

Aus der Klinik für Nephrologie und Internistische Intensivmedizin
Nephrologische Transplantationsambulanz
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die *Clostridium difficile*-Kolitis
bei nierentransplantierten Patienten:
Risikofaktoren, Rekurrenz und klinischer Verlauf

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Katharina Waxweiler

aus Berlin

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Kurzzusammenfassung	9
Abstract	11
1. Einleitung	12
1.1 Das intestinale Mikrobiom des Menschen	12
1.2 Die Pathogenese, Klinik und Therapie der C. difficile-Infektion (CDI)	13
1.2.1 Kolonisation mit <i>C. difficile</i>	13
1.2.2 Infektion mit <i>C. difficile</i> (CDI)	13
1.2.3 Klinik der CDI.....	14
1.2.4 Diagnostik und Therapie der CDI	14
1.3 Die wachsende Bedrohung durch die CDI	16
1.3.1 Steigende Inzidenz und Mortalität der CDI	16
1.3.2 Höhere Virulenz durch neue <i>C. difficile</i> -Ribotypen.....	16
1.3.3 Rekurrenz der CDI (rCDI)	17
1.3.4 Ambulant erworbene CDI (CA-CDI).....	18
1.3.5 Sozioökonomische Last der CDI.....	18
1.4 Risikofaktoren für die CDI	18
1.4.1 Antibiotische Therapien	18
1.4.2 Hospitalisierungen.....	19
1.4.3 Höheres Lebensalter	19
1.4.4 Komorbiditäten.....	19
1.4.5 Medikamenteneinnahme	20
1.4.6 Weitere Risikofaktoren	20
1.5 CDI in der organtransplantierten Population	21
1.5.1 Eine vulnerable Patientengruppe.....	21
1.5.2 Die CDI bei organtransplantierten Patienten.....	21
1.6 Nierentransplantierte Patienten mit CDI	22
1.6.1 Prädisponierender Faktor Niereninsuffizienz.....	22
1.6.2 Auftreten und Folgen der CDI bei nierentransplantierten Patienten	22
1.7 Zielsetzung der Arbeit	23
1.7.1 Notwendigkeit der Forschung	23
1.7.2 Beitrag dieser Arbeit	24

2. Methodik	25
2.1 Studiendesign und Patientenkohorten	25
2.1.1 Fälle.....	25
2.1.2 Kontrollgruppe	25
2.2 Datenakquise	26
2.3 Diagnostik der CDI	26
2.4 Zielgrößen: Patientencharakteristika und Risikofaktoren	27
2.4.1 Inzidenz und Therapie der CDI.....	27
2.4.2 Patientencharakteristika und Komorbiditäten	28
2.4.3 Medikation	28
2.4.4 Antibiotische Therapien	29
2.4.5 Hospitalisierungen.....	29
2.4.6 Laborwerte	29
2.5 Zielgrößen: Rekurrenz und klinischer Verlauf	30
2.5.1 Transplantatfunktion im Verlauf.....	30
2.5.2 Rejektionen	31
2.5.3 Rekurrenz (rCDI)	31
2.5.4 Schwere CDI.....	31
2.5.5 Transplantatverlust und Mortalität	31
2.6 Statistische Auswertung	32
3. Ergebnisse	33
3.1 Inzidenz und Therapie der CDI	33
3.1.1 Inzidenz der CDI.....	33
3.1.2 Therapie der CDI.....	34
3.2 Patientencharakteristika und Komorbiditäten	34
3.2.1 Nierentransplantation und Spender	34
3.2.2 BMI und Blutdruck	35
3.2.3 Komorbiditäten.....	36
3.3 Medikation	38
3.4 Antibiotische Therapien vor CDI insgesamt	39
3.4.1 Anzahl antibiotischer Therapien in 24 Monaten vor CDI.....	39
3.4.2 Dauer der antibiotischen Therapien in 24 Monaten vor CDI.....	40
3.4.3 Antibiotische Therapien in sechs und zwölf Monaten vor CDI: Anzahl und Dauer.....	40
3.4.4 Patienten <i>ohne</i> antibiotische Therapien.....	40
3.5 Antibiotische Präparate und Behandlungsindikationen insgesamt	41
3.5.1 Einnahmehäufigkeit verschiedener antibiotischer Präparate.....	41
3.5.2 Indikationen zur antibiotischen Therapie.....	43

3.6	Antibiotische Therapien vor CDI <i>exklusive</i> Prophylaxen.....	45
3.7	Hospitalisierungen vor CDI	46
3.7.1	Hospitalisierungen in 24 Monaten vor CDI	46
3.7.2	Dauer der Hospitalisierungen in 24 Monaten vor CDI	47
3.7.3	Hospitalisierungen in sechs und zwölf Monaten vor CDI.....	47
3.7.4	Diagnosen zur stationären Aufnahme	48
3.8	Laborwerte	49
3.8.1	Hämoglobin.....	49
3.8.2	Serumalbumin	49
3.8.3	CRP	50
3.8.4	Multiresistente Erreger.....	50
3.8.5	CMV-Koreplikation	51
3.8.6	Donorspezifische HLA-Antikörper (DSA)	51
3.9	Transplantatfunktion im Verlauf.....	52
3.9.1	eGFR im Verlauf der akuten Infektion.....	52
3.9.2	eGFR im Langzeitverlauf.....	53
3.9.3	Proteinurie	54
3.9.4	Rejektionen	55
3.10	Rekurrenz (rCDI)	55
3.11	Transplantat- und Patientenüberleben.....	56
3.11.1	Schwere CDI.....	56
3.11.2	Transplantatverlust.....	57
3.11.3	Mortalität.....	58
4.	Diskussion.....	62
4.1	Einordnung der CDI-Inzidenz.....	62
4.1.1	Zeitliches Auftreten der CDI.....	62
4.1.2	Heterogenität der ermittelten Inzidenzen	63
4.2	Patientencharakteristika	64
4.2.1	Patientenalter und -geschlecht.....	64
4.2.2	Niedriger BMI und Blutdruck	65
4.2.3	Lange präoperative Dialysedauer	65
4.2.4	Komorbiditäten.....	66
4.3	Medikation.....	67
4.3.1	Steroide	67
4.3.2	Tacrolimus.....	67
4.3.3	Mycophenolatmofetil	68
4.3.4	Protonenpumpeninhibitoren	69

4.4 Antibiotische Therapien	70
4.4.1 Häufige und lange Antibiotikaeinnahmen.....	70
4.4.2 Antibiotische Präparate	70
4.4.3 Indikationen zur antibiotischen Therapie.....	71
4.5 Hospitalisierungen	71
4.5.1 Ambulant erworbene CDI (CA-CDI).....	71
4.5.2 Häufige und lange Hospitalisierungen	72
4.6 Laborwerte	72
4.6.1 Anämie	72
4.6.2 Hypalbuminämie	73
4.6.3 CRP	73
4.6.4 Multiresistente Erreger und CMV	74
4.7 Transplantatfunktion	74
4.7.1 Transplantatfunktion akut	74
4.7.2 Transplantatfunktion im Langzeitverlauf.....	75
4.7.3 Rejektionen	75
4.8 Rekurrenz (rCDI)	75
4.8.1 Einordnung	75
4.8.2 „Pseudorekurrenz“	76
4.8.3 Rekurrenzzisiko	76
4.9 Weiterer klinischer Verlauf	77
4.9.1 Schwere CDI.....	77
4.9.2 Transplantat- und Patientenüberleben	77
4.10 Limitationen der Arbeit	78
4.11 Zusammenfassung: Prävention der CDI und Ausblick	78
4.11.1 Allgemeine präventive Maßnahmen	78
4.11.2 Rationaler Antibiotikaeinsatz.....	79
4.11.3 Kontrolle von BMI-, Hämoglobin- und Serumalbuminwert.....	80
4.11.4 Wachsamkeit für CDI-Risikokonstellationen	80
4.11.5 Ausblick	81
Literaturverzeichnis	83
Eidesstaatliche Versicherung	92
Lebenslauf	93
Danksagung	95

Abkürzungsverzeichnis

AAD: *antibiotic-associated diarrhea* (antibiotikaassoziierte Diarrhoe)

AMS: *antimicrobial stewardship* (Konzept zum verantwortungsvollen Antibiotikaeinsatz)

ANV: Akutes Nierenversagen (Transplantatversagen)

BMI: *Body-Mass-Index*

CA-CDI: *community-acquired CDI* (ambulant erworbene CDI)

CDAD: *C. difficile-associated diarrhea* (*C. difficile*-assoziierte Diarrhoe)

CDI: *Clostridium difficile*-Infektion

rCDI: *recurrent CDI* (Rezidiv oder neue Episode einer CDI)

CMV: Cytomegalievirus

DSA: Donorspezifische HLA-Antikörper

ED: Erstdiagnose

eGFR: geschätzte/errechnete glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*)

ESCMID: *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

ESBL: *Extended-Spectrum-Betalaktamasen*

KI (bzw. CI): Konfidenzintervall (bzw. *confidence interval*)

M: Mittelwert

MMF: Mycophenolatmofetil

NAT: Nukleinsäureamplifikationstechnik

Ntx: Nierentransplantation

NYHA-Klassifikation: Einteilung der Herzinsuffizienzstadien der *New York Heart Association*

OR: *Odds Ratio*

p. o.: per os (orale Gabe eines Medikaments)

PPI: Protonenpumpeninhibitoren

RT: Ribotyp

SD: Standardabweichung

SHEA: *Society of Healthcare Epidemiology of America*

SOT: *Solid Organ Transplantation*

VRE: Vancomycin-resistenter Enterokokkus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz der CDI in der Charité Mitte nach Jahren.....	33
Abbildung 2: BMI [kg/m ²] im Verlauf.....	36
Abbildung 3: Prävalenz verschiedener Komorbiditäten, absolute Häufigkeiten	37
Abbildung 4: Absolute Patientenzahl mit Anzahl an Antibiotikaepisoden inkl. prophylaktischer Einnahmen innerhalb von 24 Monaten vor CDI.....	39
Abbildung 5: Zeitliche Differenzierung der Anzahl antibiotischer Therapien.....	40
Abbildung 6: Kontrollgruppe: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen antibiotischen Substanzklassen.....	42
Abbildung 7: CDI-Kohorte: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen antibiotischen Substanzklassen.....	42
Abbildung 8: CDI-Kohorte: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen Indikationen zur antibiotischen Therapie	44
Abbildung 9: Kontrollgruppe: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen Indikationen zur antibiotischen Therapie	44
Abbildung 10: Absolute Patientenzahl mit Anzahl an Antibiotikaepisoden, exklusive Prophylaxen.....	45
Abbildung 11: Einnahmetage pro Patienten (Median) mit und ohne Prophylaxen in den letzten 24 Monaten vor CDI.....	46
Abbildung 12: Absolute und relative Anzahl an Hospitalisierungen vor CDI in den verschiedenen Betrachtungszeiträumen	47
Abbildung 13: Absolute Anzahl nicht hospitalisierter Patienten pro Betrachtungszeitraum ...	48
Abbildung 14: Verteilung der Hämoglobinwerte zum Zeitpunkt akute CDI; grün: Normalwerte	49
Abbildung 16: Verteilung der Serumalbuminwerte zum Zeitpunkt akute CDI; grün: Normalwerte	50
Abbildung 15: Verteilung der CRP-Werte zum Zeitpunkt akute CDI; grün: Normalwerte	50
Abbildung 17: Weitere Laborbefunde im Gruppenvergleich; absolute und relative Häufigkeiten	51
Abbildung 18: eGFR drei Monate vor und nach CDI (Median)	52
Abbildung 19: eGFR (Mediane) im Langzeitverlauf; gestrichelte Linie: mit LOCF (last observation carried forward)	53

Abbildung 20: Proteinurie im Langzeitverlauf (Mediane); gestrichelte Kurve: LOCF (last observation carried forward)	54
Abbildung 21: Transplantatverluste ab CDI im Gruppenvergleich.....	57
Abbildung 22: Transplantatverluste ab Ntx im Gruppenvergleich	58
Abbildung 24: Patientenüberleben ab NTx im Gruppenvergleich	60
Abbildung 23: Patientenüberleben ab CDI im Gruppenvergleich.....	60
Abbildung 25: Patientenüberleben nach CDI (ausschließlich Patienten mit postmortaler Nierenspende).....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zeitliches Auftreten der CDI in Bezug zur Nierentransplantation.....	34
Tabelle 2: Medikamentöse Therapie der primären CDI, Behandlungsdauer und Rekurrenz ..	34
Tabelle 3: Patientencharakteristika im Gruppenvergleich.....	35
Tabelle 4: Prävalenz verschiedener Komorbiditäten im Gruppenvergleich, absolute und relative Häufigkeiten	36
Tabelle 5: Medikation zum Betrachtungszeitpunkt mit Dosierung bzw. Serumspiegel	38
Tabelle 6: Verteilung der verschiedenen antibiotischen Substanzklassen auf die Gesamtheit der Therapieepisoden.....	41
Tabelle 7: Verteilung der verschiedenen Indikationen zur Antibiose bezogen auf die Gesamtheit der Therapieepisoden.....	43
Tabelle 8: Verteilung der Hauptdiagnosen auf die Gesamtzahl der stationären Aufenthalte in den 24 Monaten vor CDI.....	48
Tabelle 9: Details zum Auftreten donorspezifischer HLA-Antikörper	51
Tabelle 10: eGFR-Werte im Verlauf; n: Anzahl vorhandener Daten.....	53
Tabelle 11: Mittelwerte und Mediane der Proteinurie im Langzeitverlauf; absolute und relative Patientenanzahl.....	54
Tabelle 12: Details zu den Rejektionen im Zeitraum drei Monate vor bis 12 Monate nach CDI	55
Tabelle 13: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen CDI-Gesamt- und Rekurrenz-Teilkohorte	55
Tabelle 14: Todesfälle der CDI- und Kontrollpatienten.....	59

Kurzzusammenfassung

Seit der Jahrtausendwende sind Inzidenz, Virulenz, Rekurrenz und Mortalität durch die *C. difficile*-Infektion (CDI) weltweit steigend, wobei vor allem organtransplantierte Patienten durch Immunsuppression, vermehrten Antibiotikagebrauch und Hospitalisierungen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen. Die vorliegende Arbeit untersucht die Risikofaktoren, die Rekurrenz und den klinischen Verlauf der CDI bei nierentransplantierten Patienten.

In dieser Fall-Kontroll-Studie wurden unter 2494 nierentransplantierten Patienten, die zwischen 2002 und 2017 aktiv in der nephrologischen Transplantationsambulanz der Charité Berlin-Mitte betreut wurden, 112 Patienten mit positivem *C. difficile*-Toxinnachweis im Stuhl (ELISA) bei entsprechender Diarrhoesyndromatik identifiziert. Ferner wurden 112 nichtinfizierte Nierentransplantierte als Kontrollgruppe selektiert. Neben Patientencharakteristika, Komorbiditäten und Medikation wurden alle antibiotischen Therapien und Hospitalisierungen ab 24 Monate vor Primärinfektion differenziert erfasst, sowie der klinische Verlauf mit Laborwerten und Transplantatfunktion dokumentiert und statistisch ausgewertet.

Die Inzidenz der CDI zeigte sich über 16 Jahre steigend und betrug insgesamt 4,5 %. Es überwogen *Late-onset*-Fälle (3,2 Jahre post transplantationem). 30,4 % der Patienten erkrankten innerhalb des ersten Jahres und 17 % der CDI wurden ambulant erworben. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe wiesen die CDI-Patienten einen signifikant niedrigeren BMI (23,8 kg/m², OR 0,87, 95 % KI 0,8-0,95, p=0,002) und Blutdruck (128/74 mmHg, p=0,003) auf, wurden länger hämodialysiert, waren häufiger von Nicht-CDI-Infektionen und kardiovaskulären Erkrankungen betroffen und nahmen vermehrt Protonenpumpeninhibitoren ein (OR 3,1, 95 % KI 1,17-8,20, p=0,023). Sie wurden doppelt so häufig und fünfmal so lange jeweils antibiotisch therapiert (OR 1,2, 95 % KI 1,1-1,4, p=0,005) und hospitalisiert, am häufigsten innerhalb der sechs Monate vor Primärinfektion (53,5 % der Antibiosen, 50,3 % der Hospitalisierungen).

Die CDI-Patienten zeigten eine signifikant schlechtere Transplantatfunktion sowohl akut (eGFR: 28 ml/min/1,73m², p=1x10⁻⁵; Transplantatversagen bei 34,8 %; Proteinurie 157,5 mg/l) als auch im Verlauf (33,4 ml/min/1,73m² nach zwei Jahren). Zudem wiesen sie verminderte Hämoglobin- (10,7 g/dl, OR 0,67, 95 % KI 0,53-0,85, p=0,001) und Serumalbuminwerte (36,7 g/l, OR 0,831, 95 % KI 0,76-0,90, p=8,0x10⁻⁶) sowie eine häufigere Besiedlung mit multiresistenten Erregern (30,6 %, p=1,2x10⁻⁴) auf. 29,5 % der CDI-Patienten entwickelten mindestens eine Rekurrenz. Sie verloren dreimal so häufig ihr Transplantat (30,4 %) und verstarben doppelt so häufig (40,2 %) wie die Kontrollpatienten.

Diese Studie bestätigt identifizierte Risikofaktoren früherer Untersuchungen an einer großen Kohorte nierentransplantierten Patienten. Die hier vorgestellten Erkenntnisse, dass ein niedriger Wert von BMI, Hämoglobin und Serumalbumin eigenständig mit der CDI assoziierte Faktoren darstellen, erlauben deren bewusste Kontrolle und damit eine verbesserte klinische Betreuung der nierentransplantierten Patienten. Es besteht weiterer Bedarf an prospektiv und polyzentrisch angelegten Studien.

Abstract

Incidence, recurrence and mortality of *C. difficile* infection (CDI) have been increasing worldwide since the turn of the millennium, where solid organ transplant recipients are particularly at risk due to immunosuppression, frequent antibiotic exposure and hospitalisation. This case-control study investigates risk factors, recurrence and clinical outcome of CDI in kidney transplant recipients.

Medical records of 2.494 renal allograft recipients seen between 2002 and 2017 at the nephrological outpatient department of the University Hospital Charité Berlin were reviewed for diarrhea and a positive stool testing for *C. difficile* toxins (ELISA). Overall, 112 CDI-cases were identified and matched with 112 non-infected renal transplant controls. Documentation and statistical analysis included patient characteristics, comorbidities, medication, a differentiated record of all antibiotic therapies and hospitalisations in 24 months before primary CDI, as well as the clinical outcome with laboratory values, graft and patient survival.

The overall CDI incidence was 4.5 % with an increasing tendency observed over the study time. There was a predominance of *Late-onset*-cases (3.2 years posttransplant); 30.4 % of patients infected within the first year after Ntx and 17 % of CDI were community-acquired. Compared to controls, CDI patients showed significantly lower BMI (23.8 kg/m², OR 0.87, 95%CI 0.8-0.95, p=0.002), underwent longer hemodialysis, took proton pump inhibitors more often (OR 3.1, 95%CI 1.17-8.20, p=0.023) and were more likely to be affected by non-CDI infections.

They were treated twice as often and five times as long with antibiotic agents (OR 1.2, 95%KI 1.1-1.4, p=0.005) and hospitalised, most often within six months before verified infection, respectively. CDI patients showed significantly worse graft function both acute (eGFR: 28 ml/min/1.73m², p=1x10⁻⁵; AKI in 34.8 %) and long-term (33.4 ml/min/1.73m² two years post-CDI), reduced hemoglobin (10.7 g/dl, OR 0.67, 95%CI 0.53-0.85, p=0.001) and serum albumin (36.7 g/l, OR 0.831, 95%CI 0.76-0.90, p=8.0x10⁻⁶) and more frequent colonisation with multi-resistant pathogens (30.6 %, p=1,2x10⁻⁴). CDI patients developed at least one recurrence in 29.5 % of cases, lost their graft three times as often (30.4 %) and died twice as often (40.2 %) as controls.

This study confirms the risk factors identified in previous studies in a large kidney transplanted population. The new findings that a low value of BMI, hemoglobin and serum albumin could be factors associated with CDI allow their control and thus an improved posttransplant care for these patients. There is a need for prospective and polycentric studies.

1. Einleitung

1.1 Das intestinale Mikrobiom des Menschen

Der Mensch beherbergt in seinem Verdauungstrakt zehnmals mehr Bakterienzellen als er eigene Körperzellen besitzt. Hauptstandort dieser Kommensalen ist das Kolon mit einer Bakterienkonzentration von etwa 10^{11} /g Darminhalt (1). Somit ist der untere menschliche Gastrointestinaltrakt als ein komplexes, dynamisches und dennoch stabiles Ökosystem zu verstehen, das seine Resilienz gegenüber externen Einflüssen in erster Linie durch die ausbalancierte Vielgestaltigkeit seiner Mikroorganismen erhält.

Im Sinne einer Symbiose profitieren dabei nicht nur die autochthonen Bakterien von ihrem Wirt, sondern auch der Holobiont Mensch zieht in vielerlei Hinsicht Nutzen aus dieser Flora: So werden probiotische organische Nahrungsbestandteile wie Zellulose (Ballaststoffe) im Kolon zu kurzkettigen Fettsäuren wie Butyrat verstoffwechselt, welche der Ernährung der Enterozyten dienen (1). Die Darmbakterien spielen ferner eine zentrale Rolle in der Dekonjugierung von Gallensalzen, der Ausscheidung von Bilirubin, der Entgiftung kanzerogener Stoffe, der Pharmakokinetik sowie in der Synthese von Vitamin K und Biotin. Auch immunologisch zeigt sich das intestinale Mikrobiom von großer Bedeutung: Als sogenannte residente Flora verhindern die nützlichen Darmbakterien beim Gesunden die Ausbreitung pathogener Keime im Sinne einer Kolisationsresistenz (2). Sie gewährleisten außerdem die permanente Stimulation des darmassoziierten Immunsystems (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*), das dadurch im Ausbau seiner Abwehrfähigkeit gegen Krankheitserreger geschult wird. Neuere Untersuchungen legen zudem nahe, dass das Mikrobiom im Rahmen der sogenannten bidirektionalen *gut-brain-axis* auf das menschliche Gehirn wirkt und somit einen Einfluss unter anderem auf Kognition, Stressempfinden sowie auf das Risiko für Depressionen nimmt (3, 4).

Insgesamt umfasst das gastrointestinale Mikrobiom circa 400-500 Spezies. Hauptvertreter dieser Standortflora sind mit 96 % anaerobe Bakterien, wie Bacteroides, anaerobe Laktobazillen, Clostridien und anaerobe Streptokokken. Die restlichen 4 % sind aerob oder fakultativ anaerob, darunter *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, Enterokokken, Vibrionen und Candida-Arten (1). Von Mensch zu Mensch können sich größere Unterschiede in der Zusammensetzung ergeben, weshalb anzunehmen ist, dass jedes Individuum seine ureigensten Kommensalen beherbergt.

Allerdings ist dieses fein abgestimmte Milieu anfällig für Störungen durch gastrointestinale Erkrankungen, verschiedene ärztliche Eingriffe und immunsuppressiv oder antimikrobiell

wirksame Therapien. Kommt es im letzteren Fall zu einer Verdrängung der intestinalen Normalflora, können resistente und fakultativ pathogene Bakterienstämme die Dominanz übernehmen und einen dysbiotischen Zustand herstellen. Das konsekutive klinische Bild der osmotischen antibiotikaassoziierten Diarrhoe (AAD, *antibiotic-associated diarrhea*) kann auch nach Beendigung der Antibiotikaeinnahme noch mehrere Wochen anhalten.

1.2 Die Pathogenese, Klinik und Therapie der *C. difficile*-Infektion (CDI)

1.2.1 Kolonisation mit *C. difficile*

Als anaerober Sporenbildner wurde das grampositive Stäbchenbakterium *Clostridium* (oder *Clostridioides*¹) *difficile* erstmals 1935 in der Darmflora gesunder Neugeborener beschrieben (5) und ist seit 1978 als Verursacher der AAD bekannt (6).

C. difficile kommt ubiquitär in der Umwelt vor (7) und ist auch im gesunden menschlichen Gastrointestinaltrakt nachweisbar: In der Allgemeinbevölkerung zeigt sich eine Kolonisation bei 4-15 % der gesunden Erwachsenen (8) und bei bis zu 90 % der Kleinkinder (8-10). Im stationären Bereich liegt die Prävalenz weitaus höher, sodass bei 14,8 % der Pflegeheimbewohner (11) und bis zu 29 % der hospitalisierten Patienten (10) von einer (asymptomatischen) Besiedlung ausgegangen werden kann. Im ambulanten Bereich wird toxisches *C. difficile* bei 2700 von 100 000 Antibiotikaexpositionen erworben (12). Die exogene Übertragung erfolgt auf fäkal-oralem Weg über die Aufnahme des Bakteriums oder der aerotoleranten Sporen, die von symptomatischen Patienten in großen Mengen ausgeschieden werden (13). Auch asymptomatische Patienten scheiden geringe Mengen mit dem Stuhl aus, jedoch mit niedrigerer Keimlast (14). Neben dieser direkten Übertragung findet die weitere Verbreitung in der klinischen Umgebung indirekt über Personal sowie über kontaminierte medizinische Geräte und Einrichtungsgegenstände im Umfeld des Patienten statt.

¹ Im Jahr 2016 wurde eine neue Klassifizierung von *Clostridium difficile* als *Clostridioides difficile* eingeführt, um die phylogenetischen Unterschiede zu anderen Clostridienarten zu betonen (15). Die neue Bezeichnung findet immer mehr Anwendung in der Literatur, beide Namen können jedoch weiterhin genutzt werden (16). In dieser Arbeit wird der Begriff *Clostridium difficile* verwendet.

1.2.2 Infektion mit *C. difficile* (CDI)

Bei Kolonisation kann es wie beschrieben durch eine antibiotikabedingte Mikrofloraverschiebung zu einer verminderten Wachstumshemmung von *C. difficile* im Darm kommen. Folge ist das klinische Bild einer sekretorischen Diarrhoe – der *C.-difficile-assoziierten Diarrhoe* (CDAD) als Spezialfall der AAD. In der allgemeinen hospitalisierten Population ist von einer CDAD-Inzidenz

von 0,9 % auszugehen (17), während der Anaerobier für 10-20 % aller AAD-Fälle verantwortlich gemacht wird (18, 19). Weitet man die Betrachtung auf alle therapieassoziierten Infektionen (HAIs, *healthcare-associated infections*) aus, so hat die *C. difficile*-Infektion (CDI) daran einen Anteil von 12 % (20).

Die Infektionsraten weisen je nach geographischer Lage größere Unterschiede auf. In Deutschland wurde die Inzidenz der CDAD im Jahr 2014 auf circa 83 Fälle pro 100 000 Einwohner geschätzt (20, 21). Bezogen auf 10 000 Patientenliegetage, konnte für Deutschland (21,7 Fälle) in der europäischen EUCLID-Punktprävalenzstudie von 2013 etwas häufiger als im Durchschnitt (17,2/10 000 Patientenliegetage) die CDI nachgewiesen werden (22). Dabei zeigen Ungarn, Polen und Rumänien höhere (25,8-94,4 Fälle/10 000 Tage) und Irland, Frankreich und Belgien niedrigere Werte (0-3,1 Fälle/10 000 Tage). In dieser Studie wird außerdem davon ausgegangen, dass der Anteil undiagnostizierter CDI an Durchfallerkrankungen etwa 23,1 % betragen kann.

1.2.3 Klinik der CDI

Kennzeichnend für eine CDI ist das Bild der pseudomembranösen Kolitis, für die toxische Stämme von *C. difficile* in über 95 % der Fälle verantwortlich sind (18). Bei dieser toxinvermittelten Erkrankung kommt es durch die Virulenzfaktoren Enterotoxin A (TcdA) und Zytotoxin B (TcdB) zu einer zytotoxischen Schädigung der Enterozyten mit massiver lokaler Immunreaktion sowie einer Störung des Elektrolyttransports mit starkem Flüssigkeitsverlust. Nicht-toxische Stämme verursachen beim Menschen demnach keine Symptome und eine bestehende Kolonisation mit diesen könnte durch einen Konkurrenzeffekt sogar protektiv gegen die symptomatische Besiedlung durch toxische Stämme wirken (9).

Je nach disponierenden Faktoren auf Seiten des Wirtes kann das inflammatorische Geschehen klinisch inapparent bleiben oder aber als wässrige, faulig riechende Diarrhoen mit abdominellen Schmerzen, Fieber und Leukozytose imponieren. Endoskopisch ist die Kolonmukosa mit gelblichen Belägen überzogen (Leukozyten in einer Fibrinmatrix) und ödematös verquollen. Auch können sich fulminante, hochfieberhafte Verläufe mit Gefahr des toxischen Megakolons, des Ileus, der Darmperforation mit Schock und Multiorganversagen entwickeln.

1.2.4 Diagnostik und Therapie der CDI

Gemäß den Leitlinien der ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) zur Diagnostik der CDI (23) sollten Proben ungeformten Stuhls nicht nur auf gezielte Anfrage des behandelnden Arztes, sondern bei jedem Patienten ab einem Lebensalter von drei Jahren getestet werden. Wiederholte Messungen könnten bei anhaltender Symptomatik trotz einmaliger Negativtestung sinnvoll sein. Das Robert-Koch-Institut definiert einen Positivfall durch das Vorliegen von Diarrhoen in Verbindung mit dem Nachweis von *C. difficile*-Toxin A oder B

(z.B. ELISA, Zytotoxizitätstest), einem Nukleinsäurenachweis (NAT, *Nukleinsäureamplifikationstechnik*, z.B. PCR der Toxingene), durch den histologischen Nachweis aus Gewebe oder durch den endoskopischen Nachweis einer pseudomembranösen Kolitis (24).

Die ESCMID betont in ihren aktuellsten Therapieleitlinien (25) aus dem Jahr 2014, dass die Entscheidung zur Behandlung der CDI eine klinische sei und auch bei labordiagnostisch unauffälligen aber symptomatischen Patienten indiziert sein kann. Asymptomatisch kolonisierte Patienten benötigen keine spezifische antimikrobielle Therapie. In leichten, nicht-epidemischen Fällen sollte die vorausgegangene Antibiose wenn möglich abgesetzt und die klinische Symptomatik für 48 Stunden genau beobachtet werden.

Ist dies nicht möglich oder findet die Erkrankung einen mittelschweren bis schweren Ausdruck, ist laut einer aktuelleren Leitlinie der *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) und *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) (26) aus dem Jahr 2017 eine Therapie mit Vancomycin 125 mg p. o. viermal täglich für zehn Tage oder mit Fidamoxicin (Dificlir) 200 mg p. o. zweimal täglich für zehn Tage indiziert. Einem fulminanten Verlauf (bei Hypotension, Schock, Ileus, toxischem Megakolon) wird mit Vancomycin 500 mg viermal täglich für zehn Tage p. o., über eine nasogastrale Sonde oder als rektaler Einlauf begegnet.

Mit einem hohem Rezidivrisiko oder Rezidiven der CDI (siehe 1.3.3, S. 17) wird therapeutisch heute noch uneinheitlich umgegangen. Die IDSA und SHEA empfehlen bei einer ersten Rekurrenz die Gabe von Vancomycin 125 mg in einem ausschleichenden Schema über bis zu zwölf Wochen oder die Gabe von Fidamoxicin 200 mg zweimal täglich für zehn Tage. Bei Versagen mehrerer antibiotischer Therapieregime und für multiple Rezidive ohne dauerhafte Remission hat sich in der jüngeren Vergangenheit zudem die sogenannte Stuhltransplantation (FMT, *Fecal Microbiota Transplantation*) als vielversprechender Ansatz herausgestellt (27). Das Konzept der FMT war geboren, als Chang et al. 2008 durch Gensequenzierung entdeckten, dass das Darmmikrobiom von Patienten mit refraktärer CDI eine deutlich reduzierte Diversität aufweist (28). Dementsprechend besteht die Idee der FMT darin, durch Bakterientransfer von einem gesunden Spender die mikrobielle Vielfalt des Empfängerdarms wiederherzustellen und damit im metabolischen Wettkampf mit *C. difficile* die Überhand zurückzugewinnen. Die Erfolgsrate des Mikrobiomtransfers liegt bei bis zu 90 % (29), wobei die koloskopische Applikation der nasogastralen etwas überlegen scheint und größere Akzeptanz beim Patienten findet. Alternativ können gefriergetrocknete Bakteriengemeinschaften zur Einnahme als Kapsel im Zeitverlauf ähnlich gute Ergebnisse zeigen (30).

Neben der antibiotischen Therapie und Stuhltransplantation deuten sich für die Zukunft weitere therapeutische Möglichkeiten an. Eine Strategie stellt die passive Immunisierung mit monoklonalen

Antikörpern zur Neutralisierung der Toxine A und B dar (Bezlotoxumab) (31), eine andere die aktive Immunisierung durch Impfstoffe gegen *C. difficile*-Oberflächenantigene. Die aktive Immunisierung scheint insgesamt vielversprechender, da sie im Gegensatz zur passiven Immunisierung der initialen Kolonisation mit *C. difficile* vorbeugen und damit das Auftreten rekurrerender Verläufe limitieren kann (32).

Die Isolierung des Patienten mit eigener Nasszelle sowie das Tragen von Einweghandschuhen und Schutzkittel sollten nach Sistieren der Durchfallssymptomatik noch für einen Zeitraum von 48 Stunden aufrecht erhalten werden, denn selbst nach adäquater Therapie bleiben bei bis zu 30 % der Betroffenen der Toxinnachweis positiv und die Ansteckungsfähigkeit unklar (33). Ein bis vier Wochen nach Akuttherapie sind CDAD-Patienten zu 50 % nachweislich sowohl im Stuhl als auch auf der Haut wieder mit *C. difficile* kolonisiert (34).

1.3 Die wachsende Bedrohung durch die CDI

1.3.1 Steigende Inzidenz und Mortalität der CDI

Das Krankheitsbild der CDI folgte in den vergangenen Dekaden einer besorgniserregenden Entwicklung. Weltweit und auch in Deutschland ist die Inzidenz der CDAD seit der Jahrtausendwende drastisch steigend (35-38): Nach 2006 wurde beispielsweise in den USA eine Steigung der CDI-Rate um 47 % verzeichnet (39). Die Zahl der Infektionen wird für das Jahr 2017 dort auf 351 196 Fälle geschätzt (40), womit *C. difficile* vor wenigen Jahren den MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) als häufigsten Verursacher nosokomialer Infektionen abgelöst hat (41).

Zudem ist die CDI-assoziierte Mortalität in den Jahren 2000 bis 2007 in den USA um insgesamt 400 % angestiegen (42) und wird dort auf 14 000-30 000 Todesfälle jährlich geschätzt (42, 43). Die 30-Tage-Letalität nach CDI liegt in Europa je nach Staat zwischen 2,8-29,8 % und erhöht sich mit dem Alter des Patienten, der Schwere der Komorbiditäten und der Infektion durch einen hochvirulenten Stamm (44, 45).

1.3.2 Höhere Virulenz durch neue *C. difficile*-Ribotypen

Der rasante Anstieg der CDI-Inzidenz und der damit assoziierten Mortalität ist zum Teil durch das Auftreten neuer, hochvirulenter *C. difficile*-Stämme zu erklären. Das Bakterium weist eine sehr große genetische Heterogenität auf und lässt sich in mehr als 150 PCR-Ribotypen (RT) und 24 Toxintypen einteilen, die sich teilweise epidemisch ausbreiten.

Die paneuropäische *CloSer*-Studie untersuchte von 2011 bis 2016 die Prävalenz der einzelnen Ribotypen vor und nach Einführung von Fidamoxicin (46). Demnach ist im europäischen

Durchschnitt der hochvirulente RT027 mit einem Anteil von 11,4 % aller CDI vorherrschend. Dieser imponiert auf der einen Seite durch das binäre Toxin CDT (*cytolethal distending toxin*), das eine verstärkte bakterielle Adhärenz sowie Nekrosen im Darm bewirkt. Auf der anderen Seite zeigt er eine erhöhte Expression der Toxine A und B und eine Resistenz gegenüber den Substanzen Erythromycin und Moxifloxacin (13). Insgesamt unterliegt die Prävalenz der zahlreichen Ribotypen jedoch großen geographischen Unterschieden innerhalb der verschiedenen Staaten. Auf RT027 folgen in der Häufigkeit RT014 (9,1%), RT001 (8,0%) und RT078 (6,5%). Letzterer ist zoonotischen Ursprungs, ebenfalls zur CDT-Bildung fähig und zieht besonders schwere Verläufe nach sich. Speziell in Deutschland waren laut *ClosER*-Studie RT078 und RT001 im Jahr 2016 dominant. Seit 2016 besteht für die Erkrankung mit hochvirulenten RT sowie für den Tod an der CDI mit klinisch schwerem Verlauf Meldepflicht.

1.3.3 Rekurrenz der CDI (rCDI)

Die Problematik der CDI drückt sich neben der stetigen Zunahme schwerer, intensivpflichtiger Verläufe auch in der ausgesprochenen Hartnäckigkeit der Erkrankung aus: Eine bereits stattgefundene und antibiotisch therapierte CDI fördert im Sinne eines *Circulus vitiosus* das Auftreten einer erneuten CDI-Episode, da das opportunistische Bakterium den dysbiotisch gestörten Darm nun für seine erneute Prosperität nutzen kann (47, 48). Dabei kann es zu einem Rezidiv mit dem gleichen oder zu einer Neuinfektion mit einem anderen *C. difficile*-Stamm kommen, wobei die Zuordnung in der Literatur meist aufgrund der Zeit nach Primärinfektion geschieht (siehe Abschnitt 2.5.3, S. 31).

Innerhalb von zwei Wochen nach Beendigung der Therapie der primären CDI-Episode entwickeln 19,5-47,2 % der Patienten eine Rekurrenz der CDI (rCDI), wobei auch diese Werte seit Beginn des Jahrtausends einer steigenden Tendenz folgen (46, 49-53). Nach Behandlung eines zweiten Rezidivs steigt das Risiko für das erneute CDI-Auftreten sogar auf 40-65 % (48). Bei organtransplantierten Patienten liegt der Anteil an rekurrierenden Verläufen bei 19,7 %, für Herz- und Lungentransplantierten wird sogar von einer Rate zwischen 29-50 % berichtet (50, 54-56).

Als Risikofaktoren für eine rCDI gelten das fortgeschrittene Lebensalter (> 65 Jahre) aufgrund einer verminderten Immunantwort, eine (schwere) CDI in der Eigenanamnese, Antibiotikagebrauch nach CDI für Nicht-CDI-Infektionen (52), Immunsuppressivaeinnahme, die Hemmung der Magensäuresekretion z. B. durch PPI (57), die Infektion mit einem hypervirulenten Stamm (z. B. RT027, siehe 1.3.2), längere Hospitalisierungen und eine chronische Niereninsuffizienz (58-60).

Die rCDI stellt nicht nur für die betroffenen Patienten eine bedeutende Last an Morbidität und Mortalität dar, sondern macht diese zu einem Reservoir für die Transmission des Bakteriums an andere vulnerable Patientengruppen.

1.3.4 Ambulant erworbene CDI (CA-CDI)

Das Bakterium wird wie oben beschrieben vor allem nosokomial erworben. Allerdings ist in jüngerer Zeit vermehrt das Auftreten von ambulant erworbenen CDI (CA-CDI, *community-acquired CDI*) bei jungen gesunden Patienten ohne offensichtliche Risikofaktoren (siehe 1.4) beschrieben (40, 61). So sollen 20-36 % der Infektionen außerhalb des stationären Settings stattfinden (46, 62-64). Die ätiologischen Unterschiede zwischen nosokomial und ambulant erworbener CDI scheinen zu verwischen.

1.3.5 Sozioökonomische Last der CDI

Schließlich stellt sich *C. difficile* neben der steigenden Morbidität und Mortalität auch sozioökonomisch als höchst problematisch dar. Im Rahmen der CDI kommt es durch verlängerte Krankenhausaufenthalte und vermehrten Therapiebedarf zu einem Ressourcenmehrverbrauch, der je nach Land auf Kosten von ungefähr 4500-10 200 Euro pro Fall geschätzt wird (44, 65, 66). Eine Rekurrenz der Symptomatik, die immerhin in etwa einem Drittel der initialen Fälle auftritt, führt sogar zu einer Verdreifachung der Behandlungskosten. Insgesamt schätzt das *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), dass die Behandlung der CDI in den USA pro Jahr circa eine Milliarde US-Dollar an zusätzlichen Kosten verursache, und zählt *C. difficile* somit zu den wichtigsten Bedrohungen im Gesundheitswesen, die dringend einer konsequenten Bekämpfung bedürfen (42).

1.4 Risikofaktoren für die CDI

1.4.1 Antibiotische Therapien

Wie erwähnt können unterschiedliche externe Einflüsse das ausbalancierte bakterielle Milieu des Kolons beeinträchtigen. In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Faktoren identifiziert, die beim mit *C. difficile* kolonisierten Patienten das Risiko für den Ausbruch einer primären CDI erhöhen. Als maßgeblich haben sich Häufigkeit, Dauer und Art vorangegangener Antibiotikatherapien herausgestellt. Dabei wurden vor allem in den letzten 30 Tagen bis sechs Monaten vor einer CDI auffallend häufig Antibiotika eingenommen (11, 67-69).

Einige Substanzen scheinen zudem einen besonderen Selektionsdruck auf das Mikrobiom auszuüben, welcher die Vermehrung von *C. difficile* begünstigt: Als sogenannte *High risk*-Antibiotika gelten Cephalosporine dritter und vierter Generation, Clindamycin, Fluorchinolone, Carbapeneme, antipseudomonale Penicilline und Makrolide (53). Cephalosporine und Clindamycin sind am stärksten mit nosokomialer CDI assoziiert (70) während ambulant erworbene Infektionen zusätzlich mit Fluorchinolonen in Verbindung gebracht werden. Als weitere Betalaktame, die einen

starken Einfluss auf die intestinale Mikroflora haben, sind Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam und Amoxicillin/Clavulansäure zu nennen (53, 64, 71).

Einer CDI kann eine Behandlung mit fast jedem Antibiotikum vorausgegangen sein, wobei auch die Einnahme mehrerer Substanzen in Kombination sowie eine inadäquat lange Therapiedauer eine wichtige Rolle spielen (72). Es darf jedoch nicht unterschätzt werden, dass immerhin 36 % der ambulant erworbenen CDI-Fälle keine dokumentierte Antibiose vorausging (64).

1.4.2 Hospitalisierungen

Weiterhin sind Häufigkeit und Dauer stationärer Aufenthalte des Patienten für den Ausbruch einer CDI von entscheidender Bedeutung (68). Kürzlich zurückliegende und längere Hospitalisierungen über drei Tage (11, 69) und insbesondere intensivstationäre Aufenthalte erhöhen dabei das Risiko für eine CDI am bedeutendsten. Wenn dazu abdominalchirurgische Eingriffe (68), zytostatische Therapien oder die Einlage einer nasogastralen Sonde (68, 73) kommen, potenziert sich die Infektionsgefahr. Nur bei etwa 18 % der CDI-Fälle ist keine vorherige Hospitalisierung zu verzeichnen (64).

1.4.3 Höheres Lebensalter

Als einer der wichtigsten Faktoren auf Seiten des Patienten ist das fortgeschrittene Lebensalter (> 65 Jahre) zu nennen (43, 68, 74). Dabei spielen bei älteren Menschen Veränderungen in der Neutrophilenfunktion, der Antikörperantwort („immunologische Seneszenz“) und dem intestinalen Mikrobiom sowie funktionelle Aspekte, aber auch die höhere Wahrscheinlichkeit für Multimorbidität, Medikamenteneinnahme, ärztliche Interventionen und stationäre Aufenthalte im Vergleich zur jüngeren Population eine Rolle. Etwas weniger als die Hälfte der Infektionen treten bei Menschen unter 65 Jahren auf, aber mehr als 90 % der Patienten, die aufgrund von CDI hospitalisiert werden müssen (75) und ebenso 90 % der Todesfälle im Zuge einer CDI betreffen Menschen jenseits dieser Altersgrenze (42).

1.4.4 Komorbiditäten

Neben dem fortgeschrittenen Lebensalter sind als Risikofaktoren eine in der Vergangenheit positive Testung auf CDI (67) und die Schwere der allgemeinen Krankheit des Patienten zu nennen. Vor allem chronisch entzündliche Darmerkrankungen (68), Vorhofflimmern (67), maligne hämatologische Erkrankungen, Niereninsuffizienz und Hämodialysebehandlungen (67) sind mit CDI assoziiert. Das Auftreten eines akuten Nierenversagens oder die Höhe der Kreatininwerte korrelieren dabei nicht unbedingt mit einer erhöhten CDI-Gefahr. Die Beobachtung ist unter anderem mit der relativen Immunsupprimierung der dialysierten Patienten und mit der Kumulation ihrer wöchentlichen Besuche in Gesundheitseinrichtungen über einen längeren Zeitraum zu erklären, welche das Risiko für eine CDI wie beschrieben erhöhen (67, 76).

Im weiteren Verlauf zeigen vor allem die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein schlechteres Outcome mit besonders schweren und rekurrierenden CDI-Verläufen und erhöhter Mortalität (58, 77). Als Ursache wird eine verminderte Anzahl und Funktion der Lymphozyten von Patienten mit Urämie angenommen (78). Angesichts der weltweit steigenden Inzidenz von CDI und der Tatsache, dass schätzungsweise 8-16% der Weltbevölkerung unter einer Form der chronischen Niereninsuffizienz leiden (79), wird die Brisanz der Problematik noch deutlicher.

1.4.5 Medikamenteneinnahme

Neben Antibiotika sind andere medikamentöse Einflüsse auf den Patienten als wichtiger Risikofaktor für eine CDI zu beachten: Die chronische Einnahme immunsuppressiver Wirkstoffe bei unterschiedlichsten Erkrankungen erhöhen deutlich die Gefahr einer Infektion. Auch eine längerfristige Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und H₂-Inhibitoren begünstigt durch die starke Verminderung der H⁺-Ionenkonzentration im Magensekret das Risiko für CDI um das Zwei- bis Dreifache und erhöht auch deutlich das Risiko für eine Rekurrenz (57, 68, 69, 80). So können aufgenommene *C. difficile*-Sporen nicht mehr ausreichend durch die Säure unschädlich gemacht werden (81). PPI könnten außerdem ungünstige Veränderungen im intestinalen Mikrobiom hervorrufen, was das Erkrankungsrisiko weiter steigen lässt (82, 83). Des Weiteren wurde für Patienten, die nichtsteroidale Entzündungsinhibitoren (NSAR) einnehmen, ein um 30 % häufigeres Auftreten von CDI beschrieben (84).

1.4.6 Weitere Risikofaktoren

Überdies erhöhen aktive Infektionen mit anderen Erregern das Risiko für die Erkrankung: Bei immunsupprimierten aber auch bei immunkompetenten Patienten koexistiert eine Cytomegalievirus (CMV)-Koreplikation mit einer CDI (85) oder bedingt sie sogar. In der zweiten Gruppe ist dies vor allem bei fortgeschrittenem Alter, Schwangerschaft, chronischer Niereninsuffizienz, konnatalen und ischämischen Erkrankungen des Herzens, Diabetes mellitus, Steroidgebrauch, Bluttransfusionen und längeren Intensivaufenthalten der Fall. Auch eine Leukozytose (> 15.000/μl) erhöht unabhängig von einer Antibiose das Erkrankungsrisiko (86).

Ferner scheint eine überschüssige Zinkzufuhr signifikant die mikrobielle Diversität zu reduzieren und damit die Abwehrfähigkeit gegenüber *C. difficile* zu beeinträchtigen (87). Ein ähnlicher Effekt wird für Zuckeraustauschstoffe wie Trehalose vermutet (88). Auch für den Nikotinabusus (89) und die Einnahme von Antidepressiva (90) wird ein Einfluss auf die Entwicklung einer CDI angenommen.

1.5 CDI in der organtransplantierten Population

1.5.1 Eine vulnerable Patientengruppe

Eine ungünstige Realität von organtransplantierten Patienten besteht darin, viele der oben genannten Risikofaktoren für eine CDI in sich zu vereinen: Als Patientengruppe mit einem höheren Alter, leiden sie vermehrt unter chronischen Erkrankungen (91), haben häufigen Kontakt zu Gesundheitseinrichtungen (56, 92, 93) und erfahren eine erhebliche Exposition gegenüber verschiedensten Medikamentengruppen (92, 94-96).

Nicht zuletzt sei die Transplantation selbst genannt - ein umfassender chirurgischer Eingriff, der mit einer aufwändigen Vor- und Nachsorge einhergeht. Die intensive immunsuppressive und prophylaktische antibakterielle Therapie spielen hierbei eine Schlüsselrolle zur Verhinderung von Infektionen und Rejektionen des transplantierten Organs. Gleichzeitig können diese medikamentösen Regime jedoch wie geschildert zu einem Ungleichgewicht des Darmmikrobioms und damit zu seiner verminderten Resilienz führen (97). Auch in dieser Gruppe scheint die Einnahme der oben genannten antibiotischen Hochrisikopräparate Clindamycin, Ampicillin, Cephalosporine (95) und Fluorchinolone (96, 98, 99), insbesondere in den letzten drei bis zwölf Monaten vor primärer CDI (94), ein entscheidender Einflussfaktor zu sein. Außerdem sollen die Einnahme von Corticosteroiden in den letzten drei Monaten vor CDI und eine Ganciclovir-Prophylaxe risikosteigernd wirken (95).

1.5.2 Die CDI bei organtransplantierten Patienten

Transplantierte Patienten stellen aus diesen Gründen eine besonders vulnerable Gruppe für die (rezidivierende) CDI dar, deren Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung als fünffach erhöht geschätzt wird (122). Vor allem Leber- und Lungentransplantierte zeigen eine hohe Inzidenz (0,63-19,0 % bzw. 1,93-22,9 %) (56, 93, 100) und auch herztransplantierte Patienten sind verstärkt betroffen (1,23-8,0 %) (101). Bei multiviszeral bzw. -thorakal Transplantierten ist eine CDI-Inzidenz von 12,7 % zu beobachten (50). Bei Nierentransplantierten ist die Inzidenz von CDI (0,77-13,5 %) zwar geringer im Vergleich zu Empfängern anderer Organe, jedoch folgt ihr Auftreten ebenso einer steigenden Tendenz (92, 94-96, 102-105). Unabhängig vom transplantierten Organ ist die CDI-Inzidenz bei organtransplantierten (SOT, *solid organ transplant recipients*) geringer als bei allogenen stammzelltransplantierten Patienten (6-33 %) (106), aber immer noch höher als in der allgemeinen hospitalisierten Patientenschaft (0,9 %) (43).

Ein interessanter epidemiologischer Aspekt in der organtransplantierten Patientengruppe ist die zweigipflige CDI-Inzidenz – mit einem Gipfel kurz nach Transplantation (6-25,5 Tage) (56, 95, 96, 100, 102) und einem Gipfel längere Zeit postoperativ (*Late-onset*: 51 Tage-3,52 Jahre; speziell

Niere: 115 Tage-3,5 Jahre) (92-94, 105, 106). Als vulnerable Phase für die CDI werden daher die ersten Monate nach Transplantation beschrieben: 51,5-90 % der Infektionen treten in den ersten sechs Monaten nach Operation auf (92, 95), 48 % sogar im ersten Monat (95). Daher ist bei stationären Wiederaufnahmen kurze Zeit nach Entlassung besondere Wachsamkeit hinsichtlich der Entwicklung einer CDI zu zeigen (104).

Obwohl die Posttransplantationsdiarrhoe einen bedeutenden Faktor für die Morbidität der operierten Patienten darstellt, wird diese oft vom Patienten selbst nicht berichtet und vom Kliniker übersehen oder falsch eingeordnet, da auch einige immunsuppressive Medikamente wie Mycophenolatmofetil (MMF) zu dem Symptom führen können (107, 108). Die Folgen der CDI sind für Organtransplantierte jedoch noch verheerender als für nichttransplantierte Patienten: Es werden nicht nur eine höhere Inzidenz von Komplikationen wie das toxische Megakolon mit nachfolgender Kolektomie und ein vermindertes Transplantat- und Patientenüberleben (105), sondern auch eine häufigere stationäre Wiederaufnahme und höhere Kosten beobachtet (109).

6,3-40 % der immunsupprimierten und organtransplantierten Patienten sind von einer Rekurrenz betroffen (56, 96, 103), meist innerhalb von drei Monaten nach Index-CDI (110).

1.6 Nierentransplantierte Patienten mit CDI

1.6.1 Prädisponierender Faktor Niereninsuffizienz

Insbesondere Patienten mit chronischer oder terminaler Niereninsuffizienz tragen durch die verminderte renale Leistung und dauerhafte Dialysebehandlungen eine erhebliche Last an Morbidität. So führt das chronische urämieassoziierte Inflammationsgeschehen zu einer Immuzelldysfunktion (78), die im Falle einer CDI bei diesen Patienten einen besonders problematischen Verlauf mit verlängerter Hospitalisierung, häufigeren schweren Verläufen und Rekurrenz sowie höherer Mortalität nach sich zieht (58, 59, 77).

Allein im Jahr 2018 wurden in Deutschland laut Deutscher Stiftung Organtransplantation 2291 Nieren transplantiert, davon 72,2 % nach postmortalen Spenden (111). Doch selbst nach erfolgreicher Nierentransplantation ist diese Dysfunktion nicht behoben (78) – das CDI-Risiko wird durch die oben genannten Risikofaktoren der transplantierten Population eher noch potenziert.

1.6.2 Auftreten und Folgen der CDI bei nierentransplantierten Patienten

Bei Nierentransplantierten tritt die CDI im Vergleich zu anderen SOT etwas seltener und eher als *Late-onset*-Fall bis zu 3,5 Jahre nach Transplantation auf. Spezielle Risikofaktoren in dieser Gruppe stellen postmortale Spenden, das weibliche Geschlecht beim Empfänger, frühere

Transplantationen (105), eine Kolonisation mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) und ein bioptisch gesichertes akutes Rejektionsgeschehen dar (92, 96).

Eine akute Beeinträchtigung der Transplantatfunktion ist eine häufige Folge der CDI in dieser Population: Die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ist bei den Patienten ab der Infektion bis zwölf Monate danach deutlich vermindert, nähert sich nach diesem Zeitraum aber wieder den Werten von nichtinfizierten Nierentransplantierten an (105). Rund 12 % der nierentransplantierten Patienten erfahren ein akutes Rejektionsgeschehen in den sechs Monaten vor oder nach Infektion (105) und dies im Durchschnitt 108 Tage nach der CDI-Episode. Sie zeigen außerdem ein deutlich vermindertes Transplantatüberleben als Nichtinfizierte mit einem Verlust des Organs nach durchschnittlich 440 Tagen ab CDI (94, 105).

Es ist nicht nur eine höhere Morbidität sondern auch Mortalität zu beobachten (112). Infektionen stellen nach kardiovaskulären Erkrankungen die häufigste Todesursache bei Nierentransplantierten dar (113) und das mittlere Überleben nach Infektion liegt bei durchschnittlich 444 Tagen (1,2 Jahren).

1.7 Zielsetzung der Arbeit

1.7.1 Notwendigkeit der Forschung

Es wird ersichtlich, dass *C. difficile* in vielerlei Hinsicht zu einer Herausforderung im Gesundheitswesen des 21. Jahrhunderts geworden ist: Wir sehen ansteigende Kolonisationsraten, Virulenz, stationäre und ambulante Inzidenz, Rekurrenz, Morbidität, Komplikationen und Mortalität. Schon im Jahr 2010 nannte die SHEA die Beschäftigung mit Epidemiologie, Pathogenese, Therapie und Prävention der CDI eine der fünf größten klinischen Herausforderungen in der Zukunft.

Obwohl seit der Jahrtausendwende analog zur steigenden Inzidenz der Erkrankung vermehrt Untersuchungen zur CDI unternommen wurden, bleibt die Forschungslage für transplantierte und speziell nierentransplantierte Patienten sehr begrenzt (siehe (96, 99, 114)). Die Mehrheit der Studien betrachtet transplantierte Patienten mit CDI allgemein und fasst verschiedene Arten von Transplantaten zusammen. Zwar liegen die Inzidenzen von CDI nach anderen Organtransplantationen wie geschildert höher als Nierentransplantationen, dennoch wird diese Tatsache der Niere als dem am häufigsten transplantierten Organ nicht gerecht. Diejenigen Studien, die sich auf nierentransplantierte Patienten mit CDI fokussieren (92, 96, 99, 115-117), untersuchen nur kleine Kohorten von 12-68 Nierentransplantierten und dies meist ohne klinischen Langzeitverlauf und teils ohne nierentransplantierte Kontrollgruppe.

Es besteht folglich Bedarf an einer systematischen Analyse der Risikofaktoren und des klinischen Verlaufs der CDI und der Langzeitfolgen in einer größeren, kontrollierten nierentransplantierten Kohorte.

1.7.2 Beitrag dieser Arbeit

Die Intention der folgenden Arbeit ist, den Erkenntnisgewinn zur CDI bei nierentransplantierten Patienten in den folgenden Bereichen zu fördern:

- Risikofaktoren: Betroffene Patienten sollen charakterisiert sowie Risikofaktoren zur Entstehung einer CDI untersucht werden. Anhand der bekannten, teilweise modifizierbaren Risikofaktoren könnten Kliniker Vorhersagen hinsichtlich des Erkrankungsrisikos eines Patienten treffen und entsprechende Parameter im Sinne der Prävention kontrollieren.
- Rekurrenz und klinischer Verlauf: Anhand der Erkenntnisse zum Verlauf der CDI, zum Auftreten einer rCDI, zur Transplantatfunktion im Langzeitverlauf sowie zum Transplantat- und Patientenüberleben könnten Kliniker unterstützt werden, das individuelle Rezidivrisiko eines Patienten zu beurteilen und Aussagen zur Prognose der Erkrankung zu treffen.

2. Methodik

2.1 Studiendesign und Patientenkohorten

Die vorliegende Arbeit besteht in einer monozentrischen, klinischen Fall-Kontroll-Studie.

2.1.1 Fälle

- Einschlusskriterien:
 - Nierentransplantierte Männer und Frauen > 18 Jahre
 - Aktive Betreuung in der nephrologischen Transplantationsambulanz der Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistischer Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Campus Berlin-Mitte zwischen 01.01.2002 und 31.12.2017 (Datenbankschluss)
 - Durchfallssymptomatik (drei oder mehr ungeformte Stühle für mindestens einen Tag) und mindestens ein labormedizinischer Nachweis einer CDI (siehe 2.3, S. 26) nach Transplantation.
 - Funktionierendes Transplantat zum Zeitpunkt der primären CDI

- Ausschlusskriterien:
 - Nicht nierentransplantierte Patienten, Alter < 18 Jahren
 - Positiver labormedizinischer Nachweis auf CDI bereits vor Nierentransplantation
 - Kein eindeutiger CDI-Nachweis trotz Vorliegen des typischen Erkrankungsbildes

Unter Anwendung der Einschlusskriterien ergab sich aus insgesamt 2494 nierentransplantierten Patienten eine Kohorte von 112 CDI-Patienten, bestehend aus jeweils 56 Frauen und Männern.

2.1.2 Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe wurden in der gleichen Abteilung der Charité betreute 112 nierentransplantierte Patienten ohne CDI-Nachweis selektiert. Für CDI-Patienten mit diabetischer Nephropathie wurden ausschließlich Kontrollen mit identischer renaler Grunderkrankung ausgewählt.

Die nephrologische Nachsorge der transplantierten Patienten findet in den ersten drei Monaten nach Transplantation wöchentlich, bis zum zwölften Monat monatlich und danach routinemäßig drei- bis viermal im Jahr sowie zusätzlich bei akuten Problemen in der oben genannten Ambulanz der Charité statt.

- Matching-Kriterien:
 - Geschlecht
 - Alter bei Nierentransplantation (auf \pm fünf Jahre erweitert. In zwei Fällen wurden zwölf Jahre Altersunterschied toleriert.)
 - Anzahl an Nierentransplantationen

2.2 Datenakquise

Der Untersuchung wurde durch die Ethikkommission der Charité zugestimmt. Die Patienten wurden mithilfe einer elektronischen Patientenakte (*Tbase2*, Schröter et al., 2000) identifiziert, die Diagnosen, Medikation, klinischen Verlauf sowie Laborwerte zusammenfasst. Zur Selektion der von CDI betroffenen Patienten wurde eine gezielte Abfrage in diesem System anhand folgender Suchbegriffe an beliebiger Stelle im Text eingeleitet: Vancomycin, Metronidazol, *Clostridium difficile*, *C. diff.*, *C.diff.*, Clostridien, Clostridium. Anschließend wurde im Einzelfall überprüft, ob tatsächlich eine positive Testung auf *C. difficile* vorlag, indem die Patientenhistorie durch Informationen aus dem digitalen Netzwerk der Klinik (*SAP*, Walldorf, Deutschland) und den Akten in Papierform ergänzt wurde. Die Daten wurden mithilfe des Programms Microsoft Excel 2013 tabellarisch zusammengetragen. Von einem CDI-Patienten konnte die Datenbank aufgrund unvollständiger Datenlage (Umzug des Patienten) nur zum Teil bearbeitet werden.

Sowohl die Fall- als auch die Kontrollgruppe wurden ab dem Datum ihrer letzten Nierentransplantation bis zum Todesdatum bzw. bis Datenbankschluss (31.12.2017) im Hinblick auf verschiedene Parameter (siehe 2.4 und 2.5) untersucht. Als Referenzdatum für die Betrachtung diente in der CDI-Kohorte das Datum des Erstdachweises der akuten CDI und in der Kontrollgruppe entsprechend ein errechneter Betrachtungszeitpunkt X (gleicher zeitlicher Abstand zur Transplantation wie das Datum der Erstdiagnose CDI des korrespondierenden CDI-Patienten zu dessen Transplantation). Um einen einheitlichen Ausdruck zu finden, wird im Folgenden für beide Gruppen vom Zeitpunkt der CDI (Datum der Diagnose der akuten primären CDI) gesprochen.

Ausgehend von diesem Referenzdatum wurde jeder Patient für einen Gesamtzeitraum ab zwei Jahre vor CDI bis fünf Jahre nach CDI betrachtet.

2.3 Diagnostik der CDI

Die vorliegende Arbeit stützte sich auf den labormedizinischen Nachweis mittels Enzymimmunoassay (ELISA). Das Labor (Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin, Deutschland) ging dabei nach folgendem zweizeitigen Stufenschema vor, welches

den aktuellen diagnostischen Leitlinien der ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) (23) entspricht:

Zuerst wurde die Probe mittels ELISA in einem hochsensitiven Screeningtest auf das Vorhandensein des *C.difficile*-spezifischen Enzyms Glutamatdehydrogenase (GDH) untersucht (RIDASCREEN® *Clostridium difficile* GDH, R-Biopharm, Deutschland). Bei positivem Ergebnis wurde die Stuhlprobe anschließend ebenfalls per ELISA auf die *C. difficile*-Toxine A und B geprüft (RIDASCREEN® *Clostridium difficile* Toxin A/B, R-Biopharm, Deutschland). Zeigte sich eine Diskrepanz zum GDH-Test durch einen negativen Toxinnachweis, wurde im dritten Untersuchungsschritt eine toxigene Kultur (Biomérieux, Deutschland) angelegt. Aus dem Kulturüberstand erfolgte dann eine erneute Antigentestung. Die Mehrheit der Labordiagnostik wurde innerhalb der Charité durchgeführt, jedoch wurden externe Nachweise der ambulanten Patienten berücksichtigt.

2.4 Zielgrößen: Patientencharakteristika und Risikofaktoren

2.4.1 Inzidenz und Therapie der CDI

Neben der Aufschlüsselung der CDI-Inzidenz nach Jahren wurde der zeitliche Abstand der Erstdiagnose zur Nierentransplantation ausgewertet: Fälle in den ersten 30 Tagen, 10 Wochen, 100 Tagen sowie drei, sechs, zwölf, 24 und 48 Monaten nach Transplantation wurden erfasst. Zudem wurde die Latenz zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung sowie die anschließende Dauer bis zum Sistieren der Diarrhoe in Tagen dokumentiert. Letzteres wurde definiert als eine annähernd normale, geformte Stuhlkonsistenz entsprechend der Patienteneinschätzung und einer Stuhlfrequenz bis maximal drei Stühlen pro Tag ohne den Gebrauch von Antidiarrhoika.

In diesem Zusammenhang wurde erfasst, ob die CDI noch während des Transplantationsaufenthaltes oder in der ambulanten Umgebung (CA-CDI) aufgetreten ist. Eine CA-CDI liegt bei einem der folgenden Kriterien vor (24, 118):

- Symptombeginn vor oder am Tag der stationären Aufnahme
- Kein Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung innerhalb von zwölf Wochen vor Symptombeginn

Zudem wurde die medikamentöse Therapie der primären CDI mit eingesetztem Präparat, Dauer und Dosierung ausgewertet und dokumentiert, ob sich nach Therapieende ein Rezidiv oder eine neue CDI-Episode entwickelt hat (siehe 2.5.3, S. 31). Das im Jahr 2011 in der EU zugelassene Medikament Fidamoxicin wurde dabei nicht in die Betrachtung miteinbezogen.

2.4.2 Patientencharakteristika und Komorbiditäten

Es wurden neben demographischen Patientenangaben folgende Daten erhoben: Datum der Erstdiagnose CDI, Transplantationsdatum, Körpergröße sowie –gewicht drei Monate vor, bei und drei Monate nach CDI im Verlauf, systolischer und diastolischer Blutdruck bei CDI, Anzahl an stattgefundenen Nierentransplantationen, Start- und Enddatum der Dialyse, Lebend- oder postmortale Spende und Spenderalter sowie die Nierengrunderkrankung des Patienten.

Die Patientenhistorie wurde auf das Vorhandensein von verschiedenen Begleiterkrankungen untersucht, darunter rezidivierende Harnwegsinfekte (mindestens drei Episoden pro Jahr bzw. zwei pro Halbjahr) und Pneumonien (in den zwölf Monaten vor Erstdiagnose CDI). Um die weiteren Komorbiditäten zu klassifizieren und zu gewichten, wurde für jeden Patienten der *Charlson Comorbidity Index* (CCI) berechnet. Dieser 1987 veröffentlichte Index (119) gibt Aufschluss über die mittlere 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten und wurde seit seiner Entwicklung mehrfach validiert und überarbeitet (120).

Neben dem Alter des Patienten wird das Auftreten folgender Krankheitsbilder in der Berechnung des CCI berücksichtigt:

- Diabetes mellitus
- Malignome (Ausnahme: dermato- und hämatoonkologische Erkrankungen),
- Kardiovaskuläre Erkrankungen (Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Apoplex und transitorische ischämische Attacke; Eine Herzinsuffizienz wurde dabei ab NYHA Grad II oder bei Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern als positiv gewertet)
- Gastrointestinalen Komorbiditäten: Ulcera, Gastritiden, Reflux- und Lebererkrankungen
- Vaskulitiden oder Kollagenosen
- Hemiplegien, Demenzen, neurologische Erkrankungen
- COPD
- AIDS

2.4.3 Medikation

Die Medikation zum Zeitpunkt der akuten CDI wurde auf die Einnahme folgender Präparate untersucht: Steroide mit Tagesdosis (Prednisolonäquivalent), Tacrolimus mit Serumspiegeln drei Monate vor und bei CDI, Ciclosporin mit Serumspiegel bei CDI, Mycophenolatmofetil (MMF) sowie Mycophenolsäure/natrium mit jeweiligen Tagesdosen (MMF-Äquivalent), Angaben zu Reduzierung und Pausierung nach CDI mit jeweiliger Tagesanzahl, Azathioprin mit Tagesdosis, Everolimus mit Serumspiegel und eventueller Pausierung nach CDI, Sirolimus mit Serumspiegel, Protonenpumpeninhibitoren.

2.4.4 Antibiotische Therapien

Es wurde alle Episoden antibiotischer Therapien in den 24 Monaten vor CDI mit Anfangs- und Enddatum, Einnahmeindikationen, verabreichten Präparaten und Dosierungen aufgenommen. Die Betrachtung wurde in einem zweiten Schritt auf zwölf Monate und sechs Monate vor primärer CDI differenziert. Bei einfachen Infekten, beispielsweise der Harnwege, und unbekannter Einnahmedauer wurden für eine ambulant durchgeführte Antibiotikatherapie sechs Behandlungstage angenommen. Bei schwerwiegenderen Infekten, beispielsweise einem Zystenniereninfekt, und unbekannter Dauer wurden 14 Behandlungstage angenommen. Der Wechsel eines Antibiotikums zur (De-)Eskalation innerhalb einer gleichen Therapieepisode wurde als neue Antibiose gewertet.

Die längerfristige antibiotische Infektionsprophylaxe findet eine ubiquitäre Anwendung bei allen Patienten nach Nierentransplantation, zum Beispiel zur Pneumocystis-Pneumonie-Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol bis sechs Monate nach der Operation. Um einer Verzerrung der durchschnittlichen Einnahmedauern vorzubeugen und den Einfluss anderer Indikationen klarer herauszuarbeiten, wurde die Betrachtung der Antibiosen weiter differenziert: Somit wurden die antibiotischen Therapien einmal insgesamt und einmal abzüglich der prophylaktischen Indikation (oben genannte Prophylaxe nach Transplantation oder beispielsweise zur Dauertherapie von rezidivierenden Harnwegsinfekten mit niedrigdosiertem Nitrofurantoin) betrachtet. Die Substanzen und Indikationen wurden zur besseren Auswertung anschließend in Klassen gruppiert.

2.4.5 Hospitalisierungen

Für jeden Patienten wurden die Anzahl, Aufenthaltsdauer und Aufnahmediagnosen aller Hospitalisierungen in den 24 Monaten vor CDI dokumentiert und die Betrachtung anschließend auf zwölf Monate und sechs Monate vor CDI differenziert. Der Aufenthalt zur Behandlung der *C. difficile*-Kolitis wurde hierbei nicht eingerechnet. Bei unbekanntem Aufnahme- und Entlassungsdatum wurde entsprechend des DRG-Klassifikationssystems (*Diagnosis Related Groups*) die mittlere Aufenthaltsdauer für die jeweilige Aufnahmediagnose bzw. Behandlung angenommen. Des Weiteren wurde erfasst, ob in den zwölf Monaten vor CDI ein Aufenthalt auf einer intensivmedizinischen Station zu verzeichnen war.

2.4.6 Laborwerte

Die Erfassung weiterer Labordaten schloss das C-reaktive Protein, Serumalbumin und Hämoglobin zum Zeitpunkt der akuten CDI ein. Serumalbuminwerte unter 35 g/l wurden als Hypalbuminämie und Hämoglobinwerte unter 12 g/dl (Frauen) und 13,5 g/dl (Männer) als Anämie gewertet. Weiterhin wurde das Vorhandensein von de-novo donorspezifischen HLA-Antikörpern (DSA) mit Datum und Kategorisierung in Typ I oder II dokumentiert. Ferner wurde die medizinische

Vorgeschichte der Patienten auf eine begleitende Infektion mit multiresistenten Erregern (ESBL-bildend, VRE, MRSA) untersucht und eine Cytomegalievirus (CMV)-Koreplikation bei akuter CDI \pm 14 Tage erfasst.

2.5 Zielgrößen: Rekurrenz und klinischer Verlauf

2.5.1 Transplantatfunktion im Verlauf

Die Transplantatfunktion wurde anhand der Serumkreatininwerte zum Zeitpunkt der akuten Infektion, drei Monate vor (Baselinewert) sowie jeweils drei, zwölf, 24, 36, 48 und 60 Monate nach CDI dokumentiert. Auf dieser Grundlage ließ sich die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) unter Verwendung der CKD-EPI-Formel (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation*) kalkulatorisch abschätzen (121). Für die Fälle, in denen nur einmal jährlich eine Konsultation in der Ambulanz stattfand und die Transplantatfunktion einen stabilen Verlauf zeigte, wurden die Betrachtungszeitpunkte auf sechs Monate vor oder nach CDI ausgeweitet. Alle Serumkreatininwerte aus dem Zeitraum innerhalb der ersten sechs Monate nach Nierentransplantation wurden von der Betrachtung ausgenommen, um den durchschnittlichen Baselinewert der Kohorte nicht zu verzerren (insgesamt 20 fehlende Baselinewerte in der CDI-Gruppe).

Es wurde außerdem untersucht, ob die primäre CDI mit einem akuten Transplantatversagen einherging, welches nach den KDIGO-Kriterien (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) folgendermaßen definiert ist (122):

- Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl oder
- Anstieg des Serumkreatinins auf das $\geq 1,5$ -fache innerhalb von sieben Tagen oder
- neu aufgetretene Reduktion der Urinmenge $< 0,5$ ml/kg Körpergewicht/Stunde über sechs Stunden.

Dabei wurden nur die Transplantatversagen eingerechnet, die in Folge der CDI eintraten und nicht diejenigen, die durch Begleiterkrankungen (z. B. Sepsis bei stationärem Aufenthalt) verursacht wurden. Bei fehlender Epikrise oder Labordaten wurde zur Schätzung auf das Vorliegen eines Transplantatversagens berechnet, ob im Vergleich zum Baseline-Serumkreatininwert drei Monate vor CDI ein $\geq 1,5$ -facher Anstieg zum Zeitpunkt der akuten CDI zu verzeichnen war. Es wurde anschließend ermittelt, ob diejenigen Patienten mit Transplantatversagen während akuter CDI im Verlauf ein CDI-Rezidiv oder eine neue Episode entwickelten.

Zur weiteren Einschätzung der Transplantatfunktion wurde die Proteinausscheidung bei akuter CDI sowie im Verlauf nach zwölf, 24, 36, 48 und 60 Monaten erfasst.

2.5.2 Rejektionen

Das Auftreten akuter Rejektionen des Nierentransplantats wurde in dem Zeitraum drei Monate vor bis zwölf Monate nach CDI betrachtet und die Art der Therapie dokumentiert. Eine bioptisch gesicherte Abstoßung wurde entsprechen der Banff 2007-, Banff 2009- oder Banff 2013-Klassifikation eingeteilt (123-125).

2.5.3 Rekurrenz (rCDI)

Der klinische Verlauf des Patienten wurde auf das Wiederauftreten der CDI nach primärer Infektion (Rekurrenz) untersucht. Die Rekurrenz wurde weiter differenziert in Rezidive oder neue Episode der CDI. Dazu wurde die Empfehlung der eigens zur Erforschung der CDI begründeten *Ad Hoc C. difficile Surveillance Working Group* des US-amerikanischen *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) in die vorliegende Untersuchung übernommen: Ein Rezidiv wurde als das Wiederauftreten der Durchfallsymptomatik mit Positivtestung zwei bis acht Wochen, eine neue Episode ab acht Wochen nach Indexfall und Therapieende definiert (118).

2.5.4 Schwere CDI

In der CDI-positiven Kohorte wurden die Schwere und die Umstände der Infektion betrachtet. Entsprechend der Definition des *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) (118), auf die sich ein Großteil der Literatur stützt (126, 127), wurde eine klinisch schwere CDI vermerkt, wenn

- der/die Erkrankte zur Behandlung der CDI oder ihrer Komplikationen auf eine Intensivstation verlegt wird,
- ein chirurgischer Eingriff, z.B. Kolektomie aufgrund eines Megakolons, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis erfolgt oder
- der/die Erkrankte innerhalb von 30 Tagen nach der Feststellung der CDI verstirbt und die Infektion als direkte Todesursache oder als zum Tode beitragende Erkrankung gewertet wird.

Die Kriterien decken sich mit denen des Robert Koch-Instituts (24), wobei dieses zusätzlich die Aufnahme in eine medizinische Einrichtung zur Behandlung einer ambulant erworbenen CDI zur Definition der schweren CDI hinzuzieht.

2.5.5 Transplantatverlust und Mortalität

Verluste des Nierentransplantats nach CDI wurden mit Datum und Ursache festgehalten und deren Betrachtung auf die ersten 30 Tagen, sechs und zwölf Monaten nach CDI differenziert. Es wurden auch die Todesfälle mit Datum und Ursache erfasst und ferner notiert, welche davon mit funktionierendem Nierentransplantat und welche innerhalb der ersten 30 Tage, sechs und zwölf Monate nach CDI eintraten. Die mittlere Nachbeobachtungszeit nach der letzten Nierentransplantation bis Transplantatverlust, Tod oder Datenbankschluss wurde bestimmt.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Beratung fand durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité statt. Zum Vergleich der Patientencharakteristika wurden als univariates Analyseverfahren neben der Ermittlung von Mittelwerten, Standardabweichungen und Medianen die statistische Signifikanz mittels Pearson Chi²-Test für qualitative Merkmale, Mann-Whitney-U-Test für quantitativ nicht normalverteilte Parameter und t-test für unverbundene Stichproben für qualitativ normalverteilte Werte verwendet.

Variablen mit einem p-Wert < 0,1 wurden anschließend in die multivariate Analyse eingeschlossen. Zur Berechnung der adjustierten Odds Ratios (OR) wurde ein binäres logistisches Regressionsmodell mit automatischer Variablenselektion („Rückwärts LR“) gewählt. Für die Verläufe von Body-Mass-Index, Kreatinin- bzw. eGFR- sowie Proteinuriewerten wurde eine Varianzanalyse mit Messwertwiederholung durchgeführt. Ein gemischtes lineares Modell mit Autokorrelation (AR1) wurde zusätzlich für den Verlauf der eGFR berechnet. In dem gemischten linearen Modell erklärte die Berücksichtigung des *random intercept* 68,6% (ICC, *intraclass correlation coefficient*) der gesamten Varianz. Um die Effekte von fehlenden Daten für die Verläufe von eGFR und Proteinurie zu vermindern, wurde für diese Parameter zusätzlich eine *Last-observation-carried-forward* (LOCF)-Analyse für 24, 36, 48 und 60 Monate nach CDI durchgeführt und in den entsprechenden Graphiken gezeigt, jedoch nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen. Transplantatverlust und Patientenüberleben wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse mit Log Rang-Test ausgewertet, zensierte Fälle waren hierbei das Ausscheiden aus der Nachsorge oder Beobachtungsende. Das Signifikanzniveau α betrug 0,05.

Alle statistischen Analysen wurden im Programm IBM SPSS Statistics 25 für Windows in Version 22.0.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt, das gemischte lineare Modell wurde in R und RStudio (*The R Project for Statistical Computing*, Version 3.6.2, The R Foundation, Wien) erstellt.

3. Ergebnisse

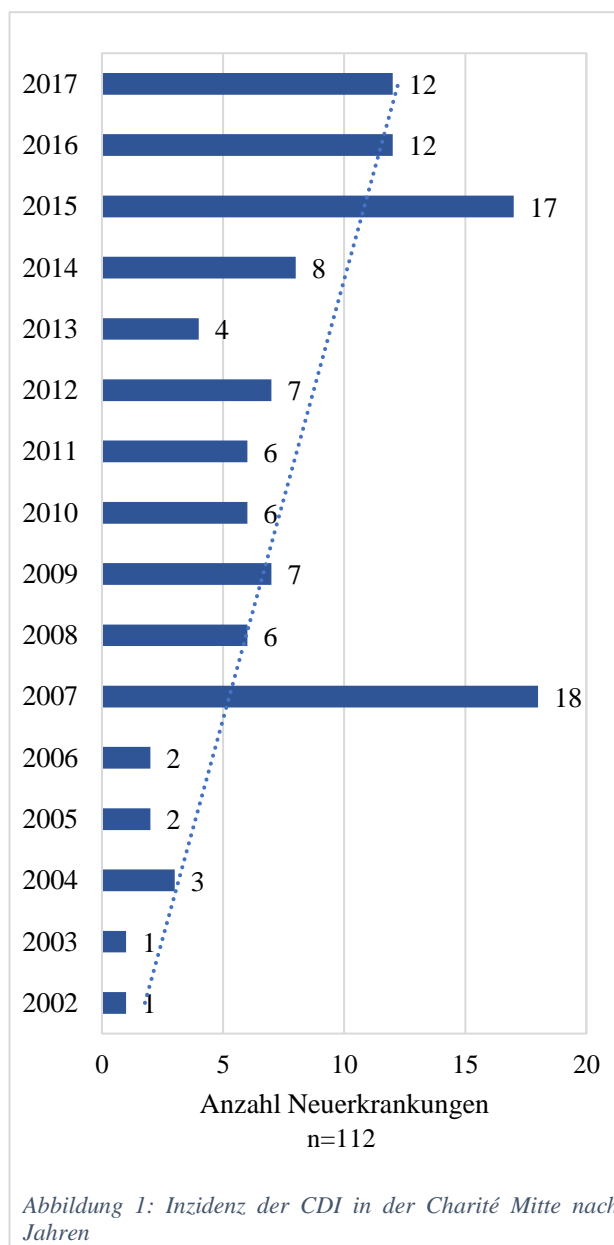
3.1 Inzidenz und Therapie der CDI

3.1.1 Inzidenz der CDI

Von 2494 Nierentransplantierten, die von Januar 2002 bis Dezember 2017 in der nephrologischen Transplantationsambulanz der Charité Berlin-Mitte betreut wurden, zeigte sich bei n=112 Patienten mindestens einmal ein positiver *C. difficile*-Toxin-Nachweis im ELISA der Stuhlprobe. Dies entspricht einer Inzidenz von 4,5 %. Das Geschlechterverhältnis in der Kohorte war mit jeweils 56 Frauen und Männern exakt ausgeglichen. Die Tatsache, dass in der oben genannten Ambulanz mehr Männer mit einem Anteil von rund 70 % der Patienten betreut werden, lässt eine im Verhältnis höhere CDI-Inzidenz beim weiblichen Geschlecht vermuten. Insgesamt ist über den Zeitraum der 16 beobachteten Jahre eine ansteigende Tendenz der CDI-Inzidenz zu vermerken (Abb. 1). Etwas weniger als die Hälfte aller beobachteten Neuinfektionen ist dabei auf die Jahre 2014-2017 zu verbuchen (43,8 %).

Aus der CDI-Kohorte infizierten sich 34 Patienten (30,4 %) innerhalb der ersten zwölf

Monate nach Nierentransplantation mit *C. difficile*, davon neun Patienten (8,2 %) sogar noch während ihres Transplantationsaufenthalts (Tab. 1). In der ambulanten Umgebung wurde das Bakterium von 19 Patienten (17 %) erworben (CA-CDI). Die verbleibenden Patienten entwickelten die CDI später als zwölf Monate nach Transplantation (78 Patienten, 69,6 %) und in zeitlicher Nähe zum letzten stationären Aufenthalt (93 Patienten, 83 %).



Es wird ersichtlich, dass eine Dominanz der *Late-onset*-CDI ab dem dritten Jahr nach Ntx besteht: Etwa 5,4 Jahre (Median: 3,2 Jahre) nach Transplantation kam es zur primären CDI-Episode (Durchschnittsalter: 60,7 Jahre, siehe Tab. 3).

Die Latenz zwischen Symptombeginn und Stellung der Erstdiagnose CDI betrug im Durchschnitt $18,1 \pm 30,7$ Tage (Median: 9 Tage; n=68).

Tabelle 1: Zeitliches Auftreten der CDI in Bezug zur Nierentransplantation

CDI-Inzidenzen nach Ntx, n (%)	CDI-Kohorte (n=112)
noch während NTx-Aufenthalt	9 (8,2)
in den ersten 30 Tagen	10 (8,9)
in den ersten 3 Monaten	16 (14,3)
in den ersten 6 Monaten	26 (23,2)
in ersten 12 Mo. (1 J.)	34 (30,4)
in ersten 24 Mo. (2 J.)	43 (38,4)
in ersten 48 Mo. (3 J.)	53 (47,3)
CDI > 48 Mo. nach Ntx	59 (52,7)

3.1.2 Therapie der CDI

Die Therapie der primären CDI mit Behandlungsdauer und dem Auftreten einer Rekurrenz ist in Tab. 2 aufgeführt.

Die Durchfallsymptomatik dauerte nach Erstdiagnose CDI durchschnittlich $14,6 \pm 22,1$ Tage an (Median: 7 Tage; n=39).

Tabelle 2: Medikamentöse Therapie der primären CDI, Behandlungsdauer und Rekurrenz

Medikamentöse Therapie der CDI	CDI-Kohorte (n=112)
Metronidazol, n (%)	73 (65,2)
Davon mit Rezidiv/neuer Episode im Verlauf, n (%)	27 (37)
Behandlungsdauer, M \pm SD (Median), Tage	$12,8 \pm 7,6$ (12)
Vancomycin, n (%)	22 (19,6)
Davon mit Rezidiv/neuer Episode im Verlauf, n (%)	7 (31,8)
Behandlungsdauer, M \pm SD (Median), Tage	$20,6 \pm 15,2$ (14)
Unbekannt, n (%)	17 (15,1)

3.2 Patientencharakteristika und Komorbiditäten

3.2.1 Nierentransplantation und Spender

Einige demographische und klinische Daten zu CDI- sowie Kontrollpatienten sind in Tab. 3 vergleichend zusammengefasst. Das Durchschnittsalter der CDI-Patienten betrug bei Nierentransplantation 55,4 Jahre. 89,3 % (Kontrollen: 92,9 %) der Patienten wurden einmal, 10,7 %

(Kontrollen: 7,2 %; $p=0,381$) mindestens zweimal transplantiert, wobei 80 % (Kontrollen: 73,4 %) der Operationen durch postmortale Nierenspende erfolgten. In der CDI-Kohorte lag der Anteil der Lebendspenden um 6,6 % niedriger ($p=0,248$) und die Spender waren durchschnittlich circa zwei Jahre älter ($p=0,371$) als in der Kontrollgruppe. Es ist außerdem zu sehen, dass die CDI-Patienten vor ihrer Nierentransplantation um 1,2 Jahre (Median) signifikant länger eine Dialysebehandlung erhielten als die Kontrollen.

Demgegenüber scheint die Art der Nierengrunderkrankung kein Risikofaktor für eine CDI zu sein ($p=0,184$).

Tabelle 3: Patientencharakteristika im Gruppenvergleich

Patientencharakteristika	CDI-Kohorte (n=112)	Kontrollgruppe (n=112)	p-Wert
Durchschnittsalter bei CDI \pm SD, Jahre	60,7 \pm 13,6	60,8 \pm 13,4	0,971
Durchschnittsalter bei Transplantation \pm SD, Jahre	55,4 \pm 15	55,4 \pm 14,7	0,973
Männlich, n (%)	56 (50)	56 (50)	1,000
Mittl. BMI \pm SD 3 Monate vor CDI, kg/m ²	24,5 \pm 4,1	26,1 \pm 4,4	0,012
Mittl. BMI \pm SD zum Zeitpunkt CDI, kg/m ²	23,8 \pm 4,2	26,4 \pm 4,6	3,4x10⁻⁵
Mittl. BMI \pm SD 3 Monate nach CDI, kg/m ²	23,6 \pm 4,1	26,5 \pm 4,6	3x10⁻⁶
Mittl. systolischer Blutdruck \pm SD bei CDI, mmHg	127,9 \pm 21,3	135,7 \pm 16,9	0,003
Mittl. diastolischer Blutdruck \pm SD bei CDI, mmHg	73,6 \pm 12,1	80,6 \pm 11,3	1,2x10⁻⁵
Anzahl an Nierentransplantationen (Ntx), n (%)			0,381
Erste Ntx	100 (89,3)	104 (92,9)	
Zweite Ntx	11 (9,8)	5 (4,5)	
Dritte Ntx	1 (0,9)	3 (2,7)	
Mittl. Zeit an Dialyse \pm SD (Median), Jahre	4,8 \pm 3,1 (4,7)	4,1 \pm 3,4 (3,5)	0,020
Lebendspende, n (%)	22 (20)	29 (26,6)	0,248
Mittl. Spenderalter \pm SD, Jahre	57,9 \pm 15	56 \pm 16,2	0,371
Nierengrunderkrankung, n (%)			0,184
Glomerulonephritis	25 (22,3)	31 (27,7)	0,355
Polyzystische Nierenerkrankung	18 (16,1)	25 (22,3)	0,235
Vaskulitiden	9 (8)	6 (5,4)	0,423
Diabetische Nephropathie	7 (6,3)	4 (3,6)	0,354
Angeborene Erkrankung	4 (3,6)	3 (2,7)	0,701
Hypertensive Nephropathie	13 (11,6)	11 (9,8)	0,666
IgA-Nephropathie	2 (1,8)	9 (8)	0,030
Sonstige	34 (30,4)	23 (20,5)	0,092

3.2.2 BMI und Blutdruck

Zwischen den Patientengruppen existiert ein beachtlicher Unterschied im Körpergewicht (siehe Abb. 2). Bereits drei Monate vor CDI zeigen die CDI-Patienten einen signifikant niedrigeren Body-Mass-Index (BMI): Hier stehen rund 24,5 kg/m² gegenüber 26,1 kg/m² der Kontrollpatienten ($p=0,012$). Im Verlauf divergiert der Index weiter: Zum Zeitpunkt der akuten Infektion liegen die CDI-Patienten mit 23,8 kg/m² signifikant unter den Kontrollen (26,4 kg/m²; $p=3,4 \times 10^{-5}$) und drei Monate nach CDI wiegen sie mit 23,6 kg/m² und einer durchschnittlichen Differenz von 2,9 kg/m² noch weniger als die Kontrollen (26,5 kg/m²; $p=3 \times 10^{-6}$). Das niedrigere Gewicht zum Zeitpunkt der Primärinfektion wurde in der logistischen Regressionsanalyse als eigenständiger Risikofaktor identifiziert (adjustierte OR 0,87, 95 % KI 0,79-0,95, $p=0,003$).

Auffällig ist außerdem ein signifikant niedrigerer Blutdruck der CDI-Patienten (127,9/73,6 mmHg) im Vergleich zur Kontrollgruppe (135,7/80,6 mmHg) ($p=0,003$ und $p=1,2 \times 10^{-5}$, siehe Tab. 3).

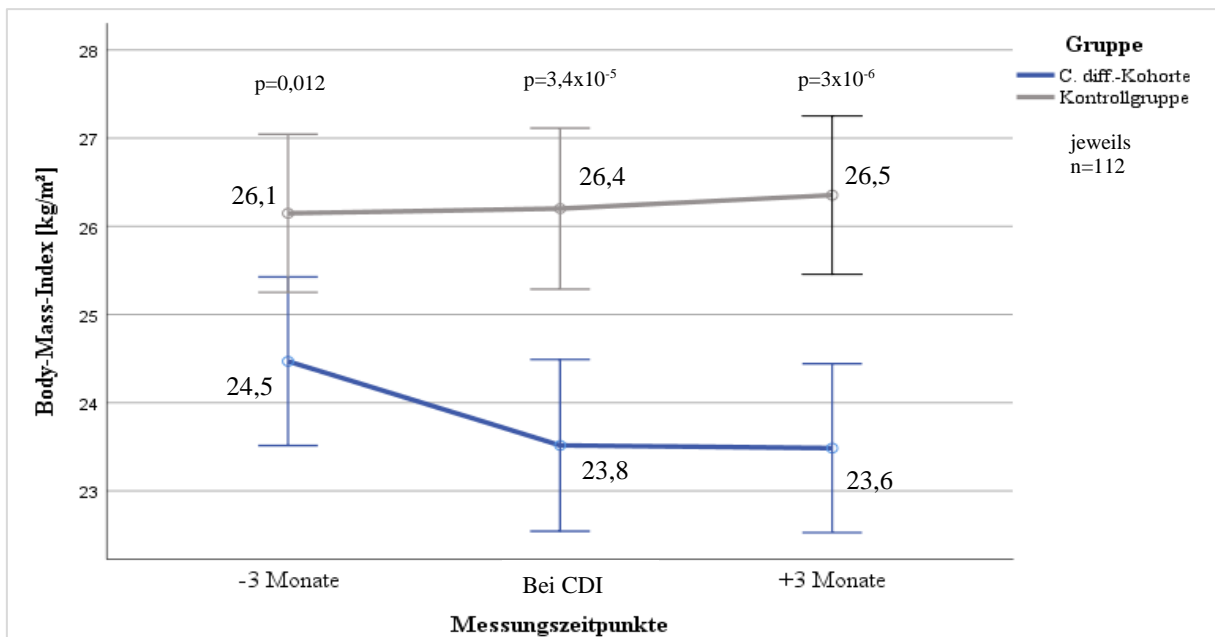


Abbildung 2: BMI [kg/m²] im Verlauf

3.2.3 Komorbiditäten

Abb. 3 und Tab. 4 fassen die Häufigkeiten verschiedener Komorbiditäten in der Fall- und Kontrollgruppe vergleichend zusammen. Insgesamt errechnet sich für die CDI-Kohorte ein durchschnittlicher *Charlson Comorbidity Index* (CCI, siehe 2.4.2, S.28) von 5,38 Punkten, entsprechend einer 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 30 %. Die Kontrollgruppe lag bei 5,11 Punkten und 32,6 % Überlebenswahrscheinlichkeit in zehn Jahren ($p=0,463$).

Tabelle 4: Prävalenz verschiedener Komorbiditäten im Gruppenvergleich, absolute und relative Häufigkeiten

Komorbiditäten bis CDI, n (%)	CDI-Kohorte (n=112)	Kontrollgruppe (n=112)	p-Wert
Rezidivierende Harnwegsinfekte	42 (37,8)	19 (17)	5x10⁻⁴
Pneumonie in 12 Monaten vor CDI	23 (20,7)	6 (5,4)	0,001
<i>Charlson Comorbidity Index</i> , Punkte	5,38 ± 2,2	5,11 ± 2,1	0,383
Mittlere 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit, %	30,00	32,60	0,463
Diabetes mellitus	27 (24,3)	33 (29,5)	0,387
Malignom	7 (6,3)	11 (9,8)	0,335
Kardiovaskulär	69 (61,6)	52 (46,4)	0,023
KHK	42 (37,8)	23 (20,5)	0,004
Herzinsuffizienz	42 (37,8)	24 (21,4)	0,007
Myokardinfarkt	8 (7,2)	4 (3,6)	0,229
paVK	32 (28,8)	16 (14,3)	0,008
Apoplex oder TIA	5 (4,5)	17 (15,2)	0,008
Gastrointestinal	34 (30,4)	30 (26,8)	0,554
Gastrointestinaler Ulkus oder Gastritis	18 (16,2)	13 (11,6)	0,320
Lebererkrankung	19 (17,1)	17 (15,2)	0,694
Sonstige	22 (19,6)	38 (33,9)	0,016
Vaskulitis oder Kollagenose	8 (7,2)	6 (5,4)	0,569
COPD	5 (4,5)	8 (7,1)	0,400
Neurologische Erkrankung	12 (10,8)	27 (24,1)	0,009

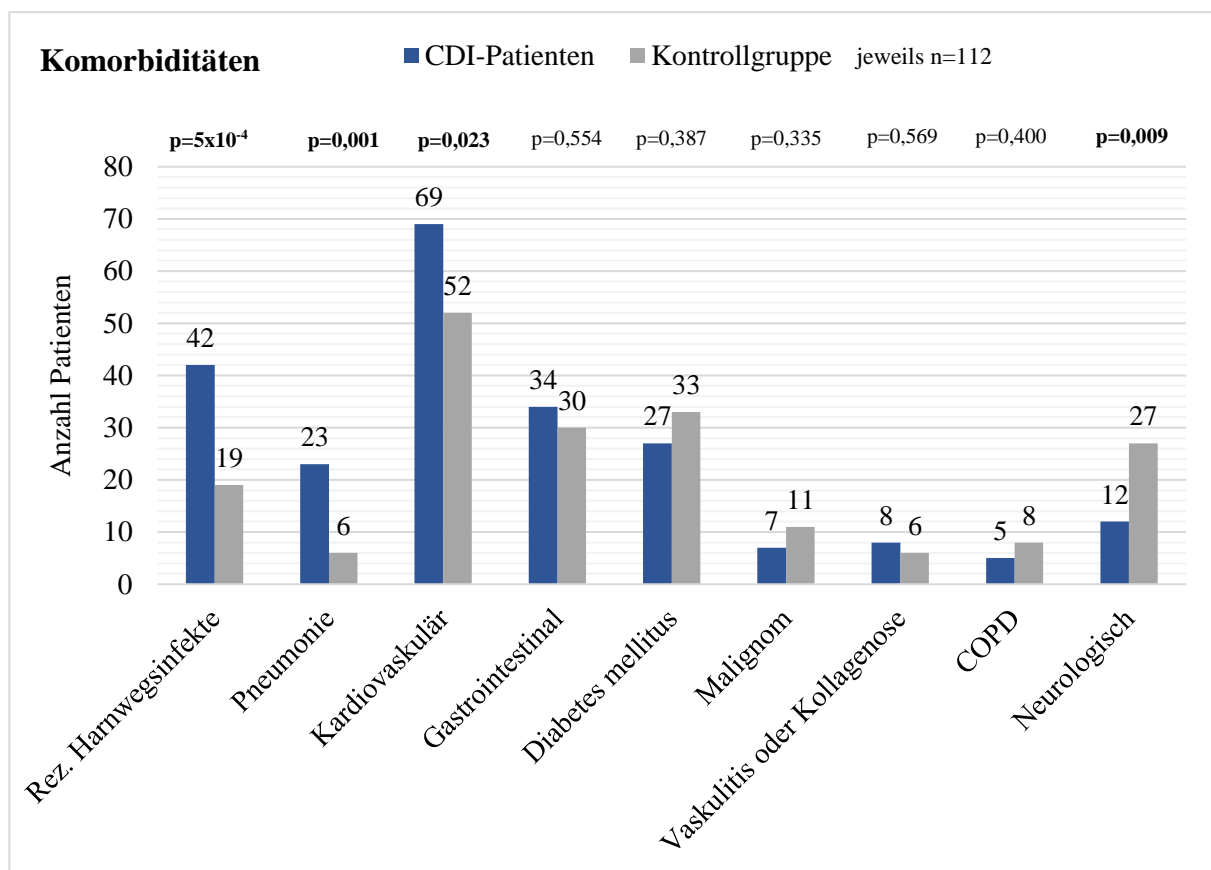


Abbildung 3: Prävalenz verschiedener Komorbiditäten, absolute Häufigkeiten

Bei den CDI-Patienten wurden signifikant häufiger kardiovaskuläre Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit festgestellt. Hinsichtlich des Auftretens von Myokardinfarkten gibt es keine bedeutenden Gruppenunterschiede im Gesamtaufreten. Gastrointestinale Erkrankungen abseits der pseudomembranösen Kolitis, darunter gastroduodenale Ulcera, Gastritiden und Hepatopathien, sind in der CDI-Kohorte etwas vermehrt zu beobachten. Sonstige Erkrankungen wie die COPD, Vaskulitiden, Kollagenosen, neurologische Erkrankungen sowie Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken, Diabetes mellitus und Malignome treten insgesamt etwas seltener in der CDI-Kohorte auf.

Klare Unterschiede zeigten sich dagegen bei infektiösen Begleiterkrankungen, die nicht in der Berechnung des CCI berücksichtigt werden, wie rezidivierende Harnwegsinfekte und Pneumonien in den zwölf Monaten vor Betrachtungszeitpunkt (Tab. 4).

3.3 Medikation

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Einnahmehäufigkeit verschiedener immunsuppressiver Medikamente (siehe Tab. 5). Die CDI-Patienten nahmen etwas häufiger Steroide (64,9 % gegenüber 53,6 % in der Kontrollgruppe; $p=0,086$), wobei die Dosierung im Durchschnitt um 1 mg höher lag.

Die Medikation mit Tacrolimus war in beiden Gruppen annähernd identisch und auch die Serumspiegel drei Monate vor CDI liegen eng beieinander (Tab. 5); jedoch wiesen die CDI-Patienten zum Zeitpunkt der akuten Infektion mit 7,9 ng/ml (Median) einen signifikant höheren Tacrolimusspiegel auf als die Kontrollen (6,4 ng/ml; $p=0,018$). Die Fallzahl war hier allerdings mit $n=45$ CDI-Patienten (und $n=46$ Kontrollen) relativ gering.

Mycophenolatmofetil wurde in beiden Gruppen in ungefähr gleicher Häufigkeit, Cyclosporin und Mycophenolsäure bzw. -natrium etwas seltener in der CDI-Kohorte und geringfügig häufiger in der Kontrollgruppe eingenommen ($p=0,521$ und $p=0,159$). In der Kontrollgruppe lag die Tagesdosis von Mycophenolatmofetil oder Mycophenolsäure bzw. -natrium im Durchschnitt circa 270 mg und damit signifikant höher ($p=0,023$ und $p=0,004$). Everolimus und andere Immunsuppressiva wurden von den CDI-Patienten unwesentlich häufiger eingenommen.

Ein deutlicher Unterschied zeigt sich hingegen bei einem nicht primär immunsuppressiv wirksamen Medikament: Den CDI-Patienten wurden vor ihrer Infektion deutlich häufiger Protonenpumpeninhibitoren verordnet (85,6 % gegenüber 67,9 %; $p=0,002$), was als eigenständig mit der CDI assoziierter Faktor in dieser Kohorte beschrieben wurde (adjustierte OR 3,1, 95 % KI 1,17-8,2, $p=0,023$).

Tabelle 5: Medikation zum Betrachtungszeitpunkt mit Dosierung bzw. Serumspiegel

Medikation bei CDI	CDI-Kohorte (n=112)	Kontrollgruppe (n=112)	p-Wert
Steroide, n (%)	72 (64,9)	60 (53,6)	0,086
Dosis, M (Median), mg	10,7 (5)	9,7 (5)	0,110
Tacrolimus, n (%)	45 (40,5)	56 (41,1)	0,936
Spiegel, M (Median), ng/ml	8,6 (7,9)	6,9 (6,4)	0,018
Spiegel 3 Monate vor CDI, M (Median),ng/ml	9,3 (7,1)	6,8 (6,8)	0,749
Ciclosporin, n(%)	39 (35,1)	44 (39,3)	0,521
Spiegel, M (Median), ng/ml	117,6 (123)	128,1 (106,5)	1,000
Mycophenolatmofetil, n(%)	34 (30,6)	34 (30,4)	0,965
Dosis, M (Median), mg	1375 (1500)	1642,9 (2000)	0,023
Mycophenolsäure/-natrium, n (%)	56 (50,5)	67 (59,8)	0,159
Dosis, M (Median), mg	1433 (1500)	1710 (2000)	0,004
MMF/MYC reduziert nach CDI., n (%)	12 (13,3)	/	/
MMF/MYC pausiert nach CDI., n (%)	7 (7,7)	/	/
Everolimus, n (%)	15 (13,5)	10 (8,9)	0,278
Spiegel, M (Median), ng/ml	7,5 (7)	9,2 (6,5)	0,741
Sonstige Immunsuppressiva, n (%)	7 (6,4)	5 (4,5)	0,531
Protonenpumpeninhibitoren, n (%)	95 (85,6)	76 (67,9)	0,002

3.4 Antibiotische Therapien vor CDI insgesamt

3.4.1 Anzahl antibiotischer Therapien in 24 Monaten vor CDI

Abb. 4 fasst die Anzahl der Antibiotikaepisoden pro Patienten im gesamten Betrachtungszeitraum von 24 Monaten vor CDI vergleichend zusammen. Für die Gesamtheit aller CDI-Patienten waren 508 Episoden von Antibiotikaeinnahme mit insgesamt 635 verschiedenen Präparaten zu vermerken. Dies sind fast doppelt so viele Antibiotikaepisoden wie in der Kontrollgruppe (268 Episoden; $p=1,3 \times 10^{-9}$) mit 2,2-mal mehr verschiedenen Präparaten (Kontrollen: 291 Präparate). Pro CDI-Patienten ergeben sich daraus innerhalb der 24 Monate vor primärer CDI durchschnittlich $4,6 \pm 3,4$ (Median: 4) Episoden und damit signifikant mehr antibiotische Behandlungen als pro Kontrollpatienten ($2,4 \pm 2,7$ (Median: 1); $p=1,3 \times 10^{-9}$). Dabei wurden in der CDI-Kohorte pro Episode mit durchschnittlich 1,25 verordneten Präparaten (Kontrollen: 1,1 Präparate) etwas mehr antibiotische Substanzen für eine Indikation gleichzeitig eingenommen.

96,4 % der CDI-Patienten hatten im gesamten Betrachtungszeitraum mindestens einmal Kontakt zu einem antibiotischen Wirkstoff, gegenüber 76,8 % der Kontrollpatienten. 9 % der CDI-Patienten erfuhren eine Antibiotikaepisode (Kontrollen: 29,5 %), 13,5 % zwei Episoden (10,7 %), 22,5 % drei Episoden (11,6) und 50,7 % hatten vier oder mehr Episoden (Kontrollen: 25 %). Auf einen CDI-Patienten *ohne* Antibiose in den 24 Monaten vor akuter Infektion kamen sechs korrespondierende Kontrollpatienten.

Die Häufigkeit der Einnahme antibiotischer Medikamente wurde als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer CDI identifiziert (adjustierte OR 1,2, 95 % KI 1,1-1,4, $p=0,005$).

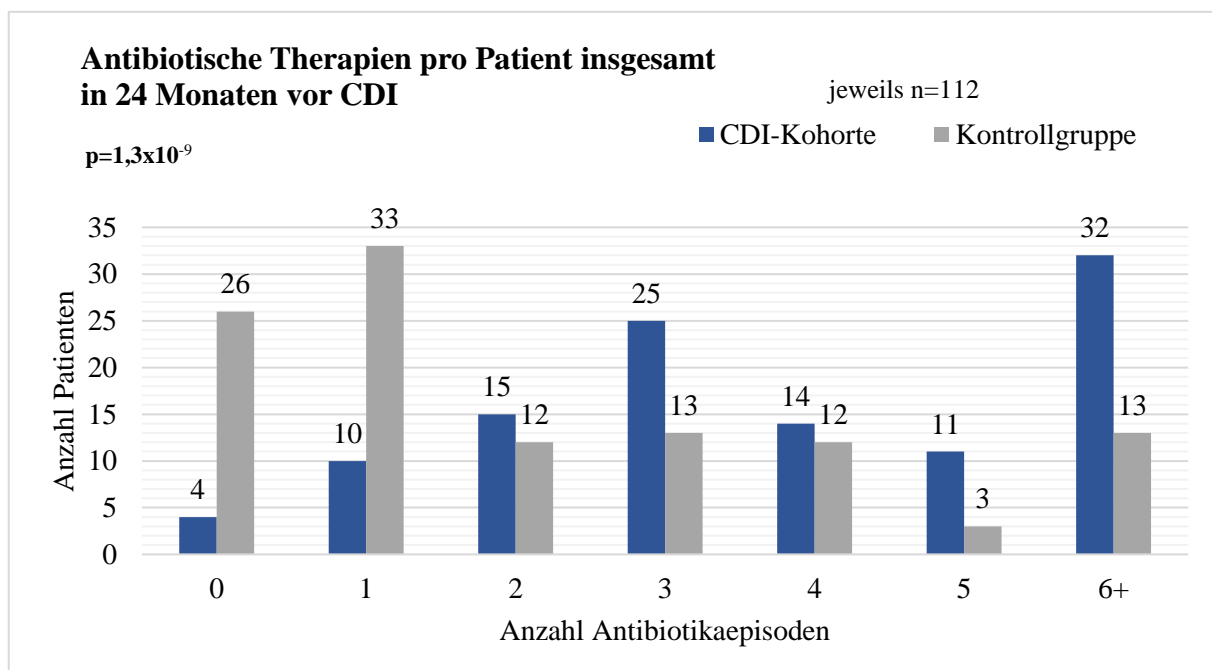


Abbildung 4: Absolute Patientenanzahl mit Anzahl an Antibiotikaepisoden inkl. prophylaktischer Einnahmen innerhalb von 24 Monaten vor CDI

3.4.2 Dauer der antibiotischen Therapien in 24 Monaten vor CDI

Die Therapiedauer pro Patienten in den 24 Monaten vor CDI betrug in der CDI-Kohorte durchschnittlich $97,9 \pm 128,8$ Tage (Median: 46 Tage), in der Kontrollgruppe $72,3 \pm 128,6$ Tage (Median: 19 Tage; $p=3,1 \times 10^{-6}$). Dabei tragen vor allem Langzeitprophylaxen zu einer Verlängerung dieser durchschnittlichen Therapiedauer bei.

3.4.3 Antibiotische Therapien in sechs und zwölf Monaten vor CDI: Anzahl und Dauer

Differenziert man die Betrachtung der antibiotischen Therapien auf die zwölf und die sechs Monate vor der primären akuten Infektion, so wird ersichtlich, dass in der CDI-Kohorte 67,3 % (342 Episoden) der Gesamtheit an antibiotischen Therapien auf die zwölf Monate und 53,5 % (272 Episoden) auf den Zeitraum sechs Monate vor CDI entfallen (Abb. 5). In der Kontrollgruppe liegt der Anteil der Episoden in den zwölf Monaten vor CDI mit 66 % (177 Episoden, $p=5 \times 10^{-10}$) ähnlich, unterscheidet sich allerdings deutlicher in den sechs Monaten vor CDI (41 %, 110 Episoden, $p=6 \times 10^{-12}$). Die Differenz von 12,5 % zwischen den Gruppen macht deutlich, dass bei den CDI-Patienten in den letzten sechs Monaten vor ihrer Infektion eine Häufung antibiotischer Behandlungen im Vergleich zur Kontrollgruppe stattgefunden hat.

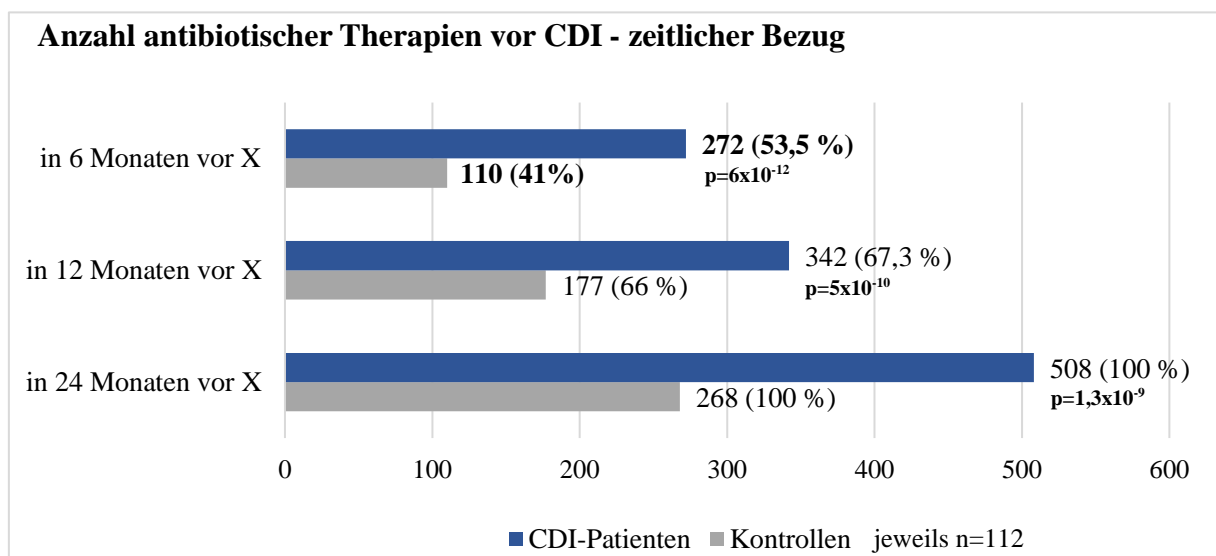


Abbildung 5: Zeitliche Differenzierung der Anzahl antibiotischer Therapien

3.4.4 Patienten ohne antibiotische Therapien

Des Weiteren fällt auf, dass in der CDI-Kohorte nur vier Patienten (3,6 %) keine einzige Episode antibiotischer Therapie in den 24 Monaten vor ihrer Infektion hatten. In den zwölf Monaten vor CDI waren es acht (7,2 %) und in den sechs Monaten zwölf Patienten (10,8 %). Der Anteil der im Betrachtungszeitraum Unbehandelten lag bei den Kontrollen deutlich höher: 26 Patienten erhielten kein Antibiotikum in den 24 Monaten (23,3 %; $p=1,8 \times 10^{-6}$), 44 Patienten in den zwölf Monaten (39,3 %; $p=1,4 \times 10^{-8}$) und 61 Patienten (54,5 %; $p=3,7 \times 10^{-12}$) in den sechs Monaten vor CDI.

3.5 Antibiotische Präparate und Behandlungsindikationen insgesamt

3.5.1 Einnahmehäufigkeit verschiedener antibiotischer Präparate

Zwischen den Gruppen existieren Unterschiede in der Einnahmehäufigkeit verschiedener antibiotischer Substanzgruppen. Von den CDI-Patienten wurden signifikant häufiger Penicilline (27,4 % gegenüber 19,8 %; $p=0,02$) und andere Zellwandsynthesehemmer wie Carbapeneme und Glycopeptide (14,2 % gegenüber 6,3 %; $p=0,001$) eingenommen (siehe Abb. 6 und 7 sowie Tab. 6). Andere antibiotische Substanzen wie Cephalosporine, Chinolone und die Gruppe der Proteinbiosynthesehemmer (darunter Makrolide, Aminoglykoside, Tetracycline und Clindamycin) wurden nur geringfügig häufiger von den CDI-Patienten eingenommen. Dagegen nahmen die Kontrollpatienten häufiger Cotrimoxazol ein, was in der selteneren Indikation zur Infekttherapie und häufigeren Indikation zur Prophylaxe (z. B. Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie-Prophylaxe) begründet liegt (siehe Abb. 9 sowie Abschnitt 3.5.2, S. 43).

Betrachtet man die Anzahl der Patienten, die im Betrachtungszeitraum mindestens einmal ein Präparat eingenommen haben, so zeigen sich durchgehend signifikante Unterschiede: Es nahmen 61,6 % der CDI-Patienten mindestens einmal ein Penicillin ein (gegenüber 31,3 % der Kontrollen, $p=5 \times 10^{-6}$), 54,5 % mindestens ein Cephalosporin (28,6 %, $p=8,4 \times 10^{-5}$), 62,5 % mindestens einmal Chinolone (37,5 %, $p=1,8 \times 10^{-4}$), 34,8 % mindestens einmal Carbapeneme oder Glycopeptide (10,7 %, $p=2 \times 10^{-5}$), 26,8 % mindestens einmal Proteinbiosynthesehemmer (8 %, $p=2,1 \times 10^{-4}$), darunter Makrolide, Aminoglykoside, Tetracycline, Clindamycin, und 37,5 % mindestens einmal sonstige Antibiotika (16,1 %, $p=3 \times 10^{-4}$). Nur in Bezug auf Cotrimoxazol sind die Gruppenanteile gleich (jeweils 45,5 %, $p=1,0$).

Tabelle 6: Verteilung der verschiedenen antibiotischen Substanzklassen auf die Gesamtheit der Therapieepisoden

Antibiotikaklassen, n (%)	CDI (n=508 Episoden)	Kontr. (n=268 Episoden)	p-Wert
Penicilline	139 (27,4)	53 (19,8)	0,020
Cephalosporine	123 (24,2)	62 (23,1)	0,737
Chinolone	147 (28,9)	75 (28)	0,780
Zellwandsynthesehemmer	72 (14,2)	17 (6,3)	0,001
Carbapeneme	52	13	
Glycopeptide	20	4	
Proteinbiosynthesehemmer	36 (7,1)	13 (4,9)	0,223
Makrolide	11	3	
Aminoglykoside	5	2	
Tetracycline	0	2	
Clindamycin	20	6	
Cotrimoxazol (Pcp-Prophylaxe und andere Indikationen)	60 (11,8)	51 (19)	0,006
Sonstige	58 (11,4)	20 (7,5)	0,081

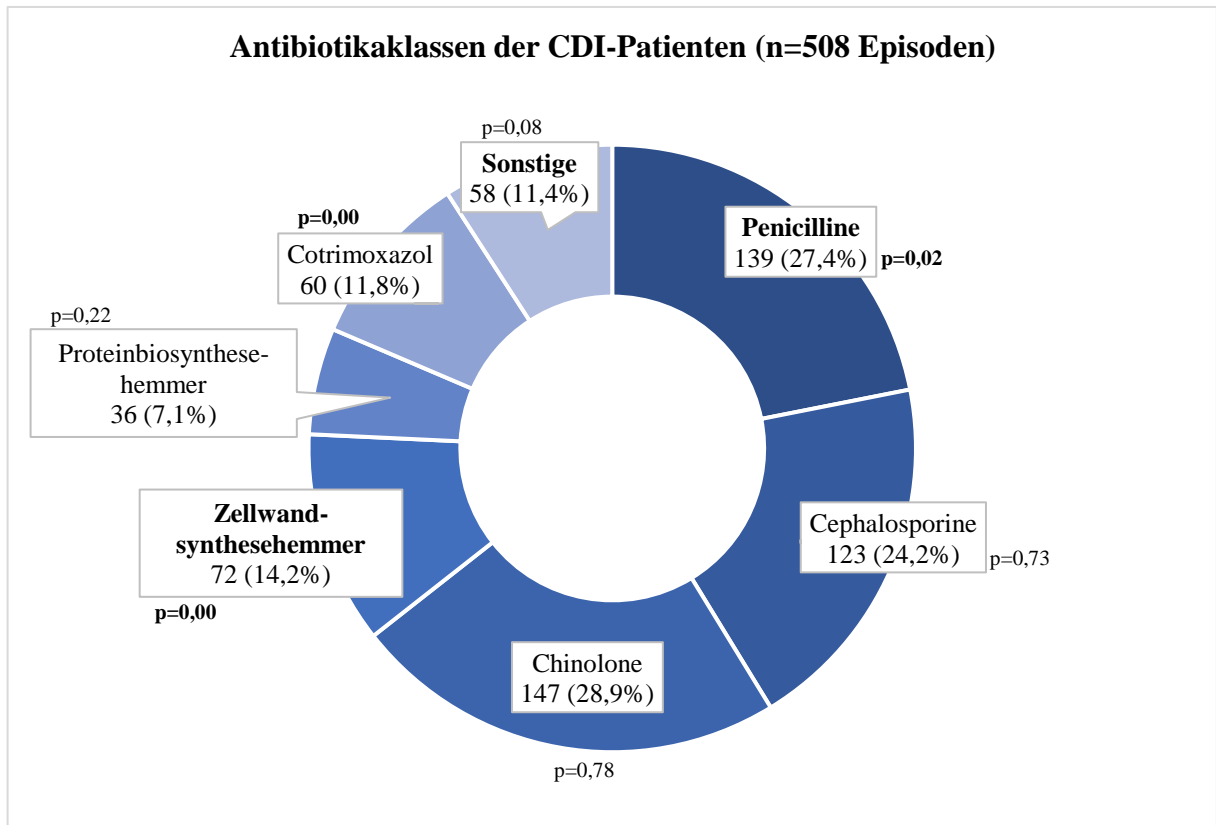


Abbildung 7: CDI-Kohorte: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen antibiotischen Substanzklassen

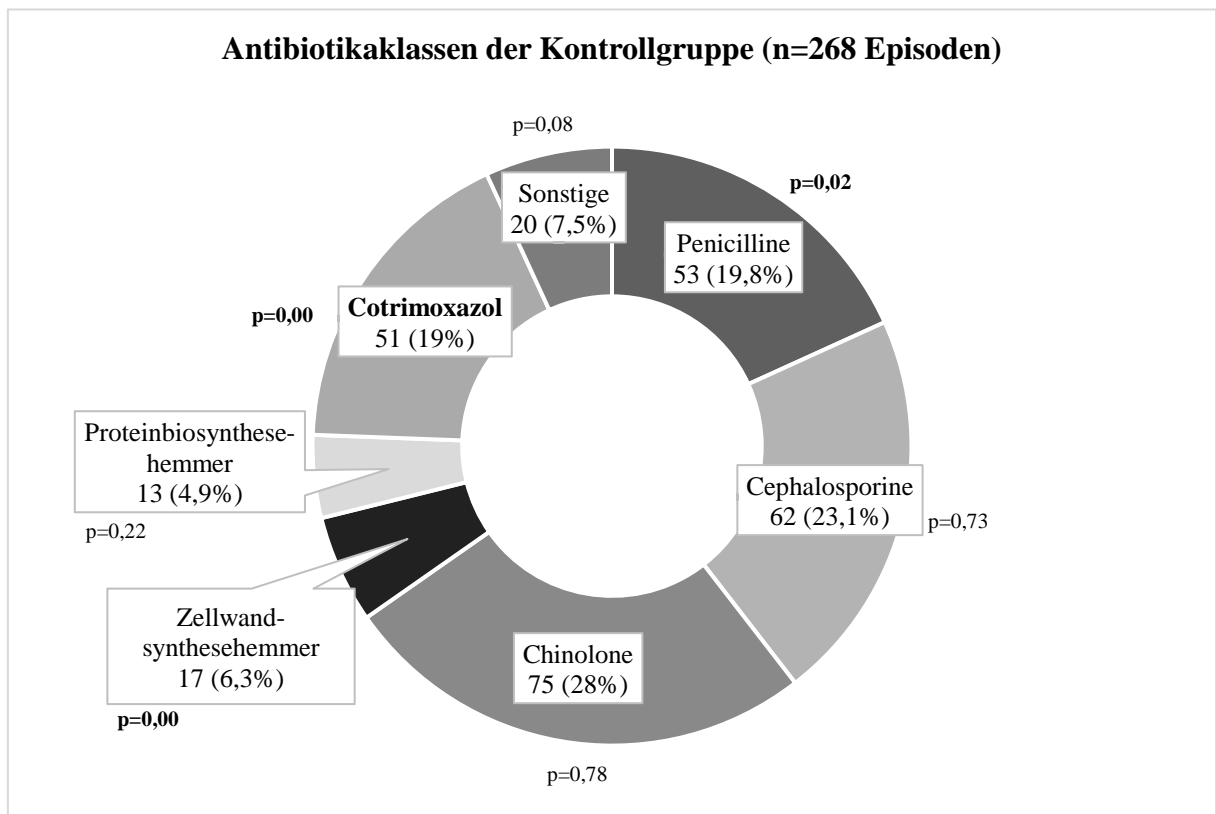


Abbildung 6: Kontrollgruppe: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen antibiotischen Substanzklassen

3.5.2 Indikationen zur antibiotischen Therapie

Weiterhin zeigten sich Gruppenunterschiede in der Häufigkeit verschiedener Indikationen zur antibiotischen Therapie (siehe Tab. 7 und Abb. 8 und 9). Von den 508 Antibiosen aller CDI-Patienten entfielen 73 (14,4 %) auf die Behandlung von Atemwegsinfekten (Kontrollen: 32 von 268 Antibiosen (12 %); $p=0,347$) und 197 (38,8 %) auf die von Harnwegsinfekten (122 (45,5 %); $p=0,069$). Hier wurden keine deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen sichtbar. Auch hinsichtlich der perioperativen antibiotischen Abschirmung für verschiedene Eingriffe und der nephrologischen Nachsorge ergab sich nur ein geringer Einnahmeunterschied (40 (7,9 %) gegenüber 14 (5,2 %); $p=0,168$).

Signifikant häufiger erhielt die CDI-Kohorte jedoch antibiotische Substanzen für alle anderen Indikationen zur Infekttherapie, wie Weichteilinfekte, septische Geschehen und Gastrointestinalinfekte abseits der pseudomembranösen Kolitis (140 (27,6 %) gegenüber 42 (15,7 %) bei den Kontrollen ($p=2 \times 10^{-4}$)).

Tabelle 7: Verteilung der verschiedenen Indikationen zur Antibiose bezogen auf die Gesamtheit der Therapieepisoden

Indikationen zur antibiotischen Therapie, n (%)	CDI (n=508 Episoden)	Kontr. (n=268 Episoden)	p-Wert
Atemwegsinfekte	73 (14,4)	32 (12)	0,347
Harnwegsinfekte	197 (38,8)	122 (45,5)	0,069
Andere Infekte (Weichteil-, Gastrointestinal-, Sepsis)	140 (27,6)	42 (15,7)	2×10^{-4}
Perioperative Antibiosen und nephrolog. Nachsorge	40 (7,9)	14 (5,2)	0,168
Prophylaxe	58 (11,4)	58 (21,6)	$1,5 \times 10^{-4}$

Auffällig ist außerdem, dass in der CDI-Kohorte im Verhältnis weniger Antibiosen auf die antibiotische Langzeitprophylaxe entfielen (11,4 % gegenüber 21,6 %, $p=1,5 \times 10^{-4}$). Die prophylaktische Indikation begründet hingegen einen signifikant größeren Anteil der Antibiotikaeinnahmen bei den Kontrollen. Wie in Abschnitt 2.4.4 (siehe S. 29) erwähnt, spielt dabei die Einnahme von Trimethoprim-Sulfamethoxazol zur Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie-Prophylaxe bis sechs Monate nach Nierentransplantation eine entscheidende Rolle.

Während bei den CDI-Patienten also bei der Indikation zur antibiotischen Therapie akute Infektionen im Vordergrund standen, waren es in der Kontrollgruppe Prophylaxe und Transplantationsnachsorge.

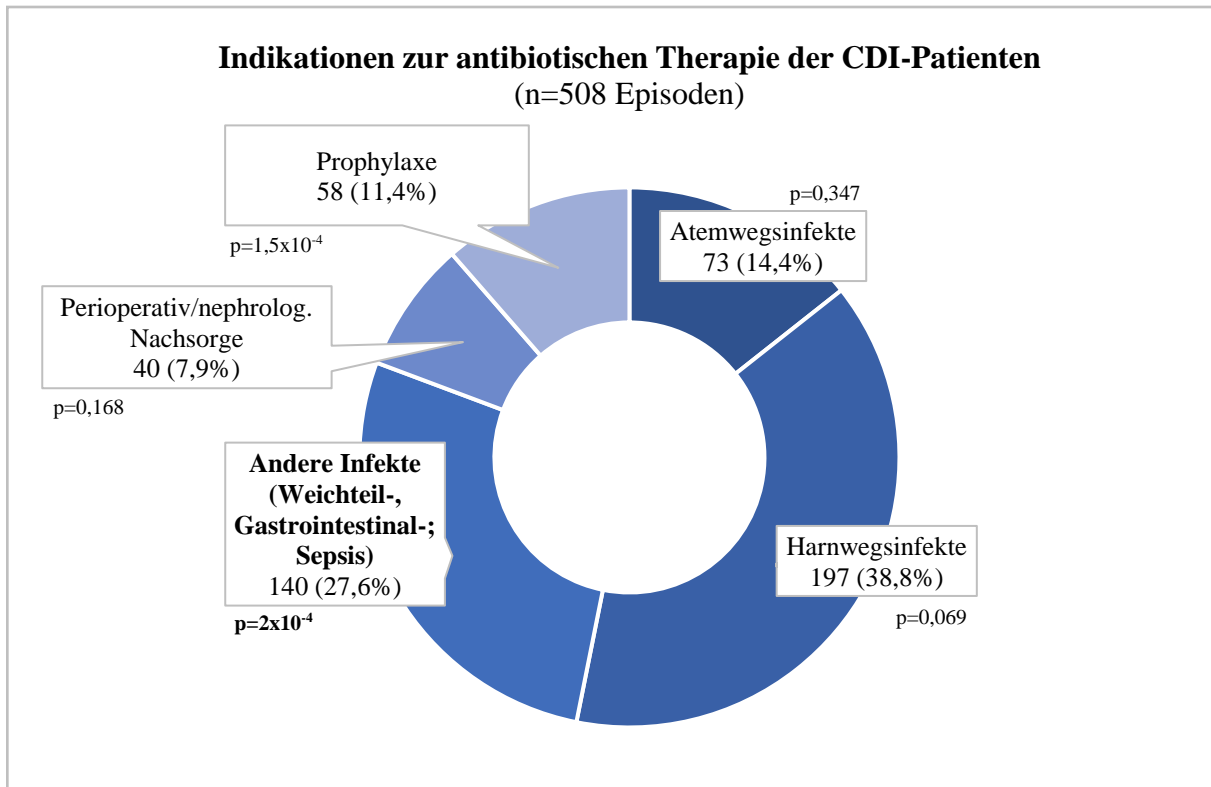


Abbildung 8: CDI-Kohorte: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen Indikationen zur antibiotischen Therapie

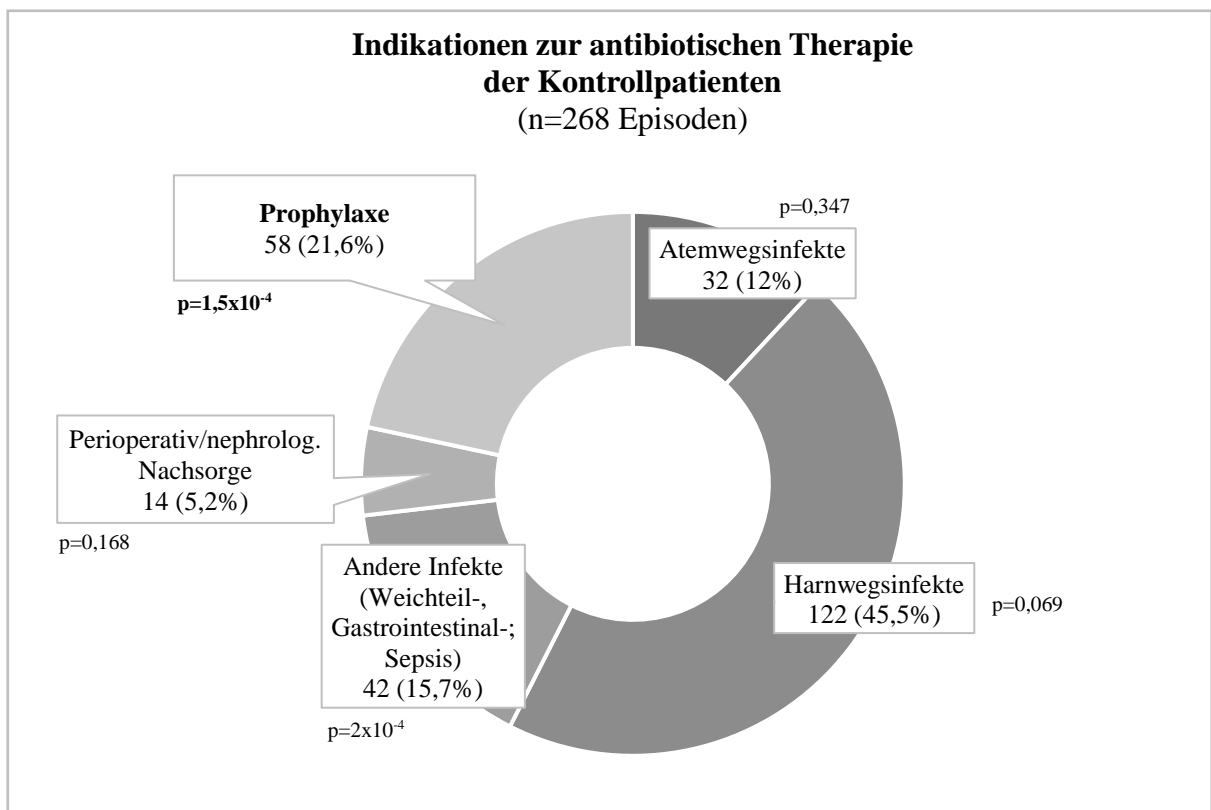


Abbildung 9: Kontrollgruppe: Absolute und relative Häufigkeiten der verschiedenen Indikationen zur antibiotischen Therapie

3.6 Antibiotische Therapien vor CDI *exklusive* Prophylaxen

Der Einfluss anderer Indikationen wurde gezielter herausgearbeitet, indem die Gruppen abzüglich der jeweils 58 langfristigen prophylaktischen Antibiosen untersucht wurden (Abb. 10). In der CDI-Kohorte ergibt sich in dieser Auswertung eine Gesamtanzahl von 450 Antibiosen in den 24 Monaten vor CDI. Die Kontrollgruppe zeigte mit 210 Episoden weniger als halb so viele Therapieepisoden ($p=0,05 \times 10^{-4}$). Pro CDI-Patienten ergaben sich somit $4,1 \pm 3,2$ (Median: 3) Antibiosen, während die Kontrollpatienten bei $1,9 \pm 2,4$ (Median: 1) Antibiosen in dem Betrachtungszeitraum lagen.

Sieben CDI-Patienten (6,3 %) und 42 Kontrollpatienten (37,5 %) erhielten in dieser Betrachtung *kein* Antibiotikum im gesamten Betrachtungszeitraum. Auf einen CDI-Patienten, der in 24, zwölf oder sechs Monaten vor CDI keine antibiotischen Medikamente einnahm, kamen somit 5-6,5 nicht antibiotisch therapierte Kontrollpatienten. 10,8 % der CDI-Patienten erhielten ein Antibiotikum in dieser Zeit (Kontrollen: 23,2 %), 17,1 % erhielten zwei (10,7 %), 22,5 % erhielten drei (10,7 %) und 48 (42,9 %) CDI-Patienten hatten vier oder mehr Episoden antibiotischer Therapie (Kontrollen: 20 Patienten (17,9 %); $p=5 \times 10^{-6}$).

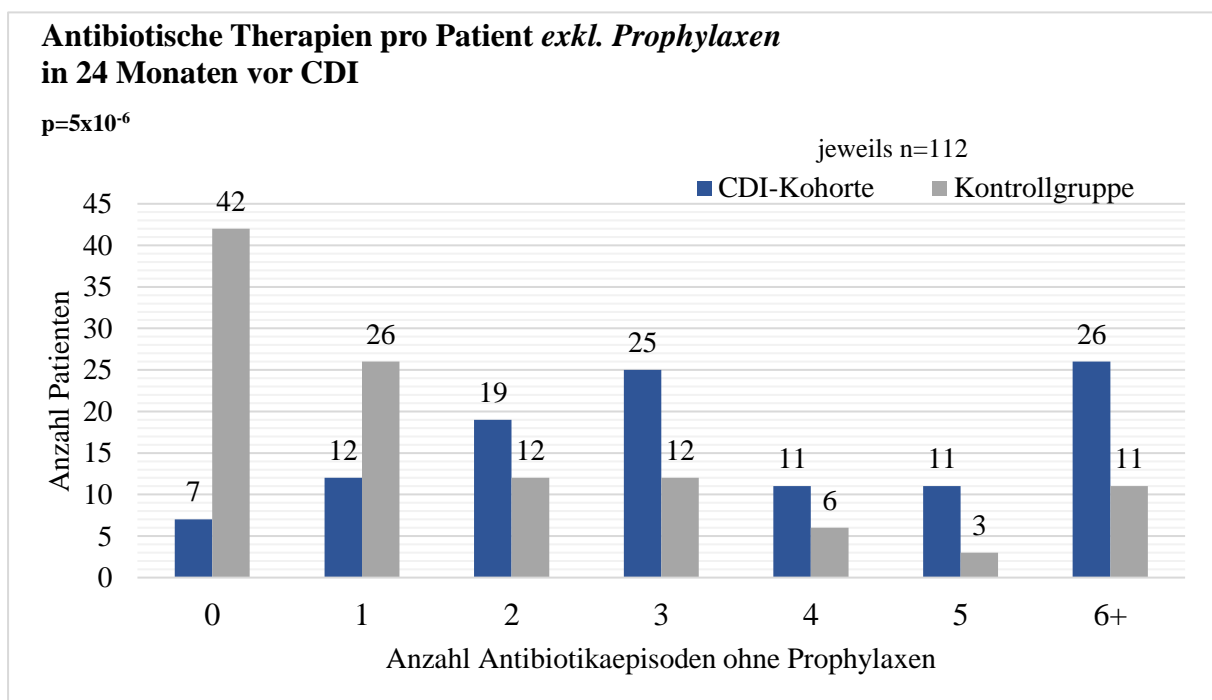


Abbildung 10: Absolute Patientenzahl mit Anzahl an Antibiotikaepisoden, *exklusive* Prophylaxen

Die durchschnittliche Therapiedauer ist ohne die Einberechnung der antibiotischen Langzeitprophylaxen deutlich kürzer, jedoch in der CDI-Kohorte weiterhin erhöht. Pro CDI-Patienten ergaben sich in den 24 Monaten vor CDI eine kumulierte Dauer von $35,8 \pm 33$ (Median: 28) Tagen Exposition gegenüber antibiotischen Wirkstoffen. Bei den Kontrollen waren es $20,4 \pm 43,5$ Tage Therapie pro Patienten (Median: 6; $p=9,3 \times 10^{-9}$). Die CDI-Patienten nahmen somit fast fünfmal so lange (Faktor: 4,7) Antibiotika ein wie die Kontrollgruppe.

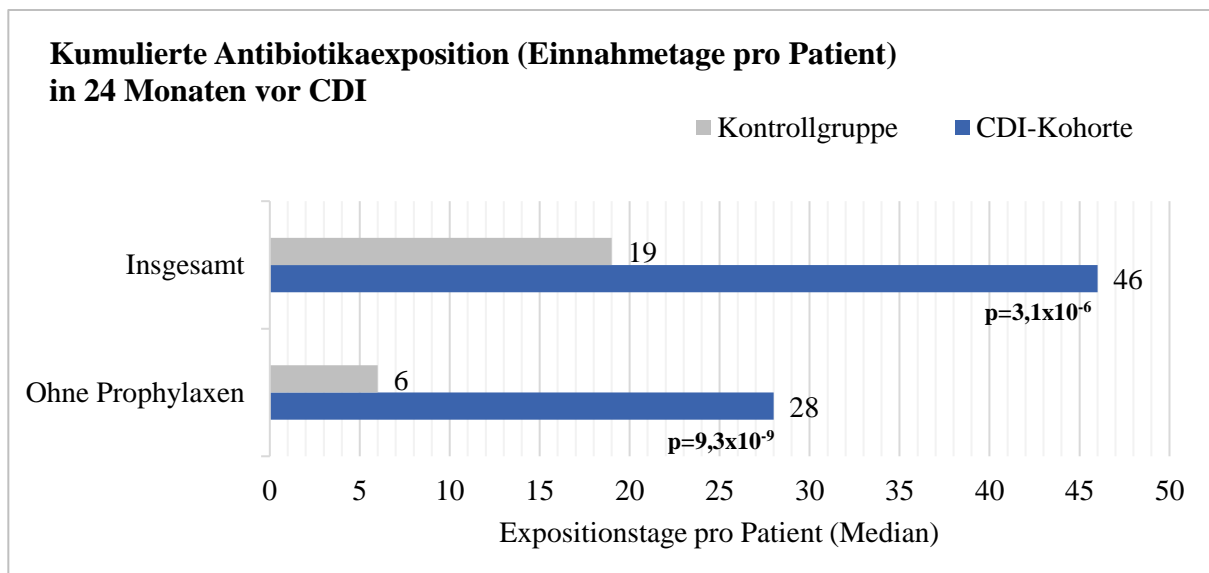


Abbildung 11: Einnahmetage pro Patienten (Median) mit und ohne Prophylaxen in den letzten 24 Monaten vor CDI

Vergleichend mit dem Wert aus Abschnitt 3.4.2 (Median: 19 Tage, siehe S. 40) wird ersichtlich, dass somit etwa zwei Drittel der antibiotischen Behandlungstage pro Kontrollpatienten durch prophylaktische Langzeitantibiosen begründet waren und nur etwa ein Drittel auf die Indikation zur Infektionstherapie fiel.

3.7 Hospitalisierungen vor CDI

3.7.1 Hospitalisierungen in 24 Monaten vor CDI

In den 24 Monaten vor akuter Infektion gab es in der CDI-Kohorte insgesamt 453 stationäre Aufenthalte und damit in etwa doppelt so viele wie in der Kontrollgruppe (232; $p=2,5 \times 10^{-9}$). Es ergibt sich eine durchschnittliche Anzahl von $4,1 \pm 2,8$ (Median: 4) Aufenthalten pro CDI-Patienten und $2,1 \pm 2,2$ (1,5) Aufenthalten pro Kontrollpatienten. Nur sieben CDI-Patienten (6,4 %) waren im Betrachtungszeitraum von 24 Monaten vor CDI *nicht* hospitalisiert (gegenüber 27 (24,1 %) Kontrollpatienten, $p=2,4 \times 10^{-4}$).

3.7.2 Dauer der Hospitalisierungen in 24 Monaten vor CDI

Im Durchschnitt war jeder CDI-Patient in den 24 Monaten vor akuter Infektion insgesamt $43,5 \pm 38,2$ (Median: 33) Tage hospitalisiert und damit mehr als doppelt so lang wie jeder Kontrollpatient mit $19,5 \pm 26,8$ (Median: 12) Tagen ($p=6,7 \times 10^{-10}$). Dabei dauerte jeder Aufenthalt eines CDI-Patienten durchschnittlich 10,6 Tage, der eines Kontrollpatienten durchschnittlich 9,3 Tage.

3.7.3 Hospitalisierungen in sechs und zwölf Monaten vor CDI

In der differenzierteren Betrachtung zeigt sich analog zu den antibiotischen Therapien eine Kumulation der Hospitalisierungen in zeitlicher Nähe zum Zeitpunkt der akuten CDI: 313 (61,1 %) der Hospitalisierungen der CDI-Patienten fielen auf die zwölf Monate vor primärer Infektion (Kontrollen: 146 (62,9 %), $p=9 \times 10^{-11}$). Nicht hospitalisiert waren in den zwölf Monaten vor CDI acht (7,3 %) CDI- und 42 (37,5 %) Kontrollpatienten ($p=7 \times 10^{-8}$).

Mit 228 (50,3 %) Aufenthalten ist sogar etwa die Hälfte der Hospitalisierungen der CDI-Patienten in den sechs Monaten vor CDI zu dokumentieren, womit sie in diesem Zeitraum etwa 10 % über dem Wert der Kontrollen liegen (94 Aufenthalte, 40,5 %; $p=7 \times 10^{-12}$, siehe Abb. 12). In den sechs Monaten vor CDI erfuhren nur zwölf CDI-Patienten (10,9 %) und mehr als die Hälfte der Kontrollpatienten (62; 55,4 %; $p=2,1 \times 10^{-12}$) keinen stationären Aufenthalt (siehe Abb. 13). Auf einen nicht hospitalisierten CDI-Patienten kamen im Verhältnis somit 4-5,3 entsprechende Kontrollpatienten.

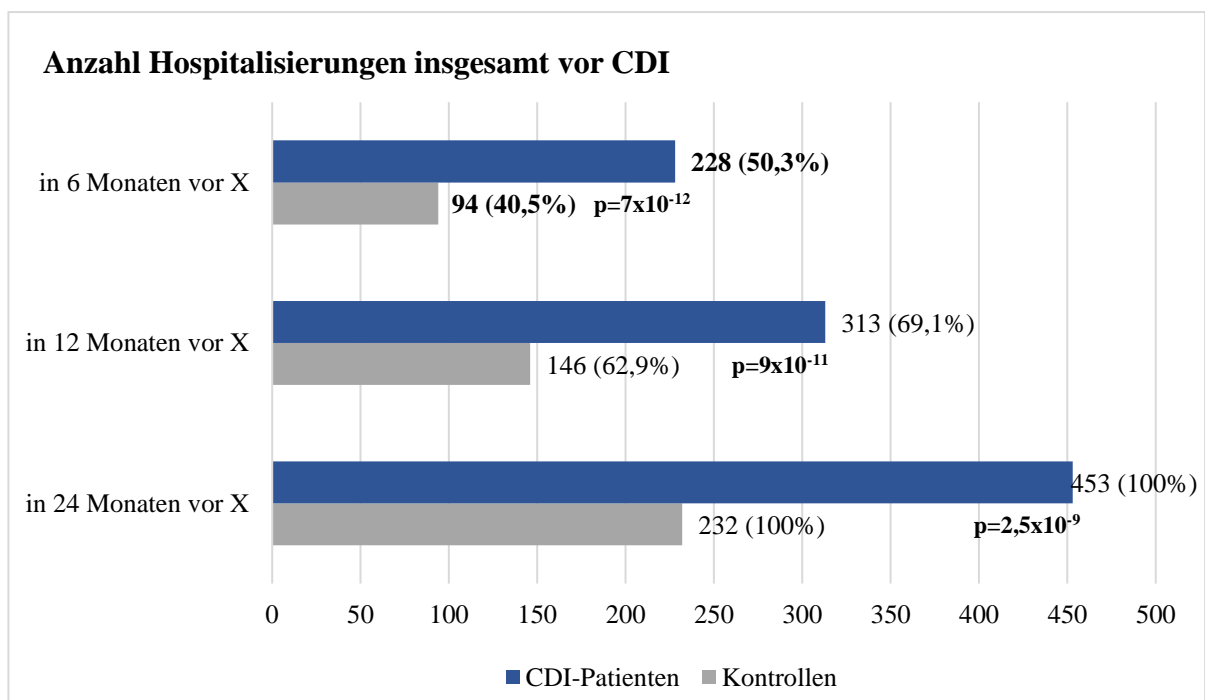


Abbildung 12: Absolute und relative Anzahl an Hospitalisierungen vor CDI in den verschiedenen Betrachtungszeiträumen

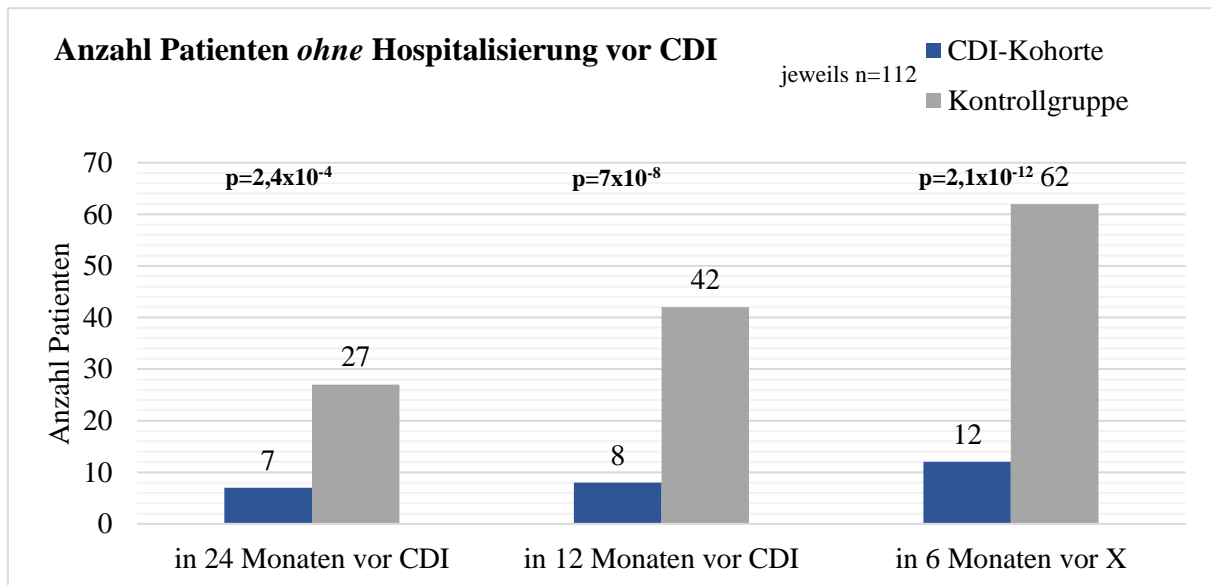


Abbildung 13: Absolute Anzahl nicht hospitalisierter Patienten pro Betrachtungszeitraum

3.7.4 Diagnosen zur stationären Aufnahme

In den zwölf Monaten vor Betrachtung hatten 64 (58,2 %) der CDI-Patienten mindestens einmal einen intensivstationären Aufenthalt, bei der Kontrollgruppe waren es mit 45 Patienten (40,2 %, $p=0,007$) deutlich weniger. Tabelle 8 fasst die verschiedenen Hauptdiagnosen zur stationären Aufnahme der jeweils 112 Patienten im Gruppenvergleich zusammen.

Auffällig ist, dass die Transplantations- und Nierennachsorgeaufenthalte mit fast doppelter Häufigkeit einen signifikant größeren Anteil an den Gesamthospitalisierungen der Kontrollpatienten einnehmen. Bei der CDI-Kohorte stehen im Gegenzug Aufnahmen aufgrund infektiöser und kardiovaskulärer Erkrankungen im Vordergrund. Hinsichtlich aller anderen Hospitalisierungsursachen besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 8: Verteilung der Hauptdiagnosen auf die Gesamtzahl der stationären Aufenthalte in den 24 Monaten vor CDI

Aufnahmediagnosen in 24 Monaten vor CDI, n (%)	CDI (n=453 Aufenthalte)	Kontr. (n=232 Aufenthalte)	p-Wert
Ntx und Nachsorge	91 (20,1)	94 (40,5)	$1,2 \times 10^{-8}$
Rejektion	19 (4,2)	12 (5,2)	0,560
Akutes Nierenversagen	21 (4,6)	17 (7,3)	0,145
Infektionen	89 (19,6)	19 (8,2)	9×10^{-5}
Harnwegsinfekt	50 (11)	17 (7,3)	0,122
Kardiovaskulär	59 (13)	17 (7,3)	0,025
Neoplasie	14 (3,1)	3 (1,3)	0,152
Muskuloskeletal	11 (2,4)	5 (2,2)	0,823
Neurologisch	12 (2,6)	2 (0,9)	0,118
Gastrointestinal	43 (9,5)	18 (7,8)	0,451
Andere	35 (7,7)	23 (9,9)	0,330
Unbekannt	9 (2)	5 (2,2)	0,883

3.8 Laborwerte

3.8.1 Hämoglobin

Die CDI-Patienten wiesen zum Zeitpunkt ihrer akuten Infektion im Durchschnitt einen signifikant niedrigeren Hämoglobinwert auf ($10,7 \pm 1,6$ g/dl; Abb. 14), was in der logistischen Regressionsanalyse als eigenständig mit der CDI assoziierter Faktor identifiziert wurde (adjustierte OR 0,67, 95 % KI 0,53-0,85, $p=0,001$).

Von einer Anämie waren dabei 93 CDI-Patienten (83 %) betroffen. Nach Geschlecht differenziert, ergeben sich 43 Frauen (76,8 %) und 50 Männer mit Anämie (94,3 %) in der CDI-Kohorte zum Zeitpunkt der akuten Infektion. Die Kontrollgruppe zeigte hingegen mit durchschnittlich $12,5 \pm 1,8$ g/dl ($p=2 \times 10^{-12}$) einen deutlich höheren Hämoglobinwert. Hier waren mit 61 Patienten (54,5 %), beziehungsweise 24 Frauen (42,9 %, $p=3 \times 10^{-5}$) und 37 Männern (67,3 %, $p=4 \times 10^{-4}$), deutlich weniger Patienten von einer

Anämie betroffen als in der CDI-Kohorte. Die Differenz von durchschnittlich 1,8 g/dl Hämoglobin und 28,5 % Anteil anämischer Patienten zwischen den Gruppen verdeutlicht den schlechteren klinischen Zustand der CDI-Patienten.

3.8.2 Serumalbumin

Das Serumalbumin war in der CDI-Gruppe zum Zeitpunkt der akuten Infektion bei 37 Patienten (35,6 %) pathologisch vermindert mit einem durchschnittlichen Wert von $36,7 \pm 5,5$ g/l (Abb. 16), was sich ebenfalls als eigenständig mit der CDI assoziierter Faktor zeigte (adjustierte OR 0,831, 95 % KI 0,76-0,90, $p=8 \times 10^{-6}$).

In der Kontrollgruppe lag zum Betrachtungszeitpunkt nur bei 7,3 % (acht Patienten; $p=4 \times 10^{-7}$) eine Hypalbuminämie vor, mit einem Durchschnitt von $42 \pm 4,2$ g/l Albumin im Serum ($p=4 \times 10^{-13}$). Es zeigt sich analog zum Hämoglobin ein deutlich schlechterer Zustand der CDI-Patienten mit durchschnittlich 5,3 g/l weniger Albumin im Serum und einem um 28,3 % höheren Anteil an Patienten mit Hypalbuminämie zum Zeitpunkt der akuten CDI.

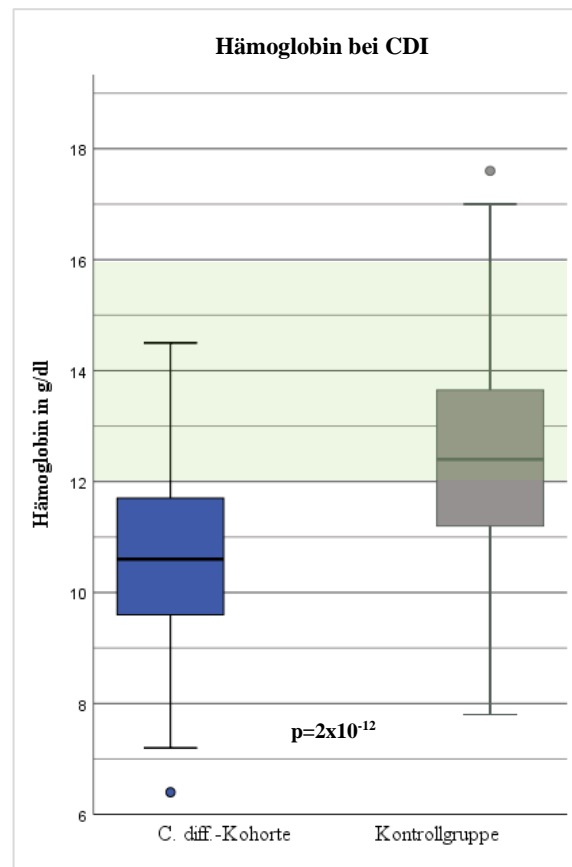


Abbildung 14: Verteilung der Hämoglobinwerte zum Zeitpunkt akute CDI; grün: Normalwerte

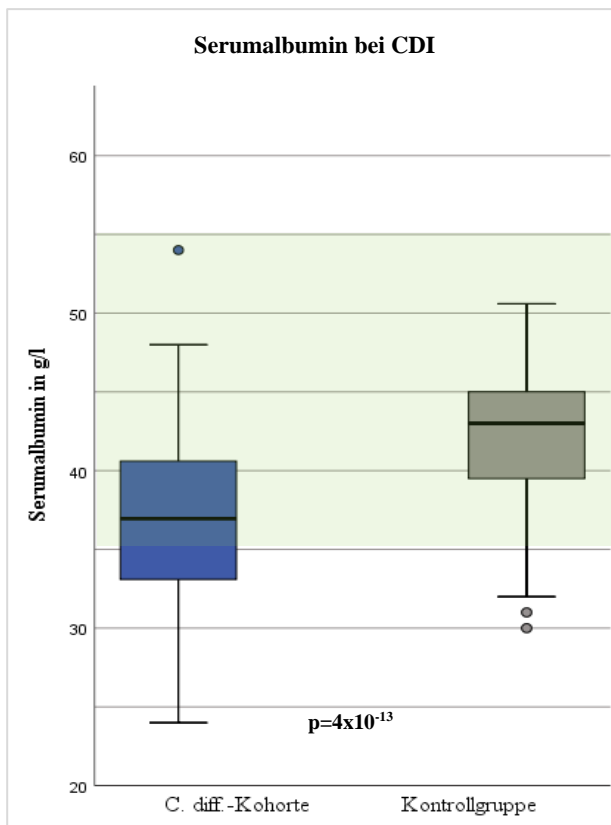


Abbildung 16: Verteilung der Serumalbuminwerte zum Zeitpunkt akute CDI; grün: Normalwerte

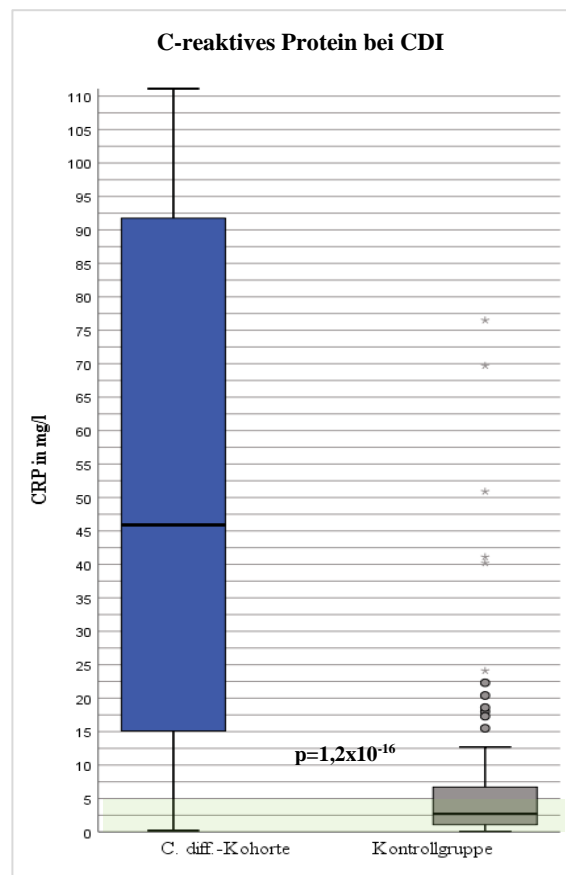


Abbildung 15: Verteilung der CRP-Werte zum Zeitpunkt akute CDI; grün: Normalwerte

3.8.3 CRP

Weiterhin zeigte sich in der CDI-Kohorte zum Zeitpunkt der akuten Infektion ein durchschnittlicher CRP-Wert von $75,5 \pm 100,3$ mg/l (Median: 45,9 mg/l; s. Abb. 15). Dabei lag mit 84 Patienten (91,3 %) ein Großteil der CDI-Patienten oberhalb des Referenzbereichs. In der Kontrollgruppe ergab sich ein signifikant niedrigeres CRP von $9,5 \pm 18,7$ mg/l (Median: 2,7; $p=1,2 \times 10^{-16}$) und eine Erhöhung bei nur 28 Patienten (36,8 %; $p=9 \times 10^{-14}$). Die Differenz von 66 mg/l CRP (Median: 43,2 mg/l) zwischen den Gruppen verdeutlicht das akute Inflammationsgeschehen der CDI-Kohorte mit 54,5 % mehr Patienten im pathologisch erhöhten CRP-Bereich. Das Maximum lag in der CDI-Kohorte bei 654 mg/l.

3.8.4 Multiresistente Erreger

Insgesamt traten bei 34 CDI-Patienten (30,6 %) multiresistente Erreger auf (siehe Abb. 17), wobei ESBL-bildende Bakterien bei 18 Patienten (52,9 %) und VRE bei zehn Patienten (29,4 %) vertreten waren und 14 Patienten (41,2 %) von anderen multiresistenten Keimen betroffen waren. Zwischen der primären CDI und dem Erstauftreten der Erreger lagen 38,6 Wochen (Median).

Die Kontrollpatienten waren deutlich seltener von Infektionen durch multiresistente Erreger betroffen: Hier waren nur elf Patienten (9,8 %, $p=1,2 \times 10^{-4}$) Träger, davon sechs ESBL- (54,5 %; $p=0,92$), ein VRE- (9,1 %; $p=0,17$) und vier (36,4 %; $p=0,77$) sonstige Fälle. Die Kontrollpatienten

infizierten sich dabei in zeitlichem Abstand von 38,9 Wochen (Median) zu CDI ($p=0,771$). Die CDI-Patienten waren also um einen Anteil von 20,8 % der Patienten deutlich häufiger mit multiresistenten Erregern koinfiziert, wobei zwischen den Gruppen kein klarer Unterschied in der Häufigkeit der Erregertypen bestand.

3.8.5 CMV-Koreplikation

Bei elf CDI-Patienten (9,9 %) kam es im Zeitraum um die Erstdiagnose CDI zu einer aktiven CMV-Koreplikation (siehe Abb. 17). In der Kontrollgruppe traten mit vier Patienten (3,4 %; $p=0,067$) deutlich weniger CMV-Fälle auf.

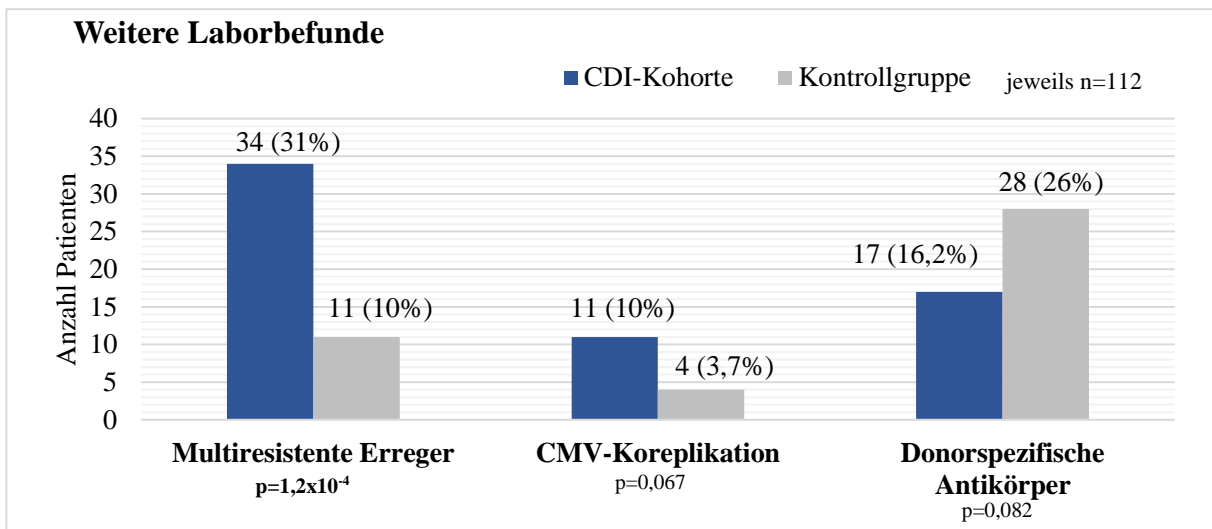


Abbildung 17: Weitere Laborbefunde im Gruppenvergleich; absolute und relative Häufigkeiten

3.8.6 Donorspezifische HLA-Antikörper (DSA)

HLA-DSA traten bei 17 (16,2 %) CDI-Patienten und damit etwas seltener als in der Kontrollgruppe auf (Abb. 17). Dominant waren in der CDI-Kohorte Klasse II-Antikörper mit 15 Fällen (88,2 %). In der Kontrollgruppe waren 28 Patienten (25,9 %; $p=0,082$) von DSA betroffen, davon 17 (60,7 %; $p=0,048$) von Klasse II-Antikörpern. Details zu den DSA sind in Tab. 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Details zum Auftreten donorspezifischer HLA-Antikörper

Donorspezifische HLA-Antikörper	CDI-Kohorte (n=112)	Kontrollgruppe (n=112)	p-Wert
Gesamtaufreten, n (%)	17 (16,2)	28 (25,9)	0,082
Zeit zwischen CDI und DSA-Nachweis, M ± SD (Median), Jahre	2,2 ± 1,6 (2)	2,7 ± 1,9 (2,3)	0,440
Klasse I, n (%)	6 (35,3)	12 (42,9)	0,616
Klasse II, n (%)	15 (88,2)	17 (60,7)	0,048
DSA bereits bei CDI positiv, n (%)	9 (52,9)	14 (50)	0,848
DSA-Positivnachweis <u>nach</u> CDI, n (%)	8 (47,1)	14 (50)	0,848

3.9 Transplantatfunktion im Verlauf

3.9.1 eGFR im Verlauf der akuten Infektion

Beide Patientengruppen zeigten über die gesamte Dauer der Beobachtung eine mittelschwere renale Funktionseinschränkung, die sich in der CDI-Kohorte jedoch akzentuierter darstellte. Die errechnete eGFR war in dieser Gruppe insgesamt bereits drei Monate vor primärer CDI signifikant schlechter (siehe Abb. 18) und lag (mit Ausnahme der frisch Transplantierten) innerhalb der sechs Monate um die akute CDI herum durchschnittlich mehr als $12 \text{ ml/min/1,73m}^2$ unter den Werten der Kontrollgruppe.

39 CDI-Patienten (34,8 %) erlitten durch die akute Infektion und die Diarrhoesyndromatik ein akutes Transplantatversagen. Von diesen kam es bei 18 Patienten (46,2 %) zu einer Rekurrenz der Symptomatik im Verlauf (siehe Tab. 13, S. 55). Darüber hinaus verstarben fünf CDI-Patienten (4,5 %) mit akutem Transplantatversagen bei CDI innerhalb der ersten sechs Monate und sieben Patienten (6,3 %) innerhalb der ersten zwölf Monate nach CDI. Von den drei Kontrollpatienten (2,7 %, $p=5,2 \times 10^{-9}$) mit akutem Transplantatversagen bei Betrachtungszeitpunkt verstarb hingegen keiner im ersten Jahr.

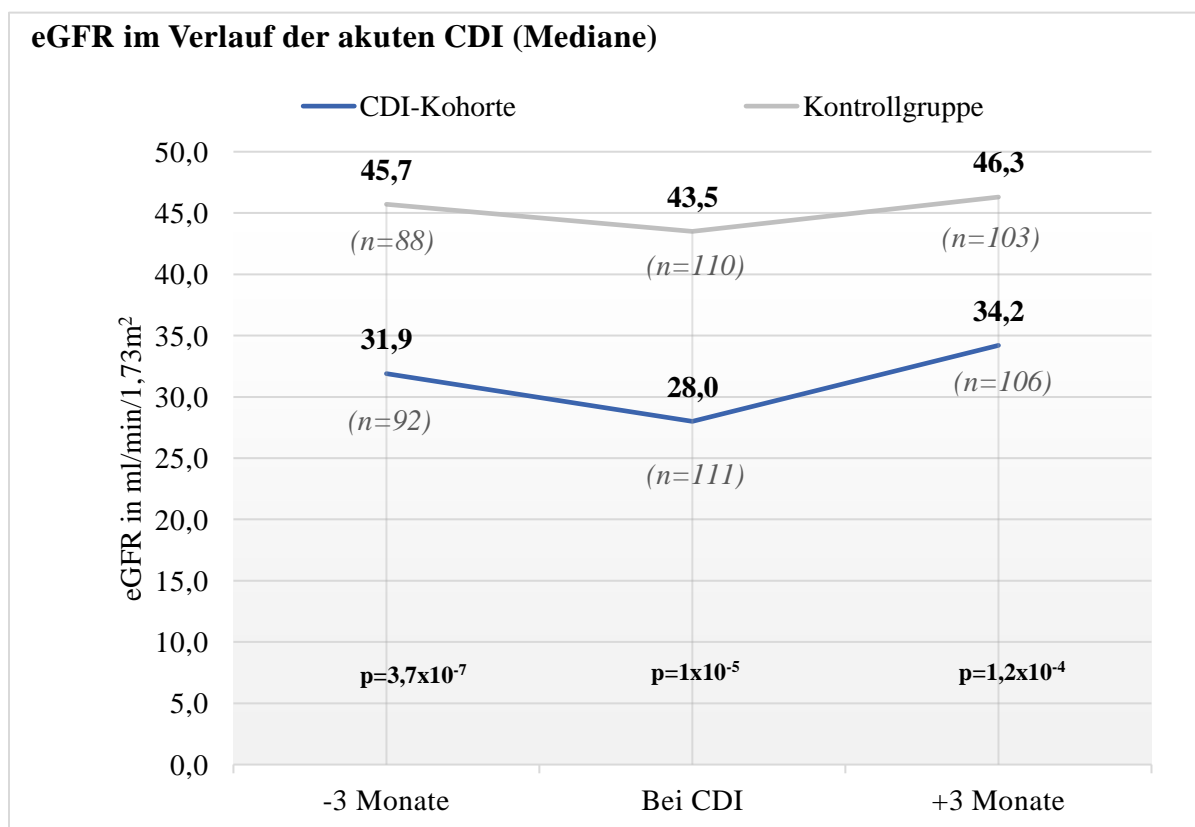


Abbildung 18: eGFR drei Monate vor und nach CDI (Median)

3.9.2 eGFR im Langzeitverlauf

Im Langzeitverlauf (Abb. 19) bestand das ungünstigere Profil der CDI-Patienten fort und näherte sich erst zum dritten Beobachtungsjahr hin den errechneten eGFR-Werten der Kontrollgruppe an. Allerdings sind die späteren Verlaufsdaten aufgrund der unvollständigeren Datenlage weniger aussagekräftig (siehe Tab. 10).

Mit jedem Monat sank die eGFR in beiden Gruppen durchschnittlich um $0,04 \pm 0,02$ ml/min/1,73 m² (pro Jahr: 0,48 ml/min/1,73 m²). In der Kontrollgruppe lag die eGFR im gemischten linearen Modell unter Kontrolle des Zeiteffektes über den gesamten Verlauf durchschnittlich um $11,7 \pm 2,45$ ml/min/1,73 m² höher.

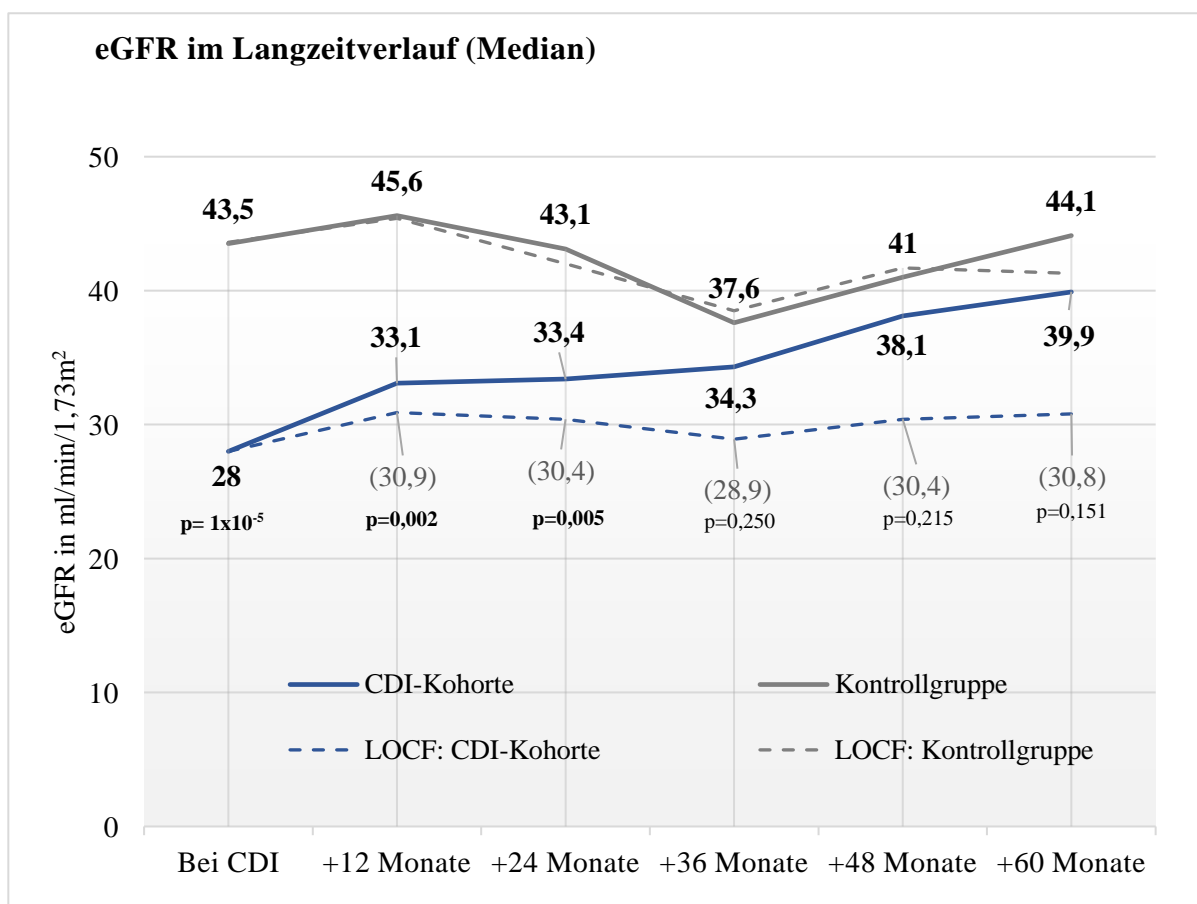


Abbildung 19: eGFR (Mediane) im Langzeitverlauf; gestrichelte Linie: mit LOCF (last observation carried forward)

Tabelle 10: eGFR-Werte im Verlauf; n: Anzahl vorhandener Daten

GFR, M ± SD (Median), ml/min/1,73m ²	CDI-Kohorte	n	Kontrollgruppe	n	p-Wert
3 Monate vor CDI	33,7 ± 15 (31,9)	92	47,3 ± 23,8 (45,7)	88	$3,7 \times 10^{-7}$
bei CDI	31 ± 19 (28)	111	44 ± 19,4 (43,5)	110	1×10^{-5}
3 Monate nach CDI	36,2 ± 18,1 (34,2)	106	47,4 ± 21,7 (46,3)	103	$1,2 \times 10^{-4}$
12 Monate nach CDI	37,7 ± 21,7 (33,1)	84	46,3 ± 20,8 (45,6)	100	0,002
24 Monate nach CDI	36 ± 16,3 (33,4)	62	45,1 ± 18,7 (43,1)	79	0,005
36 Monate nach CDI	36,2 ± 16,3 (34,3)	48	41,9 ± 20,5 (37,6)	64	0,250
48 Monate nach CDI	38,3 ± 14,2 (38,1)	36	44,5 ± 21,3 (41)	51	0,215
60 Monate nach CDI	43,9 ± 41,8 (39,8)	29	46,1 ± 19,7 (44,1)	41	0,151

3.9.3 Proteinurie

Im Rahmen der primären CDI kam es bei den CDI-Patienten zu einer pathologischen Proteinausscheidung im Urin über 150 mg/l in 24 Stunden. Die durchschnittliche Proteinurie lag in der CDI-Kohorte bei 157,5 mg/l (Median) (siehe Abb. 20 und Tab. 11). In der Kontrollgruppe war die Proteinausscheidung dagegen deutlich niedriger, bei 90 mg/l (Median, p=0,001).

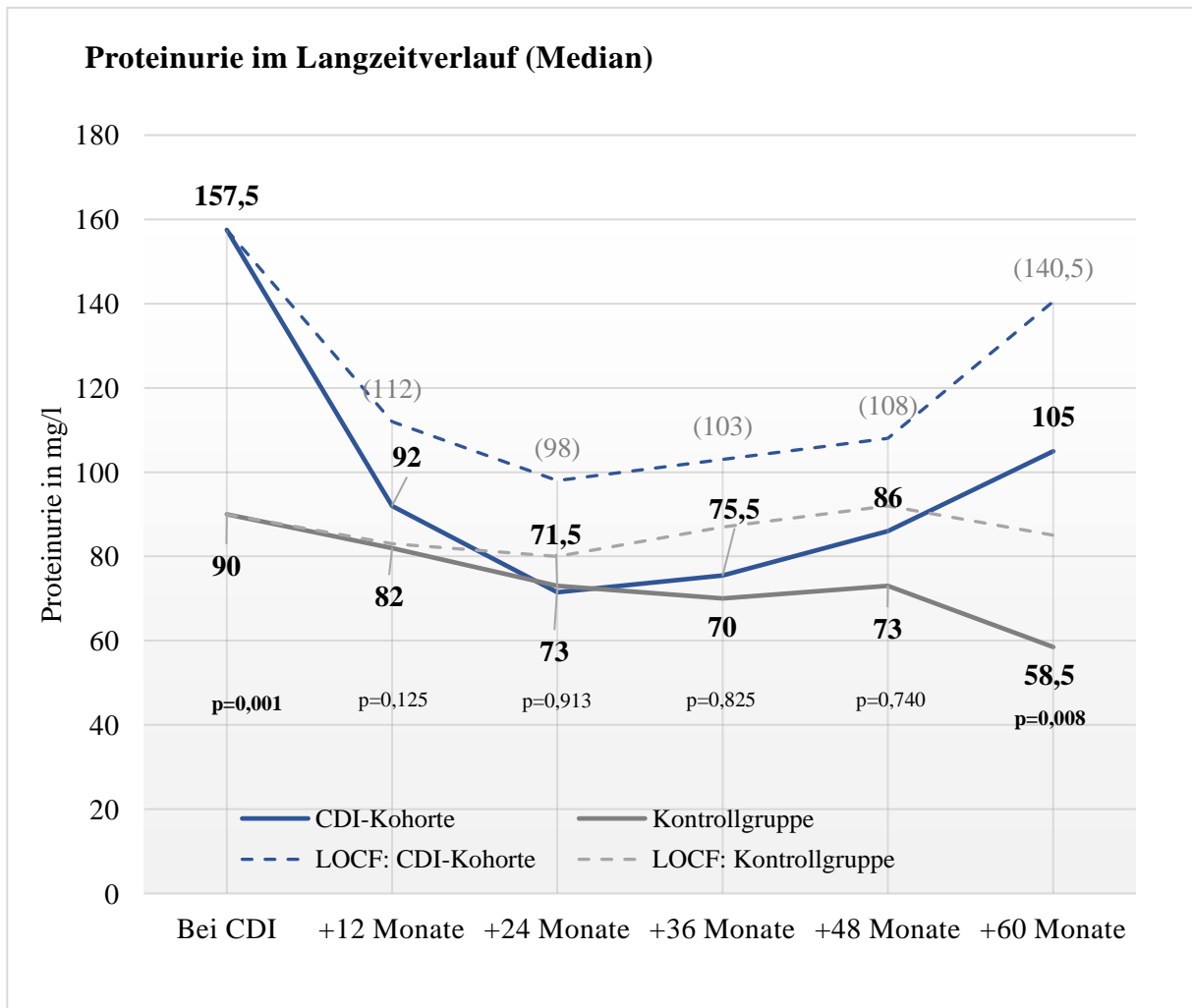


Abbildung 20: Proteinurie im Langzeitverlauf (Mediane); gestrichelte Kurve: LOCF (last observation carried forward)

Tabelle 11: Mittelwerte und Mediane der Proteinurie im Langzeitverlauf; absolute und relative Patientenzahl

Proteinurie, M ± SD (Median), mg/l	CDI-Kohorte (n=112)	n	Kontrollgruppe (n=112)	n	p-Wert
bei CDI	608,7 ± 2219,7 (157,5)	96	158,2 ± 158,9 (90)	100	0,001
12 Monate nach CDI	269 ± 685,5 (92)	71	145 ± 178,5 (82)	89	0,125
24 Monate nach CDI	134,8 ± 248,1 (71,5)	48	165,5 ± 352,1 (73)	72	0,913
36 Monate nach CDI	114,3 ± 104,9 (75,5)	38	256,5 ± 517,6 (70)	58	0,825
48 Monate nach CDI	123,5 ± 146,4 (86)	33	181,2 ± 249,3 (73)	47	0,740
60 Monate nach CDI	256,6 ± 403,5 (105)	27	95,2 ± 108,9 (58,5)	38	0,008

3.9.4 Rejektionen

Details zum Rejektionsgeschehen im betrachteten Zeitraum sind in Tab. 12 aufgeführt. In der CDI-Kohorte blieben 101 Patienten (91 %) im Betrachtungszeitraum drei Monaten vor bis zwölf Monaten nach akuter CDI rejektionsfrei. Zehn CDI-Patienten (9 %) erfuhren mindestens eine Rejektion. In der Kontrollgruppe gab es mit 107 rejektionsfreien (95,5%; $p=0,177$) und fünf mindestens einmal betroffenen Patienten (4,5 %) ähnlich viele Fälle. Die CDI-Patienten waren bei der ersten Rejektion durchschnittlich zwei Jahre jünger als die Kontrollpatienten.

Tabelle 12: Details zu den Rejektionen im Zeitraum drei Monate vor bis 12 Monate nach CDI

Rejektionen	CDI-Kohorte (n=112)	Kontrollgruppe (n=112)	p-Wert
Anzahl, n (%)			0,177
0	101 (91)	107 (95,5)	
1	8 (7,2)	4 (3,6)	
2	2 (1,8)	1 (0,9)	
BANFF-Klassifizierung, n (%)			0,254
Ia,b	7 (58,3)	2 (33,3)	
IIa,b	4 (33,3)	1 (16,6)	
Borderline	1 (8,3)	3 (50)	
Mittl. Alter bei 1. Rejektion \pm SD, Jahre	67,1 \pm 10,4	69,1 \pm 2,9	0,676
Zeit zwischen NTx und 1. Rejektion, Wochen (Median)	13,90	7,70	0,540
Zeit zwischen CDI und 1. Rejektion, Wochen (Median)	6,20	6,60	0,540

3.10 Rekurrenz (rCDI)

Rekurrenz insgesamt:

Nach ihrer primären CDI blieben 79 Patienten (70,5 %) ohne Rekurrenz, d. h. eine etwaige erneute Symptomatik mit Positivtestung trat weder innerhalb von zwei bis acht Wochen nach Indexfall (Rezidiv) noch jenseits der acht Wochen nach primärer CDI auf (neue Episode).

Bei insgesamt 33 Patienten (29,5 %) zeigte sich eine rCDI. 13 Patienten (11,6 %) waren sogar von mindestens zwei Rekurrenzepisodes betroffen.

Auffällig ist, dass in der Rekurrenzkohorte (n=33) im Vergleich zur CDI-Gesamtkohorte (n=112) mehr als die Hälfte der Patienten überdurchschnittlich alt sowohl bei Nierentransplantation (> 55,4 Jahre; 54,5 %) als auch bei primärer CDI war (> 60,7 Jahre; 57,6 %).

Tabelle 13: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen CDI-Gesamt- und Rekurrenz-Teilkohorte

Patientencharakteristika bei Primär-CDI	Rekurrenzkohorte (n=33)	CDI Gesamtkohorte (n=112)	p-Wert
männlich, n (%)	12 (36,4)	56 (50)	0,168
Akutes Nierenversagen, n (%)	18 (54,5)	39 (34,8)	0,041
schwere CDI, n (%)	6 (18,2)	12 (10,9)	0,253
Transplantatverlust, n (%)	9 (27,3)	34 (30,4)	0,733
Verstorben, n (%)	15 (45,5)	45 (40,2)	0,589
Multiresistente Erreger, n (%)	13 (39,4)	34 (30,6)	0,330
CMV-Koreplikation, n (%)	4 (12,1)	11 (9,9)	0,703
rezidivierende HWI, n (%)	18 (54,5)	42 (37,8)	0,081
Pneumonie in 12 Mo. vor primärer CDI, n (%)	9 (27,3)	23 (20,7)	0,412
Anämie, n (%)	29 (87,9)	93 (83)	0,503
Hypalbuminämie, n (%)	12 (36,4)	37 (35,6)	0,722

Weiterhin zeigte mehr als die Hälfte der Patienten der Rekurrenzkohorte zum Zeitpunkt ihrer primären CDI einen unterdurchschnittlich niedrigen BMI ($< 23,8 \text{ kg/m}^2$; 57,6 %) sowie einen überdurchschnittlich hohen Punktwert im *Charlson Comorbidity Index* (> 5 Punkte, entsprechend einer 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit $\leq 21\%$; 67,7%). Tab. 13 fasst den weiteren Vergleich der Patientencharakteristika zwischen rCDI-Teil- und CDI-Gesamtkohorte zusammen und stellt heraus, dass die Rekurrenzkohorte zum Zeitpunkt ihrer primären Episode signifikant häufiger von einem akuten Transplantatversagen betroffen war.

Rezidive (zwei bis acht Wochen nach Indexfall):

Insgesamt 101 (91%) CDI-Patienten blieben bis Datenbankschluss rezidivfrei. Demgegenüber erfuhr insgesamt zehn Patienten (9 %) mindestens ein Rezidiv - davon sieben (6,3 %) ein Rezidiv, zwei Patienten (1,8 %) zwei und ein Patient (0,9 %) drei Rezidive. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen CDI und erstem Rezidiv betrug 4,6 Wochen, der Abstand zwischen den einzelnen Rezidiven $4,7 \pm 1,5$ Wochen.

Neue Episoden (> 8 Wochen nach Indexfall):

Insgesamt blieben 84 (75,7 %) CDI-Patienten ohne neue CDI-Episode. Demgegenüber erlitten insgesamt 27 (24 %) Patienten mindestens eine neue Episode, davon 17 (15,3 %) eine, fünf (4,5 %) zwei und fünf Patienten (3,6%) mindestens drei neue Episoden. Die erste neue CDI-Episode trat 27,9 Wochen (Median) nach der primären CDI auf und lag in zeitlichem Abstand von 17,6 Wochen (Median) bzw. 4,4 Monaten zur nächsten neuen Episode.

Insgesamt vier CDI-Patienten entwickelten sowohl mindestens ein Rezidiv als auch mindestens eine neue Episode.

3.11 Transplantat- und Patientenüberleben

3.11.1 Schwere CDI

Die primäre CDI beeinflusste im weiteren Verlauf maßgeblich den klinischen Zustand der Patienten. Von 112 CDI-Patienten erlitten zwölf (10,9 %) laut Definition des CDC (siehe Abschnitt 2.5.4, S. 31) eine schwere CDI. Kein Patient erfuhr dabei ein toxisches Megakolon oder eine Perforation.

Von den 90 CDI-Patienten, die entweder Mycophenolatmofetil oder Mycophenolsäure als immunsuppressive Therapie erhielten, musste bei zwölf (13,3 %) nach Erstinfektion die Dosis reduziert und bei sieben (7,7 %) das Medikament gänzlich pausiert werden (siehe Tab. 5, S. 38).

3.11.2 Transplantatverlust

Insgesamt verloren bis Datenbankschluss 34 (30,4 %) CDI-Patienten ihr Nierentransplantat, davon zwei (5,9 %) innerhalb der ersten 30 Tage, 10 (29,4 %) innerhalb der ersten sechs Monate und 17 (50 %) innerhalb der ersten zwölf Monate nach primärer CDI (Abb. 21). Bei 16 Patienten (41,1 %) stand eine chronische Rejektion als Ursache im Vordergrund.

In der Kontrollgruppe verloren 15 (13,4 %) Patienten und damit weniger als halb so viele ihr Transplantat ($p=0,002$), davon null in den ersten 30 Tagen ($p=0,338$), zwei (13,3 %) in den ersten sechs Monaten und vier (26,7 %) in den ersten zwölf Monaten nach Betrachtungszeitpunkt. Bei sieben Kontrollpatienten (46,7 %) war ähnlich zu den CDI-Patienten eine chronische Abstoßungsreaktion für den Verlust ursächlich ($p=0,980$).

Die CDI-Patienten waren bei Transplantatverlust mit einem mittleren Alter von $67,3 \pm 11,9$ Jahren durchschnittlich über ein Jahr jünger als die Kontrollpatienten ($68,6 \pm 13,8$ Jahre; $p=0,737$). Im Durchschnitt lagen zwischen Transplantation und Verlust der Niere bei den CDI-Patienten $6,6 \pm 4,7$ Jahre (Median: 6,4 Jahre), bei den Kontrollpatienten $7,2 \pm 5,5$ Jahre (Median: 6,5 Jahre, $p=0,845$). Die CDI zog eine deutliche Verkürzung des Transplantatüberlebens nach sich: Bei den 34 CDI-Patienten mit Transplantatverlust überlebte das Transplantat nach Primärinfektion durchschnittlich noch $2,2 \pm 2,6$ Jahre (Median: 1,0 Jahre) während es bei den 15 Kontrollpatienten mit durchschnittlich $3,5 \pm 3,0$ Jahren (Median: 3,6 Jahre) nach Betrachtungszeitpunkt mehr als ein Jahr länger funktionstüchtig blieb ($p=0,054$). Das Transplantatüberleben betrug nach Kaplan-Meier-Analyse ein Jahr nach CDI 83,5 % (CDI-Patienten) bzw. 95,8 % (Kontrolle), nach fünf

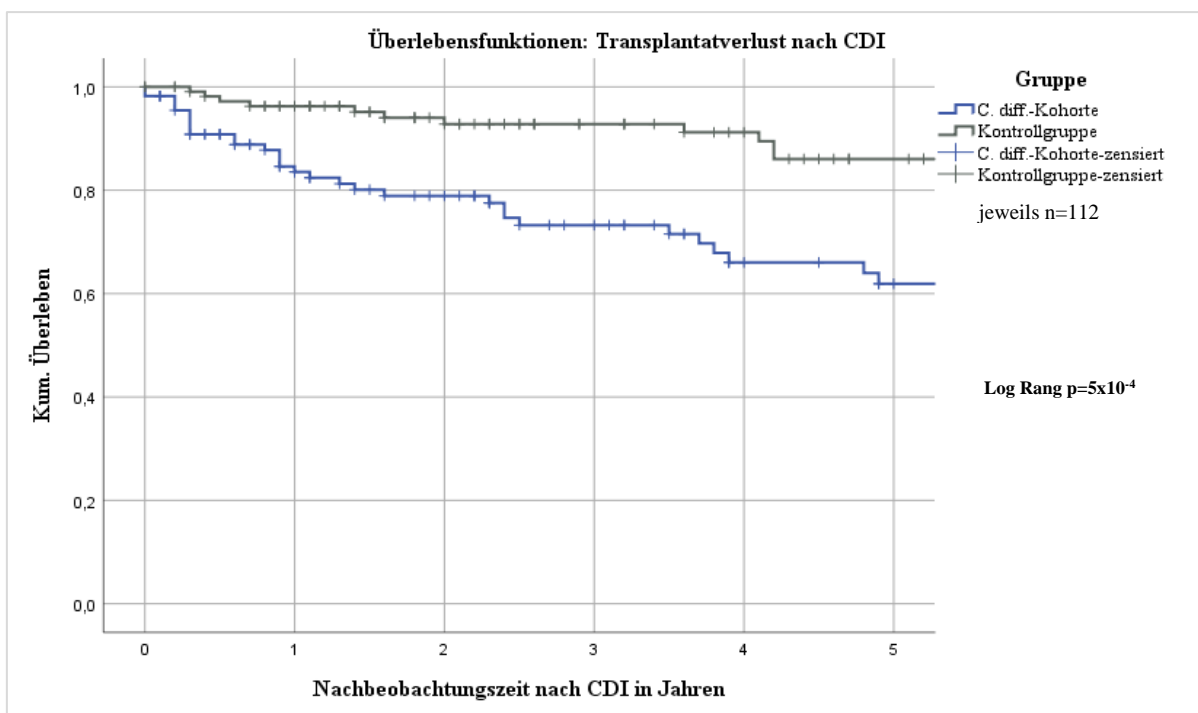


Abbildung 21: Transplantatverluste ab CDI im Gruppenvergleich

Jahren 61 % (CDI) bzw. 84,9 % (Kontrollen) und nach 10 Jahren 49,4 % (CDI) und 69,2 % (Kontrolle).

Die Betrachtung lässt sich alternativ auf die Zeit *vor* primärer CDI richten, indem der Zeitpunkt der Nierentransplantation als Ausgangspunkt für die Kaplan-Meier-Analyse gewählt wird (Abb. 22). Die CDI manifestierte sich wie oben beschrieben im Durchschnitt 5,4 Jahre (Median: 3,2 Jahre) nach Nierentransplantation. Interessanterweise ist in der CDI-Kohorte also bereits *vor* CDI das Transplantatüberleben signifikant schlechter als in der Vergleichskohorte ($p=0,002$). Das 10-Jahres-Überleben der Niere nach Transplantation betrug 64,5 % (CDI) und 86,3 % (Kontrolle).

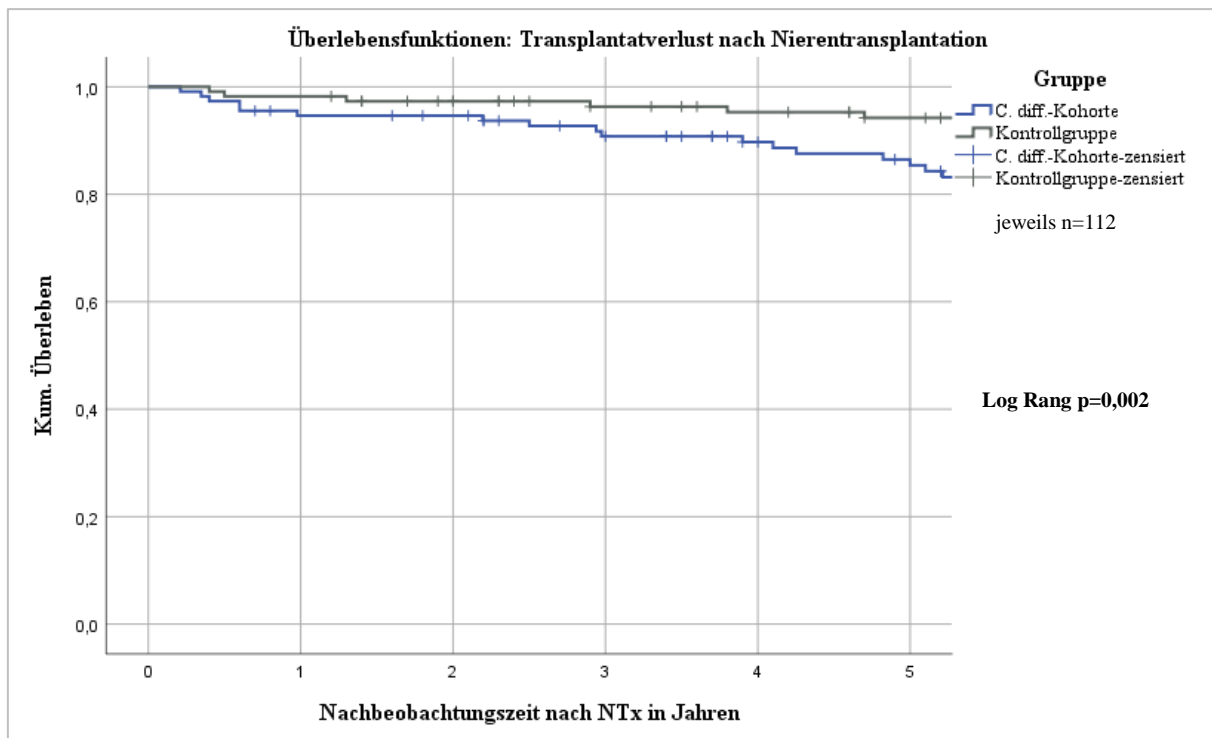


Abbildung 22: Transplantatverluste ab Ntx im Gruppenvergleich

3.11.3 Mortalität

Tab. 14 fasst Details zu den Umständen der Todesfälle zusammen. Insgesamt verstarben 45 (40,2 %) CDI-Patienten bis Datenbankschluss, davon neun (13,2 %) in den ersten sechs Monaten, elf (24,4 %) in den ersten neun Monaten und vierzehn (31,1 %) in den ersten zwölf Monaten nach Erstdiagnose CDI. In der Kontrollgruppe gab es hingegen 23 (20,5 %; $p=0,001$) Todesfälle, davon einen (4,3 %; $p=0,085$) in den ersten sechs Monaten, einen (4,3 %; $p=0,004$) in den ersten neun Monaten und zwei (8,7 %; $p=0,039$) den ersten zwölf Monaten nach Betrachtungszeitpunkt.

Insgesamt verstarben also doppelt so viele CDI-Patienten und dies vermehrt bis zwölf Monate nach CDI. Zu diesem Zeitpunkt lag der Anteil der verstorbenen CDI-Patienten um 22,5 % höher als in der Kontrollgruppe. Bei den CDI-Patienten, die von einer Rekurrenz betroffen waren ($n=33$), lag die Gesamtmortalität mit 45,5 % sogar etwas höher als in der Gesamt-CDI-Kohorte (40,2 %).

Von den 45 verstorbenen CDI-Patienten verstarben außerdem 24 (53,3 %) mit funktionierendem Transplantat im Gegensatz zu 14 (60,9 %; $p=0,554$) analogen Fällen in der Kontrollgruppe.

Tabelle 14: Todesfälle der CDI- und Kontrollpatienten

Todesfälle	CDI-Kohorte (n=112)	Kontrollgruppe (n=112)	p-Wert
Verstorben, n (%)	45 (40,2)	23 (20,5)	0,001
mit funktionierendem Transplantat, n (%)	24 (53,3)	14 (60,9)	0,554
in den ersten 30 Tagen nach CDI, n (%)	0,00	0,00	
in den ersten 6 Monaten nach CDI, n (%)	9 (13,2)	1 (4,3)	0,085
in den ersten 9 Monaten nach CDI, n (%)	11 (24,4)	1 (4,3)	0,040
in den ersten 12 Monaten nach CDI, n (%)	14 (31,1)	2 (8,7)	0,039
Todesursache, n (%)			0,262
Kardiovaskulär	11 (24,4)	7 (30,4)	
Infektiös	16 (35,6)	3 (13)	0,050
Malignom	8 (17,8)	5 (21,7)	
Sonstige	10 (22,2)	8 (34,8)	
Mittl. Todesalter \pm SD, Jahre	72 \pm 6,8	73,1 \pm 7,8	0,544
Zeit zwischen Tod und			
NTx, Jahre (Median)	6,90	6,60	0,636
CDI, Jahre (Median)	2,30	3,90	0,039
Mittlere Nachbeobachtungszeit \pm SD (Median), Jahre	8,8 \pm 6,1 (8,5)	9,9 \pm 6,6 (8,8)	0,276

In der CDI-Kohorte waren mit 16 Fällen (35,6 %) Infektionen als Todesursache vorherrschend (Kontrollen: drei Patienten; 13 %; $p=0,05$). In der Kontrollgruppe überwogen leicht die kardiovaskulären Todesursachen oder der Tod infolge eines malignen Grundleidens.

Die CDI-Patienten verstarben mit einem mittleren Lebensalter von $72\pm 6,8$ Jahren und damit rund ein Jahr früher als die Kontrollpatienten mit $73,1\pm 7,8$ Jahren ($p=0,544$). Dabei starben die CDI-Patienten ähnlich wie die Kontrollpatienten 6,9 Jahre (Median) nach Transplantation (Kontrollen: 6,6 Jahre; $p=0,636$). Zwischen primärer CDI und Tod lagen in der CDI-Kohorte 2,3 Jahre (Kontrollpatienten: 3,9 Jahre, $p=0,039$). Die mittlere Nachbeobachtungszeit nach Transplantation betrug in der CDI-Kohorte $8,8\pm 6,1$ (Median: 8,5) Jahre, in der Kontrollgruppe $9,9\pm 6,6$ (8,8) Jahre ($p=0,276$). 4,5 % der CDI-Patienten mit einem akuten Transplantatversagen bei primärer CDI verstarben innerhalb der ersten sechs Monate und 6,3 % innerhalb der ersten zwölf Monate nach CDI.

Abb. 23 zeigt die Überlebensfunktion nach CDI mit Kaplan-Meier-Analyse. Das 1-Jahres-Überleben nach CDI betrug 79,4 % (CDI-Patienten) bzw. 95 % (Kontrollpatienten) und das 5-Jahresüberleben 54,1 % (CDI) und 81 % (Kontrollen). Das tatsächliche 10-Jahres-Überleben nach CDI betrug 35,5 % (CDI) und 63 % (Kontrollen) und liegt somit über den durchschnittlich 30 % bzw. 32,6 %, die anhand des *Charlon Comorbidity Index* für die Gruppen errechnet wurden (siehe Abschnitt 3.2.3, S. 36).

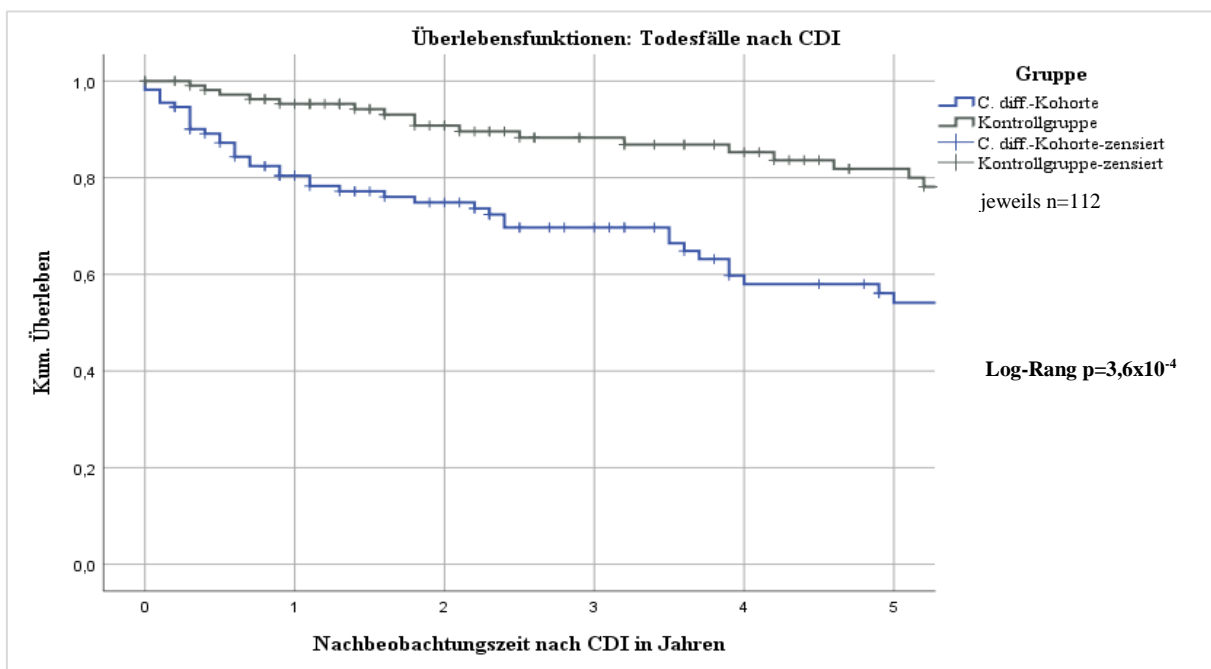


Abbildung 24: Patientenüberleben ab CDI im Gruppenvergleich

Nutzt man in einer alternativen Betrachtung (analog zu Abb. 22) den Zeitpunkt der Nierentransplantation als Referenzpunkt für die Kaplan-Meier-Analyse, so zeigt sich auch hier in der CDI-Kohorte ein signifikant niedrigeres Überleben bereits vor Primärinfektion (Abb. 24). Das 10-Jahres-Überleben betrug nach Nierentransplantation 60,1 % (CDI) und 82,1 % (Kontrolle).

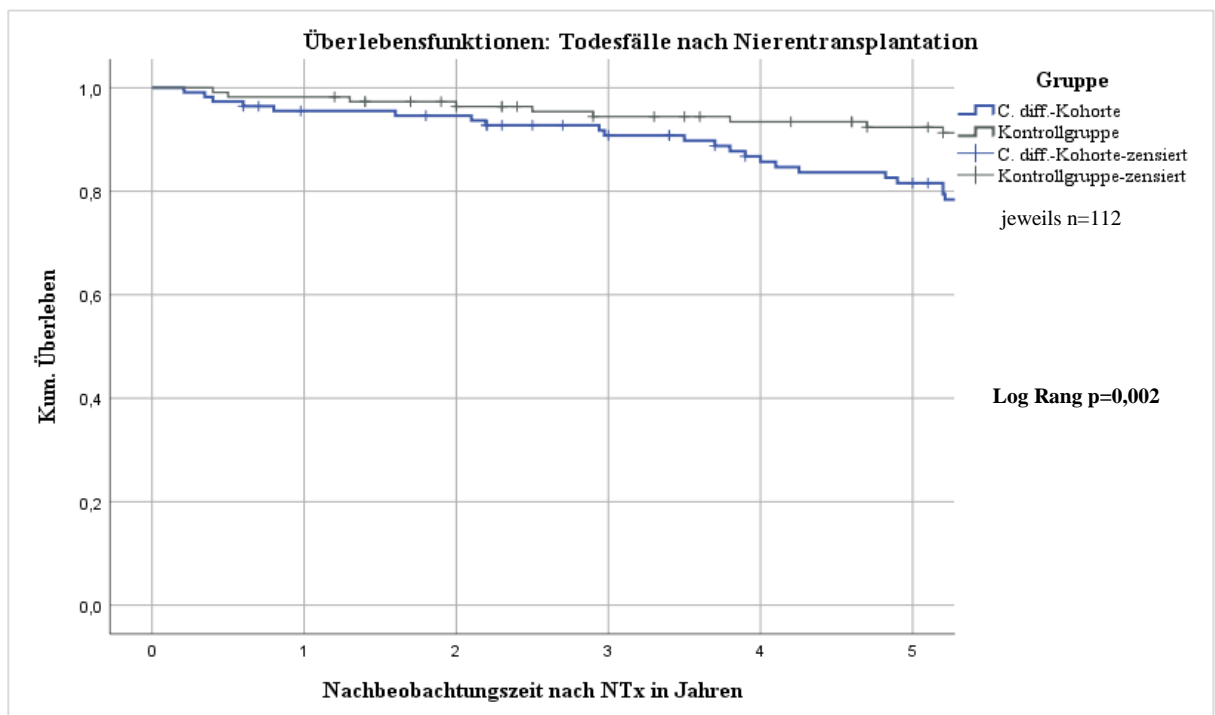


Abbildung 23: Patientenüberleben ab NTx im Gruppenvergleich

Um zudem einen möglichen Effekt durch die Art des Nierentransplantats zu reduzieren, wurde eine Kaplan-Meier-Analyse ausschließlich mit Patienten, die eine postmortale Nierenspende erhielten, durchgeführt. Auch hier zeigt sich nach CDI bzw. Betrachtungszeitpunkt ein signifikant schlechteres Überleben in der CDI-Kohorte (5-Jahres-Überleben 50,8 %) gegenüber den Kontrollpatienten (5-Jahres-Überleben 75,4 %).

Von denjenigen Patienten, die eine Lebenspende erhielten (22 CDI-Patienten, 29 Kontrollen), verstarben im Verlauf fünf CDI-Patienten und ein Kontrollpatient.

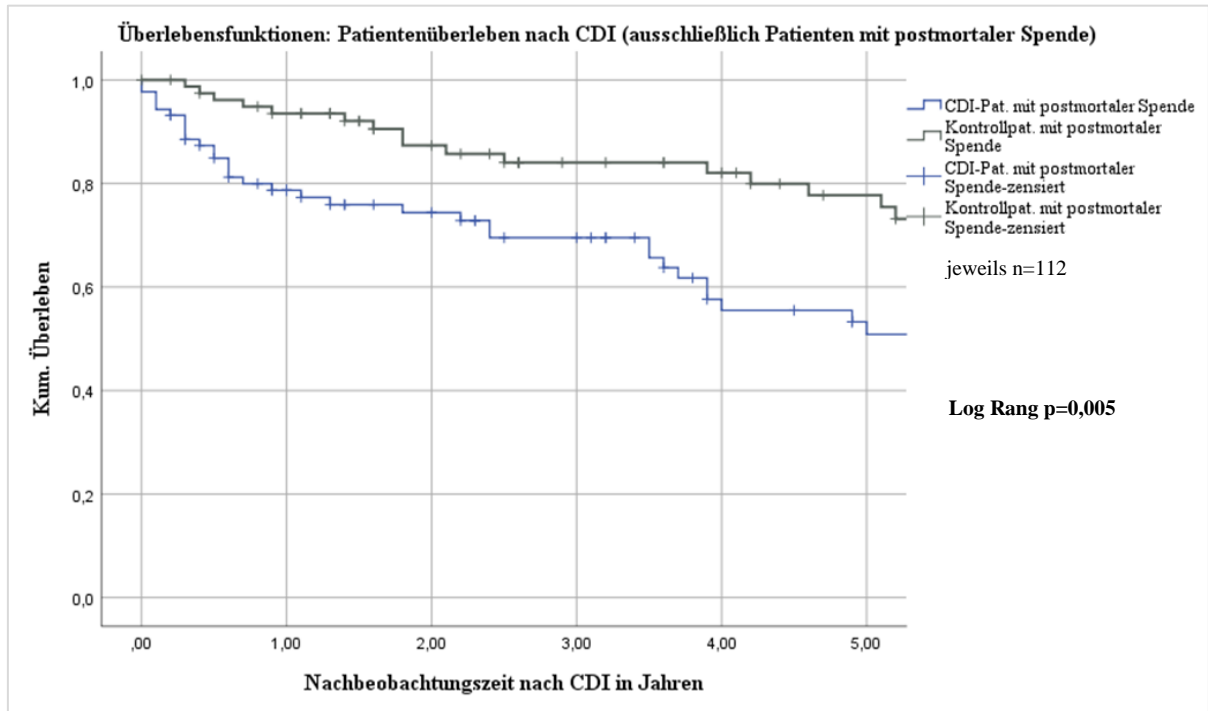


Abbildung 25: Patientenüberleben nach CDI (ausschließlich Patienten mit postmortaler Nierenspende)

4. Diskussion

4.1 Einordnung der CDI-Inzidenz

In der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie wird ersichtlich, dass die Inzidenz der CDI mit 112 Fällen unter 2494 nierentransplantierten Patienten an der Charité Berlin in jedem der betrachteten 16 Jahre von klinischer Relevanz war und seit der Jahrtausendwende insgesamt einer steigenden Tendenz folgt. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen jüngerer epidemiologischer Studien innerhalb und außerhalb Europas (128-130). Mit einer Inzidenz von 4,5 % erfahren die nierentransplantierten Patienten erwartungsgemäß deutlich häufiger eine CDI als die allgemeine hospitalisierte Population (0,9 %, (17)). Der Wert liegt in dem Rahmen von 0,77-13,5 %, der bereits von anderen, kleineren Studien für die Inzidenz der CDI bei Nierentransplantierten ermittelt wurde (69, 92, 94-96, 102-105, 116). Eine größere und aktuelle Metaanalyse stellte bei Nierentransplantierten eine ähnliche vergleichbare CDI-Inzidenz von 4,7 % fest (50).

4.1.1 Zeitliches Auftreten der CDI

In der vorliegenden Arbeit konnte das in einigen Studien beschriebene zweigipflige Auftreten der CDI nach Transplantation jedoch nicht bestätigt werden.

Generell ist vor allem bei Nicht-nierentransplantierten Patienten die CDI-Inzidenz in den ersten drei Monaten nach Transplantation durch die Neueinnahme immunsuppressiver Medikation, Antibiotikaexposition und längere stationäre Aufenthalte am höchsten (*Early-onset CDI*) (55, 69). So traten in einer Studie von Lee et al. mit 89 lungentransplantierten CDI-Patienten (56) 30 % der Infektionsfälle schon während des Transplantationsaufenthalts, durchschnittlich elf Tage nach der Transplantation, und 53 % der Fälle in den ersten sechs Monaten danach auf. Nur weniger als ein Drittel (24 %) der Infektionen zeigten sich später als 24 Monate nach Transplantation. Auch eine Untersuchung an lebertransplantierten Patienten von Sullivan et al. (100) demonstrierte dieses Phänomen der frühen Infektionsanfälligkeit: Von 192 Patienten war bei mehr als der Hälfte das Auftreten der CDI in den ersten 14 Tagen nach Lebertransplantation zu beobachten. Dies bestätigend ist das Ergebnis von Mittal et al. (93), wonach bei 183 Lebertransplantierten etwa 66 % der CDI-Fälle innerhalb der ersten zwölf Monate nach Transplantation auftraten.

Für die nierentransplantierte Population existieren im Gegensatz zu Leber- oder Lungentransplantierten jedoch hauptsächlich Studien mit kleinen Kohorten: Spinner et al. zeigten an 22 Nierentransplantierten ein Auftreten von 63,6 % der CDI-Fälle in den ersten zehn Wochen und damit fast fünfmal so häufig wie in der vorliegenden Arbeit an 112 Patienten (15 Patienten, 13,4 %) (116). In einer weiteren Untersuchung mit kleiner Kohorte von Bonatti et al. (115) erfuhren

die Hälfte der zwölf Nierentransplantierten die CDI in den ersten 100 Tagen nach Transplantation, nach einem medianen Zeitraum von 237 Tagen. In dieser Studie zeigte sich die CDI bei den Nierentransplantierten deutlich später als bei den ebenfalls untersuchten Lebertransplantierten. Eine weitere Untersuchung an 37 Nierentransplantierten von Neofytos et al. (96) zeigt das Erstauftreten der CDI bei 73 % in den ersten 30 Tagen und bei 51,8 % sogar in den ersten sieben Tagen nach Transplantation, nach durchschnittlich neun Tagen. Bei Verwandtschaft zum Spender der Niere trat die CDI signifikant später auf.

Im Gegensatz dazu ist in der vorliegenden Untersuchung eine Dominanz der *Late onset*-Fälle zu sehen, mit einem Abstand von 5,4 Jahren (Durchschnitt) bzw. 3,2 Jahren (Median) zwischen Nierentransplantation und primärer CDI. Nur bei neun Patienten (8,2 %) trat die CDI noch während des Transplantationsaufenthaltes und bei mehr als der Hälfte (52,7 %) erst ab vier Jahren post transplantationem auf. Eine größere Untersuchung an 107 nierentransplantierten und 63 lebertransplantierten CDI-Patienten (103) zeigte ebenfalls eine Dominanz der *Late-onset*-Fälle mit einem durchschnittlichen Auftreten der CDI 653 Tage (1,8 Jahre) nach Transplantation und erklärt dies durch verstärkte Antibiotikaexposition und intensivierete Immunsuppression zur Therapie einer auftretenden Transplantatabstoßung.

4.1.2 Heterogenität der ermittelten Inzidenzen

Es stellt sich die Frage, welche Faktoren ursächlich für die Unterschiede in der CDI-Inzidenz zwischen den Organtransplantierten allgemein aber auch innerhalb der nierentransplantierten Kohorte sind. Einerseits ist nicht auszuschließen, dass viele der späteren CDI-Patienten bereits bei der stationären Aufnahme vor Transplantation asymptomatisch kolonisiert waren – vor allem Patienten unter chronischer Dialyse, mit kürzlichen Klinikaufhalten sowie unter Steroid-, Immunsuppressiva- und PPI-Einnahme (8). Daher besteht vor allem in kleinen Studien bei präoperativ kolonisierten Patienten, die nach Transplantation einen Ausbruch der CDI erfahren, die Gefahr einer Verzerrung der Inzidenz in Richtung *Early-onset*.

Andererseits sind die Hospitalisierungsdauern und die Protokolle für die perioperative Antibiotikagabe bei unterschiedlichen Organtransplantationen und auch zwischen den verschiedenen Transplantationszentren unterschiedlich. Zudem ist die Zeit nach Transplantation von großer Bedeutung, da *Late onset*-Fälle nur detektiert werden können, wenn den Nierentransplantierten, wie an der Charité, eine konsequente und engmaschige Nachsorge alle drei bis sechs Monate gewährleistet wird.

Nicht zuletzt begründet sich die Heterogenität der ermittelten CDI-Inzidenzen durch den uneinheitlichen diagnostischen CDI-Testalgorithmus. So sind teilweise nicht nur zwischen den verschiedenen Zentren, sondern selbst innerhalb der gleichen Studie (92, 96) die Testverfahren

inhomogen und daher die Ergebnisse nicht uneingeschränkt vergleichbar. Beispielsweise beschrieben Neofytos et al. (96) eine Zunahme der CDI-Inzidenz unter Nierentransplantierten von 3,7 % (2008) auf 9,4 % (2010), wechselten in ihrer Untersuchung zwischen diesen Jahren jedoch von einem ELISA zum Nachweis von Toxin A oder B auf die sensitivere NAT (PCR) zur Amplifikation des TcdB-Gens von *C. difficile*, welches für die Expression des Toxins B verantwortlich ist. Jedoch wird auch das unexprimierte TcdB-Gen bei kolonisierten, aber asymptomatischen Patienten nachgewiesen. Die hochsensitive NAT, welche folglich nicht zwischen Kolonisation und Infektion zu unterscheiden vermag, kann somit zu falsch-positiven Ergebnissen und daher zu einer überschätzten Inzidenz führen (131).

4.2 Patientencharakteristika

Über 30 verschiedene Risikofaktoren für die CDI wurden in der transplantierten Patientengruppe beschrieben (132). Sicher ist die CDI als komplexe Erkrankung mit multiplen Einflüssen zu verstehen, jedoch beruht die Weitläufigkeit der ermittelten Risikofaktoren wahrscheinlich auf kleinen Kohortengrößen und uneinheitlichen Labornachweisverfahren in einzelnen Fall-Kontroll-Studien. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich daher auf die Risikofaktoren mit der größten Evidenz.

4.2.1 Patientenalter und -geschlecht

Als einer der wichtigsten Faktoren für die Begünstigung einer CDI gilt wie beschrieben das fortgeschrittene Lebensalter. Dieser Sachverhalt konnte mit einem Durchschnittsalter der CDI-Gruppe von 60,7 Jahren bestätigt werden. In anderen Untersuchungen zu nierentransplantierten CDI-Patienten (115, 116) lag die Kohorte mit einem Altersdurchschnitt von 54-56 Jahren noch darunter. Folglich sind die transplantierten Patienten bei ihrer primären CDI deutlich jünger als die Allgemeinbevölkerung, deren vulnerables Alter ab 65 Jahren angegeben wird (43, 46, 74). Dieser Sachverhalt ist wahrscheinlich auf die größere Morbidität und den häufigeren Kontakten zu Gesundheitseinrichtungen in der transplantierten Population zurückzuführen.

Das Geschlechterverhältnis war innerhalb der Kohorte zwar ausgeglichen, jedoch werden im Allgemeinen relativ betrachtet mehr Männer transplantiert und mehr Frauen – oft aufgrund rezidivierender Harnwegsinfekte – antibiotisch behandelt. Deshalb ist anzunehmen, dass im Verhältnis etwas mehr Frauen von einer CDI betroffen waren – was sich mit Ergebnissen anderer Studien deckt (46, 64, 105). In der Untersuchung von Spinner et al. waren 65 % der 22 nierentransplantierten Patienten männlich (116) und auch in der Studie von Shah et al. waren mehrheitlich Männer von einer CDI betroffen (68). Es scheint keine eindeutige Aussage zum Geschlecht als eigenständiger Risikofaktor getroffen werden zu können.

4.2.2 Niedriger BMI und Blutdruck

Der durchschnittliche Body-Mass-Index der CDI-Kohorte lag vor, nach und zum Zeitpunkt der akuten Infektion signifikant unter den Werten der Kontrollgruppe (Differenz jeweils 1,6-2,9 kg/m²). Zum Zeitpunkt der akuten Infektion erfuhren die CDI-Patienten im Vergleich zum Wert drei Monate vor CDI eine Reduktion um 0,7 kg/m² auf durchschnittlich 23,8±4,2 kg/m², was wahrscheinlich auf das fortgeschrittene Stadium der Niereninsuffizienz sowie die Exsikkose im Rahmen der Diarrhoen zurückzuführen ist. In diesem Zusammenhang erklärt sich auch der signifikant niedrigere Blutdruck der CDI-Patienten, mit einer systolischen und diastolischen Differenz von jeweils 7-7,8 mmHg, der sich jedoch in der multivariaten Analyse nicht als eigenständiger Risikofaktor herausstellte.

Dieser Gruppenunterschied im BMI zum Zeitpunkt der CDI wurde in der logistischen Regressionsanalyse als unabhängiger mit der CDI assoziierter Faktor identifiziert (OR 0,87, 95 % KI 0,8-0,95, p=0,002). Selbst drei Monate nach akuter CDI stieg das Körpergewicht nicht wieder auf den Ausgangswert. Der BMI der Kontrollgruppe hingegen blieb über die drei beobachteten Zeitpunkte hinweg ungefähr konstant. Interessant ist insbesondere, dass der durchschnittliche BMI der CDI-Kohorte bereits drei Monate vor akuter Infektion signifikant unter dem der Kontrollgruppe lag. Obwohl der durchschnittliche BMI der CDI-Kohorte im Normalbereich liegt, scheint sich die Erkrankungshäufigkeit der CDI mit einem niedrigeren BMI zu erhöhen.

Der mögliche Einflussfaktor Körpergewicht ist in der Literatur aktuell unzureichend beschrieben. In der Studie von Lionaki et al. an 19 Nierentransplantierten (99) waren 31,3 % der betroffenen Patienten untergewichtig, jedoch gab es keine Kontrollgruppe. Dahingegen ermittelten Lee et al. (92) an 68 Nierentransplantierten eine gegenläufige Tendenz und fanden eine signifikante Assoziation zwischen einem höheren BMI und einer höheren Erkrankungswahrscheinlichkeit für CDI, was sie vor allem mit einem häufigeren dysbiotischen Zustand des Darmmikrobioms übergewichtiger Menschen begründen. Auch Bonatti et al. (115) fanden 2017 in einer kleinen nierentransplantierten CDI-Kohorte einen mittleren BMI von 28,6 kg/m² zum Zeitpunkt der akuten Infektion und damit deutlich höher als der Durchschnitt in dieser Studie. In diesem Zusammenhang wäre es für die vorliegende Untersuchung interessant gewesen, den BMI der Patienten vor Nierentransplantation zu bestimmen, um den Risikofaktor Körpergewicht für die Entwicklung einer späteren CDI genauer zu beleuchten.

4.2.3 Lange präoperative Dialysedauer

Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden die CDI-Patienten 1,2 Jahre (Median) länger hämodialysiert, etwas öfter mehrfach nierentransplantiert und erhielten öfter postmortale Nierenspenden (80 %) von rund zwei Jahre älteren Spendern. Andere Studien (68, 96, 116) zeigten

ebenfalls häufiger postmortale Spenden bei den CDI-Fällen und einen geringen, statistisch nicht signifikanten Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit früherer Transplantationen. In Bezug auf die Nierengrunderkrankung zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

4.2.4 Komorbiditäten

Die CDI-Patienten wiesen entgegen der Erwartung eine um nur 2,6 % verminderte 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit laut *Charlson Comorbidity Index* auf (30 % gegenüber 32,6 % bei den Kontrollpatienten). Die Vorhersage durch den CCI kam dem tatsächlichen 10-Jahres-Überleben der CDI-Kohorte nach Infektion nahe (tatsächlich: 35,5 %), misslang jedoch für die Kontrollgruppe (tatsächlich: 63%). Eine Ursache hierfür könnte sein, dass die Berechnung des Index nur eine grobe Einschätzung der allgemeinen Morbidität erlaubt, jedoch nicht für die nierentransplantierte Population angepasst ist: Für ein Lebensalter zwischen 60-69 Jahren werden zwei Punkte und für eine moderate bis schwere chronische Nierenerkrankung (inklusive Zustand nach Nierentransplantation) ebenfalls zwei Punkte vergeben, sodass die Mehrheit der Patienten aus beiden Gruppen einen CCI von mindestens vier Punkten und damit eine geschätzte 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von maximal 53 % als Ausgangspunkt aufwies. Bei nur einer weiteren Komorbidität sank die Überlebenswahrscheinlichkeit auf maximal 21 %. Für Nierentransplantierte müsste eine differenziertere, weniger pauschalisierende Wertung Anwendung finden, die sich beispielsweise an den Werten der eGFR orientiert.

Signifikant häufiger als die Kontrollgruppe waren die CDI-Patienten von Erkrankungen des kardiovaskulären Systems betroffen, was mit früheren Ergebnissen konsistent ist (67), und wurden dementsprechend auch signifikant häufiger für diese Indikationen hospitalisiert. Deutlich sind die Unterschiede erwartungsgemäß außerdem bei infektiösen Komorbiditäten wie rezidivierenden Harnwegsinfekten oder Pneumonien vor CDI. Überraschend ist, dass die CDI-Patienten nur um 3,6 % häufiger von gastrointestinalen Erkrankungen betroffen waren und diese in beiden Gruppen ähnlich häufig Grund zur Hospitalisierung waren (Gruppendifferenz: 1,7 %). Allerdings fokussierte sich die Betrachtung auf Gastritiden, gastrale oder duodenale Ulcera und Lebererkrankungen. Dass chronische Erkrankungen des Duodenums und des Kolons die Suszeptibilität des Patienten für CDI erhöhen, so wie es Knyazev et al. für chronisch entzündliche Darmerkrankungen darlegten (133), kann in dieser Untersuchung folglich nicht bewertet werden. Umgekehrt scheint eine CDI die nachfolgende Entwicklung von chronischen Darmerkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom zu fördern (134).

Bei den Kontrollpatienten waren neben ischämischen Hirninfarkten auch häufiger neurologische Erkrankungen in der Eigenanamnese zu beobachten. Einerseits handelt es sich hierbei um eine Konsequenz der häufigeren Apoplexe, andererseits waren eher mildere chronische neurologische

Beschwerden wie das Restless-Legs-Syndrom oder die diabetesinduzierte periphere Polyneuropathie zu beobachten. Dafür spricht auch die Tatsache, dass neurologische Erkrankungen nur 0,9 % der Aufnahmediagnosen in der Kontrollgruppe stellten (in CDI-Gruppe: 2,6 %).

4.3 Medikation

4.3.1 Steroide

In der CDI-Kohorte wurden etwas häufiger und höher dosiert Steroide zur Immunsuppression eingenommen. Auch wenn die Ergebnisse keine Signifikanz zeigten ($p=0,086$), so ist die Gruppendifferenz von 11,3 % in der Einnahmehäufigkeit dennoch fassbar und unterstützt die Untersuchung von Ramos et al. (69), laut der systemische Steroide über eine verminderte Antikörpersynthese das Risiko für eine CDI signifikant erhöhten.

4.3.2 Tacrolimus

Der Tacrolimus-Serumspiegel lag in der CDI-Kohorte zum Zeitpunkt der akuten Infektion signifikant höher (bei den CDI-Patienten 8,6 ng/ml (Durchschnitt) bzw. 7,9 ng/ml (Median) gegenüber 6,9 ng/ml bzw. 6,4 ng/ml bei den Kontrollpatienten), aber nicht in einem toxisch erhöhten Bereich wie es zum Beispiel während einer Infektion mit dem Norovirus kommen kann (135). Dabei kann im Vergleich zum Wert drei Monate vor Primär-CDI ein Anstieg des Tacrolimus-Spiegels um +0,8 ng/ml (Median) unter akuter Infektion in der CDI-Kohorte und eine Reduktion um -0,4 ng/ml (Median) in der Kontrollgruppe beobachtet werden ($p=0,749$).

Hinsichtlich der Assoziation eines erhöhten Tacrolimus-Spiegels und CDI nach Transplantation existieren widersprüchliche Auffassungen:

Auf der einen Seite gibt es Untersuchungen wie von Rolak et al. (105) von 2019, bei der ein (nicht signifikant) erhöhter Tacrolimus-Spiegel in der CDI-Kohorte gezeigt wurde (6,8 ng/ml versus 6,4 ng/ml der Kontrollen). Die Untersuchung von Spinner et al. fand ein Jahr zuvor sogar einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (9,9 ng/ml bei CDI-Patienten gegenüber 8,5 ng/ml bei Kontrollen, $p=0,039$) und stellte den durchschnittlichen Tacrolimus-Spiegel als eigenständigen Risikofaktor für eine CDI dar. Als Erklärung gaben sie die Verminderung der Interleukin-2 (IL-2)-Produktion durch das Immunsuppressivum an, wodurch konsekutiv die IgG-Antikörper-Konzentration inadäquat verringert sei. So steige für asymptomatisch mit *C. difficile* kolonisierte das Risiko, eine CDI durch eine geschwächte Abwehr zu entwickeln (136). Daraus leiten Spinner et al. konkrete Richtwerte für die Klinik ab: Je 1 ng/ml Erhöhung des minimalen Plasmaspiegels (c_{\min}) von Tacrolimus erhöhe sich das Risiko für eine CDI um 25 %. Daher empfehlen sie, die Talspiegel des Medikaments nicht routinemäßig am oberen Ende des Referenzrahmens einzustellen, sofern keine klinische Indikation wie ein erhöhtes

Rejektionsrisiko bestehe. Auf der anderen Seite gibt es Studien wie von Bonatti et al. (115), die an 25 Nieren- und Lebertransplantierten Patienten zeigten, dass der Tacrolimus-Spiegel zum Zeitpunkt der akuten CDI sogar um 1,3 ng/ml auf 5,6 ng/ml reduziert war.

Der Mechanismus, durch den es bei einer CDI zur Erhöhung des Spiegels kommen könnte, ist bislang nicht eindeutig identifiziert (115, 116). Eine Erklärung wäre, dass der beeinträchtigte intestinale Metabolismus, die Diarrhoen und die damit einhergehende Exsikkose eine Verschiebung des Spiegels nach oben bewirken. Diese Erklärung stützt, dass die Serumspiegel in den Gruppen drei Monate vor CDI in etwa gleich waren (Median 7,1 ng/ml gegenüber 6,8 ng/ml).

Ein anderer Ansatz gibt zu bedenken, dass das Medikament über das Cytochrom P450 3A4-System sowie über P-Glykoproteine in der intestinalen Mukosa metabolisiert wird und die Interferenz von *C. difficile* mit diesem Cytochrom somit eine Erhöhung bewirken kann. Allerdings findet die Absorption des Medikaments hauptsächlich im Duodenum bis Ileum, jedoch nicht in dem von der CDI betroffenen Kolon statt, weshalb der verminderte Metabolismus im Kolon keinen Effekt im Sinne einer Tacrolimus-Spiegelerhöhung haben dürfte (115). Nach Bonatti et al. seien Tacrolimus-Spiegelerhöhungen bei Transplantierten mit Diarrhoe eher auf die Infektion mit Enteritis-Erregern zurückzuführen, zum Beispiel Rota- und Norovirus, weshalb sie in dieser Gruppe eine virale Stuhltestung nahelegten. Die Untersuchung von Rolak et al. (105), die Norovirus- und CDI-Patienten vergleicht, stützt diese Aussage. Norovirus-Patienten hatten einen um 1,2 ng/ml signifikant erhöhten Tacrolimusspiegel im Vergleich zur CDI-Kohorte.

Tacrolimus scheint in Verbindung mit anderen immunsuppressiv wirksamen Medikamenten wie Mycophenolatmofetil und Azathioprin außerdem nicht nur nephro- und neurotoxisches Potenzial zu besitzen, sondern selbst toxisch auf den Darm zu wirken und eine bestehende Diarrhoe zu verschlimmern (108). Umgekehrt erhöht die Diarrhoesyndromatik den Tacrolimus-Talspiegel im Sinne eines *Circulus vitiosus*.

Die Studienlage zur Assoziation zwischen CDI und Tacrolimus-Spiegelerhöhung ist begrenzt und gleichzeitig richtet die Mehrheit der Untersuchungen ihre Betrachtung auf den Serumspiegel ausschließlich zum Zeitpunkt der akuten CDI, wodurch ein Anstieg nicht bewertet werden kann. Außerdem ist nicht auszuschließen, inwieweit die Spiegelerhöhung durch eine Interaktion mit anderen Medikamenten im CYP3A4-Metabolismus stattgefunden hat.

4.3.3 Mycophenolatmofetil

Auffällig ist weiterhin, dass die CDI-Patienten zum Zeitpunkt der akuten Infektion eine signifikant niedrigere Dosis von Mycophenolatmofetil (MMF) bzw. -säure/natrium einnahmen: In der Summe betrug die Differenz durchschnittlich 272,5 mg (Median: 500 mg) täglich. Dieses Ergebnis zeigt sich paradox zu vorherigen Argumentationen, nach denen eine erhöhte Immunsuppression die

Abwehr auch gegenüber *C. difficile* schwäche und damit die Vulnerabilität des Patienten für eine CDI erhöhe. Außerdem müsste die Kontrollgruppe aufgrund der höheren Tagesdosis öfter toxische Nebeneffekte des Medikaments wie Diarrhoen und damit häufiger eine mikrobiologische Stuhluntersuchung erfahren haben, die eine Entdeckung von *C. difficile* wahrscheinlicher macht.

Eine Schweizer Studie (137) demonstrierte, dass 74,5 % der Fälle von chronischer Diarrhoe mit MMF-Einnahme nach Nierentransplantation mit einem infektiösen Geschehen des Darms koexistierten, davon 4 % der Episoden mit *C. difficile* und rund 12 % mit CMV. Nach diesem Ansatz würde MMF weniger eine chronische Diarrhoe auslösen, als sie aufrechtzuerhalten. Dahingegen erklärten Ramos et al. eine erhöhte MMF-Einnahme zu einem Risikofaktor für eine CDI (69), da es durch einen antibakteriellen Effekt auf die physiologische Darmflora die Ausbreitung von *C. difficile* begünstige. Spinner et al. (116) zeigt dagegen ebenfalls leicht höhere MMF-Tagesdosen in der Kontrollgruppe (1095 mg bei den CDI-Patienten gegenüber 1177 mg bei den Kontrollen).

Die Rolle des Medikaments und der niedrigeren Tagesdosis als Einflussfaktoren für die Entwicklung einer CDI bleiben fraglich - jedoch kann angenommen werden, dass bei den CDI-Patienten aufgrund der Nebenwirkungen von MMF und der bis zur Erstdiagnose CDI lange andauernden Diarrhoesympomatik von neun Tagen (Median) häufiger eine symptomatische MMF-Dosisreduktion durchgeführt wurde. Hierzu hätte die Dokumentation des Verlaufs der MMF-Dosierung vor CDI Aufschluss geben können.

4.3.4 Protonenpumpeninhibitoren

Trotz der nur geringfügig höheren Inzidenz von gastrointestinalen Ulcera und Gastritiden in der CDI-Gruppe (Gruppendifferenz: 4,6 %), nahmen in dieser Kohorte 17,7 % mehr Patienten Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zum Zeitpunkt CDI ein (OR 3,1, 95 % KI 1,17-8,20, p=0,023). Es bestätigt sich die Beobachtung, dass die Langzeiteinnahme von PPI einen eigenständigen Risikofaktor für die CDI darstellt (57, 68, 69, 80), auch wenn vereinzelt Studien dieser Assoziation widersprechen (116, 138).

Eine mögliche Erklärung ist, dass die verminderte gastrale Azidität den Eintritt von *C. difficile* in den Darm nicht mehr verhindern könne und das Medikament gleichzeitig ungünstige Veränderungen im intestinalen Mikrobiom des Wirtes hervorrufen (82, 83) sowie dessen Immunfunktionen wie die neutrophile Phagozytose beeinträchtigen würde. Angesichts der dosisabhängigen Wirkung der PPI hätte die Dokumentation der jeweils verabreichten Dosen die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit bereichern können. Nichtsdestotrotz empfiehlt sich ein zurückhaltender PPI-Einsatz in der transplantierten Population.

4.4 Antibiotische Therapien

4.4.1 Häufige und lange Antibiotikaeinnahmen

Die Ergebnisse zu den antibiotischen Therapien der Patienten entsprechen eindeutig den Erwartungen und decken sich mit zahlreichen Untersuchungen, die vorausgegangene Antibiotikatherapien als eigenständigen Risikofaktor für die CDI benannten (68, 69, 96, 116). Die CDI-Gruppe hatte insgesamt fast doppelt so viele (Faktor 1,9, OR 1,2, 95 % KI 1,1-1,4, $p=0,005$) Antibiotikaepisoden mit mehr als zweimal (Faktor 2,2) so vielen verschiedenen Substanzen. Dieses Muster zeigte sich auch bei Differenzierung des Betrachtungszeitraumes auf zwölf Monate (Faktor 1,9) und auf sechs Monate vor CDI (Faktor 2,5). Während das Verhältnis der Häufigkeiten zwischen den Gruppen zwölf und 24 Monate vor CDI-Diagnose konstant blieb, gab es zum Zeitpunkt sechs Monate vor primärer CDI eine erhöhte Dichte an antibiotischen Therapien mit einer deutlich markanteren Gruppendifferenz.

4.4.2 Antibiotische Präparate

Die Betrachtung der eingenommenen antibiotisch wirksamen Medikamentengruppen ergab, dass die CDI-Patienten signifikant häufiger Substanzen aus der Gruppe der Penicilline, darunter auch das Hochrisikopräparat Amoxicillin-Clavulansäure (zehn CDI-Patienten und fünf Kontrollpatienten), und andere Zellwandsynthesehemmer (Carbapeneme und Glycopeptide) einnahmen. Carbapeneme gelten als Reserveantibiotika vor allem für schwere nosokomiale Infektionen. Entgegen der Erwartung wurden die anderen erwähnten *High risk*-Präparate wie Cephalosporine (Gruppendifferenz: 1,1 %), Chinolone (Differenz: 0,9 %), Makrolide (Differenz: 1,1 %) und Clindamycin (Differenz: 1,7 %) in Relation annähernd gleich häufig in beiden Gruppen eingenommen. Die Fallzahlen waren hier jedoch insgesamt gering (vgl. Tab. 6, S. 41), sodass den Ergebnissen bereits stattgefundener Studien nicht klar widersprochen werden kann.

Betrachtet man allerdings die Anzahl der Patienten, die eine Substanz im Betrachtungszeitraum mindestens einmal eingenommen haben (vgl. 3.5.1, S.41), zeigen sich durchgehend signifikante Unterschiede. Diese Aussage stützen die Untersuchung von Neofytos et al., in der 83,3 % der nierentransplantierten Patienten mit CDI mindestens ein *High risk*-Antibiotikum eingenommen hatten (96), was zu einem eigenständigen Risikofaktor deklariert wurde.

Abzüglich der prophylaktischen Antibiosen hatten in der CDI-Kohorte 93,7 % und in der Kontrollgruppe 62,5 % der Patienten mindestens einmal Kontakt zu einem antibiotischen Wirkstoff in den zwei Jahren vor CDI. Die mediane Therapiedauer betrug zwei bzw. sechs Tage. In der Studie von Spinner et al. (116) an 22 Nierentransplantierten hatten 63,6 % der CDI-Patienten und 48,5 % der Kontrollen mindestens eine Antibiotikaexposition. Hier betrug die mittlere Einnahmedauer nur neun Tage, mit durchschnittlich zwei Präparaten pro Patienten. Diese Studie fand keinen

Unterschied in der Exposition mit *High risk*-Antibiotika, und am häufigsten wurden hier Fluorchinolone eingenommen.

4.4.3 Indikationen zur antibiotischen Therapie

Der größte Anteil an Indikationen zur antibiotischen Therapie entfiel in beiden Gruppen auf die Behandlung von Harnwegsinfekten, was sich mit der oben genannten Untersuchung von Spinner et al. zu nierentransplantierten Patienten deckt (116), sowie zur Therapie anderer Infekte (z. B. Weichteilinfekte oder Sepsis). In einer großen Untersuchung in der amerikanischen (nichttransplantierten) Allgemeinbevölkerung entfielen nur 9,3 % der antibiotischen Therapien von CDI-Patienten auf Harnwegsinfekte (64). Am häufigsten waren hier HNO-Infektionen mit einem Anteil von mehr als einem Drittel aller Episoden vertreten.

Der Großteil der Antibiosen in der Kontrollgruppe entfiel auf die prophylaktische Indikation (Gruppendifferenz: 10,2 %) und das zu dieser Funktion verschriebene Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol, Gruppendifferenz: 7,2 %). Zusätzlich war die mit Abstand häufigste Diagnose zur stationären Aufnahme in dieser Gruppe die Nierentransplantation selbst oder die darauffolgende Nachsorge. Während bei den CDI-Patienten also sowohl bei der Indikation zur antibiotischen Therapie als auch zur stationären Aufnahme akute Infektionen im Vordergrund standen, waren es in der Kontrollgruppe Prophylaxe und Transplantationsnachsorge. In der Differenzierung der Betrachtung mit Herausrechnung der prophylaktischen Indikation verstärkt sich diese Tendenz.

4.5 Hospitalisierungen

4.5.1 Ambulant erworbene CDI (CA-CDI)

Weitere Übereinstimmung mit früheren Studien finden die Ergebnisse in Bezug auf den nosokomialen Kontext der Primärinfektion: Die beschriebene Mehrheit von 67 % nosokomial erworbenen CDI (115) kommen den 83 % der vorliegenden Arbeit nahe. In der Studie von Ramos et al. wurde nur die Hälfte der 30 CDI-Fälle bei Organtransplantierten in der stationären Umgebung erworben (69).

Insgesamt haben sich 19 Patienten (17 %) in ambulanter Umgebung mit dem *C. difficile* infiziert (CA-CDI). Nur bei zwei dieser Patienten (10,5 %) ging der CDI in 24 Monaten keine Antibiose voraus, in den letzten sechs Monaten vor CDI waren es nur fünf antibiotikanaive Patienten aus dieser Gruppe (26,3 %).

Europaweit ist die Inzidenz der CA-CDI mit 20,4 % anzugeben (46). Ähnlich berichteten Chitnis et al. von 18 % ambulanten CDI-Fällen (64), von denen 36 % drei Monaten vor CDI keine

Antibiose erhielten, jedoch häufiger PPI einnahmen. Diese Aussage stützt den oben diskutierten Risikofaktor PPI und legt nahe, eine unnötige Einnahme auch in ambulanter Umgebung zu reduzieren. Allerdings würde durch diese Maßnahme basierend auf den Daten der Studie von Chitnis et al. nur eine Senkung der CA-CDI um 11,2 % bewirkt werden können.

4.5.2 Häufige und lange Hospitalisierungen

Analog zu den antibiotischen Therapien bestätigen sich häufige und verlängerte Krankenhausaufenthalte als Risikofaktor für die CDI (11, 48, 68, 69, 114): Die CDI-Patienten waren doppelt so häufig und fast dreimal so lange (Faktor: 2,8) im Vergleich zur Kontrollgruppe in den zwei Jahren vor ihrer akuten Infektion hospitalisiert, wobei auch hier eine Verdichtung der stationären Aufenthalte in den sechs Monaten vor primärer CDI zu beobachten ist. Auf einen nicht hospitalisierten CDI-Patienten kamen im Verhältnis 4-5,3 entsprechende Kontrollpatienten.

Die mediane Dauer der stationären Aufenthalte (10,6 Tage) überstieg auch in anderen Studien (7-20,6 Tage) deutlich die der Kontrollgruppe (96, 114, 116). Auch der häufigere und längere Kontakt zu Intensivstationen (96) als Risikofaktor für eine CDI konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

Es zeigt sich demnach auch hier ein Teufelskreis, der für die Erkrankung der CDI typisch zu sein scheint: Einerseits wird die CDI durch längere Hospitalisierungen, intensivstationäre Aufenthalte, vermehrte antibiotische Therapien und die allgemeine Multimorbidität des Patienten gefördert (91); umgekehrt führt sie zu neuen stationären Wiederaufnahmen, teilweise auch mit intensivmedizinischem Bedarf, der Notwendigkeit einer Antibiotikaeinnahme und einem schlechteren Verlauf bereits bestehender chronischer Erkrankungen. Interessant wäre in diesem Kontext gewesen, die Betrachtung auf den Klinikaufenthalt zur CDI-Akuttherapie auszuweiten, um eine eventuelle Verlängerung der durchschnittlichen Liegedauer durch CDI beurteilen zu können. Lionaki et al. ermittelten für Nierentransplantierte eine durchschnittliche Verlängerung des stationären Aufenthalts durch die CDI um acht Tage (99).

4.6 Laborwerte

4.6.1 Anämie

In Bezug auf den durchschnittlichen Hämoglobinwert wiesen die CDI-Patienten zum Zeitpunkt der akuten Infektion signifikant niedrigere (Gruppendifferenz: 1,8 g/dl) Werte auf. Die große Mehrheit der CDI-Patienten war von einer Anämie betroffen (83 %), und auch Lionaki et al. (99) ermittelten für nierentransplantierte Patienten mit CDI erniedrigte Hämoglobinwerte (Durchschnitt 10,4 g/dl). Anhand des Ergebnisses der logistischen Regressionsanalyse kann geschlussfolgert werden, dass

ein erniedrigter Hämoglobinwert einen eigenständig mit der CDI assoziierten Faktor bei Nierentransplantierten darstellt (adjustierte OR 0,67, 95 % KI 0,53-0,85, $p=0,001$).

Doch auch in der Kontrollgruppe waren trotz eines niedrignormalen Hämoglobin-Durchschnittswerts mehr als die Hälfte der Patienten zum Betrachtungszeitpunkt CDI anämisch (54,5 %). Diese Tatsache wird wahrscheinlich im Sinne einer renalen Anämie durch die Grunderkrankung der nierentransplantierten Patienten begründet sein. Um die Ätiologie der Anämie genauer zu beleuchten, wären zusätzlich die Bestimmung des Hämoglobinwertes *vor* CDI, des Erythropoetin-Wertes (EPO) und des mittleren korpuskulären Volumens (MCV) von Interesse. Zur weiteren Einschätzung könnten noch die Werte von Ferritin, Transferrin, Vitamin B12, Folsäure und Hepcidin betrachtet werden. So könnte weiter eingegrenzt werden, ob der Anämie eine Malabsorption zugrunde liegt (Eisenmangel, Vitamin B12- oder Folsäuremangel) oder ob sie eher durch eine *Anemia of chronic disease* zu erklären ist, für die die CDI-Patienten durch ihre häufigen Infektionserkrankungen eine Risikopopulation darstellen. Im Falle einer Anämie durch Malabsorption der oben genannten Stoffe wäre eine Substitution und damit die Beseitigung CDI-Risikofaktors vergleichsweise einfach, kostengünstig und effektiv.

4.6.2 Hypalbuminämie

Auch in den Serumalbuminwerten zeigt sich ein signifikant schlechteres Bild in der CDI-Kohorte (Gruppendifferenz durchschnittlich: 5,3 g/l), mit einem Anteil von 35,6 % der CDI-Patienten mit Hypalbuminämie. Lionaki et al. ermittelten für Nierentransplantierte zum Zeitpunkt der CDI mit 36 g/l einen ähnlichen Durchschnitt wie in der vorliegenden Untersuchung (36,7 g/l). Die multivariable Analyse bestätigte einen niedrigen Albuminwert als eigenständig mit der CDI assoziierten Faktor (adjustierte OR 0,831, 95 % KI 0,76-0,90, $p=8 \times 10^{-6}$).

Der Albuminmangel entsteht zum Zeitpunkt der akuten CDI wahrscheinlich durch Proteinverlust infolge der Schrankenstörung des entzündeten Kolons sowie durch Proteinurie und gibt wie das Transplantatversagen einen Hinweis auf einen schweren Verlauf der CDI. Ein amerikanisches Forscherteam behauptete im Jahr 2012 sogar, dass anhand des Albuminspiegels und des Vorhandenseins einer PPI-Therapie eine bessere Vorhersage hinsichtlich des Auftretens einer rCDI gemacht werden könne als anhand des vor Infektion eingenommenen antibiotischen Präparats (138). Auch hier wäre es für die vorliegende Arbeit interessant gewesen, die Albuminspiegel *vor* CDI im Verlauf zu dokumentieren.

4.6.3 CRP

Erwartungsgemäß war der Wert des C-reaktiven Proteins in der CDI-Kohorte zum Zeitpunkt der akuten bakteriellen Infektion um das 17-fache erhöht (Median: 45,9 mg/l) im Vergleich zur

Kontrollgruppe. Neben dem Akute-Phase-Protein CRP hätte alternativ die Leukozytenzahl kurze Zeit vor der primären CDI betrachtet werden können.

4.6.4 Multiresistente Erreger und CMV

Die CDI-Patienten waren etwa dreimal häufiger mit multiresistenten Erregern besiedelt und auch fast dreimal so häufig von einer CMV-Koreplikation betroffen. Die CMV-Fallzahlen waren jedoch mit elf bzw. vier Patienten gering und in der multivariablen Analyse zeigte sich für keine der beiden Faktoren Signifikanz. Auch in der Untersuchung von Spinner et al. waren die Raten der CMV-Virämie niedrig, aber ähnlich zwischen den Gruppen (116). Dagegen wurde eine Besiedelung mit dem multiresistenten VRE (Vancomycin-resistenter Enterokokkus) durch Neofytos et al. als eigenständiger Risikofaktor bei Nieren- und Pankreastransplantierten entdeckt (96), wobei in dieser Studie sogar 43 % der CDI Patienten mit diesem multiresistenten Erreger kolonisiert waren. Diese Tatsache wurde durch Alonso et al. vorher bereits für Stammzelltransplantierte beschrieben (54). Eine Fallserie über zwei Patienten mit CDI und CMV (139) von Florescu et al. lenkt den Fokus auf eine potenzielle CMV- und *C. difficile*-Koinfektion, die vor allem bei rCDI-Fällen in Betracht gezogen werden sollte. Das CMV könne im Erkrankungsfall ischämische Kolitiden, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, ein septisches Geschehen oder antibiotikaassoziierte Kolitiden imitieren, welche häufige Ursachen für Morbidität bei schwerkranken und immunsupprimierten Patienten darstellen.

4.7 Transplantatfunktion

4.7.1 Transplantatfunktion akut

Erwartungsgemäß war die Transplantatfunktion in der CDI-Gruppe zu jedem betrachteten Zeitpunkt signifikant schlechter als in der Kontrollkohorte. Insbesondere ist zu bemerken, dass die durchschnittliche eGFR bereits drei Monate vor Erstdiagnose in der CDI-Kohorte deutlich unter dem Wert der Kontrollgruppe lag. Dabei war zum Zeitpunkt der akuten Infektion ein Abfallen der eGFR zu beobachten, mit einer Reduktion um $3,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ im Vergleich zum vorherigen Wert. Mit einer Gruppendifferenz von 34,8 % waren die CDI-Patienten außerdem zum Zeitpunkt der akuten Infektion öfter von einem akuten Transplantatversagen betroffen. 16 CDI-Patienten (39 %) mit Transplantatversagen bei Primärinfektion erfuhren später eine Rekurrenz der Diarrhoesyndromatik, während der rCDI-Anteil in der CDI-Gesamtkohorte mit 37 Patienten (29,5 %) geringer war. Ein begleitendes Transplantatversagen bei CDI-Erstinfektion könnte also einen Hinweis auf einen komplizierten und rekurrenden Verlauf geben, so wie es auch bei nierentransplantierten Patienten mit Norovirusinfektion der Fall ist (105, 135).

4.7.2 Transplantatfunktion im Langzeitverlauf

Innerhalb von drei Monaten nach primärer CDI erholte sich die Transplantatfunktion der CDI-Patienten im Allgemeinen wieder und übertraf selbst den Baselinewert vor CDI. Die eGFR blieb jedoch bis 24 Monate nach CDI konstant schlechter als die der Kontrollpatienten, erst danach zeigte sich eine leichte Konvergenz. In der Untersuchung von Boutros et al. erholte sich die Transplantatfunktion dagegen bereits ab dem ersten Jahr nach CDI und näherte sich wieder den Werten von nichtinfizierten Nierentransplantierten an (105).

Die akute Transplantatverschlechterung bei CDI spiegelt sich auch in den Werten der Proteinausscheidung wider, die jedoch nur zum Zeitpunkt der akuten Infektion drastisch anstiegen und im Verlauf mit denen der Kontrollpatienten konvergierten. Die Fallzahlen in der Verlaufsbeobachtung waren jedoch gering (vgl. Tab. 11, S. 54) und die Werte ab 24 Monaten nach CDI zu unvollständig, um eine eindeutige Aussage treffen zu können.

4.7.3 Rejektionen

Beide Gruppen waren etwa gleich häufig für die Behandlung von Rejektionen hospitalisiert (Gruppendifferenz: 1,0 %). Dagegen erfuhren die CDI-Patienten in dem betrachteten Zeitraum doppelt so häufig Transplantatabstoßungen, was der Aussage einer anderen Studie mit Nierentransplantierten widerspricht (116). Allerdings waren die Fallzahlen hier gering (vgl. Tab. 12, S. 55). Bei 41,1 % der Patienten, die ihr Transplantat verloren, war eine chronische Rejektion ursächlich.

4.8 Rekurrenz (rCDI)

4.8.1 Einordnung

Für die vorliegende Untersuchung wurde zur Einordnung der Rekurrenz die Empfehlung der eigens für CDI begründete *Ad Hoc C. difficile Surveillance Working Group* des US-amerikanischen *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) übernommen (112), um eine Differenzierung zwischen CDI-Rezidiv (zwei bis acht Wochen nach Indexfall und Therapieende) und neuer CDI-Episode (ab acht Wochen danach) vorzunehmen. Diese Einteilung lässt zwar außer Acht, dass die Mehrheit (65 %) der neuen Episoden auf den gleichen Stamm von *C. difficile* zurückzuführen und damit als Rezidiv zu werten sind (120), sie ermöglicht aber eine übersichtliche formale Einordnung der Symptomatik und findet Anwendung in der Literatur (121).

Bei 29,5 % der CDI-Patienten wurde insgesamt eine Rekurrenz beobachtet - von einer multiplen rCDI (zwei oder mehr Rezidive oder neue Episoden) waren 11,6 % der CDI-Patienten betroffen. Aktuelle Untersuchungen zeigen für die allgemeine Patientenschaft rCDI-Raten von 21,6 % (52) und für organtransplantierte Patienten 19,7-50 % (50, 54, 55, 69) mit einem Auftreten der

Rekurrenz etwa 64 Tage post transplantationem. Speziell für Nierentransplantierte werden Raten von 10,8-25 % angegeben, mit einem Auftreten der rCDI 235,5 Tage (33,6 Wochen) nach Transplantation (96, 115). Die in der vorliegenden Studie ermittelten 27,9 Wochen zwischen primärer CDI und erster neuer Episode kommen diesen Werten nahe.

4.8.2 „Pseudorekurrenz“

Die Heterogenität der rCDI-Inzidenzen ist vermutlich analog zu den CDI-Inzidenzen (siehe 4.1.2. S. 63) einerseits auf die unterschiedliche Vor- und Nachsorge der Transplantierten in den verschiedenen Zentren zurückzuführen. Andererseits könnten Überlegungen zu einer Art „Pseudorekurrenz“ angestellt werden: Angesichts des vermehrten Einsatzes der hochsensitiven NAT in der Diagnostik und des dadurch höheren Anteils an falsch-positiven CDI-Nachweisen besteht das Risiko, dass eine Nicht-CDI-Diarrhoe vorschnell antibiotisch therapiert wird. Dadurch wird, wie beschrieben, das intestinale Mikrobiom nachhaltig in seiner Kolonisationsresistenz beeinträchtigt, was für *C. difficile* den Weg von der Kolonisation zur Infektion ebnet (48). Wenn die CDI nun akut manifest wird, könnte dies fälschlicherweise als erste Rekurrenz gewertet werden, obwohl es tatsächlich die Primärinfektion darstellt. Dieser Mechanismus könnte den Anteil an rCDI falsch-positiv verzerren.

4.8.3 Rekurrenzzisiko

Die CDI wird als eigenständiger Risikofaktor für das Auftreten einer Transplantatabstoßung beschrieben (92), die eine Intensivierung der Immunsuppression nach sich zieht. Umgekehrt erhöht eine gesteigerte Immunsuppression in anderen Studien jedoch das Risiko für eine rCDI (55, 103). Außerdem entwickelten in der vorliegenden Arbeit signifikant häufiger diejenigen Patienten eine rCDI im Verlauf, die zum Zeitpunkt ihrer primären CDI ein begleitendes Transplantatversagen erfuhren. Es bestätigt sich also die Vermutung, dass eine reduzierte Transplantatfunktion das Risiko für einen komplizierten, refraktären Verlauf der CDI erhöht (77).

Die rCDI-Kohorte (n=33) wies eine Mortalität von 45,5 % auf, welche damit um 5,3 % höher lag als in der Gesamt-CDI-Kohorte (n=112). Interessant wäre in der vorliegenden Untersuchung die Ribotypisierung von *C. difficile* durch kulturelle Anzucht gewesen. Diese ist mit etwa 72 Stunden Bebrütungszeit zwar aufwändig, jedoch können durch die Typisierung besonders virulente Stämme und deren Assoziation zu einer höheren rCDI-Rate identifiziert sowie Resistenztestungen vorgenommen werden.

4.9 Weiterer klinischer Verlauf

4.9.1 Schwere CDI

10,9 % der CDI-Patienten aus der vorliegenden Arbeit erlitten nach der Definition des CDC (siehe 2.5.4, S. 31) eine schwere CDI - doppelt so viele wie für Organtransplantierte (5,3 %) berichtet wird (50).

Allerdings kann eine Einweisung oder ein Todesfall aufgrund der Multimorbidität der Patienten in einigen Fällen nicht klar auf die CDI zurückgeführt werden, weshalb in der Literatur vermehrt andere Kriterien zur Vorhersage von Rezidiven, Komplikationen und Mortalität hinzugezogen werden. Neben klinischen Beobachtungen während der akuten Infektion wie Fieber ($> 38,5\text{ °C}$), Schüttelfrost und Hypotension gelten Laborbefunde wie eine deutliche Leukozytose ($> 15.000/\mu\text{l}$), Linksverschiebung im Blutbild ($> 20\%$ Neutrophile), erhöhtes Serumkreatinin (über 50 % der Baseline) und Laktat ($> 5\text{ mmol/l}$) sowie vermindertes Serumalbumin ($< 30\text{ g/l}$) als kennzeichnend für einen fulminanten Verlauf (25). Auch endoskopische Befunde (pseudomembranöse Kolitis) und die Bildgebung (Ausweitung des Kolons und Wandverdickung, Aszites) werden für die Definition zu Rate gezogen. Abseits dieser Indikatoren werden ältere Patienten (> 65 Jahre) mit Komorbiditäten sowie Immunsupprimierte als Hochrisikogruppe für einen schweren CDI-Verlauf angesehen.

Die Einschätzung der schweren CDI in der vorliegenden Untersuchung war entsprechend der CDC-Kriterien somit vereinfacht, jedoch fand die Beobachtung eines erhöhten Serumkreatinins (siehe 4.7, S.74) und verminderten Serumalbumins an einer anderen Stelle (siehe 4.6.2, S. 73) der Arbeit Eingang in die Beurteilung.

4.9.2 Transplantat- und Patientenüberleben

Vor allem Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz versterben häufiger an der CDI (77) als Nierengesunde. Die Beobachtung, dass die CDI bei organtransplantierten Patienten mit vermehrten Komplikationen wie erhöhtem Transplantatverlust und Patientenmortalität einhergeht, deckt sich mit zahlreichen früheren Untersuchungen (94, 114). Bunnapradist et al. stellten 2008 fest, dass Nierentransplantierte bei Diarrhoen sogar ein zweifach erhöhtes Risiko für einen Transplantatverlust oder Tod hätten (140), was eindeutig mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konsistent ist: Auf den gesamten Betrachtungszeitraum von zwei Jahren bezogen, verloren rund ein Drittel der CDI-Patienten (30,4 %) ihr Transplantat (gegenüber 13,4 % der Kontrollen), knapp 6 % davon innerhalb der ersten 30 Tage post transplantationem und die Hälfte innerhalb des ersten Jahres nach CDI. Dabei verloren die CDI-Patienten ihr Transplantat zusätzlich über ein Jahr früher als die Kontrollen. Auch in der doppelt so hohen Mortalität der CDI-Patienten (40,2 %)

spiegelt sich ihr stark beeinträchtigter Gesundheitszustand gegenüber den Kontrollpatienten (20,5 %) wider.

4.10 Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen in ihrer Aussagekraft auf. Es muss berücksichtigt werden, dass sie monozentrisch angelegt ist und daher die überregionale Generalisierbarkeit in Frage gestellt werden kann. Außerdem begründet ihr observationaler Charakter die geringere Evidenz als prospektive Kohortenstudien und Metaanalysen mit systematischen Übersichtsarbeiten. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war eine lückenlose Datenakquise nicht uneingeschränkt möglich und die Datenlage trotz der dichten Nachsorge in der Charité teilweise unzureichend, um beispielsweise aussagekräftige mehrjährige Verläufe der Transplantatfunktion zu skizzieren. Zudem können durch kleine Fallzahlen, zum Beispiel in Bezug auf Rejektionsgeschehen, mögliche Effekte unterschätzt werden. Es kann außerdem keine klare Schlussfolgerung darüber gezogen werden, ob die CDI selbst ein geringeres Transplantat- und Patientenüberleben verursacht – sondern nur darüber, dass eine Assoziation besteht.

Allerdings zeichnet sich die vorliegende Studie im Vergleich zu bisherigen Untersuchungen der CDI an nierentransplantierten Patienten durch ihre Kohortengröße (112 CDI-Patienten aus einer Gesamtkohorte von 2494 Nierentransplantierten), das Vorhandensein einer nach Geschlecht und Alter selektierten nierentransplantierten Kontrollgruppe sowie die lange Beobachtungsdauer (16 Jahre; jeder Patient wurde auf verschiedene Parameter ab zwei Jahre *vor* bis fünf Jahre *nach* CDI beobachtet) aus. Zudem basierte der Einschluss in die Untersuchung einheitlich auf der positiven Toxintestung mittels ELISA, weshalb davon auszugehen ist, dass im Gegensatz zu Studien mit einer Testung mittels NAT (PCR) eine Kolonisation oder das Vorhandensein von nicht-toxischen Stämmen nicht falsch-positiv als CDI-Fall gewertet wurde (siehe 4.1.2, S. 63).

4.11 Zusammenfassung: Prävention der CDI und Ausblick

In der Zusammenschau vorangegangener Untersuchungen und der vorliegenden Arbeit lassen sich einige Strategien zur Prävention von Transmission und Infektion mit *C. difficile* bei nierentransplantierten Patienten ableiten.

4.11.1 Allgemeine präventive Maßnahmen

Allgemein sind zur Eindämmung von *C. difficile* in Gesundheitseinrichtungen selbstverständlich konsequente Präventions- und Hygienemaßnahmen von ausschlaggebender Bedeutung. Als unabdingbar stellen sich hierfür eine penible Handhygiene (alkoholische Desinfektion und

Waschen mit Seife), eine tägliche sporizide Desinfektion mit Oxidantien (Peressigsäure, Natrium-Hypochlorit) oder UV-C-Strahlen in der Umgebung infizierter Patienten und die ausführliche Edukation der Beschäftigten inklusive des Reinigungspersonals und der Besucher heraus (141). Um Ausbreitungsdynamiken frühzeitig zu erfassen, trat in Deutschland im Jahr 2016 außerdem eine Ausweitung des §6 Infektionsschutzgesetzes (IfSG) in Kraft, in der die namentliche Meldepflicht für Erkrankungs- oder Todesfälle bei klinisch schwerem CDI-Verlauf oder dem Nachweis von RT027 (in Sachsen sogar bei jedem Erkrankungsfall) eingeführt wurde.

4.11.2 Rationaler Antibiotikaeinsatz

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen weiterhin die starke Empfehlung der ESCMID zur Reduzierung der antibiotischen Therapien. Es ist davon auszugehen, dass die Exposition gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen das Infektionsrisiko am weitreichendsten beeinflusst. Der zurückhaltende Einsatz von Antiinfektiva (AMS, *antimicrobial stewardship*), der Einsatz möglichst weniger Substanzen, eine adäquate Deeskalationsstrategie und die zeitliche Limitierung der Therapiedauer erscheinen demnach ausschlaggebend in der Bekämpfung des Problemkeims. Hinsichtlich der Risikosteigerung für eine CDI durch antibiotische Therapien könnte sogar die Idee hervorgebracht werden, dass die CDI-Rate in einem Krankenhaus als zuverlässiger Indikator Rückschlüsse auf den Erfolg der Umsetzung von AMS-Programmen in dem jeweiligen Haus erlaubt, und die Inzidenz daher in jeder Gesundheitseinrichtung überwacht werden sollte.

Die Strategie des AMS kann jedoch für die Betreuung nierentransplantierten Patienten aufgrund der häufigeren Notwendigkeit einer antiinfektösen und prophylaktischen Antibiotikatherapie eine besondere Herausforderung darstellen (132). Dennoch könnten Kliniker auf eine strengere Indikationsstellung achten und beispielsweise bei asymptomatischer Bakteriurie nicht zwingend antibiotisch behandeln sowie für die häufigen Harnwegsinfekte Präparate mit niedrigerem Spektrum oder niedrigem Risikoprofil auswählen. Für Penicilline, Glycopeptide und Carbapeneme wurde in der vorliegenden Arbeit eine Assoziation zur CDI festgestellt und es liegt nahe, den Gebrauch von Antibiotika mit hohem *C. difficile*-Selektionspotenzial (siehe 1.4.1, S.18) zu meiden. Allerdings wäre die Diskreditierung einzelner Substanzklassen zu einseitig argumentiert und wenig zielführend, denn selbst innerhalb der gleichen Klasse kann es ausgeprägte Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften geben. Beispielsweise wäre ein Breitspektrumantibiotikum mit passendem pharmakokinetischem Profil - etwa einer vorwiegend renalen Eliminierung und daher wenig Exposition im Darm - eine passende Wahl für eine dringende empirische Antibiotikatherapie. Bei niereninsuffizienten Patienten müsste diese Auswahl selbstverständlich noch dezidiert stattfinden. Darüber hinaus würde die Diskriminierung bestimmter Substanzklassen zu einer geringeren Diversität der Therapien führen und damit als

Motor für die Resistenzentwicklung fungieren. Vielmehr geht es also, wie geschildert, um eine Zusammenschau von bedachter Indikationsstellung, individualisierter Präparatauswahl und kürzest möglicher Therapiedauer.

4.11.3 Kontrolle von BMI-, Hämoglobin- und Serumalbuminwert

Bis zu 26,3 % der Patienten, die in der vorliegenden Untersuchung *C. difficile* ambulant erwarben, erhielten in den zwei Jahren vor dieser CA-CDI kein Antibiotikum – ein ähnliches Ergebnis wie in der Untersuchung von Chitnis et al. (36% (64)). Insbesondere für diese Gruppe nierentransplantierten Patienten ist neben AMS-Strategien die Modifikation weiterer Risikofaktoren der CDI von großer Bedeutung. Ein erniedrigter Hämoglobin- und Serumalbuminwert sowie ein niedrig-normales Körpergewicht können als Einflussfaktoren für das Auftreten einer CDI wirken und sollten zukünftig eine Zielscheibe in der Prävention der CDI darstellen: Für die Anämie könnte die Ursache genauer beleuchtet werden und im Falle eines Mangels Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 substituiert werden. Auch einer drohenden Hypalbuminämie könnte therapeutisch begegnet werden. Im Falle einer *Anemia of chronic disease* könnte versucht werden, häufige Infektionen zu limitieren, indem beispielsweise die Basisimmunsuppression so niedrig wie möglich gehalten wird. Ein leicht höheres Körpergewicht ist zur Prävention einer CDI zu bevorzugen und die Ernährung könnte bereits vor Nierentransplantation zur Stärkung des intestinalen Mikrobioms durch Prä- und Probiotika angereichert werden.

4.11.4 Wachsamkeit für CDI-Risikokonstellationen

Mit erhöhter Umsicht im Hinblick auf die Entwicklung einer CDI sollte in der Transplantationsnachsorge denjenigen Patienten ab dem 60. Lebensjahr begegnet werden, die jeweils häufige und ausgedehnte antibiotische Therapien und stationäre Aufenthalte (vor allem intensivmedizinisch), eine längere Hämodialyse vor Transplantation, eine besonders schlechte Transplantatfunktion, eine Kolonisation mit multiresistenten Erregern, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, rezidivierende Harnwegsinfekte, Pneumonien sowie gehäuft Infektionen jeglicher Art aufweisen. Weiterhin könnte vermehrt darauf geachtet werden, bei diesen Patienten Protonenpumpeninhibitoren zurückhaltender einzusetzen, sofern kein akutes Ulkus besteht oder der Patient in der Anfangsphase nach Transplantation hochdosiert Steroide erhält.

Speziell in der nierentransplantierten Population stellt Diarrhoe ein häufiges Symptom dar und erfordert ein aufmerksames Vorgehen (142). Angesichts der zahlreichen infektiösen und nichtinfektiösen Ursachen für die Durchfallsymptomatik bei organtransplantierten Patienten sollte besonderer Wert auf die Abgrenzung von *C. difficile*-Trägerstatus und tatsächlicher CDI gelegt werden, um unnötige antibiotische Therapien zu vermeiden. Die eigens für *C. difficile* begründete Arbeitsgruppe ESGCD (*ESCMID Study Group for Clostridioides difficile*) legt unter anderem aus

diesem Grund eine Vereinheitlichung des CDI-Testalgorithmus nahe (141). Generell sollte in dieser Population jedoch vor einer labordiagnostischen Testung zuerst die Medikation des Patienten geprüft werden, um Diarrhoen als eventuelle Nebenwirkung eines eingenommenen Präparats auszuschließen. Erst dann kann zügig eine Testung eingeleitet werden. Zur besseren Abschätzung des CDI-Risikos bei hospitalisierten Patienten mit Diarrhoesyndromatik hat eine Forschergruppe in Kanada einen Onlinerechner entwickelt (abrufbar unter <http://individual.utoronto.ca/leet/cdiff.html>) (67).

Erfährt ein nierentransplantiertes Patient eine akute CDI, ist die erhöhte Vigilanz nun auf den potenziell komplizierten Verlauf der Erkrankung zu legen. Nierentransplantierte Patienten mit CDI verlieren mehr als doppelt so häufig ihr Transplantat und versterben doppelt so häufig. Ein exsikkotisches Geschehen sollte vor allem in der nierentransplantierten Population vermieden werden, da das Auftreten eines Transplantatversagens bei Primärinfektion mit einer häufigeren Rekurrenz der CDI assoziiert ist.

4.11.5 Ausblick

Diese Fall-Kontroll-Studie hat gezeigt, dass die Infektion mit *C. difficile* bei Nierentransplantierten auch an der Charité Universitätsmedizin Berlin seit der Jahrtausendwende zu einem relevanten Problem mit stetig wachsender Fallzahl geworden ist. Bisher sind zwar einige Faktoren identifiziert, die das Auftreten einer CDI bei nierentransplantierten Patienten begünstigen, jedoch werden in Zukunft prospektiv und polyzentrisch angelegte Untersuchungen mit möglichst großen Kohorten vonnöten sein, um weitere Einflüsse auf die Krankheitsentstehung durch *C. difficile* zu erkennen sowie präventive Ansätze für diese Population zu bestätigen.

Bedarf für gezielte prospektive Studien besteht für Nierentransplantierte insbesondere zu Kolonisation vor, während und nach Transplantationsaufenthalt, zum Auftreten hypervirulenter Ribotypen, zum optimalen immunsuppressiven Management nach Transplantation, zu der Ätiologie einer auftretenden Anämie sowie dem Einfluss des Körpergewichts bereits vor Nierentransplantation auf die Entstehung der CDI. Weiterhin könnte die Forschung auf die Sicherheit und Effizienz der aktiven Immunisierung sowie der Stuhltransplantation (FMT) zur Therapie gelegt werden.

In diesem Zusammenhang könnte die Komposition des intestinalen Mikrobioms der Patienten von Interesse sein. Eine Analyse von Speichel, Stuhl, Blut und Urin bei Nierentransplantierten vor sowie ein und sechs Monate nach Operation demonstrierte bedeutende Verschiebungen in der jeweiligen Flora, wobei die Unterschiede interindividuell sehr unterschiedlich waren und damit keine mikrobielle Signatur als Indikator für den klinischen Verlauf festzustellen war (143). Analog zur Anwendung sogenannter Psychobiotika in Form von Prä- oder Probiotika zur Therapie

psychiatrischer Erkrankungen (4) könnten probiotische Nahrungsergänzungsmittel auch in der immunsupprimierten Population als präventive Maßnahme zur Stärkung der Darmresilienz von Nutzen sein (132).

Auch wenn *C. difficile* sein Attribut bei seiner Entdeckung im Jahr 1935 aufgrund der schwierigen kulturellen Anzüchtbarkeit erhielt (5), trägt das Bakterium seinen Namen bis heute noch immer zu recht. Die Gründe mögen aktuell mit der steigenden Prävalenz, Virulenz, Rekurrenz und den Problematiken in Therapie und Handhabung andere sein – es bleibt jedoch eine der größten gesundheitlichen Herausforderungen im 21. Jahrhundert in Bezug auf Morbidität, Mortalität und ökonomische Last.

Wir erkennen die CDI als vielschichtige Erkrankung in der sensiblen Gruppe der nierentransplantierten Patienten, für die es gilt, die Forschung zu intensivieren und den Präventionsgedanken weit über die Strategien des *antimicrobial stewardship* auszudehnen. Gesteigertes Bewusstsein des ambulant und stationär arbeitenden Personals sowie frühzeitige Screening- und gezielte Präventionsstrategien für Hochrisikopatienten können Hoffnung schenken, den *Circulus vitiosus* CDI für diese Patienten in Zukunft langfristig zu durchbrechen.

Literaturverzeichnis

1. Hof H SD, Dörries R, Hrsg. Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2019.
2. Alegre ML, Mannon RB, Mannon PJ. The microbiota, the immune system and the allograft. *Am J Transplant.* 2014;14(6):1236-48.
3. Mohajeri MH, La Fata G, Steinert RE, Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev.* 2018;76(7):481-96.
4. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(1):77-89.
5. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Child Dis.* 1935;49:390-402.
6. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med.* 1978;298(10):531-4.
7. al Saif N, Brazier JS. The distribution of *Clostridium difficile* in the environment of South Wales. *J Med Microbiol.* 1996;45(2):133-7.
8. Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, Kong LY, Pechine S, Wilcox MH, Kuijper EJ. Understanding *Clostridium difficile* Colonization. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2).
9. Hung YP, Lee JC, Lin HJ, Liu HC, Wu YH, Tsai PJ, Ko WC. Clinical impact of *Clostridium difficile* colonization. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(3):241-8.
10. Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, Riley TV, Paterson DL, Foster NF, Huber CA, Clements AC. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications. *BMC Infect Dis.* 2015;15:516.
11. Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Grigoras C, Pliakos EE, Mylonakis E. Asymptomatic carriers of toxigenic *C. difficile* in long-term care facilities: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117195.
12. Beaugerie L, Flahault A, Barbut F, Atlan P, Lalande V, Cousin P, Cadilhac M, Petit JC, Study G. Antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(7):905-12.
13. Clostridioides (früher Clostridium) difficile: Robert-Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie; [updated 21.01.2019. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html?jsessionid=F48087085A4473DE199FA12237C9944C.2_cid372#doc2393684bodyText3.
14. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 1989;320(4):204-10.
15. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prevot 1938. *Anaerobe.* 2016;40:95-9.
16. Oren A, Rupnik M. *Clostridium difficile* and *Clostridioides difficile*: Two validly published and correct names. *Anaerobe.* 2018;52:125-6.
17. Lucado J, Gould C, Elixhauser A. *Clostridium Difficile* Infections (CDI) in Hospital Stays, 2009: Statistical Brief #124. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Rockville (MD)2006.
18. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 2002;346(5):334-9.
19. Ena J, Afonso-Carrillo RG, Bou-Collado M, Galian-Nicolas V, Reyes-Jara MD, Martinez-Peinado C, Gomez-Alonso B, Arjona-Zaragozi F. Epidemiology of Severe Acute Diarrhea in Patients Requiring Hospital Admission. *J Emerg Med.* 2019.
20. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, Lynfield R, Maloney M, McAllister-Hollod L, Nadle J, Ray SM, Thompson DL, Wilson LE, Fridkin SK, Emerging Infections Program Healthcare-Associated I, Antimicrobial Use Prevalence Survey T.

Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1198-208.

21. Lubbert C, John E, von Muller L. Clostridium difficile infection: guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(43):723-31.

22. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, Delmee M, Fitzpatrick F, Ivanova K, Kuijper E, Macovei IS, Mentula S, Mastrantonio P, von Muller L, Oleastro M, Petinaki E, Pituch H, Noren T, Novakova E, Nyc O, Rupnik M, Schmid D, Wilcox MH. Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis.* 2014;14(12):1208-19.

23. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22 Suppl 4:S63-81.

24. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern Robert Koch-Institut; 2019 [updated 01.01.2019 33-4]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/Downloads/Falldefinitionen_des_RKI_2019.pdf?__blob=publicationFile.

25. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical M, Infectious D. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 2:1-26.

26. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):987-94.

27. Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, McCune VL, Baxter M, Marsden GL, Moore DJ, Colville A, Bhala N, Iqbal TH, Settle C, Kontkowsk G, Hart AL, Hawkey PM, Goldenberg SD, Williams HRT. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory Clostridium difficile infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut.* 2018;67(11):1920-41.

28. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, Tonelli A, Khalife WT, Schmidt TM, Young VB. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Infect Dis.* 2008;197(3):435-8.

29. Lin SC, Alonso CD, Moss AC. Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection in patients with solid organ transplants: an institutional experience and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(6):e12967.

30. Staley C, Vaughn BP, Graiziger CT, Singroy S, Hamilton MJ, Yao D, Chen C, Khoruts A, Sadowsky MJ. Community dynamics drive punctuated engraftment of the fecal microbiome following transplantation using freeze-dried, encapsulated fecal microbiota. *Gut Microbes.* 2017;8(3):276-88.

31. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, Nichol G, Thomas WD, Jr., Leney M, Sloan S, Hay CA, Ambrosino DM. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. *N Engl J Med.* 2010;362(3):197-205.

32. Mizrahi A, Collignon A, Pechine S. Passive and active immunization strategies against Clostridium difficile infections: state of the art. *Anaerobe.* 2014;30:210-9.

33. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, Garcia RJ, Brandmarker S, Bowen K, Borjal D, Elmer GW. The search for a better treatment for recurrent Clostridium difficile disease: use of high-dose vancomycin combined with Saccharomyces boulardii. *Clin Infect Dis.* 2000;31(4):1012-7.

34. Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ. Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(1):21-7.
35. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P, *difficile* ESGfC, States EUM, European Centre for Disease P, Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12 Suppl 6:2-18.
36. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(3):409-15.
37. Vonberg RP, Schwab F, Gastmeier P. *Clostridium difficile* in discharged inpatients, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(1):179-80.
38. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult *Clostridium difficile*-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(6):929-31.
39. Halabi WJ, Nguyen VQ, Carmichael JC, Pigazzi A, Stamos MJ, Mills S. *Clostridium difficile* colitis in the United States: a decade of trends, outcomes, risk factors for colectomy, and mortality after colectomy. *J Am Coll Surg*. 2013;217(5):802-12.
40. Guh AY, Mu Y, Winston LG, Johnston H, Olson D, Farley MM, Wilson LE, Holzbauer SM, Phipps EC, Dumyati GK, Beldavs ZG, Kainer MA, Karlsson M, Gerding DN, McDonald LC, Emerging Infections Program *Clostridioides difficile* Infection Working G. Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1320-30.
41. Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(4):387-90.
42. Prevention CfDca. Antibiotic resistance threats in the United States Atlanta, USA2013 [Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>].
43. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, Farley MM, Holzbauer SM, Meek JI, Phipps EC, Wilson LE, Winston LG, Cohen JA, Limbago BM, Fridkin SK, Gerding DN, McDonald LC. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(9):825-34.
44. Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A, Haider S. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect*. 2012;81(1):1-14.
45. Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in *Clostridium difficile*-related mortality rates, United States, 1999-2004. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(9):1417-9.
46. Freeman J, Vernon J, Pilling S, Morris K, Nicolson S, Shearman S, Clark E, Palacios-Fabrega JA, Wilcox M, Pan-European Longitudinal Surveillance of Antibiotic Resistance among Prevalent *Clostridium difficile* Ribotypes' Study G. Five-year Pan-European, longitudinal surveillance of *Clostridium difficile* ribotype prevalence and antimicrobial resistance: the extended ClosER study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(1):169-77.
47. Peterfreund GL, Vandivier LE, Sinha R, Marozsan AJ, Olson WC, Zhu J, Bushman FD. Succession in the gut microbiome following antibiotic and antibody therapies for *Clostridium difficile*. *PLoS One*. 2012;7(10):e46966.
48. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 6:21-7.
49. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK, Group OPTCS. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364(5):422-31.
50. Paudel S, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, Mylonakis E. Prevalence of *Clostridium difficile* infection among solid organ transplant recipients: a meta-analysis of published studies. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124483.

51. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, Godin D, Bourassa C. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2005;40(11):1591-7.
52. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Hernandez AV, Donskey CJ, Fraser TG. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(4):452-60.
53. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sferra TJ, Hernandez AV, Donskey CJ. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(9):1951-61.
54. Alonso CD, Kamboj M. *Clostridium difficile* Infection (CDI) in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(8):414.
55. Dubberke ER, Burdette SD, Practice ASTIDCo. *Clostridium difficile* infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:42-9.
56. Lee JT, Kelly RF, Hertz MI, Dunitz JM, Shumway SJ. *Clostridium difficile* infection increases mortality risk in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):1020-6.
57. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(6):784-91.
58. Pant C, Deshpande A, Anderson MP, Sferra TJ. *Clostridium difficile* infection is associated with poor outcomes in end-stage renal disease. *J Investig Med*. 2012;60(2):529-32.
59. Ramesh MS, Yee J. *Clostridioides difficile* Infection in Chronic Kidney Disease/End-Stage Renal Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(1):30-4.
60. Song JH, Kim YS. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Gut Liver*. 2019;13(1):16-24.
61. Kuijper EJ, van Dissel JT. Spectrum of *Clostridium difficile* infections outside health care facilities. *CMAJ*. 2008;179(8):747-8.
62. Slimings C, Armstrong P, Beckingham WD, Bull AL, Hall L, Kennedy KJ, Marquess J, McCann R, Menzies A, Mitchell BG, Richards MJ, Smollen PC, Tracey L, Wilkinson IJ, Wilson FL, Worth LJ, Riley TV. Increasing incidence of *Clostridium difficile* infection, Australia, 2011-2012. *Med J Aust*. 2014;200(5):272-6.
63. Eyre DW, Cule ML, Wilson DJ, Griffiths D, Vaughan A, O'Connor L, Ip CLC, Golubchik T, Batty EM, Finney JM, Wyllie DH, Didelot X, Piazza P, Bowden R, Dingle KE, Harding RM, Crook DW, Wilcox MH, Peto TEA, Walker AS. Diverse sources of *C. difficile* infection identified on whole-genome sequencing. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1195-205.
64. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, Winston LG, Bamberg WM, Lyons C, Farley MM, Dumyati GK, Wilson LE, Beldavs ZG, Dunn JR, Gould LH, MacCannell DR, Gerding DN, McDonald LC, Lessa FC. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med*. 2013;173(14):1359-67.
65. Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR, DuPont HL, Garey KW. Economic healthcare costs of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2010;74(4):309-18.
66. Research Committee of the Society of Healthcare Epidemiology of A. Enhancing patient safety by reducing healthcare-associated infections: the role of discovery and dissemination. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(2):118-23.
67. Demir KK, Cheng MP, Lee TC. Predictive factors of *Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients with new diarrhea: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(12):e0207128.
68. Shah SA, Tsapepas DS, Kubin CJ, Martin ST, Mohan S, Ratner LE, Pereira M, Kapur S, Dadhania D, Walker-McDermott JK. Risk factors associated with *Clostridium difficile* infection after kidney and pancreas transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(5):502-9.

69. Ramos A, Ortiz J, Asensio A, Martinez-Ruiz R, Munez E, Cantero M, Cozar A, Ussetti P, Portoles J, Cuervas-Mons V. Risk Factors for Clostridium Difficile Diarrhea in Patients With Solid Organ Transplantation. *Prog Transplant*. 2016;26(3):231-7.
70. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):881-91.
71. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated Clostridium difficile infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2326-32.
72. Wilcox MH, Chalmers JD, Nord CE, Freeman J, Bouza E. Role of cephalosporins in the era of Clostridium difficile infection. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(1):1-18.
73. Wijarnpreecha K, Sornprom S, Thongprayoon C, Phatharacharukul P, Cheungpasitporn W, Nakkala K. The risk of Clostridium difficile associated diarrhea in nasogastric tube insertion: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2016;48(5):468-72.
74. Shin JH, High KP, Warren CA. Older Is Not Wiser, Immunologically Speaking: Effect of Aging on Host Response to Clostridium difficile Infections. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(7):916-22.
75. Depestel DD, Aronoff DM. Epidemiology of Clostridium difficile infection. *J Pharm Pract*. 2013;26(5):464-75.
76. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr*. 2012;22(1):149-56.
77. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Phatharacharukul P, Edmonds PJ, Kaewpoowat Q, Mahaparn P, Bruminhent J, Erickson SB. Chronic kidney disease and end-stage renal disease are risk factors for poor outcomes of Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2015;69(9):998-1006.
78. Betjes MG. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(5):255-65.
79. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-72.
80. Arriola V, Tischendorf J, Musuuza J, Barker A, Rozelle JW, Safdar N. Assessing the Risk of Hospital-Acquired Clostridium Difficile Infection With Proton Pump Inhibitor Use: A Meta-Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(12):1408-17.
81. Biswal S. Proton pump inhibitors and risk for Clostridium difficile associated diarrhea. *Biomed J*. 2014;37(4):178-83.
82. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, Vagianos K, Sargent M, Laserna-Mendieta EJ, Claesson MJ, Targownik LE. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(9):974-84.
83. Seto CT, Jeraldo P, Orenstein R, Chia N, DiBaise JK. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for Clostridium difficile susceptibility. *Microbiome*. 2014;2:42.
84. Permpalung N, Upala S, Sanguankeo A, Sornprom S. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and Clostridium difficile-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015.
85. Chan KS, Lee WY, Yu WL. Coexisting cytomegalovirus infection in immunocompetent patients with Clostridium difficile colitis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(6):829-36.
86. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH, Society for Healthcare Epidemiology of A, Infectious Diseases Society of A. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431-55.
87. Zackular JP, Moore JL, Jordan AT, Juttukonda LJ, Noto MJ, Nicholson MR, Crews JD, Semler MW, Zhang Y, Ware LB, Washington MK, Chazin WJ, Caprioli RM, Skaar EP. Dietary

- zinc alters the microbiota and decreases resistance to Clostridium difficile infection. *Nat Med.* 2016;22(11):1330-4.
88. Collins J, Robinson C, Danhof H, Knetsch CW, van Leeuwen HC, Lawley TD, Auchtung JM, Britton RA. Dietary trehalose enhances virulence of epidemic Clostridium difficile. *Nature.* 2018;553(7688):291-4.
89. Rogers MA, Greene MT, Saint S, Chenoweth CE, Malani PN, Trivedi I, Aronoff DM. Higher rates of Clostridium difficile infection among smokers. *PLoS One.* 2012;7(7):e42091.
90. Rogers MA, Greene MT, Young VB, Saint S, Langa KM, Kao JY, Aronoff DM. Depression, antidepressant medications, and risk of Clostridium difficile infection. *BMC Med.* 2013;11:121.
91. Donnelly JP, Wang HE, Locke JE, Mannon RB, Safford MM, Baddley JW. Hospital-onset Clostridium difficile infection among solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2015;15(11):2970-7.
92. Li GJ, Trac J, Husain S, Famure O, Li Y, Kim SJ. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Clostridium difficile Infections in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2018;102(9):1576-81.
93. Mittal C, Hassan S, Arshad S, Jeepalyam S, Bruni S, Miceli M, Jacobsen G, Abouljoud M, Bajjoka I, Ramesh M, Alangaden G. Clostridium difficile infection in liver transplant recipients: a retrospective study of rates, risk factors and outcomes. *Am J Transplant.* 2014;14(8):1901-7.
94. Cusini A, Beguelin C, Stampf S, Boggian K, Garzoni C, Koller M, Manuel O, Meylan P, Mueller NJ, Hirsch HH, Weisser M, Berger C, van Delden C, Swiss Transplant Cohort S. Clostridium difficile infection is associated with graft loss in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2018;18(7):1745-54.
95. Len O, Rodriguez-Pardo D, Gavalda J, Aguado JM, Blanes M, Borrell N, Bou G, Carratala J, Cisneros JM, Fortun J, Gurgui M, Montejo M, Cervera C, Munoz P, Asensio A, Torre-Cisneros J, Pahissa A, Spanish Research Network for the Study of Infection in T. Outcome of Clostridium difficile-associated disease in solid organ transplant recipients: a prospective and multicentre cohort study. *Transpl Int.* 2012;25(12):1275-81.
96. Neofytos D, Kobayashi K, Alonso CD, Cady-Reh J, Lepley D, Harris M, Desai N, Kraus E, Subramanian A, Treadway S, Ostrander D, Thompson C, Marr K. Epidemiology, risk factors, and outcomes of Clostridium difficile infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2013;15(2):134-41.
97. Milani C, Ticinesi A, Gerritsen J, Nouvenne A, Lugli GA, Mancabelli L, Turrone F, Duranti S, Mangifesta M, Viappiani A, Ferrario C, Maggio M, Lauretani F, De Vos W, van Sinderen D, Meschi T, Ventura M. Gut microbiota composition and Clostridium difficile infection in hospitalized elderly individuals: a metagenomic study. *Scientific reports.* 2016;6:25945.
98. Cadena J, Thompson GR, 3rd, Patterson JE, Nakashima B, Owens A, Echevarria K, Mortensen EM. Clinical predictors and risk factors for relapsing Clostridium difficile infection. *Am J Med Sci.* 2010;339(4):350-5.
99. Lionaki S, Panagiotellis K, Moris D, Daikos G, Psychogiou M, Vernadakis S, Zavos G, Boletis JN. Clostridium difficile infection among kidney transplant recipients: frequency, clinical presentation, and outcome. *APMIS.* 2015;123(3):234-9.
100. Sullivan T, Weinberg A, Rana M, Patel G, Huprikar S. The Epidemiology and Clinical Features of Clostridium difficile Infection in Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* 2016;100(9):1939-43.
101. Bruminhent J, Cawcutt KA, Thongprayoon C, Petterson TM, Kremers WK, Razonable RR. Epidemiology, risk factors, and outcome of Clostridium difficile infection in heart and heart-lung transplant recipients. *Clin Transplant.* 2017;31(6).
102. Boutros M, Al-Shaibi M, Chan G, Cantarovich M, Rahme E, Paraskevas S, Deschenes M, Ghali P, Wong P, Fernandez M, Giannetti N, Cecere R, Hassanain M, Chaudhury P, Metrakos P, Tchervenkov J, Barkun JS. Clostridium difficile colitis: increasing incidence, risk factors, and outcomes in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2012;93(10):1051-7.

103. Hsu JL, Enser JJ, McKown T, Levenson GE, Pirsch JD, Hess TM, Safdar N. Outcomes of *Clostridium difficile* infection in recipients of solid abdominal organ transplants. *Clin Transplant*. 2014;28(2):267-73.
104. Honda H, Dubberke ER. *Clostridium difficile* infection in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(4):336-41.
105. Rolak S, Di Bartolomeo S, Jorgenson MR, Saddler CM, Singh T, Astor BC, Parajuli S. Outcomes of Norovirus diarrheal infections and *Clostridioides difficile* infections in kidney transplant recipients: A single-center retrospective study. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(2):e13053.
106. Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, Bommarito K, Cleveland AA, Silveira FP, Schuster MG, Kauffman CA, Avery RK, Pappas PG, Chiller TM. Epidemiology and outcomes of *Clostridium difficile* infection in allogeneic hematopoietic cell and lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(2):e12855.
107. Shin HS, Chandraker A. Causes and management of postrenal transplant diarrhea: an underappreciated cause of transplant-associated morbidity. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(6):484-93.
108. Aulagnon F, Scemla A, DeWolf S, Legendre C, Zuber J. Diarrhea after kidney transplantation: a new look at a frequent symptom. *Transplantation*. 2014;98(8):806-16.
109. Deshpande A, Pant C, Olyae M, Donskey CJ. Hospital readmissions related to *Clostridium difficile* infection in the United States. *Am J Infect Control*. 2018;46(3):346-7.
110. Nanayakkara D, Nanda N. *Clostridium difficile* infection in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(4):314-9.
111. DSO. Jahresbericht 2018 - Organspende und Transplantation in Deutschland Frankfurt am Main: Deutsche Stiftung Organtransplantation; [updated 03/2019. Available from: https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO_Jahresbericht_2018.pdf.
112. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):2058-70.
113. Kinnunen S, Karhapaa P, Juutilainen A, Finne P, Helanterä I. Secular Trends in Infection-Related Mortality after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(5):755-62.
114. Pant C, Anderson MP, O'Connor JA, Marshall CM, Deshpande A, Sferra TJ. Association of *Clostridium difficile* infection with outcomes of hospitalized solid organ transplant recipients: results from the 2009 Nationwide Inpatient Sample database. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(5):540-7.
115. Bonatti HJR, Sadik KW, Krebs ED, Sifri CD, Pruett TL, Sawyer RG. *Clostridium difficile*-Associated Colitis Post-Transplant Is Not Associated with Elevation of Tacrolimus Concentrations. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(6):689-93.
116. Spinner ML, Stephany BR, Cerrato PM, Lam SW, Neuner EA, Patel KS. Risk factors associated with *Clostridium difficile* infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(4):e12918.
117. Kennedy C, Waldron C, Skally M, Gaughan L, Magee C, Burns K, Fitzpatrick F. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in a national kidney transplant center. *Clin Transplant*. 2017;31(6).
118. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kutty PK, Ad Hoc *Clostridium difficile* Surveillance Working G. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(2):140-5.
119. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
120. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011;173(6):676-82.

121. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, Ckd EPI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
122. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, Latchem S, Lewington A, Milford DV, Ostermann M. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* 2015;87(1):62-73.
123. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nickleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant.* 2008;8(4):753-60.
124. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, Solez K, Baldwin WM, 3rd, Bracamonte ER, Broecker V, Cosio F, Demetris AJ, Drachenberg C, Einecke G, Gloor J, Glotz D, Kraus E, Legendre C, Liapis H, Mannon RB, Nankivell BJ, Nickleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Rodriguez ER, Seron D, Seshan S, Suthanthiran M, Wasowska BA, Zachary A, Zeevi A. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant.* 2010;10(3):464-71.
125. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, Castro MC, David DS, David-Neto E, Bagnasco SM, Cendales LC, Cornell LD, Demetris AJ, Drachenberg CB, Farver CF, Farris AB, 3rd, Gibson IW, Kraus E, Liapis H, Loupy A, Nickleit V, Randhawa P, Rodriguez ER, Rush D, Smith RN, Tan CD, Wallace WD, Mengel M, Banff meeting report writing c. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant.* 2014;14(2):272-83.
126. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):478-98; quiz 99.
127. Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, Zacharias N, Spaniolas K, Tabbara M, Alam HB, DeMoya MA, Velmahos GC. Fulminant Clostridium difficile colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg.* 2009;144(5):433-9; discussion 9-40.
128. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, Rene P, Monczak Y, Dascal A. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2442-9.
129. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, Roberts T, Croyle K, Krystofiak S, Patel-Brown S, Pasculle AW, Paterson DL, Saul M, Harrison LH. A large outbreak of Clostridium difficile-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(3):273-80.
130. Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial Clostridium difficile-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ.* 2005;173(9):1037-42.
131. Jain R, Jones K, Marsh D, Raines S, Calvin T, Caler J, Sahu N, Omar M, Anderson J, Dick J, Ayaz S. Implementation of a Checklist to Reduce False-Positive Testing in Hospital-Acquired Clostridium Difficile Infection. *S D Med.* 2019;72(8):368-71.
132. Revolinski SL, Munoz-Price LS. Clostridium difficile in Immunocompromised Hosts: A Review of Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Clin Infect Dis.* 2019;68(12):2144-53.
133. Knyazev OV, Kagramanova AV, Chernova ME, Korneeva IA, Parfenov AI. Clostridium difficile in inflammatory bowel disease. *Ter Arkh.* 2018;90(11):32-6.

134. Dayananda P, Wilcox MH. Irritable bowel syndrome following *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(1):1-5.
135. Brakemeier S, Taxeidi SI, Durr M, Hofmann J, Schmidt D, Bachmann F, Gaedeke J, Budde K. Clinical outcome of norovirus infection in renal transplant patients. *Clin Transplant*. 2016;30(10):1283-93.
136. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*. 2000;342(6):390-7.
137. von Moos S, Cippa PE, Wuthrich RP, Mueller TF. Intestinal infection at onset of mycophenolic acid-associated chronic diarrhea in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(5):721-9.
138. Rotramel A, Poritz LS, Messaris E, Berg A, Stewart DB. PPI therapy and albumin are better predictors of recurrent *Clostridium difficile* colitis than choice of antibiotics. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(12):2267-73.
139. Florescu DF, Mindru C, Chambers HE, Kalil AC. *Clostridium difficile* and cytomegalovirus colitis co-infection: search for the hidden 'bug'. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(4):411-5.
140. Bunnapradist S, Neri L, Wong W, Lentine KL, Burroughs TE, Pinsky BW, Takemoto SK, Schnitzler MA. Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(3):478-86.
141. Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild M, Barbut F, Eckert C, Fitzpatrick F, Hell M, Noren T, O'Driscoll J, Coia J, Gastmeier P, von Muller L, Wilcox MH, Widmer AF, Committee. Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(10):1051-4.
142. Angarone M, Ison MG. Diarrhea in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(4):308-16.
143. Fricke WF, Maddox C, Song Y, Bromberg JS. Human microbiota characterization in the course of renal transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(2):416-27.

Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Anna Katharina Waxweiler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die *Clostridium difficile*-Kolitis bei nierentransplantierten Patienten: Risikofaktoren, Rekurrenz und klinischer Verlauf, *Clostridium difficile* infection in kidney transplant recipients: risk factors, recurrence and clinical outcome selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Klemens Budde und Frau Dr. Susanne Brakemeier für die freundliche Betreuung und das Vertrauen.

Ich danke Herrn Dr. Sebastian Pokojski, Herrn Prof. Dr. Michael Hünerbein, Frau Dr. Katrin Schäfer, Philipp Becker und Franziska Renner für ihre Zeit und hilfreichen Ratschläge.

Ich danke meinen Eltern Gabriele und Dr. Richard Waxweiler sowie meinen Brüdern Nikolaus und Philipp für die Unterstützung auf verschiedenen Ebenen. Ich danke Szymon.