur war makroskopisch gleich wie im Sigmabereich.

Auch das Coecum stellte sich wieder entzündlich verändert mit Schleimhaut-Ulzerationen dar.

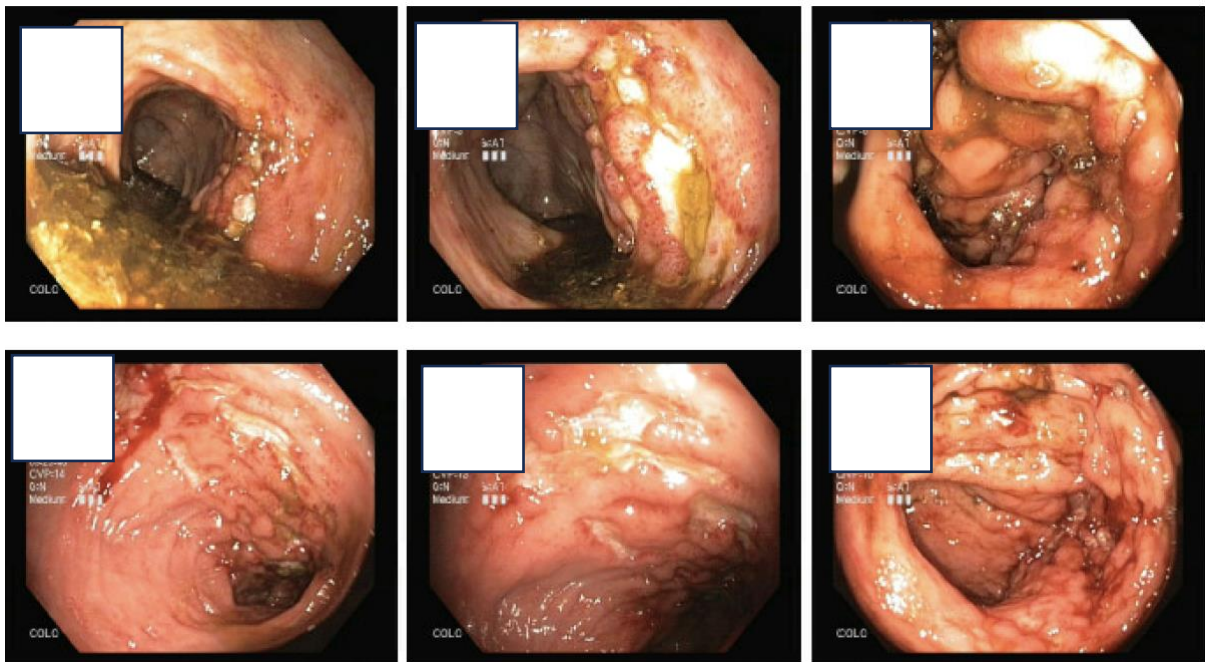


Bild 6: Koloskopie Patient 4

Mikroskopisches Bild

Es zeigte sich Dickdarmschleimhaut mit minimaler Kryptenarchitekturstörung, geringgradig aktiver Entzündung sowie vereinzelt Kryptenabszessen und Apoptosen im Bereich der Kryptenbasen.

Das morphologische Bild spricht für einen Mycophenolat-Effekt.

Im weiteren Verlauf erlitt der Patient einen Ileus und eine Darmperforation woraufhin eine Hemicolectomie und Ileostomaanlage durchgeführt werden musste. Das Präperat wurde histologisch aufgearbeitet.

Zweitbegutachtung FAⁱⁿ Dr. Marion Pollheimer

Dickdarmteilresektat mit Schleimhautulzera, Perforation und fibrinös-eitrige Peritonitis. Im Hintergrund befindet sich eine Architekturstörung und eine basale Plasmazellvermehrung. Geringe medikamentös-toxische Schleimhautschädigung. Beurteilung: Ulzera i.e.L Sepsis-assoziiert; im Hintergrund besteht eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung: Colitis indeterminata

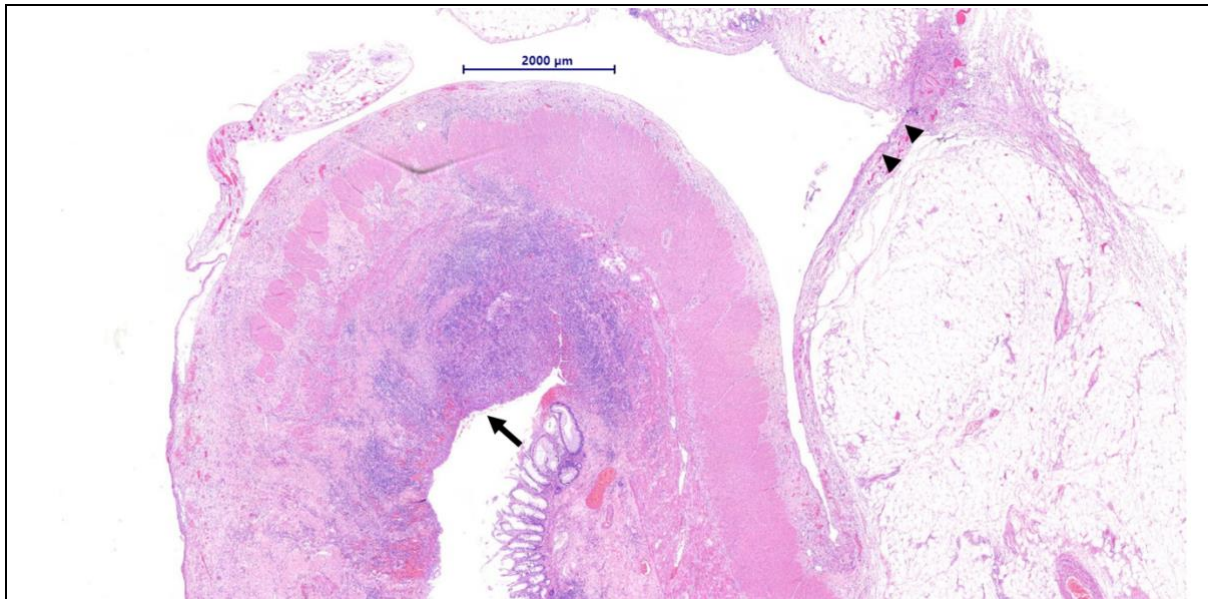


Bild 7: Histologie Patient 4

Dickdarmwandanteil mit einem ulzerösen Schleimhautdefekt (Pfeil). Hier Granulationsgewebe, gemischtzellige Entzündungsinfiltrate. An der Oberfläche des Ulcus Fibrin und Ansammlungen neutrophiler Granulozyten. Im Randbereich Dickdarmschleimhaut mit Architekturstörung.

Pfeilspitzen: Serosa/Subserosa mit Fibrose und Auflagerung neutrophiler Granulozyten.

[Bilder bereitgestellt von Univ. FÄ. Dr. med. univ. Marion Pollheimer]

Mikrobiologische Stuhlbefunde

Unauffällig

Verlauf

Nach der Operation und dem Absetzen von MMF besserte sich der klinische Zustand des Patienten. Das Ileostoma konnte rückoperiert werden. Eine Koloskopie 2 Jahre nach der Diagnosestellung war unauffällig. Eine biologische Therapie wurde nicht eingeleitet. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient eine Anastomosenstenose des Gallengangs welche mittels mehrmaliger ERCPs therapiert wurde und schließlich ein Harnblasenkarzinom, welches zum Ableben des Patienten führte.

3.1.5 Patient*in 5

Geschlecht: männlich

Alter: 55

Transplantiertes Organ: Niere

Erkrankung: Mycophenolat-induzierte Kolitis DD Morbus Crohn

Indikation zur Organtransplantation

Mesangioproliferative Glomerulonephritis mit nephritisch/nephrotischen Syndrom.

Operativer und postoperativer Verlauf

Über die Operation sowie den postoperativen Verlauf kann aufgrund fehlender Daten nicht berichtet werden da die Transplantation extern stattgefunden hat.

Immunsuppressive Medikamente nach Organtransplantation

Mycophenolat-Mofetil

Azathioprin (nach Umstellung von MMF)

Aprednisolon

Tacrolimus

Gastrointestinale Patientengeschichte

Der Patient präsentierte sich 6 Jahre nach Organtransplantation mit abdominellen Schmerzen und Diarrhoen >10/Tag. Nach Umstellung der Medikation von Mycophenolat-Mofetil auf Azathioprin haben sich die Durchfälle innerhalb von einer Woche gebessert. Kurz darauf hatte der Patient nur 2-3x Stühle am Tag und diese waren größtenteils geformt.

Im weiteren Verlauf erfuhr der Patient jedoch immer wieder ausgeprägte Durchfallepisoden mit Blutbeimengungen und krampfartige Bauchschmerzen.

Weiters berichtete der Patient über intermittierende Gelenkschmerzen im Bereich der rechten Hüfte, der Sprunggelenke sowie der Fingergelenke. Diese Gelenksbeschwerden sind erstmalig mit Auftreten der Durchfälle vom Patienten bemerkt worden.

Makroskopisches Bild aus der Koloskopie

In der initialen Koloskopie zeigte sich vom rektosigmoidalen Übergang beginnend fleckige Rötungen und flache Ulzera im Kolon. Diese Veränderungen erstrecken sich bis ins Colon ascendens. Am stärksten von diesen Veränderungen war das Colon sigmoideum betroffen. Makroskopisch entsprachen diese Veränderungen zu Beginn am ehesten einer unspezifischen Kolitis; DD: Colitis ulcerosa.

Es gab in den darauffolgenden Jahren mehrere Koloskopien, diese zeigten im Wechsel blande Befunde und dann wieder ulzeröse Veränderungen. Es wurden weitere Koloskopien

in einem auswärtigem Krankenhaus durchgeführt, dort wurden endoskopisch Morbus Crohn typische Veränderungen mit aphthoiden Läsionen, Ulzera und einem Pflasterstein Relief befundet.

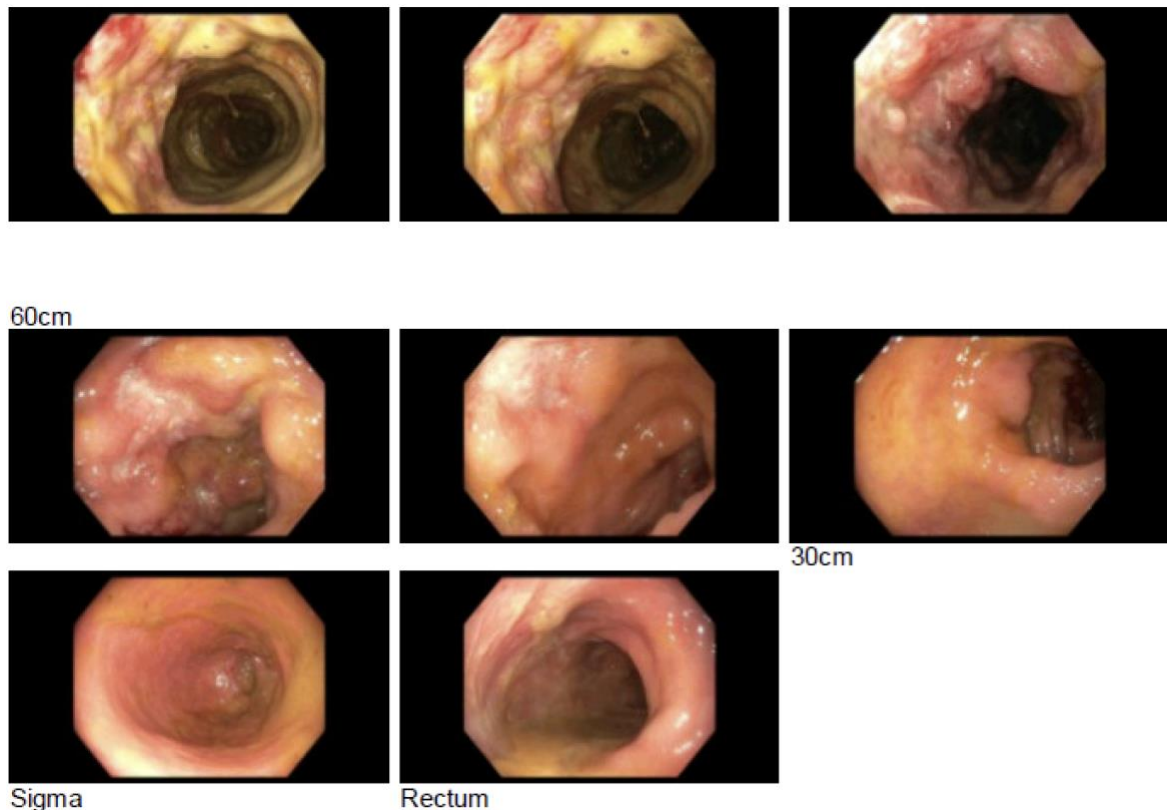


Bild 8: Koloskopie Patient 5

Mikroskopisches Bild

Die Histologie des ersten Endoskopiebefundes ergab: In den meisten Biopsiefraktionen zeigen sich Schleimhautexulzerationen, Kryptenarchitekturstörungen, gering- bis mittelgradig aktive Entzündung, sowie teils dilatierte Krypten mit Kryptenabszessen durch neutrophile und eosinophile Granulozyten. Apoptosen waren nur sehr vereinzelt erkennbar. Im morphologischen Spektrum kommt differenzialdiagnostisch ein Mycophenolat-Effekt in Betracht.

Zweiter histologischer Befund des Colons:

Die Vorbiopsien wurden reevaluiert. Man sieht das Bild einer rechtsseitig betonten chronischen Kolitis mit tiefgreifenden Ulzera. Dieses Bild ist im Wesentlichen unverändert nachweisbar. Basierend auf der Histologie ergab sich in Zusammenschau mit der Klinik die Diagnose einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung vom Typ des Morbus Crohn.

Zweitbegutachtung FAⁱⁿ Dr. Marion Pollheimer

Fokal akzentuierte Kolitis mit granulozytärer Kryptendestruktion, Schleimhauteosinophilie und Architekturstörung. Bild passend zu Mycophenolat-Kolitis.

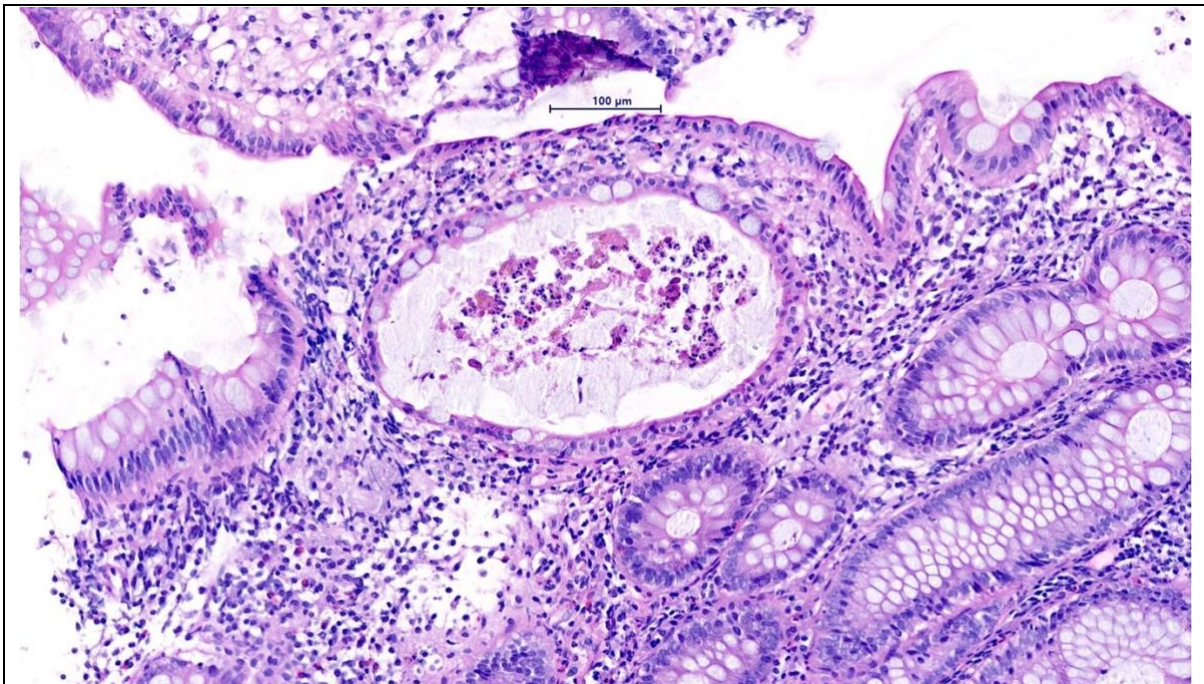


Bild 9: Histologie Patient 5

Detailaufnahme: Granulozytäre Kryptendestruktion mit einem Kryptenabszess. Im Lumen apoptotische Zelltrümmer, eosinophile und neutrophile Granulozyten. Das Kryptenepithel zytopathisch geschädigt (verminderte Epithelhöhe, Eosinophilie).

[Bilder bereitgestellt von Univ. FÄ. Dr. med. univ. Marion Pollheimer]

Mikrobiologische Stuhlbefunde

Unauffällig

Verlauf

Das endoskopische/histologische Bild war nicht genau einzuordnen. Das gastrointestinale als auch extraintestinale Beschwerdebild zeigte sich unter anti-TNF Therapie mit Infliximab zunächst regredient. Nach etwa 2 Jahren klagte der Patient über starke, plötzlich auftretende Schmerzen und Schwellungen in unterschiedlichsten großen und kleinen Gelenken, welche mit Aprednisolon therapiert wurden. Außerdem zeigten sich Augenentzündungen sowie Krustenbildungen im Bereich der Nasenschleimhäute und vermehrt psoriasisartige Veränderungen an der oberen/unteren Extremität sowie im Stammbereich welche sich nach Therapieumstellung auf Ustekinumab völlig zurückbildeten. Unter der Therapie mit

Ustekinumab konnte allerdings keine Kontrolle der entzündlichen Darmerkrankung erreicht werden, woraufhin eine neuerliche Umstellung auf Vedolizumab erfolgt. Unter dieser Therapie entwickelte der Patient trotz klinischer Remission einen entzündlichen Konglomerattumor, welcher zu einer rezenten Hemikolektomie rechts und einer Ileostomaanlage führte.

3.1.6 Patient*in 6

Geschlecht: männlich

Alter: 57

Transplantiertes Organ: Herz

Erkrankung: Mycophenolat-induzierte Kolitis

Indikation zur Organtransplantation

Ischämische Kardiomyopathie

Operativer und postoperativer Verlauf

Die Operation verlief komplikationslos, ebenso der unmittelbar postoperative Verlauf. Drei Wochen nach der Operation kam es zu einer Abstoßungsreaktion Grad II welche sich unter Urbason-Therapie regredient zeigte.

Immunsuppressive Medikamente nach Organtransplantation

Everolimus

Aprednisolon

Mycophenolat Mofetil

Gastrointestinale Patientengeschichte

Der Patient präsentierte sich 3 Jahre nach Herztransplantation mit Bauchkrämpfen und bis zu 10 wässrigen Stühlen/Tag. Die Symptomatik besserte sich unter Mesalazintherapie und begann sofort wieder nach Absetzen.

Makroskopisches Bild aus der Koloskopie

Die Rektumschleimhaut zeigte sich weitgehend normal. Am rektosigmoidalen Übergang fanden sich erste Ulzera, weiters im gesamten Colon massive teils großflächige und tiefe Schleimhaut-Ulzerationen mit Schleim und Fibrin, die Umgebung imponierte gerötet und

geschwollen, die Haustrierung war rarefiziert, im Sigma fand sich eine passierbare entzündliche Engstelle, vereinzelt kamen auch unauffällige Schleimhaut-Areale zur Darstellung.

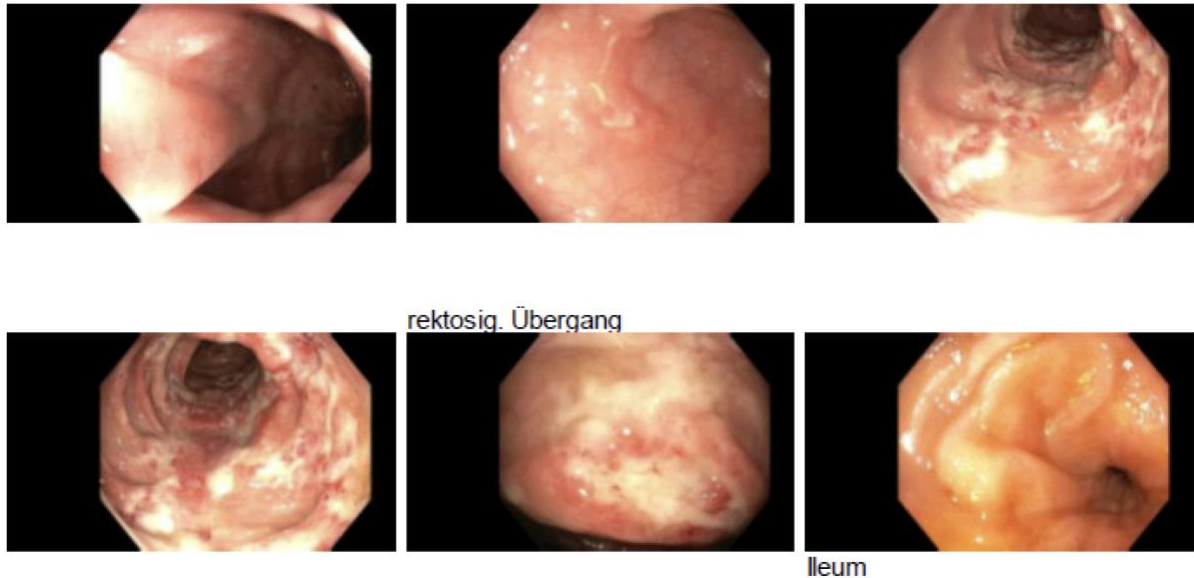


Bild 10: Koloskopie Patient 6

Mikroskopisches Bild

Es zeigte sich eine fokal akzentuierte Enteritis (Ileitis) mit lymphofollikulärer Hyperplasie mit Kryptendestruktion bzw. fokaler Kryptenatrophie.

Morphologisch ergeben sich keine Hinweise für das Bestehen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung. Das histologische Bild entspricht am ehesten einer infektiösen Kolitis.

Zweitbegutachtung FAⁱⁿ Dr. Marion Pollheimer:

Fokal akzentuierte Kolitis mit granulozytärer Kryptendestruktion, Schleimhauteosinophilie und Architekturstörung. Beurteilung: Mycophenolat-Kolitis.

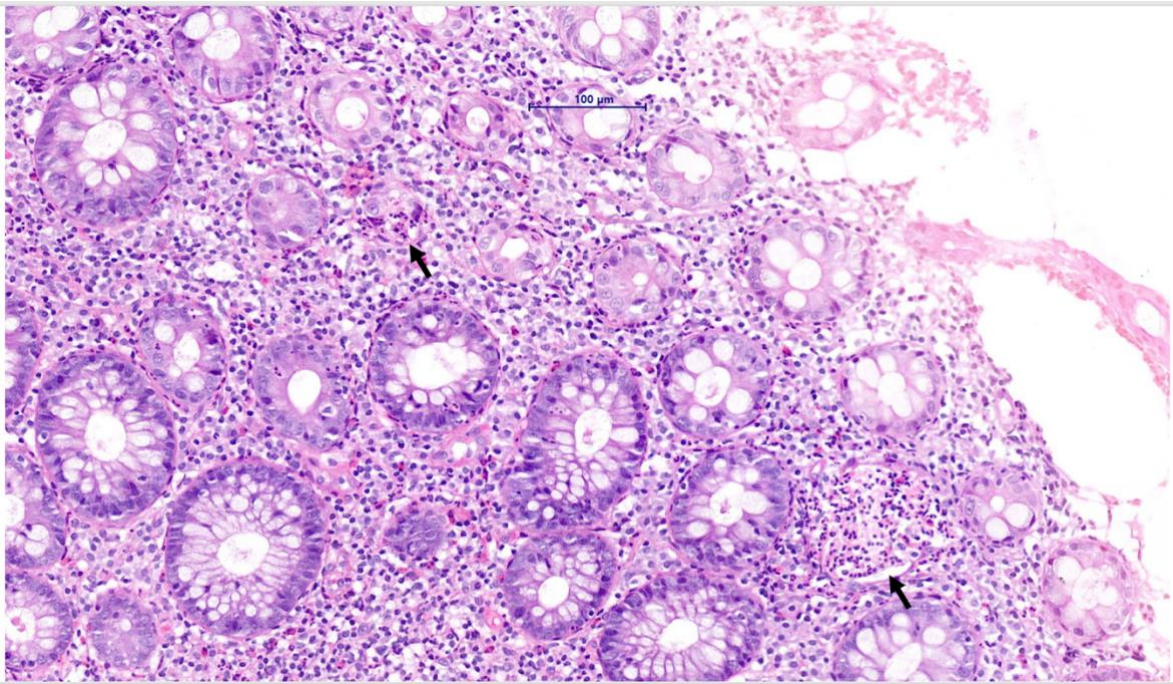


Bild 11: Histologie Patient 6

Dickdarmschleimhaut mit gewahrter Kryptenarchitektur. Granulozytäre Kryptendestruktion mit einem Kryptenabszess (Pfeile). Im Lumen neutrophile Granulozyten.

[Bilder bereitgestellt von Univ. FÄ. Dr. med. univ. Marion Pollheimer]

Mikrobiologische Stuhlbefunde

unauffällig

Verlauf

Die Histologiebefunde sprachen gegen das Vorliegen einer CED, weswegen Mesalazin wieder abgesetzt wurde. MMF wurde abgesetzt und durch Everolimus ersetzt. Der Patient präsentierte sich jedoch über Jahre hinweg mit abdominellen Beschwerden. Die daraus folgenden Koloskopien waren im Wechsel bland, dann wieder mit V.a. Kolitis. Im Verlauf sistierten die Beschwerden ohne spezifische Therapie, die letzten beiden Koloskopien zeigten sich bland.

3.1.7 Patient*in 7

Geschlecht: männlich

Alter: 70

Transplantiertes Organ: Leber

Erkrankung: Morbus Crohn DD medikamentös-induzierte Kolitis

Indikation zur Organtransplantation

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel und nutritiv-toxische Zirrhosis hepatis

Operativer und postoperativer Verlauf

Die Operation wurde komplikationslos durchgeführt. Postoperativ mussten wegen eines Ileus und galliger Peritonitis eine Reanastomosierung des Gallengangs und eine Lavage durchgeführt werden. Weitere Lavagen waren vonnöten, bis die Bauchdecke endgültig ca. 3 Wochen später verschlossen werden konnte. 1 ½ Jahre später kam es zu einer Abstoßungsreaktion, welche mit Urbason behandelt wurde.

Immunsuppressive Medikamente nach Organtransplantation

Tacrolimus

Mycophenolat Mofetil

Aprednisolon

Gastrointestinale Patientengeschichte

Der Patient präsentierte sich 16 Jahre nach Transplantation initial auf der Abteilung für Dermatologie aufgrund des Auftretens eines Pyoderma gangraenosums. Daraufhin berichtete er über starken Gewichtsverlust (24 kg in 9 Monaten) sowie Diarrhoe mit Blutbeimengungen. Zusätzlich bestand ein perianal disease.

Mikrobiologische Stuhlbefunde

Clostridiodes difficile positiv initial behandelt mit Vancomycin. Rezidiv behandelt mit Fidoxamycin.

Makroskopisches Bild aus der Koloskopie

Die ersten 25cm ab ano waren weitgehend unauffällig, nur minimale Rötungen und vereinzelt winzige punktförmige Erosionen; ab 30cm ab ano ausgeprägter Befund mit schnecken-spurtartigen, recht oberflächlichen Erosionen, einzelne kleine und auch tiefe Ulzerationen; ab 40cm ab ano wiederum deutlich milderer Befund mit nur einzelnen oberflächlichen Erosionen; Schleimhaut durchgehend sehr vulnerabel und erythematös; sofortige Kontaktblutungen im Caecum; Ileum circa 20cm intubiert, völlig unauffällige Schleimhaut. Perianal disease mit Setondrainagen.

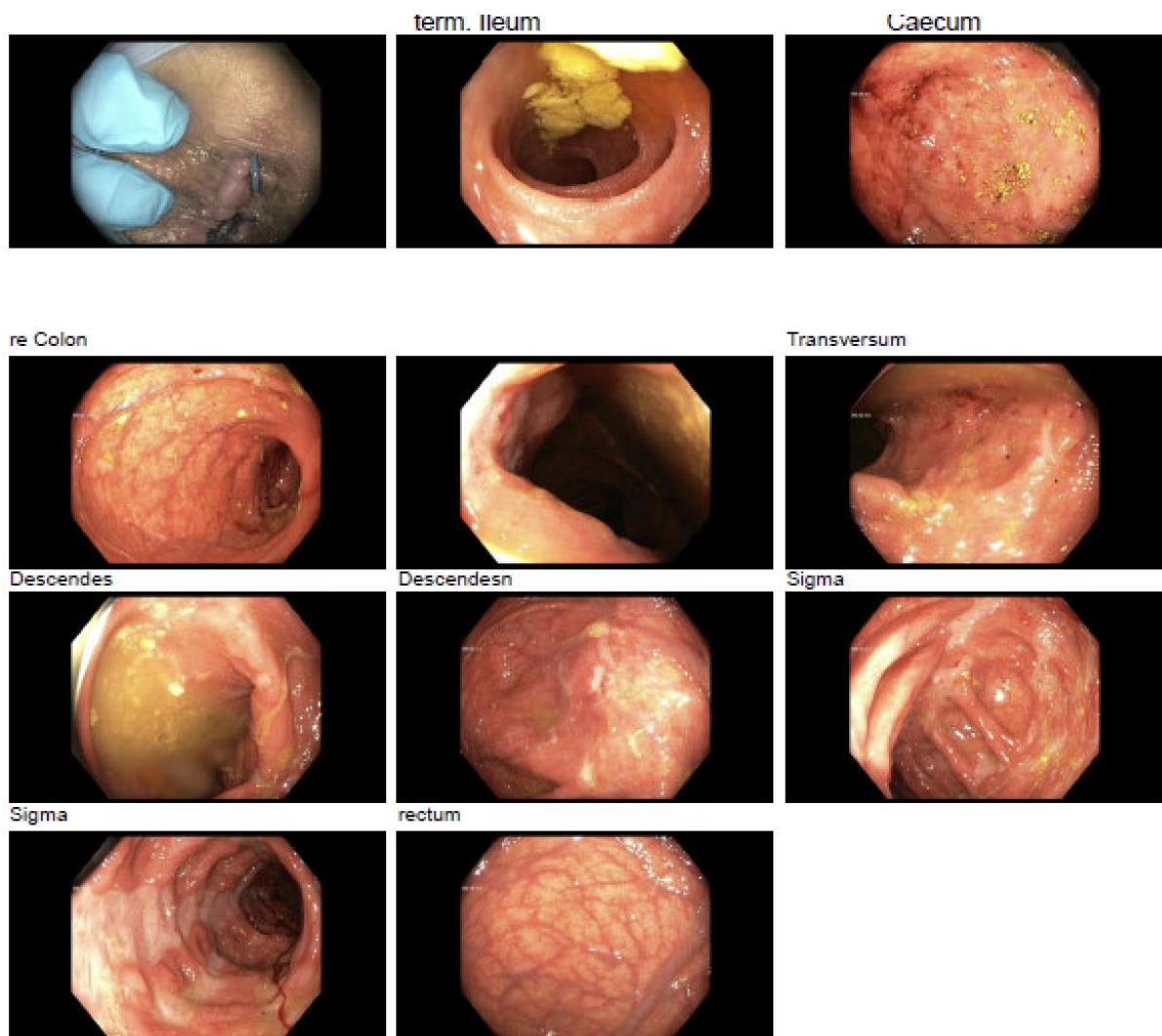


Bild 12: Koloskopie Patient 7

Mikroskopisches Bild

Initialer Histologiebefund:

Es zeigt sich herdförmig akzentuiert eine Kryptenarchitekturstörung, hier die Krypten zum Teil bauchig ausladend, immer wieder kommt es auch zu einzelne Apoptosen (GvHD-

ähnlich). Die Lamina propria im Bereich der Kryptenarchitekturstörung oftmals verdichtet, hier ein lymphohistiozytäres Entzündungsinfiltrat, wobei immer wieder auch eosinophile Granulozyten untermischt sind, teilweise liegen eosinophile Granula frei in der Lamina propria. An einer einzelnen Stelle dann Durchwanderung einzelner Krypten mit wenigen neutrophilen Granulozyten. Insgesamt aber das Entzündungsinfiltrat in der Lamina propria eher schütter ausgeprägt. In der letzten Fraktion die Schleimhaut polypoid strukturiert. CMV immunhistochemisch nicht nachzuweisen.

Die histologischen Veränderungen sprechen in erster Linie für eine Medikamenten-assoziierte Genese (Tacrolimus). Die Veränderungen seien für einen Morbus Crohn nicht typisch.

Zweiter histologischer Befund aus einer nachfolgenden Koloskopie:

Fokal akzentuierte Kolitis mit geringgradiger Architekturstörung (Colon ascendens). Diskontinuierliche Kolitis mit Grund- und Randanteilen eines Ulkus bei insgesamt nur geringgradiger Kryptenarchitekturstörung (C. transversum + C. descendens + C. ascendens + Rektum). Die Morphologie ist vereinbar mit einem Morbus Crohn (klinische Verdachtsdiagnose), wenn auch nicht definitiv zu beweisen.

Zweitbegutachtung FAⁱⁿ Dr. Marion Pollheimer

Das vorliegende Bild vereinbar mit einem Morbus Crohn.

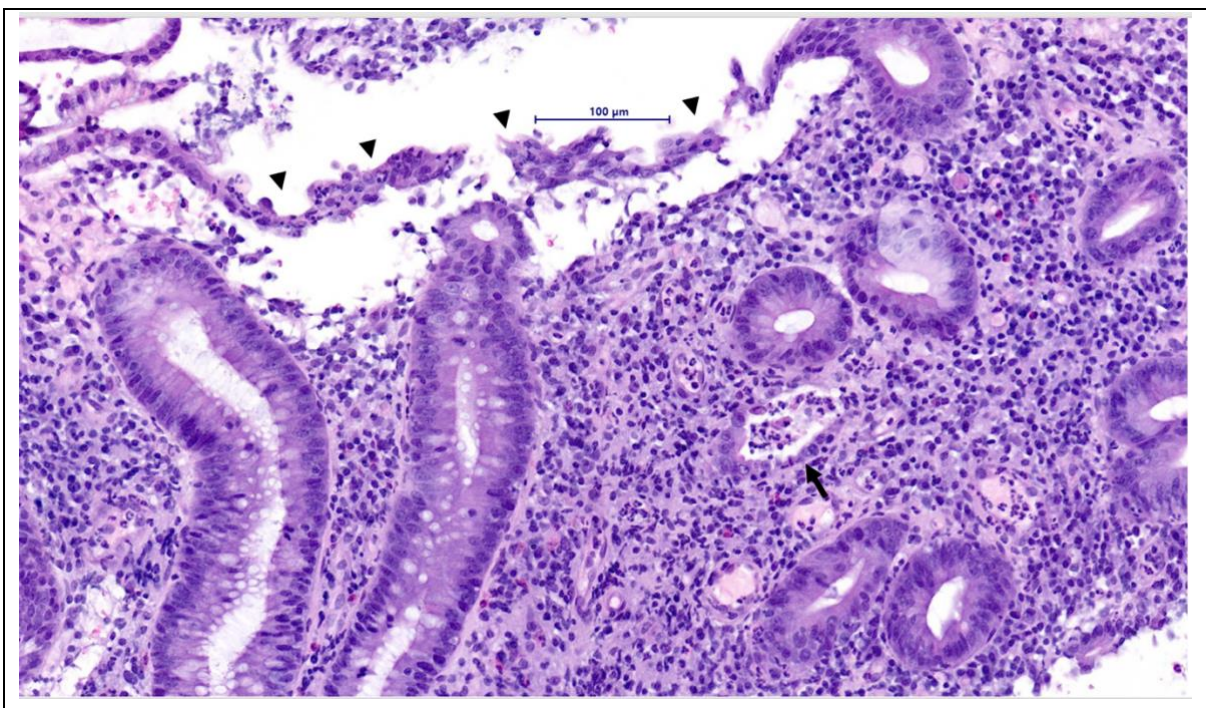


Bild 13: Histologie Patient 7

Detailaufnahme: Dickdarmschleimhaut mit gestörter Kryptenarchitektur. Der Zellgehalt in der Lamina propria erhöht (vermehrt Plasmazellen, Lymphozyten und neutrophile Granulozyten). Granulozytäre Kryptendestruktion mit einem Kryptenabszess (Pfeil). Randanteile eines erosiven/aphthösen Schleimhautdefekts mit Regeneratepithel an der Oberfläche (Pfeilspitzen).

[Bilder bereitgestellt von Univ. FÄ. Dr. med. univ. Marion Pollheimer]

Verlauf

Wegen passender Klinik, gut vereinbarem makroskopischen Bild in der Koloskopie, der PAD, der Hautbeteiligung und der Laborbefunde wurde die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung vom Typ eines Morbus Crohn gestellt. Es wurde eine Therapie mit dem TNF-Antikörper Infliximab eingeleitet. Es wurde allerdings keine Remission mit dieser Therapie erreicht, auch das Pyoderma gangränosum verbesserte sich nicht. Außerdem entwickelte der Patient Arthralgien im Bereich der Knöchel bds. sowie der Knie bds. welche mit Aprednisolon erfolgreich therapiert wurden. Es wurde auf Ustekinumab umgestellt, woraufhin sich das Beschwerdebild des Patienten stark verbesserte und das Pyoderma gangränosum abheilte. Die Stuhlfrequenz pendelte sich bei 3-5 Stuhlgängen/Tag ein, bei normaler Konsistenz und Farbe. Der Patient befindet sich aktuell unter der Ustekinumabtherapie in Remission. Rezent ist bei dem Patienten ein malignes Melanom im Stadium I aufgetreten.

3.1.8 Patient*in 8

Geschlecht: männlich

Alter: 66

Transplantiertes Organ: Leber

Erkrankung: Morbus Crohn

Indikation zur Organtransplantation

Zirrhosis hepatis bei chronischer Hepatitis C Infektion

Operativer und postoperativer Verlauf

Der Patient musste aufgrund starker Nachblutungen nochmals operiert werden. Nachdem die zweite Operation gut verlief und er aufgrund des Blutverlustes Erythrozytenkonzentrate bekam, erholte er sich ohne weitere Komplikationen.

Immunsuppressive Medikamente nach Organtransplantation

Tacrolimus

Mycophenolat Mofetil

Aprednisolon

Everolimus

Gastrointestinale Patientengeschichte

Ca. 1 Monat nach der Transplantation wurde der Patient erstmals aufgrund von Abdominalschmerzen in der Klinik vorstellig. Im CT zeigten sich Zeichen einer Dünndarmobstruktion sowie eine inzipienten Peritonitis welche sich als Subileus herausstellten. Der Patient konnte mit konservativen stuhlregulierenden Maßnahmen erfolgreich therapiert werden. 10 Monate später musste der Patient aufgrund eines mechanischen Ileus operiert werden und erhielt eine Dünndarmteilresektion. 5 Monate nach erfolgreicher Operation präsentierte sich der Patient mit rezidivierenden unblutigen Diarrhoen, etwa 5–6-mal pro Tag.

Makroskopisches Bild aus Koloskopie

Ulzeröse Ileitis über eine Länge von 5 cm.

Bei späteren Koloskopien wurde zusätzlich noch folgende Befunde erhoben:
Abschnittsweise semizirkumferenziell grob verquollene Schleimhaut im Colon.

Appendix

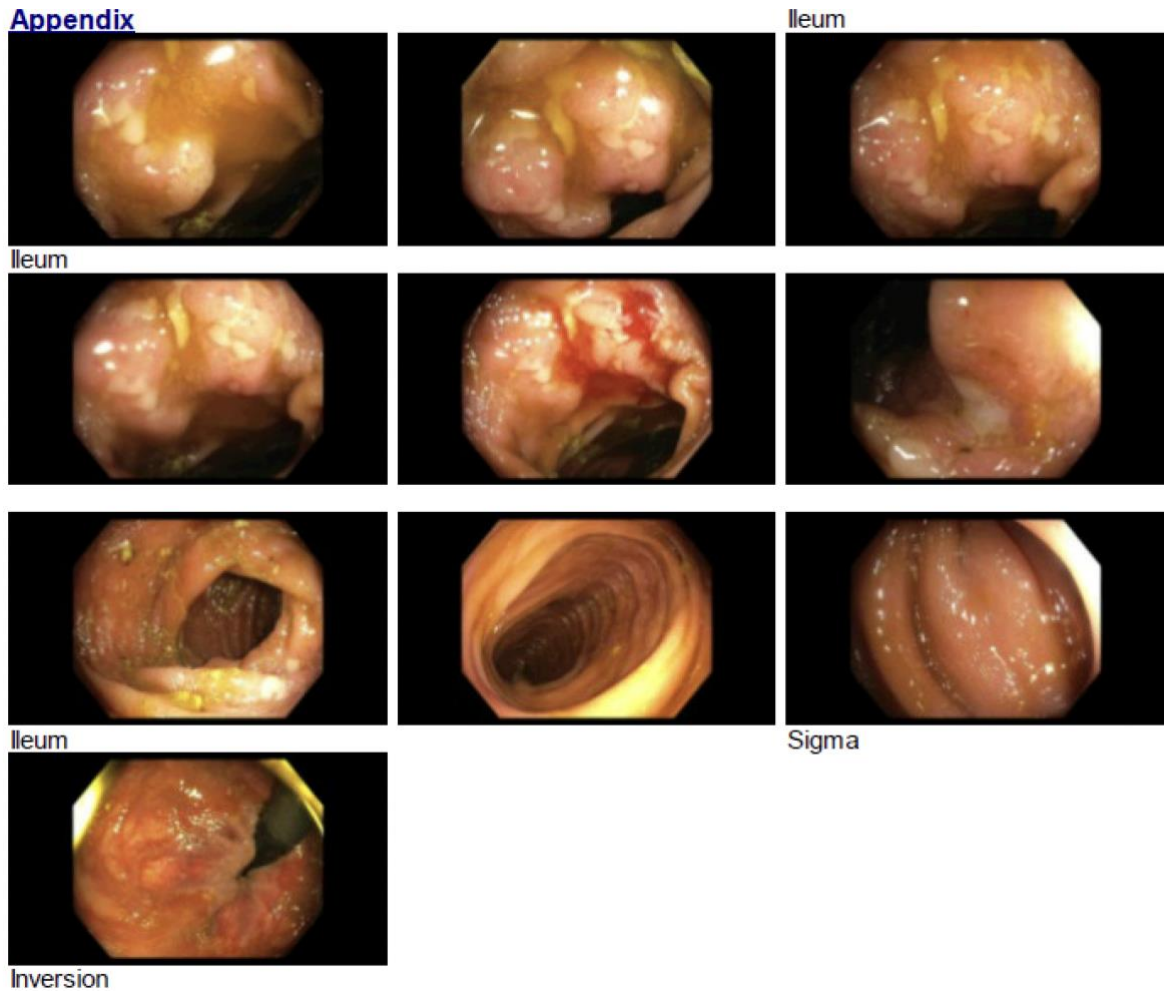


Bild 14: Koloskopie Patient 8

Mikroskopisches Bild

Im histologischen Bild sieht man Dünndarmschleimhaut, diese ist oberflächlich ulzeriert, Granulationsgewebe und entzündliches Exsudat. Weiters findet sich eine Pylorusdrüsenmetaplasie.

Die histologischen Veränderungen entsprechen denen eines Morbus Crohn.

Zweitbegutachtung FAⁱⁿ Dr. Marion Pollheimer

Pylorusdrüsen-Metaplasie im Ileum; fokal akzentuierte Kolitis. Diagnose: Morbus Crohn

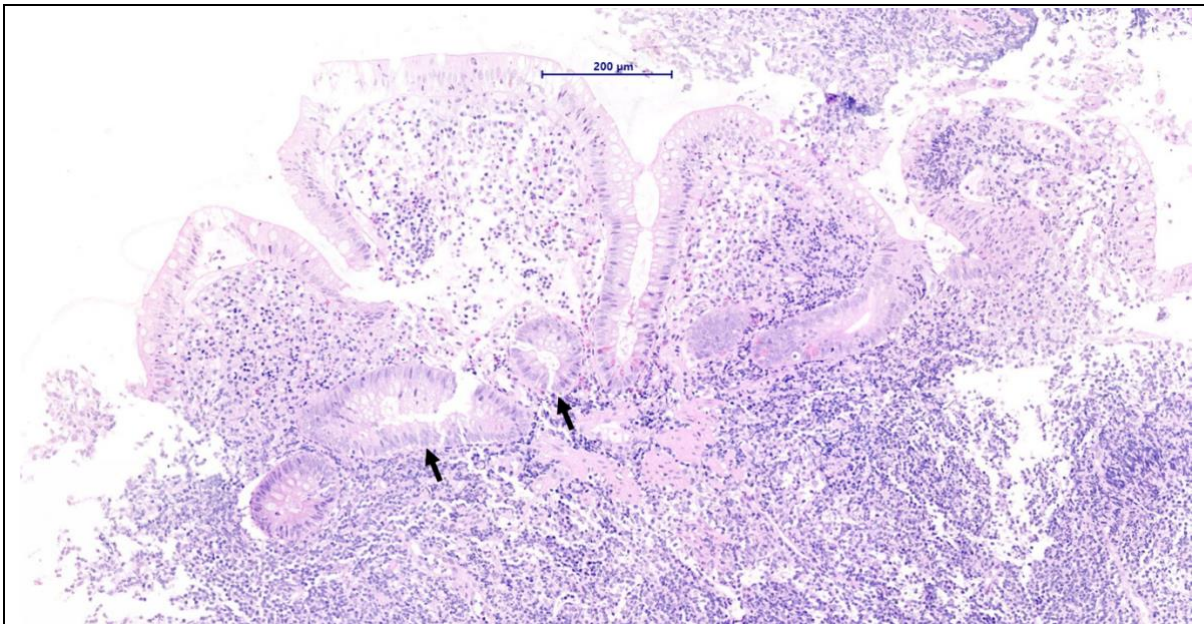


Bild 15: Histologie Patient 8

Dünndarmschleimhaut (Ileum) mit reaktiven Veränderungen des Oberflächenepithels. Metaplastische Pylorusdrüsen (Pfeile).

Mikrobiologische Stuhlbefunde

Keine Keimnachweise

Verlauf

Die immunsuppressive Medikation wurde auf Everolimus umgestellt, da eine MMF- sowie Tacrolimus Unverträglichkeit vermutet wurde. Im Verlauf hatte der Patient wiederkehrende abdominelle Symptomatik jedoch wurde in den Folgekoloskopien unauffällige Schleimhautverhältnisse im Ileum erhoben, im Kolon fand sich nur unspezifische ödematöse Schleimhaut. Der Patient erhielt zu keinem Zeitpunkt eine biologische Therapie. 2-malig erlitt er eine *Campylobacter jejuni* Enteritis. Derzeit leidet der Patient an einem follikulären Lymphom.

3.2 Übersicht

Tabelle 4: Verteilung und Zeitraum zwischen Organtransplantation und Auftreten der Erkrankung		
Patient*in 1	Colitis ulcerosa	3 Jahre
Patient*in 2	Kolitis unklarer Genese	7 Monate
Patient*in 3	Morbus Crohn + medikamentös toxisch	5 Jahre
Patient*in 4	Colitis indeterminata/ MMF- induzierte Kolitis	1 Jahr
Patient*in 5	MMF-induzierte Kolitis/ DD Morbus Crohn	6 Jahre
Patient*in 6	MMF-induzierte Kolitis	3 Jahre
Patient*in 7	Morbus Crohn	16 Jahre
Patient*in 8	Morbus Crohn	1 Monat nach Transplantation

Tabelle 5: Medikamentöse Therapie nach Organtransplantation			
Patient*in 1	Tacrolimus Cyclosporin Mycophenolsäure Aprednisolon	Patient 5	Mycophenolat-Mofetil Azathioprin Aprednisolon Tacrolimus
Patient*in 2	Aprednisolon Everolimus Tacrolimus	Patient 6	Everolimus Aprednisolon Mycophenolat- Mofetil
Patient*in 3	Tacrolimus Aprednisolon Mycophenolat-Mofetil	Patient 7	Tacrolimus Mycophenolsäure Aprednisolon
Patient*in 4	Aprednisolon Everolimus Mycophenolat- Mofetil	Patient 8	Tacrolimus Mycophenolsäure Aprednisolon Everolimus

Tabelle 6: Makroskopisches Bild in der Koloskopie							
Patient*in	Mukosa			Gefäßzeichnung		Verteilung + Ausprägung der Ulzera	Befallene Darmabschnitte
	unauffällig	Leicht gerötet	Stark gerötet	Leicht vermindert	aufgehoben		
1			x			Großflächig konfluierend	Sigma+Rektum
2			x			Großflächig	Rektum, Colon asc.
3			x		x	Einzelne kleine, verteilt, nach oral hin zunehmend	Ab rectosigmoidalen Übergang bis mittleres C.transv.
4						Großflächig, verteilt	Sigma, C.desc., Caekum
5			x			Großflächig, konfluierend	Sigma bis C. Asc
6			x		x	Großflächig, verteilt	Gesamtes Colon, rektal sparing
7						punktförmig	C. desc
8						Klein	C.asc/transv

Tabelle 7: Symptome bei Erstmanifestation der Darmerkrankung							
	Diarrhoe			Abdomen- schmerzen	Extraintestinale Manifestation		
	Schleimig	Blutig	Nicht blutig		Gelenks- beteiligung	Haut- veränderung	Augen- beteiligung
Patient*in 1	x						
Patient*in 2				x			

Patient*in 3		x					
Patient*in 4		x					
Patient*in 5	x			x	x	x	x
Patient*in 6			x	x			
Patient*in 7		x		x		x	
Patient*in 8			x	x			

Tabelle 8: Verlauf der Darmerkrankung				
	Therapie des CED	Remission	Neue Schübe	Aktuelle Situation (+Therapie)
Patient*in 1	Mesalazin	Ja	2 Jahre später	Verstorben
Patient*in 2	Nein	Nein	-	Verstorben
Patient*in 3	Aprednisolon Azathioprin Infliximab Ustekinumab	Ja	Nein	Remission unter Azathioprin und Ustekinumab
Patient*in 4	keine	Ja	Nein	Verstorben
Patient*in 5	Infliximab Ustekinumab Vedolizumab Hemikolektomie	Ja	2 Jahre später	-
Patient*in 6	Keine	Ja	Nein	Remission ohne Therapie
Patient*in 7	Infliximab Ustekinumab	Ja	Chronische Aktivität vor Ustekinumab	Remission unter Ustekinumab
Patient*in 8	keine	Ja	Nein	Remission

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit konnten wir 8 Patient*innen identifizieren, welche eine neu aufgetretene Darmerkrankung nach solider Organtransplantation entwickelten. Die klinischen Symptome, das endoskopische Bild sowie die Krankheitsverläufe stellten sich heterogen dar. In manchen Fällen war trotz histologischer Zweitbegutachtung eine eindeutige Unterscheidung zwischen einer CED und einer medikamentös-induzierten Kolitis schwierig. Final wurden 5 Patient*innen als CED und 2 Patient*innen als Mycophenolat-induzierte Kolitis klassifiziert. Bei einem*iner Patient*in blieb die Diagnose unbekannt. Relativ betrachtet konnten wir vor allem Patient*innen mit Lebertransplantation (5 Patient*innen) mit neu aufgetretenen Darmerkrankungen identifizieren. Patient*innen mit Nierentransplantation (2 Patient*innen) und mit Herztransplantation (1 Patient*in) Patient*innen waren in dieser Kohorte seltener, wobei bedacht werden muss, dass Herztransplantationen zahlenmäßig deutlich seltener als Nieren- und Lebertransplantationen durchgeführt werden. Auffallend ist, dass jeder der identifizierten Patient*innen männlich war.

Im Folgenden wird auf die gefundenen Auffälligkeiten eingegangen.

4.1 Die Häufigkeit der CED nach Lebertransplantation

Die Lebertransplantation steht mit 21% aller weltweit durchgeführten Organtransplantationen an zweiter Stelle hinter der Nierentransplantation mit einem Anteil von rund 42%.[91] Trotz dieser Verteilung konnten wir im Rahmen unserer Arbeit feststellen, dass die meisten unserer identifizierten Patient*innen (5) eine Lebertransplantation erhalten hatten. In unserem Fall könnte es sich zwar um einen Zentrumbias handeln, was eine bekannte Schwäche einer monozentrischen Datenanalyse ist. Allerdings bestätigen bereits durchgeführte Studien diese Beobachtung und zeigen auf, dass das Risiko für die Entwicklung einer CED nach solider Organtransplantation bei Lebertransplantierten am höchsten ist.[89] Eine Studie, welche 6800 Patient*innen nach Leber- bzw. Nierentransplantation umfasste, konnte darstellen, dass 14 Patient*innen (Inzidenz: 0,2%) eine neue CED entwickelten.[89, 92]

Eine Fallserie aus Holland beschrieb 78 Patient*innen, welche zwischen 1978 und 2001 eine Lebertransplantation erhielten (PSC: n=48/AIH: n= 30). 9 von 25 Patient*innen mit bereits diagnostizierter CED erfuhren eine Verschlechterung der CED nach Transplantation. Von den restlichen 53 Patient*innen entwickelten 6 (11%) eine neue CED. Die Autoren beobachteten, dass das CED-freie Überleben signifikant höher bei Patient*innen war:

- die nicht mit Tacrolimus behandelt wurden
- die mit Azathioprin behandelt wurden
- die mit einer Kombination aus Cyclosporin, Aprednisolon und Azathioprin im Vergleich mit Patient*innen welche mit Tacrolimus und Aprednisolon behandelt wurden.[93, 94]

Ob die Lebertransplantation selbst oder die angewandten immunsuppressiven Medikamente das Risiko für eine Darmerkrankung in unserer Kohorte erhöht haben, bleibt unklar. Die am häufigsten verwendeten Immunsuppressiva in unserer Kohorte waren Tacrolimus, Everolimus und Mycophenolat-Mofetil.

4.2 Geschlechterverteilung der CED nach solider Organtransplantation

Autoimmunerkrankungen betreffen generell bevorzugt Frauen, 8 von 10 der Betroffenen sind weiblich. Auch bei den CED gibt es geschlechterspezifische Unterschiede in der klinischen Präsentation, der Epidemiologie, den Komplikationen und dem Krankheitsverlauf.[95] MC weist eine etwas höhere Prävalenz unter Frauen auf, jedoch ist nach derzeitigem Wissensstand die Verteilung bei CU nicht geschlechterspezifisch.[1]

Im Rahmen unserer Arbeit konnten wir jedoch ausschließlich männliche Patient*innen identifizieren. Ein Faktor welcher hier womöglich zu tragen kommt ist, dass, sowohl regional als auch global betrachtet, mehr Männer transplantiert werden.

In einem Bericht der „United Network of Organ sharing“ (UNOS) und „Eurotransplant“ (ET) wird dies dargestellt. 61% der Patient*innen mit Nierentransplantation in UNOS und ET sowie 61% der Patient*innen mit Lebertransplantation in UNOS und 62% der Patient*innen mit Lebertransplantation in ET sind männlich. Bei der Herztransplantation liegt der Anteil der Männer mit 74% sogar noch höher. Lediglich bei Lungentransplantationen liegen Frauen mit einem relativen Anteil von 60 % in UNOS und 58% in ET vor den Männern, dieser werden aber ebenso wie Herztransplantationen deutlich seltener durchgeführt.[96]

Weiters weisen Fallberichte und Studien darauf hin, dass Männer nach Organtransplantation häufiger unter Diarrhoen leiden als Frauen. Eine Studie in der 43 Patient*innen nach

Organtransplantation (40 Niere, 3 Leber) beobachtet wurden zeigte, dass 72% der Diarrhoeepisoden männliche Patient*innen betrifft. Die Patient*innen wurden mit variablen Kombinationen aus Prednisolon, Tacrolimus, MMF, Cyclosporin A und Azathioprin behandelt. In der Kontrollgruppe ohne Organtransplantation und ohne Dauermedikation betrug der Anteil der männlichen Betroffenen 48%.[97]

4.3 Verlauf der CED nach solider Organtransplantation

Die 8 Patient*innen unserer Kohorte wiesen einen recht heterogenen Verlauf auf, welcher auch durch 3 Todesfälle verkürzt wurde, welche nicht mit den Darmerkrankungen assoziiert waren. 2 Patient*innen benötigten ein operatives Vorgehen nach Diagnosestellung, es wurden bei diesen Patienten jeweils Hemikolektomie durchgeführt. Interessanterweise waren diese zwei Patient*innen, bei denen sowohl Charakteristika einer CED als auch einer Mycophenolat-induzierten Kolitis vorlagen. Dies könnte vielleicht auf ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hindeuten, wenn CED Patient*innen zusätzlich Komplikationen der Mycophenolattherapie erleiden. In anderen Studien konnte hingegen beobachtet werden, dass CED Patient*innen nach solider Organtransplantation oft sehr gut auf die medikamentösen Therapien ansprechen und seltener Kolektomien benötigen. In unserer Kohorte erhielten drei Patient*innen im Verlauf Biologika. Dies waren zwei Patient*innen mit Morbus Crohn und ein Patient bei welchem eine Mycophenolat-induzierte Kolitis als Diagnose bevorzugt wurde. Interessanterweise führte der generell gut wirksame TNF Antikörper Infliximab bei keinem der drei Patient*innen zur Remission. Bei zwei Patient*innen trat dies unter Ustekinumab auf, ein*eine Patient*in musste trotz Vorbehandlung mit 3 Biologika auf Grund eines Konglomerattumors operiert werden. Der*Die zweite Patient*in mit einer Mycophenolat-induzierten Kolitis besserte sich spontan ohne spezifische Therapie. Etwas paradox stellte sich der einzige CU-Fall der Kohorte dar: Obwohl offensichtlich in den Endoskopien immer höhergradige Entzündungszeichen, sogar mit Stenosebildung, im Kolon beschrieben wurden scheint das Ansprechen auf Mesalazin gut gewesen zu sein. Dies kommt unerwartet, da bei diesen Patient*innen heutzutage frühzeitig eine biologische Therapie eingeleitet werden würde und von einer schlechten Wirksamkeit von 5-ASA in dieser Situation ausgegangen wird. Kolonstenosen sind bei CU zwar möglich, aber ebenfalls durchaus selten und durch höhergradige chronische entzündliche Aktivität bedingt.

4.4 Die Rolle von Tacrolimus in der Entstehung von CED nach solider Organtransplantation

Tacrolimus konnte bereits in vergangenen Studien als Risikofaktor für die Entstehung von CED als auch für das Wiederauftreten von Aktivität nach Remission identifiziert werden. Die Ursache hierfür ist womöglich das Tacrolimus ein starker Interleukin-2 Inhibitor ist und auf diesem Wege die T-Zellen dysreguliert und dies zur Entstehung einer Kolitis beitragen kann.[89]

In einer Studie, welche 14 Patient*innen nach Organtransplantation inkludierte, wurden 10 Patient*innen (71%) mit Tacrolimus behandelt. Bei Patient*innen, welche bereits vor der Organtransplantation an einer CED litten war die CED-freie Überlebensrate der Patient*innen, welche nicht mit Tacrolimus behandelt wurden signifikant höher als der Patient*innen, welche mit Tacrolimus behandelt wurden. Nach 1, 3 und 5 Jahren war die CED-freie Überlebensrate bei Patient*innen, welche mit Cyclosporin A, Prednisolon und Azathioprin behandelt wurden bei 96%, 96% und 89%. Verglichen mit einem Therapieregimen aus Tacrolimus und Prednisolon betragen diese Werte 94%, 69% und 58%. [92] [89] Eine weitere Studie beobachtete 20 Patient*innen nach Organtransplantation mit Tacrolimus als Monotherapie. Endoskopisch zeigten 50% Zeichen einer Kolitis und 15% hatten Ulzerationen. Histologisch präsentierten 55% Störung der Kryptenarchitektur, 60% Zeichen einer neutrophilen Kryptitis und 35% Kryptendestruktionen. Die Autoren der Studie beobachteten, dass 40% ihrer Kohorte eine chronische Kolitis entwickelte, und sie kamen zu dem Schluss, dass Tacrolimus eine symptomatische Kolitis verursachen kann.[98]

Interessanterweise konnte beobachtet werden, dass Tacrolimus unter anderem bei steroid-refraktären CU-Patient*innen mit schweren Verläufen gut wirkt.[99]

6 von 8 unserer identifizierten Patient*innen wurden nach SOT mit Tacrolimus therapiert, 4 mit Everolimus. Es gibt derzeit keinen Hinweis darauf, dass Everolimus ein Risikofaktor für die Entstehung von CED darstellt.

4.5 Die Rolle von MMF nach solider Organtransplantation

In unserer Arbeit wurden 7 Patient*innen nach ihrer soliden Organtransplantation mit Mycophenolat behandelt. Bei 2 Patient*innen wurde eine Mycophenolat-induzierte Kolitis als Diagnose präferiert, in einem Fall lagen allerdings auch Charakteristika einer CED vor. Bei einem*einer anderen Patient*in kam es nach Umstellung von MMF auf Azathioprin zu einer Verbesserung der Diarrhoen. Ein*Eine weiterer*weitere Patient*in, welcher sich dzt.

noch in Abklärung befindet, berichtete von Diarrhoen, welche mit Mycophenolat-Einnahme korrelieren (dieser wurde unsererseits histologisch eher als MC klassifiziert).

Diarrhoe ist ein häufiges Symptom nach solider Organtransplantation mit einer Inzidenz von rund 13%. Etwa ein Drittel davon sind auf immunsuppressive Medikamente, unter anderem Mycophenolat, zurückzuführen. [100] Der genaue Wirkmechanismus von Mycophenolat auf den Gastrointestinaltrakt bleibt nach wie vor unverstanden jedoch gibt es einige Überlegungen dazu. Darunter finden sich unter anderem Theorien, dass Mycophenolat zytotoxisch auf Lymphozyten im Darm und auf die Proliferation von Enterozyten wirkt oder dass Mycophenolat durch seinen antibakteriellen Effekt das Gleichgewicht des Darmmikrobioms stört und den Wachstum von gewebsschädigenden anaeroben Bakterien begünstigt.[101]

Die Mycophenolat-induzierte Kolitis präsentiert sich im Median nach etwa 4 Jahren nach Beginn der Therapie, seltener schon nach 2 Jahren.[93, 101] Patient*innen nach Nierentransplantation leiden häufiger unter einer Mycophenolat-induzierten Kolitis als andere Patient*innen mit soliden Organtransplantationen. Grund hierfür könnte sein, dass nach Nierentransplantation höhere Dosen von Mycophenolat zur Abstoßungsprophylaxe gebraucht werden als bei anderen soliden Organtransplantationen.[101]

4.6 Histologische Charakteristika und die erschwerte Diagnosestellung

Wie aus den bisherigen Ausführungen hervorgeht ist die makroskopische aber auch die histologische Unterscheidung einer medikamentös-toxischen Kolitis von einer CED nach Organtransplantation mitunter schwierig und auch nicht immer eindeutig zu treffen. Hinzu kommt, dass Charakteristika beider Erkrankungen parallel vorkommen können und dass auch ein gleichzeitiges Auftreten beider Pathologien in einem*einer Patient*in durchaus denkbar ist. Typische makroskopische Charakteristika bei CU sind bei leichten Entzündung eine gerötete Schleimhaut mit fein granulierter Oberfläche. Ist die Erkrankung fortgeschritten finden sich Schleimhautödeme, Blutungen und Ulzera. Im weiteren Verlauf können sich aufgrund der Schleimhautregeneration Pseudopolypen bilden. Bei langjähriger Erkrankung stellt sich die Schleimhaut atroph dar und das gesamte Kolon verkürzt und verengt sich. Bei MC finden sich im Kolon typischerweise Skip Lesions mit dazwischenliegender gesunder Schleimhaut. Verglichen mit der CU ist der MC eine transmurale Erkrankung, die sich in seiner milden Form endoskopisch mit kleineren Ulzerationen und Aphten präsentiert. Ist die Erkrankung fortgeschritten ergibt sich das

endoskopische Bild eines Pflastersteinreliefs, welches sich aufgrund von fusionierten Ulzerationen mit dazwischenliegender gesunder Schleimhaut ergibt.[1] Histologisch stellt sich der MC als chronisches, diskontinuierliches, transmurales entzündliches Infiltrat mit Erhalt der Becherzellen dar und vor allem zu Beginn zeigen sich apthoide Ulzerationen und Kryptenabszesse. [1, 36, 37] Bei der CU sind die entzündlichen Veränderungen auf die oberflächlichen Schichten der Mukosa und Submukosa beschränkt. Tiefergreifende Entzündungen lassen sich manchmal auch bei fulminanten Verläufen beobachten. Bei der CU kommt es zur Störung der Kryptenarchitektur, zum Becherzellverlust und zur Panethzellmetaplasie distal der rechten Kolonflexur.[1]

Bei der Mycophenolat-induzierten Kolitis reichen die makroskopischen Manifestationen von Erythemen und Erosionen bis hin zu Ulzera. Die histologisch wichtigsten Veränderung für die Diagnosestellung ist die stark erhöhte Zellapoptose, welche von CED-artigen Veränderungen begleitet sein kann. [101, 102]

In einer Studie wurden 20 Kolonbiopsien von 20 Patient*innen nach Nierentransplantation, welche eine Mycophenolat-induzierte Diarrhoe entwickelten, mit Biopsien von Patient*innen mit „Graft-vs-Host disease“ und Patient*innen mit CED verglichen. Mycophenolat-induzierte Veränderungen in der Kolonmukosa ähneln denen der „Graft-vs-Host disease“. Es konnten auch ähnliche histologische Features wie bei MC Patient*innen identifiziert werden, darunter Kryptendilatationen mit Infiltration durch Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.[103] Diese Ähnlichkeiten machen die für die weitere Therapie wichtige Unterscheidung zwischen CED und Mycophenolat-induzierter Kolitis oftmals schwierig.

4.7 Limitationen

Eine Limitation der Arbeit stellt das retrospektive Design dar, wodurch für diese Arbeit wichtige Auffälligkeiten potenziell nicht erfasst werden konnten. Weiters stellt die geringe Patient*innenzahl eine starke Limitation dar, in der Arbeit konnten nur 8 Patient*innen beschrieben werden, die übrigen identifizierten Patient*innen erfüllten nicht die Einschlusskriterien, zumeist lagen schon vorbekannte Darmerkrankungen vor der Organtransplantation vor. Dennoch konnten hier Auffälligkeiten beschrieben werden, welche sich mit den Resultaten ähnlicher Arbeiten decken. Die vorhandenen Fälle wurden sorgfältig aufgearbeitet und histologisch nachbefundet. Auf Grund des monozentrischen

Designs kann ein Zentrumbias nicht ausgeschlossen werden, für eine robustere Aussage müsste eine multizentrische Erhebung durchgeführt werden.

4.8 Conclusio

Wenngleich das Risiko für eine Erstmanifestation der CED nach Organtransplantation gegenüber der Normalbevölkerung erhöht ist, handelt es sich dennoch um eine seltene und schlecht charakterisierte Entität. Die Zuordnung ist schwierig, da eine klare Abgrenzung zu Infektionen und medikamenteninduzierten Kolitiden trotz vorliegender Makroskopie aus der Koloskopie und Histologie oft nicht eindeutig möglich ist. Die genaue Genese bzw. der Grund für die höhere Inzidenz für CED nach Organtransplantation bleibt nach wie vor unklar, ist aber möglicherweise multifaktoriell bedingt und wird durch Immunsuppressiva wie Mycophenolat und Tacrolimus begünstigt.

Literaturverzeichnis

1. Siegmund, B. and A.N. Hegazy, *319 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*, in *Harrisons Innere Medizin*, N. Suttorp, et al., Editors. 2020, ABW Verlag.
2. Guan, Q., *A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease*. *J Immunol Res*, 2019. **2019**: p. 7247238.
3. *Herold der Inneren Medizin*. 2020.
4. Ananthakrishnan, A.N., *Epidemiology and risk factors for IBD*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015. **12**(4): p. 205-17.
5. Mahid, S.S., et al., *Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease*. *Inflammatory bowel diseases*, 2007. **13**(4): p. 431-438.
6. Cosnes, J., et al., *Gender differences in the response of colitis to smoking*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2004. **2**(1): p. 41-48.
7. Ananthakrishnan, A.N., *Epidemiology and risk factors for IBD*. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2015. **12**(4): p. 205-217.
8. Cosnes, J., et al., *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. *Gastroenterology*, 2011. **140**(6): p. 1785-94.
9. Halme, L., et al., *Family and twin studies in inflammatory bowel disease*. *World J Gastroenterol*, 2006. **12**(23): p. 3668-72.
10. Liu, J.Z., et al., *Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations*. *Nature genetics*, 2015. **47**(9): p. 979-986.
11. Jostins, L., et al., *Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease*. *Nature*, 2012. **491**(7422): p. 119-124.
12. Kevans, D., et al., *IBD genetic risk profile in healthy first-degree relatives of Crohn's disease patients*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016. **10**(2): p. 209-215.
13. Matsuoka, K. and T. Kanai, *The gut microbiota and inflammatory bowel disease*. *Semin Immunopathol*, 2015. **37**(1): p. 47-55.
14. Kostic, A.D., R.J. Xavier, and D. Gevers, *The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead*. *Gastroenterology*, 2014. **146**(6): p. 1489-99.
15. Gajendran, M., et al., *A comprehensive review and update on Crohn's disease*. *Dis Mon*, 2018. **64**(2): p. 20-57.
16. Torres, J., et al., *Crohn's disease*. *Lancet*, 2017. **389**(10080): p. 1741-1755.
17. Molodecky, N.A., et al., *Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review*. *Gastroenterology*, 2012. **142**(1): p. 46-54. e42.
18. Loftus Jr, E.V., *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(6): p. 1504-1517.

19. Ng, S.C., et al., *Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease*. Gut, 2013. **62**(4): p. 630-649.
20. Benchimol, E.I., et al., *Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2015. **110**(4): p. 553-563.
21. Park, J.-H., et al., *Estimation of effect size distribution from genome-wide association studies and implications for future discoveries*. Nature genetics, 2010. **42**(7): p. 570-575.
22. Bengtson, M.-B., et al., *Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years*. Journal of Crohn's and Colitis, 2009. **3**(2): p. 92-99.
23. Franke, A., et al., *Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci*. Nature genetics, 2010. **42**(12): p. 1118-1125.
24. Baumgart, D.C. and W.J. Sandborn, *Crohn's disease*. Lancet, 2012. **380**(9853): p. 1590-605.
25. Vavricka, S.R., et al., *Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2011. **106**(1): p. 110-119.
26. Bernstein, C.N., A. Wajda, and J.F. Blanchard, *The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study*. Gastroenterology, 2005. **129**(3): p. 827-836.
27. Mahid, S.S., et al. *Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2006. Elsevier.
28. Barclay, A.R., et al., *Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease*. The Journal of pediatrics, 2009. **155**(3): p. 421-426.
29. Gent, A., et al., *Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy*. The Lancet, 1994. **343**(8900): p. 766-767.
30. Hou, J.K., B. Abraham, and H. El-Serag, *Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2011. **106**(4): p. 563-573.
31. Ananthakrishnan, A.N., et al., *Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2013. **11**(8): p. 965-971.
32. Veauthier, B. and J.R. Hornecker, *Crohn's Disease: Diagnosis and Management*. Am Fam Physician, 2018. **98**(11): p. 661-669.
33. Waugh, N., et al., *Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 2013. **17**(55): p. xv-xix, 1-211.
34. Cummings, J.R., S. Keshav, and S.P. Travis, *Medical management of Crohn's disease*. Bmj, 2008. **336**(7652): p. 1062-6.
35. Abegunde, A.T., B.H. Muhammad, and T. Ali, *Preventive health measures in inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(34): p. 7625-44.
36. Magro, F., et al., *European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease*. Journal of Crohn's and Colitis, 2013. **7**(10): p. 827-851.

37. Feakins, R.M., *Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines*. Journal of clinical pathology, 2013. **66**(12): p. 1005-1026.
38. Cushing, K. and P.D.R. Higgins, *Management of Crohn Disease: A Review*. Jama, 2021. **325**(1): p. 69-80.
39. Dignass, A., et al., *The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management*. Journal of Crohn's and Colitis, 2010. **4**(1): p. 28-62.
40. Ruemmele, F., et al., *Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease*. Journal of Crohn's and Colitis, 2014. **8**(10): p. 1179-1207.
41. Narula, N., et al., *Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(4).
42. Ordás, I., et al., *Ulcerative colitis*. Lancet, 2012. **380**(9853): p. 1606-19.
43. Adams, S.M. and P.H. Bornemann, *Ulcerative colitis*. Am Fam Physician, 2013. **87**(10): p. 699-705.
44. Feuerstein, J.D., A.C. Moss, and F.A. Farraye, *Ulcerative Colitis*. Mayo Clin Proc, 2019. **94**(7): p. 1357-1373.
45. Gradel, K.O., et al., *Increased short-and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis*. Gastroenterology, 2009. **137**(2): p. 495-501.
46. Ortizo, R., et al., *Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies*. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2017. **29**(9): p. 1064-1070.
47. Hart, A.R., et al., *Diet in the aetiology of ulcerative colitis: a European prospective cohort study*. Digestion, 2008. **77**(1): p. 57-64.
48. Geerling, B., et al., *Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis*. The American journal of gastroenterology, 2000. **95**(4): p. 1008-1013.
49. Andersson, R.E., et al., *Appendectomy and protection against ulcerative colitis*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(11): p. 808-814.
50. Ordás, I., et al., *Ulcerative colitis*. The Lancet, 2012. **380**(9853): p. 1606-1619.
51. Baumgart, D.C. and W.J. Sandborn, *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies*. The Lancet, 2007. **369**(9573): p. 1641-1657.
52. Ho, G., et al., *Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2004. **19**(10): p. 1079-1087.
53. Sands, B.E., *Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2015. **149**(5): p. 1275-1285. e2.
54. Ungaro, R., et al., *Ulcerative colitis*. The Lancet, 2017. **389**(10080): p. 1756-1770.
55. Simpson, P. and K.A. Papadakis, *Endoscopic evaluation of patients with inflammatory bowel disease*. Inflammatory bowel diseases, 2008. **14**(9): p. 1287-1297.
56. Park, S.H., E.V. Loftus, and S.-K. Yang, *Appendiceal skip inflammation and ulcerative colitis*. Digestive diseases and sciences, 2014. **59**(9): p. 2050-2057.

57. Dignass, A., et al., *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management*. Journal of Crohn's and Colitis, 2012. **6**(10): p. 991-1030.
58. Shah, S.C., et al., *Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis*. Clinical gastroenterology and hepatology, 2016. **14**(9): p. 1245-1255. e8.
59. Bressler, B., et al., *Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus*. Gastroenterology, 2015. **148**(5): p. 1035-1058. e3.
60. Laharie, D., et al., *Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial*. The Lancet, 2012. **380**(9857): p. 1909-1915.
61. Moayyedi, P., et al., *Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial*. Gastroenterology, 2015. **149**(1): p. 102-109. e6.
62. Turner, D., et al., *Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2018. **67**(2).
63. Yashiro, M., *Ulcerative colitis-associated colorectal cancer*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(44): p. 16389-97.
64. Poole, D., S. Skurzak, and M.R. Mehra, *Prediction of optimal outcomes in organ transplantation*. Intensive Care Med, 2019. **45**(3): p. 367-370.
65. Edgar, L., et al., *Regenerative medicine, organ bioengineering and transplantation*. British Journal of Surgery, 2020. **107**(7): p. 793-800.
66. Jawoniyi, O., et al., *Organ donation and transplantation: Awareness and roles of healthcare professionals-A systematic literature review*. J Clin Nurs, 2018. **27**(5-6): p. e726-e738.
67. Asch, D.A. and K.G. Volpp, *Reimagining halfway technologies with behavioral science*. 2017, American College of Physicians. p. 505-506.
68. Roberts, M.B. and J.A. Fishman, *Immunosuppressive Agents and Infectious Risk in Transplantation: Managing the "Net State of Immunosuppression"*. Clinical Infectious Diseases, 2020. **73**(7): p. e1302-e1317.
69. Enderby, C. and C.A. Keller, *An overview of immunosuppression in solid organ transplantation*. Am J Manag Care, 2015. **21**(1 Suppl): p. s12-23.
70. Pittman, M.E., J. Jessurun, and R.K. Yantiss, *Differentiating Posttransplant Inflammatory Bowel Disease and Other Colitides in Renal Transplant Patients*. Am J Surg Pathol, 2017. **41**(12): p. 1666-1674.
71. Gioco, R., et al., *Gastrointestinal complications after kidney transplantation*. World J Gastroenterol, 2020. **26**(38): p. 5797-5811.
72. Azzi, J.R., M.H. Sayegh, and S.G. Mallat, *Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without....* The Journal of Immunology, 2013. **191**(12): p. 5785-5791.
73. Abbas, A., A.J. Zimmer, and D. Florescu, *Viral Enteritis in Solid-Organ Transplantation*. Viruses, 2021. **13**(10): p. 2019.
74. Shrestha, B.M., *Two Decades of Tacrolimus in Renal Transplant: Basic Science and Clinical Evidences*. Exp Clin Transplant, 2017. **15**(1): p. 1-9.

75. Jiang, J.W., et al., *Optimal immunosuppressor induces stable gut microbiota after liver transplantation*. World J Gastroenterol, 2018. **24**(34): p. 3871-3883.
76. Dunn, C.J., et al., *Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral)1 in organ transplantation*. Drugs, 2001. **61**(13): p. 1957-2016.
77. Zhang, J., et al., *Integrative Analysis of Gut Microbiota and Fecal Metabolites in Rats after Prednisone Treatment*. Microbiol Spectr, 2021. **9**(3): p. e0065021.
78. Hasskarl, J., *Everolimus*. Recent Results Cancer Res, 2018. **211**: p. 101-123.
79. Kirchner, G.I., I. Meier-Wiedenbach, and M.P. Manns, *Clinical pharmacokinetics of everolimus*. Clinical pharmacokinetics, 2004. **43**: p. 83-95.
80. Zaza, G., et al., *Impact of maintenance immunosuppressive therapy on the fecal microbiome of renal transplant recipients: Comparison between an everolimus-and a standard tacrolimus-based regimen*. PloS one, 2017. **12**(5): p. e0178228.
81. Allison, A.C. and E.M. Eugui, *Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action*. Immunopharmacology, 2000. **47**(2-3): p. 85-118.
82. Angarone, M. and M.G. Ison, *Diarrhea in solid organ transplant recipients*. Current Opinion in Infectious Diseases, 2015. **28**(4): p. 308-316.
83. Swarte, J.C., et al., *Gut microbiome dysbiosis is associated with increased mortality after solid organ transplantation*. Science Translational Medicine, 2022. **14**(660): p. eabn7566.
84. Chong, P.P. and A.Y. Koh, *The gut microbiota in transplant patients*. Blood Rev, 2020. **39**: p. 100614.
85. Baghai Arassi, M., et al., *The gut microbiome in solid organ transplantation*. Pediatric Transplantation, 2020. **24**(7): p. e13866.
86. Sun, L., et al., *Gut microbiota of liver transplantation recipients*. Sci Rep 7: 3762. 2017.
87. Kato, K., et al., *Longitudinal analysis of the intestinal microbiota in liver transplantation*. Transplantation Direct, 2017. **3**(4).
88. Hampton, D.D., M.H. Poleski, and J.E. Onken, *Inflammatory bowel disease following solid organ transplantation*. Clin Immunol, 2008. **128**(3): p. 287-93.
89. Nepal, S., et al., *De novo inflammatory bowel disease and its mimics after organ transplantation*. Inflammatory Bowel Diseases, 2013. **19**(7): p. 1518-1527.
90. Verdonk, R.C., et al., *Inflammatory bowel disease after liver transplantation: risk factors for recurrence and de novo disease*. American journal of transplantation, 2006. **6**(6): p. 1422-1429.
91. Mahillo, B., et al., *Worldwide distribution of solid organ transplantation and access of population to those practices*. Transplantation, 2018. **102**: p. S71-S72.
92. Riley, T.R., et al., *A case series of transplant recipients who despite immunosuppression developed inflammatory bowel disease*. American Journal of Gastroenterology (Springer Nature), 1997. **92**(2).
93. Haagsma, E., et al., *Inflammatory bowel disease after liver transplantation: the effect of different immunosuppressive regimens*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2003. **18**(1): p. 33-44.
94. Hampton, D.D., M.H. Poleski, and J.E. Onken, *Inflammatory bowel disease following solid organ transplantation*. Clinical Immunology, 2008. **128**(3): p. 287-293.

95. Greuter, T., et al., *Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease*. Digestion, 2020. **101 Suppl 1**: p. 98-104.
96. Melk, A., et al., *Equally interchangeable? How sex and gender affect transplantation*. Transplantation, 2019. **103(6)**: p. 1094-1110.
97. Arslan, H., et al., *Etiologic agents of diarrhea in solid organ recipients*. Transplant Infectious Disease, 2007. **9(4)**: p. 270-275.
98. Hissong, E., M. Mostyka, and R.K. Yantiss, *Histologic Features of Tacrolimus-induced Colonic Injury*. Am J Surg Pathol, 2022. **46(1)**: p. 118-123.
99. Högenauer, C., et al., *Effect of oral tacrolimus (FK 506) on steroid-refractory moderate/severe ulcerative colitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2003. **18(4)**: p. 415-23.
100. Motté, E., et al., *Terminal ileitis after kidney transplantation: Crohn's disease or other? Case reports and literature review*. Acta Gastro-Enterologica Belgica, 2019. **82(1)**: p. 63-66.
101. Calmet, F.H., et al., *Endoscopic and histological features of mycophenolate mofetil colitis in patients after solid organ transplantation*. Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology, 2015. **28(3)**: p. 366.
102. Liapis, G., et al., *Histological spectrum of mycophenolate mofetil-related colitis: association with apoptosis*. Histopathology, 2013. **63(5)**: p. 649-658.
103. Calmet, F.H., et al., *Endoscopic and histological features of mycophenolate mofetil colitis in patients after solid organ transplantation*. Ann Gastroenterol, 2015. **28(3)**: p. 366-373.