

Aus der Klinik für Nephrologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor Univ.-Prof. Dr. Rump

IDENT

Infektiöse Diarrhö assoziierte Erreger bei nierentransplantierten Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Yassin Loucif

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Rump

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. MacKenzie

Für meine Mutter
Danke Paul

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Loucif Y, Mackenzie C, Tselikmann O, Lars C. Rump (April 13, 2025) Infectious Diarrhea in Kidney Transplant Recipients. *Cureus* 17(4): e82194. doi:10.7759/cureus.82194

Zusammenfassung

Die infektiöse Diarrhö stellt eine häufige Komplikation nach Nierentransplantation dar. Die zur Erhaltung des Transplantats notwendige Immunsuppression schwächt die Immunabwehr erheblich und erhöht damit signifikant die Anfälligkeit für opportunistische Erreger. Zudem können die immunsuppressiven Medikamente selbst gastrointestinale Nebenwirkungen verursachen, was die Abgrenzung zur infektiösen Diarrhö erschwert. Aufgrund regional unterschiedlicher Erregerspektren sowie der limitierten Datenlage wurde in dieser Arbeit die infektiöse Diarrhö bei nierentransplantierten Patienten untersucht und der Zusammenhang mit dem Ausmaß der Immunsuppression analysiert.

Diese retrospektive Kohortenstudie umfasst alle Patienten, die zwischen 2019 und 2023 mit infektiöser Diarrhö (ICD-10 A00–A09) stationär in der nephrologischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden. Erfasst wurden der Transplantationsstatus, das Aufnahmedatum, die mikrobiologischen Erregernachweise, Rezidive sowie das Immunsuppressionsschema. Insgesamt wurden 604 Fälle analysiert, darunter 436 Nierentransplantierte. Die mikrobiologischen Befunde wurden systematisch ausgewertet, und mithilfe statistischer Tests wurden Erregerspektren, zeitliche Muster sowie Rezidivraten analysiert.

Dabei waren *Clostridioides difficile*, Cytomegalievirus (CMV), enteropathogene *Escherichia coli* (EPEC) und Noroviren die häufigsten Erreger bei nierentransplantierten Patienten. Die Immunsuppression zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Infektionsrisiko: Infektionen mit *C. difficile* traten gehäuft auf, und CMV-Diarrhö wurde ausschließlich bei transplantierten Patienten nachgewiesen. Zudem traten Rezidive insbesondere bei CMV und *C. difficile* signifikant häufiger auf.

Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen die klinische Relevanz infektiöser Diarrhö nach Nierentransplantation. Immunsupprimierte Patienten zeigen ein verändertes

Erregerspektrum mit opportunistischen Pathogenen wie *C. difficile* und CMV. Diese Infektionen können die Transplantatfunktion gefährden und erfordern daher eine rasche diagnostische Abklärung. Aufgrund der hohen Rezidivraten von *C. difficile* und CMV sind gezielte Präventionsmaßnahmen notwendig.

Die Studie bestätigt bekannte Risikofaktoren und liefert darüber hinaus neue Erkenntnisse zum mitteleuropäischen Erregerspektrum. Durch die Identifikation der häufigsten Erreger sowie relevanter Risikofaktoren ermöglicht sie eine optimierte Diagnostik und zielgerichtete Therapie. Die gewonnenen Erkenntnisse leisten somit einen wertvollen Beitrag zur Verbesserung der Patientenversorgung und legen den Grundstein für zukünftige prospektive Studien zur besseren Kontrolle, Prävention sowie gezielteren Diagnostik und Therapie infektiöser Diarrhö nach Nierentransplantation.

Summary

Infectious diarrhea represents a common complication following kidney transplantation. Immunosuppressive therapy, essential for preventing transplant rejection, significantly compromises immune defense mechanisms, thereby increasing susceptibility to opportunistic pathogens. Furthermore, immunosuppressive medications themselves may cause gastrointestinal side effects, complicating the differentiation between infectious and drug-induced diarrhea. Given regional differences in pathogen spectra and the limited availability of existing data, this study aimed to characterize infectious diarrhea in kidney transplant recipients and to evaluate the impact of immunosuppression on infection risk.

This retrospective cohort study included all patients admitted with infectious diarrhea (ICD-10 A00–A09) to the nephrology department of the University Hospital Düsseldorf between 2019 and 2023. Clinical data collected included transplantation status, date of admission, pathogen identification, recurrence rates, and immunosuppressive regimens. A total of 604 cases were analyzed, of which 436 were kidney transplant recipients. Microbiological findings were systematically assessed, and statistical analyses were conducted to investigate pathogen distribution, temporal patterns, and recurrence rates.

Among transplant recipients, *Clostridioides difficile*, cytomegalovirus (CMV), enteropathogenic *E. coli* (EPEC), and norovirus were the most frequently detected pathogens. Immunosuppression was associated with a significantly increased infection risk: *C. difficile* infections occurred more frequently among immunosuppressed patients, and CMV-related diarrhea was observed exclusively in transplant recipients. Moreover, infections caused by CMV and *C. difficile* were significantly more likely to recur.

These findings highlight the clinical relevance of infectious diarrhea in kidney transplant recipients. Persistent diarrhea can compromise graft function through fluid loss, impaired absorption of essential medications, and secondary complications.

Preventive measures such as strict hygiene protocols for *C. difficile*, regular CMV monitoring, and antiviral prophylaxis are therefore strongly recommended.

This study corroborates established risk factors while offering new insights into the Central European pathogen spectrum. Identifying the most common pathogens and relevant risk factors enhances diagnostic precision and enables targeted therapeutic strategies. Overall, the findings provide valuable contributions toward improving patient care, facilitating early pathogen detection, optimizing treatment, and ultimately supporting successful transplant outcomes.

Abkürzungsverzeichnis

- **AWMF** – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
- **CD4+** – Cluster of Differentiation 4
- **CD8+** – Cluster of Differentiation 8
- **CMV** – Cytomegalievirus
- **CNI** – Calcineurininhibitor
- **DAEC** – diffus adhärenente E. coli
- **DNA** – Desoxyribonukleinsäure
- **DSO** – Deutsche Stiftung Organtransplantation
- **EAEC** – enteroaggregative E. coli
- **EHEC** – enterohämorrhagische E. coli
- **EIEC** – enteroinvasive E. coli
- **EPEC** – enteropathogene E. coli
- **ETEC** – enterotoxische E. coli
- **IL-2** – Interleukin-2
- **MMF** – Mycophenolat-Mofetil
- **mTOR** – mechanistic target of rapamycin
- **NCBI** – National Center for Biotechnology Information
- **NTX** – Nierentransplantierte Patienten
- **PCR** – Polymerase-Kettenreaktion
- **RKI** – Robert Koch-Institut
- **spp.** – Arten

1. Einleitung	1
1.1 Relevanz der infektiösen Diarrhö bei nierentransplantierten Patienten	1
1.2 Forschungsfrage	4
2. Literaturrecherche	5
2.1 Allgemeine Definition der Diarrhö	5
2.2 Infektiöse Diarrhö in der Gesamtbevölkerung	5
2.3 Überblick des Keimspektrums der Diarrhö	6
2.4 Aktueller Forschungsstand	10
3. Methodik	11
3.1 Studiendesign und Ethikvotum	11
3.2 Retrospektive Kohortenstudie	12
3.3 Datenquellen	12
3.4 Einschluss- und Ausschlusskriterien	12
3.5 Datensammlung	13
3.6 Mikrobiologische Diagnostik	13
3.7 Erhebung weiterer Daten	14
3.8 Statistische Analysen	15
4. Ergebnisse	17
4.1 Demographische Daten der Patientenkohorte	17
4.2 Zeitpunkt der Transplantation eingeschlossener Patienten	18
4.3 Verteilung der Patienten nach den Jahren	21
4.4 Verteilung der Patienten auf die Monate der Aufnahme	23
4.5 Zeitpunkt nach der Transplantation	25
4.6 Verteilung der nachgewiesenen Erreger	27
4.7 Immunsuppression bei Nierentransplantierten	29
4.8 Verteilung von Rezidiven	31
4.9 Verknüpfung der Ergebnisse	32
4.9.1 Einfluss der Immunsuppression	32
4.9.2 Verknüpfung des Zeitpunkts der Transplantation und Aufnahme	36

4.9.3 Einfluss der Jahreszeit auf das Keimspektrum	39
4.9.4 Verknüpfung Erreger und Rezidivhäufigkeit	41
4.9.5 Verknüpfung der Erreger mit dem Transplantationsstatus	43
5.0 Diskussion	46
5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	46
5.2 Vergleich mit bestehender Literatur	48
5.4 Limitationen der Studie	52
5.5 Zukunftsperspektiven & Forschungsempfehlungen	53
5.6 Fazit	55
6. Quellen	57

1. Einleitung

1.1 Relevanz der infektiösen Diarrhö bei nierentransplantierten Patienten

Im Jahr 2023 wurden in Deutschland 2.122 Nieren transplantiert (1). Auf der Warteliste zur Nierentransplantation standen im selben Jahr insgesamt 10.454 Patientinnen und Patienten (2). Seit Beginn der Nierentransplantationen im Jahr 1963 wurden in Deutschland insgesamt 96.723 Nieren transplantiert (3).

Jede nierentransplantierte Person erhält im Zuge der Transplantation eine immunsuppressive Therapie, um eine Abstoßung des Organs zu verhindern (4). Nach aktuellem Stand sollte diese Therapie unter anderem ein Biologikum zur Induktionstherapie beinhalten. Empfohlen werden IL-2-Rezeptorantagonisten sowie lymphozytendepletierende Antikörper. Die anschließende Basistherapie besteht typischerweise aus einem Calcineurininhibitor und einem Proliferationshemmer. Kortikosteroide können ebenfalls Bestandteil der Basistherapie sein. Die Erhaltungstherapie wird nach der Induktionstherapie schrittweise reduziert (5).

Induktions- und Erhaltungstherapie schränken die mikrobielle Abwehr auf mehreren Ebenen ein. Basiliximab als Induktionsmedikament wirkt gezielt gegen den Interleukin-2-Rezeptor auf T-Lymphozyten (6). Calcineurininhibitoren hemmen über verschiedene Signalwege die Aktivität von Calcineurin, wodurch die Transkription proinflammatorischer Zytokine, insbesondere IL-2, reduziert wird. Auch hier sind die Zielzellen T-Lymphozyten. Durch die Blockade des IL-2-Signalwegs werden Aktivierung und Proliferation der T-Zell-Population gehemmt (7).

T-Zellen spielen in der Immunabwehr eine zentrale Rolle – sowohl in der humoralen als auch in der zellulären Antwort auf Pathogene. Sie lassen sich anhand ihrer Oberflächenantigene grob in Subpopulationen einteilen: CD4⁺-Lymphozyten werden den T-Helferzellen zugeordnet, CD8⁺-Lymphozyten übernehmen primär zytotoxische Funktionen. Erstere regulieren die Immunantwort, letztere bekämpfen infizierte Zellen durch direkte Zytotoxizität (8).

Neben der T-Zell-Population greifen weitere immunsuppressive Medikamente auch in andere Teile des Immunsystems ein. Ein häufig verwendeter Proliferationshemmer ist Mycophenolat-Mofetil (MMF) (9). Es hemmt die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und blockiert dadurch die Purinsynthese in lymphatischen Zellen. Dies führt zu einer Depletion sowohl der T- als auch der B-Zell-Population (10). B-Zellen sind für die humorale Immunabwehr zuständig – vorrangig über die Produktion von Antikörpern, die Pathogene direkt schädigen, dem Komplementsystem zugänglich machen oder weitere Immunzellen rekrutieren (11).

Kortikosteroide wirken breit immunsuppressiv. Sie hemmen die Transkription proinflammatorischer Interleukine und fördern die Expression von TGF- β , was die Aktivierung von Lymphozyten unterdrückt. Zudem verhindern sie die Expression von Adhäsionsmolekülen, wodurch die Migration von Immunzellen ins Gewebe erschwert wird – es resultiert eine umfassende Unterdrückung der Immunantwort (12).

Zusammenfassend führen die vier zentralen Medikamentenklassen – Kortikosteroide, Calcineurininhibitoren, Antiproliferativa und Antikörperpräparate (10) – sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie zu einer deutlichen Schwächung der mikrobiellen Abwehr. Diese Schwächung begünstigt infektiologische Komplikationen (13). Abhängig vom Ausmaß der Immunsuppression variiert die Anfälligkeit der Patienten für unterschiedliche Erreger im zeitlichen Verlauf nach der Transplantation. Bei komplikationslosem Verlauf wird etwa sechs Monate nach Transplantation eine Reduktion der Immunsuppression angestrebt, was mit einer Abnahme infektiöser Komplikationen einhergeht. Im Falle von Abstoßungsreaktionen kann die Immunsuppression jedoch erneut intensiviert werden (14). Eine multizentrische Studie berichtet eine Infektions-bedingte Hospitalisierungsrate von 22,5 % innerhalb der ersten zwei Jahre nach Transplantation (15).

Infektiologische Komplikationen beeinträchtigen nicht nur die Transplantatfunktion, sondern auch das Überleben der Betroffenen. So liegt die 5-Jahres-Mortalität bei

transplantierten Patienten mit infektiologischen Komplikationen bei 24,9 %, verglichen mit 7,9 % in der infektionsfreien Kontrollgruppe. Auch das Risiko eines Transplantatverlusts ist in der infizierten Gruppe mit 20,6 % gegenüber 10,1 % signifikant erhöht (16).

Diarrhö zählt zu den klassischen Komplikationen nach Nierentransplantation. Eine retrospektive Studie aus Indien berichtet, dass 42,5 % der Patienten im ersten postoperativen Jahr mindestens eine Diarrhö-Episode erlitten. In 64,2 % dieser Fälle war die Ätiologie infektiöser Natur (17). Eine belgische Multicenter-Studie zeigte, dass bei 33 % der nierentransplantierten Patienten mit Diarrhö eine Remission durch antimikrobielle Therapie erzielt werden konnte (18).

Neben infektiösen Ursachen können auch Medikamente wie MMF Diarrhöen auslösen, da sie gastrointestinale Nebenwirkungen verursachen (19). Eine klare Differenzierung zwischen medikamentös-toxischer und infektiöser Genese ist nicht immer möglich, da mit Reduktion der Immunsuppression auch eine verbesserte Immunantwort auf latente Infektionen einsetzt. In einer belgischen Studie konnte bei 22 % der Patienten eine Verbesserung der Diarrhö durch Reduktion der MMF-Dosis erreicht werden (20).

Diese Daten zeigen, dass das mikrobielle Erregerspektrum infektiöser Diarrhö bei nierentransplantierten Patienten bislang nur unvollständig charakterisiert ist. Die vorliegenden Studien identifizieren ein begrenztes Keimspektrum, das zudem nicht ohne Weiteres auf eine mitteleuropäische Patientenpopulation übertragbar ist.

1.2 Forschungsfrage

Wie eingangs dargestellt, leben in Deutschland zahlreiche nierentransplantierte Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihrer immunsuppressiven Therapie einem erhöhten Risiko für infektiologische Komplikationen ausgesetzt sind. Besonders häufig treten hierbei gastrointestinale Beschwerden auf, insbesondere Diarrhöen. Die aktuelle Datenlage zeigt, dass das Erregerspektrum infektiöser Diarrhöen bei dieser speziellen Patientengruppe stark variieren kann und je nach Region, Immunsuppressionsschema sowie individuellen Faktoren unterschiedlich ausgeprägt ist. Dennoch besteht eine erhebliche Forschungslücke hinsichtlich der spezifischen mikrobiellen Erreger, die bei nierentransplantierten Patientinnen und Patienten im mitteleuropäischen Raum auftreten und zu stationären Behandlungen führen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch systematische statistische Auswertung die Erreger infektiöser Diarrhöen – sowohl akuter als auch chronischer Verlaufsformen – bei nierentransplantierten Patientinnen und Patienten, die stationär in unserem Zentrum aufgenommen wurden, detailliert zu erfassen und zu charakterisieren. Darüber hinaus sollen begleitende patientenspezifische Parameter analysiert werden, um potenzielle Risikofaktoren und klinische Zusammenhänge zu identifizieren. Ein weiterer Schwerpunkt der Untersuchung liegt in der differenzierten Betrachtung medikamentös-toxischer Diarrhöen im Vergleich zur infektiösen Genese.

Die Identifikation der häufigsten relevanten Erreger bei nierentransplantierten Patientinnen und Patienten soll praxisrelevante Vorteile ermöglichen, indem die diagnostische Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Erregernachweis deutlich verkürzt wird. Langfristig könnte so eine effiziente, zielgerichtete und ressourcenschonende Stufendiagnostik etabliert werden. Die vorliegende Studie leistet damit einen Beitrag zur Schließung der bestehenden Forschungslücke und trägt sowohl zur Verbesserung der Versorgungsqualität als auch zur Optimierung ökonomischer Aspekte in der klinischen Praxis bei.

2. Literaturrecherche

2.1 Allgemeine Definition der Diarrhö

Der Begriff Diarrhö stammt aus dem Altgriechischen und bedeutet sinngemäß „Durchfließen“. Trotz einer natürlichen Varianz in der Stuhlfrequenz beim Menschen wird für den klinischen Gebrauch in den Leitlinien eine Abgabe von flüssigem Stuhl von mehr als drei Mal täglich als Diarrhö definiert.

Zudem wird zwischen einer akuten und einer chronischen Verlaufsform unterschieden: Eine akute Diarrhö besteht bis zu vier Wochen, darüber hinaus spricht man von einer chronischen Diarrhö (21).

2.2 Infektiöse Diarrhö in der Gesamtbevölkerung

Weltweit sterben nach Schätzungen jährlich rund 1,6 Millionen Menschen an den Folgen infektiöser Diarrhöen (22). In Industrienationen wie Mitteleuropa und Nordamerika wird die Inzidenz einer infektiösen Diarrhö mit einer Episode pro Jahr und Person angegeben (23).

In den letzten Jahren wurde in Deutschland ein Anstieg der Hospitalisierungsinzidenz aufgrund infektiöser Diarrhö beobachtet. So hat sich die Zahl der hospitalisierten Patientinnen und Patienten im Zeitraum von 2000 bis 2011 verdoppelt – ebenso wie die Mortalität: Während im Jahr 2000 insgesamt 401 Todesfälle im Zusammenhang mit infektiöser Diarrhö registriert wurden, waren es im Jahr 2011 bereits 4.152 (24).

Die Krankheitslast infektiöser Diarrhö zeigt sich somit auch in mitteleuropäischen Bevölkerungen als erheblich.

2.3 Überblick des Keimspektrums der Diarrhö

Wie zuvor dargestellt, ist infektiöse Diarrhö in der Allgemeinbevölkerung ein häufiges Krankheitsbild und stellt ein relevantes Thema für Gesundheitsbehörden dar. Aus diesem Grund werden zahlreiche Erreger durch das Robert Koch-Institut (RKI) erfasst und die Daten öffentlich zugänglich gemacht. Im Folgenden werden die gemeldeten Erreger des Jahres 2022 dargestellt.

Der im Jahr 2022 am häufigsten gemeldete Erreger war das Norovirus mit 45.455 Fällen (25). Noroviren verursachen weltweit Gastroenteritiden mit Erbrechen und Durchfall. Sie zeigen eine deutliche Saisonalität in den Wintermonaten (Oktober bis März). Aufgrund ihrer hohen Infektiosität – übertragbar durch Schmierinfektionen und Aerosole – kommt es regelmäßig zu Ausbrüchen in Gemeinschaftseinrichtungen und Krankenhäusern (26).

Der häufigste bakterielle Erreger war *Campylobacter* spp. mit 43.601 gemeldeten Fällen (25). *Campylobacter*-Bakterien sind Teil der Darmflora vieler Tiere, können außerhalb des Körpers überleben, vermehren sich jedoch nur im Organismus. Die Übertragung erfolgt hauptsächlich durch kontaminierte Lebensmittel; Mensch-zu-Mensch-Übertragungen sind selten. Nach 2–5 Tagen kommt es zu einer Prodromalphase mit Fieber und Gliederschmerzen, gefolgt von breiigen Diarrhöen. Die Erkrankung ist meist selbstlimitierend, bei schweren Verläufen kann eine antibiotische Therapie mit Azithromycin erwogen werden (27).

Rotaviren wurden 2022 in 23.148 Fällen gemeldet und sind damit – nach Noroviren – die zweithäufigsten viralen Auslöser (25). Besonders betroffen sind Kinder und ältere Menschen. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral, die Inkubationszeit beträgt 1–3 Tage. Eine kausale Therapie existiert nicht, die Erkrankung verläuft in der Regel selbstlimitierend (28).

Salmonellen wurden 2022 in 9.141 Fällen gemeldet (25). Diese gramnegativen Stäbchen lassen sich nach dem White-Kauffmann-Le Minor-Schema in verschiedene Serovaren einteilen. Es wird zwischen enteritischen und systemischen Serovaren (*S. Typhi*, *S. Paratyphi*) unterschieden. Klassische Salmonellosen werden durch *S. enterica* verursacht und führen zu Diarrhö, Kopf- und Gliederschmerzen. Reservoir sind insbesondere Nutztiere wie Geflügel. Hauptübertragungsweg sind kontaminierte Lebensmittel, etwa rohe Eier. Die Inkubationszeit beträgt 6–72 Stunden. Eine antibiotische Therapie ist nur bei schweren Verläufen indiziert (Cephalosporine der 3. Generation oder Fluorchinolone) (29).

S. Typhi und *S. Paratyphi* A–C verursachen den Typhus abdominalis und sind rein humanpathogen. 2022 wurden 46 (*S. Typhi*) und 26 (*S. Paratyphi*) Fälle gemeldet. Die Erkrankung ist durch hohes Fieber und systemische Symptome gekennzeichnet. Eine antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin ist indiziert (36).

Kryptosporidien, parasitäre Protozoen, wurden 2022 in 1.969 Fällen nachgewiesen (25). Humanpathogen sind *C. parvum* und *C. hominis*. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral, meist über kontaminiertes Wasser. Die Inkubationszeit beträgt 1–12 Tage. Die Erkrankung reicht von asymptomatisch bis lebensbedrohlich, insbesondere bei immunsupprimierten Personen. Im Vordergrund steht die Immunrestitution, medikamentöse Therapieversuche mit Paromomycin oder Azithromycin sind möglich (30, 31).

Enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) verursachten 2022 1.822 meldepflichtige Erkrankungen (25). Diese *E. coli*-Stämme produzieren Shiga-Toxine und werden durch kontaminierte Lebensmittel (v. a. Rohmilchprodukte, Rindfleisch) sowie fäkal-oral übertragen. Das wichtigste Reservoir sind Wiederkäuer. Nach 2–10 Tagen treten wässrige bis blutige Diarrhöen auf. Komplikationen wie das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) können auftreten. Eine antibiotische Therapie ist in der Regel kontraindiziert, da sie die Toxinfreisetzung fördern kann (32).

Weitere *E. coli*-Subtypen mit geringer Relevanz in der Allgemeinbevölkerung sind:

- Enterotoxische (ETEC)
- Enteropathogene (EPEC)
- Enteroaggregative (EAEC)
- Enteroinvasive (EIEC)
- Diffus adhärente (DAEC) Stämme (40)

Yersinia enterocolitica und *Y. pseudotuberculosis* verursachen die Yersiniose, 2022 mit 1.809 gemeldeten Fällen (25). Yersinien sind gramnegative Stäbchen, die sich auch bei niedrigen Temperaturen vermehren können. Hauptreservoir ist das Schwein. Die Übertragung erfolgt über kontaminierte Lebensmittel. Die Erkrankung beginnt nach 3–7 Tagen mit Diarrhöen und Gliederschmerzen. In schweren Fällen ist eine Therapie mit Ceftriaxon oder Ciprofloxacin möglich (33).

Giardia duodenalis verursachte 2022 1.780 Fälle einer Giardiasis (25). Die Infektion erfolgt oral durch kontaminierte Lebensmittel oder Wasser. Meist verläuft die Erkrankung mild und selbstlimitierend, bei protrahierten Verläufen erfolgt eine Therapie mit Metronidazol, Albendazol oder Nitazoxanid (34).

Clostridioides difficile war 2022 in 1.301 meldepflichtigen Fällen erfasst (25). Der Erreger kann nach Antibiotikatherapie zu einer Dysbiose führen, mit Diarrhö bis hin zur pseudomembranösen Kolitis. Virulenzfaktoren sind Enterotoxin A und Cytotoxin B. *C. difficile* bildet Sporen, die gegenüber Desinfektionsmitteln resistent sind. Die Therapie erfolgt mit Vancomycin oder Metronidazol (35).

Shigellen verursachten 2022 insgesamt 343 Fälle (25). Der Mensch ist das einzige Reservoir, häufig handelt es sich um importierte Infektionen. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral. Die Inkubationszeit beträgt bis zu 96 Stunden. Bei immunsupprimierten

Patienten kann es zu schweren blutigen Diarrhöen kommen. Eine antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin oder Azithromycin ist indiziert (37).

Cholera war 2022 mit nur 6 gemeldeten Fällen die seltenste meldepflichtige Darmerkrankung in Deutschland – alle Fälle waren importiert (25). Verursacht wird sie durch *Vibrio cholerae*, ein gramnegatives Stäbchenbakterium. Das Krankheitsspektrum reicht von milden Diarrhöen bis hin zu lebensbedrohlichen Reisswasserstühlen. Zentrale Maßnahme ist die rasche Flüssigkeitssubstitution (38).

Weitere relevante Erreger bei immunsupprimierten Patienten:

Cytomegalievirus (CMV) ist ein humanes Herpesvirus, das nach Primärinfektion latent im Körper persistieren kann. Eine Reaktivierung bei Immunsuppression kann zu schwerwiegenden Organmanifestationen führen. In Deutschland liegt die Seroprävalenz bei etwa 56,7 % (39).

Adenoviren sind unbehüllte DNA-Viren, die respiratorische Infekte, Konjunktivitiden und Gastroenteritiden auslösen können. Während die Erkrankungen in der Regel mild verlaufen, sind bei immunsupprimierten Personen lebensbedrohliche Verläufe beschrieben (41).

Astroviren werden fäkal-oral übertragen und verursachen meist milde Durchfallerkrankungen bei Kindern. Schwere Verläufe bei immunsupprimierten Personen sind selten, aber möglich (42).

Microsporidien sind intrazelluläre parasitäre Protozoen. Die Infektion erfolgt oral. Eine klinisch manifeste Diarrhö ist fast ausschließlich bei immunsupprimierten Personen zu beobachten. Therapeutisch kommen Nitazoxanid, Metronidazol und Atovaquon zum Einsatz, im Vordergrund steht jedoch die Immunrekonstitution (43).

2.4 Aktueller Forschungsstand

Es konnte bereits dargelegt werden, dass infektiöse Diarrhö in der Allgemeinbevölkerung eine relevante Rolle spielt. Für nierentransplantierte Patientinnen und Patienten liegen bislang vor allem Daten aus dem außereuropäischen Raum vor, insbesondere aus Indien.

In einer indischen Studie wurden 198 nierentransplantierte Patientinnen und Patienten dahingehend untersucht, ob innerhalb eines Jahres eine stationäre Vorstellung aufgrund von Diarrhöen erfolgt war. Dabei berichteten 42,5 % der Befragten über mindestens eine Diarrhö-Episode. In 64,2 % der Fälle konnte eine infektiöse Ursache identifiziert werden – führend waren hierbei *Giardia duodenalis* und *Kryptosporidium* spp. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion wurde bei 91,4 % der Betroffenen festgestellt (44).

Die belgische DIDACT-Studie untersuchte ein europäisches Kollektiv nierentransplantierte Patientinnen und Patienten mit Diarrhö. Es wurden 109 Personen mit entsprechenden Symptomen eingeschlossen. Bei 22 Patientinnen und Patienten (20 %) konnte eine infektiöse Genese nachgewiesen werden. Zu den häufigsten Erregern zählten *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. sowie *Clostridioides difficile*. Zusätzlich litten acht Personen unter einer CMV-bedingten gastrointestinalen Erkrankung. Insgesamt dominierten bakterielle Erreger als Ursache der infektiösen Diarrhö. In 50 % der Fälle konnte durch Anpassung der immunsuppressiven Therapie eine klinische Remission erreicht werden (45).

In einer französischen Studie wurden 54 nierentransplantierte Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Diarrhö mittels Multiplex-PCR auf infektiöse Erreger untersucht. In 72 % der Stuhlproben konnten pathogene Keime nachgewiesen werden. Am häufigsten wurden dabei *Escherichia coli*, *Campylobacter* spp. sowie Noroviren identifiziert – gefolgt von weiteren bakteriellen, viralen und parasitären Erregern (46).

3.Methodik

3.1 Studiendesign und Ethikvotum

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, die Erreger infektiöser Diarrhöen bei stationär aufgenommenen Patientinnen und Patienten zu erfassen und charakteristische Risikofaktoren – insbesondere bei nierentransplantierten Personen – zu identifizieren. Zur Erreichung dieses Ziels wurde ein retrospektives Kohortenstudiendesign gewählt.

Analysiert wurden die Daten aller Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis zum 31.12.2023 stationär in der nephrologischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden und bei denen eine infektiöse Diarrhö gemäß den ICD-10-Diagnoseziffern A00–A09 als Entlassdiagnose dokumentiert war.

Die Datengewinnung erfolgte über das Krankenhausinformationssystem GCM Medico der Universitätsklinik Düsseldorf. Mittels spezifischer Suchfunktionen wurden zunächst alle relevanten Patientinnen und Patienten mit den genannten Diagnoseziffern identifiziert.

Die folgenden klinischen und demografischen Parameter wurden retrospektiv dokumentiert:

- Transplantationsstatus
- Datum der Nierentransplantation
- Zeitpunkt der stationären Aufnahme
- nachgewiesene mikrobiologische Erreger
- Rezidivstatus
- Art der Immunsuppression zum Zeitpunkt der Infektion

Ergänzend wurden allgemeine demografische Daten wie Alter, Geschlecht und Geburtsdatum erhoben.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf mit einem positivem Votum bewertet unter der Studien-Nr.: 2023-2689

3.2 Retrospektive Kohortenstudie

Die Universitätsklinik Düsseldorf fungiert als überregionales Zentrum für Nierentransplantationen sowohl von Lebend- als auch von postmortalen Organspenderinnen und -spendern. Durch die umfassende Betreuung und engmaschige Nachsorge nierentransplantierte Patientinnen und Patienten werden umfangreiche klinische und diagnostische Daten generiert. Im Rahmen dieser Studie wurden im stationären Verlauf erhobene Routinedaten sowie ergänzende Informationen aus ärztlichen Entlassbriefen genutzt. Diese bildeten die Grundlage für die retrospektive Kohortenanalyse, mit der epidemiologische und klinische Zusammenhänge untersucht werden konnten.

3.3 Datenquellen

Für die Gewinnung der Patientendaten wurde das Krankenhausinformationssystem GCM Medico der Universitätsklinik Düsseldorf verwendet. Dieses System ermöglichte die strukturierte Erfassung klinischer und demografischer Informationen, darunter Diagnosen, mikrobiologische Befunde sowie Laborwerte.

Durch gezielte Suchabfragen unter Verwendung spezifischer ICD-10-Diagnosecodes konnten relevante Patientinnen und Patienten identifiziert und die entsprechenden Daten systematisch extrahiert werden.

3.4 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Zur Gewährleistung einer klar definierten und homogenen Studienpopulation wurden spezifische Einschlusskriterien formuliert. Eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis zum 31.12.2023 stationär in der nephrologischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden und bei denen eine infektiöse Darmerkrankung (ICD-10: A00–A09) als Entlassdiagnose dokumentiert war. Voraussetzung für die Einschlussfähigkeit war zudem eine vollständige Dokumentation relevanter klinischer Parameter, insbesondere der ärztlichen Entlassbriefe, mikrobiologischen Befunde sowie laborchemischer Daten.

3.5 Datensammlung

Die auf diese Weise erhobenen Rohdaten wurden zunächst elektronisch mithilfe der Software Apple Numbers (Version 12) verarbeitet. Dies umfasste die strukturierte Erfassung, Dokumentation sowie Bereinigung der Datensätze.

Die anschließende statistische Auswertung der aufbereiteten Daten erfolgte unter Verwendung von Apple Numbers sowie der Online-Plattform DATAstab, mit der spezifische statistische Tests durchgeführt wurden.

3.6 Mikrobiologische Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnostik zur Identifikation relevanter Erreger infektiöser Diarrhöen erfolgte am Institut für Mikrobiologie und Virologie der Universitätsklinik Düsseldorf. Die Untersuchungen basierten auf molekularbiologischen Verfahren, insbesondere der Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

Für den molekularbiologischen Nachweis wurde DNA direkt aus den eingesendeten Stuhlproben mithilfe des EZ1 DNA Tissue Kits (Qiagen GmbH) extrahiert und anschließend in spezifische PCR-Reaktionen überführt. Dabei kamen fluoreszenzmarkierte Sonden und spezifische Primer zum Einsatz, die auf definierte Zielsequenzen der jeweiligen Pathogene abgestimmt waren.

Folgende Erregergruppen und deren genetische Zielregionen wurden untersucht:

- Enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC): Shiga-like-Toxin-Gene *sltI* (Acc.-Nr. Z36899), *sltIc* (GQ429160) und *sltII* (L11079)
- Enterotoxische *E. coli* (ETEC): hitzelabile (*lt*, Acc.-Nr. S60731) und hitzestabile Toxine (*st*, Acc.-Nr. M34916)
- Enteropathogene *E. coli* (EPEC): Intimin-Gen (*eae*, Acc.-Nr. Z11541, AB040740) sowie EAF-Plasmid (X81423)
- Enteroinvasive *E. coli* (EIEC): *ipaH*-Gen (AY206439)
- Enteroaggregative *E. coli* (EAEC): Plasmid pCVD432 (X81423)
- Parasitäre Erreger (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Entamoeba histolytica*): anhand spezifischer ribosomaler RNA-Sequenzen

Die Amplifikation und Detektion erfolgte mittels Real-Time-PCR-Technologie unter Verwendung von Fluoreszenzmarkern wie FAM, TexasRed, CY5 oder HEX, die eine hochsensitive Erregerdetektion ermöglichten. Die eingesetzten Primer und Sonden wurden von spezialisierten Anbietern (MWG/Metabion, Eurogentec/Metabion) bezogen und gezielt auf die jeweiligen Pathogene abgestimmt.

Durch dieses Verfahren konnte eine hohe Spezifität und Sensitivität der Diagnostik erreicht werden, sodass selbst geringe Konzentrationen der Erreger zuverlässig nachgewiesen werden konnten.

3.7 Erhebung weiterer Daten

Um relevante Einflussfaktoren für das Auftreten infektiöser Diarrhöen bei nierentransplantierten Patienten umfassend zu identifizieren, wurden zusätzlich zu den klinischen Standarddaten weitere patientenbezogene Merkmale erhoben. Diese ergänzenden Informationen wurden systematisch aus dem Krankenhausinformationssystem GCM Medico gewonnen. Ziel dieser erweiterten Datenerhebung war es, ein möglichst vollständiges Bild der klinischen und epidemiologischen Faktoren zu erhalten, die im Zusammenhang mit infektiösen Diarrhöen von Bedeutung sein könnten.

Erfasst wurden demografische Merkmale wie Geschlecht, Alter und Geburtsdatum der Patienten. Zusätzlich wurde der spezifische Transplantationsstatus dokumentiert, einschließlich Datum der Transplantation und Zeitintervall zwischen Transplantation und stationärer Aufnahme. Zur Identifikation saisonaler oder zeitlicher Häufungen infektiöser Diarrhöen wurden das Aufnahmejahr sowie der genaue Aufnahmemonat dokumentiert und ausgewertet.

Zur eindeutigen Charakterisierung der Diarrhö wurden die entsprechenden Aufnahme Diagnosen nach dem ICD-10-Klassifikationssystem kodiert (A00–A09, infektiöse Darmerkrankungen). Ergänzend erfolgte eine detaillierte Erfassung der

mikrobiologisch bestätigten Erreger aus den analysierten Stuhlproben, um das Keimspektrum eindeutig abzubilden. Weiterhin wurde dokumentiert, ob es sich um Erstinfektionen oder Rezidive handelte. Schließlich erfolgte eine sorgfältige Erhebung des aktuellen Immunsuppressionsschemas zum Zeitpunkt der Aufnahme, um mögliche Einflüsse der Immunsuppression auf das Infektionsgeschehen differenziert untersuchen zu können.

3.8 Statistische Analysen

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden unterschiedliche statistische Verfahren angewandt, um die erhobenen Daten umfassend und differenziert auszuwerten. Die statistische Analyse verfolgte dabei das Ziel, signifikante Zusammenhänge aufzudecken, Unterschiede zwischen definierten Patientengruppen darzustellen sowie Muster im zeitlichen Auftreten der verschiedenen Keime nach Nierentransplantation aufzuspüren.

Zur Untersuchung möglicher Unterschiede in der Häufigkeit nachgewiesener Erreger zwischen nierentransplantierten und nicht-transplantierten Patienten kam der Fisher-Exact-Test zum Einsatz. Diese Methode ist besonders geeignet, um bei kleineren Stichproben und geringen erwarteten Häufigkeiten zuverlässige statistische Aussagen zu treffen, bei denen andere Methoden wie beispielsweise der Chi-Quadrat-Test an Aussagekraft verlieren könnten. Der Fisher-Exact-Test lieferte in dieser Arbeit somit belastbare Aussagen über Unterschiede in der Verteilung der verschiedenen Keimnachweise zwischen den analysierten Subgruppen.

Zur Prüfung der Fragestellung, ob bestimmte infektiöse Diarrhö-Erreger einer saisonalen Häufung unterliegen, wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Diese Methode wurde aufgrund der Nicht-Normalverteilung der Daten sowie der ungleichen Varianzen gewählt. Da der Kruskal-Wallis-Test ein nicht-parametrisches Verfahren darstellt, ermöglicht er einen robusten Vergleich von Häufigkeiten zwischen mehreren unabhängigen Gruppen (hier: Monatsverteilung), ohne dass bestimmte Voraussetzungen wie eine Normalverteilung der Daten erfüllt sein müssen. Dadurch konnten die Ergebnisse trotz der komplexen Datenlage valide interpretiert werden.

Weiterhin wurde der Mood's Median-Test genutzt, um zu analysieren, ob sich die Mediane des zeitlichen Abstands zwischen Nierentransplantation und Nachweis eines spezifischen Keims signifikant unterscheiden. Der Mood's Median-Test bietet eine Alternative zu parametrischen Verfahren und ist besonders dann angezeigt, wenn die untersuchten Daten Ausreißer oder eine starke Streuung aufweisen. Da das Auftreten bestimmter Keime zeitlich stark variierte und einzelne Patienten sehr lange Intervalle zwischen Transplantation und Infektion zeigten, erwies sich dieser Test als besonders geeignet, um stabile und aussagekräftige Vergleiche zwischen den Medianwerten zu gewährleisten.

Ergänzend zu den genannten inferenzstatistischen Tests wurden deskriptive statistische Verfahren eingesetzt, um die Daten umfassend zu charakterisieren. Durch die Berechnung von Mittelwerten, Medianen sowie Standardabweichungen konnten zentrale Tendenzen und Variabilitäten der erhobenen Parameter verdeutlicht werden. Zudem wurden Minimal- und Maximalwerte bestimmt, um die gesamte Spannweite der beobachteten Daten abzubilden. Die deskriptiven Analysen dienten somit als Grundlage für das tiefere Verständnis der untersuchten Patientenkohorte und unterstützten die Interpretation der inferenzstatistischen Ergebnisse.

Mithilfe der eingesetzten Tests wurde versucht, die mit dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse verlässlich zu interpretieren.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische Daten der Patientenkohorte

Insgesamt wurden 604 Patienten erfasst. Es zeigt sich bei der untersuchten Patientenkohorte eine ausgewogene Geschlechterverteilung, bestehend aus 306 weiblichen (50,66 %) und 298 männlichen (49,34 %) Patienten. Das Alter der Patienten wies eine große Streuung auf, mit einem Minimum von 18 Jahren und einem Maximum von 96 Jahren. Das mediane Alter lag bei 63 Jahren. Von den erfassten Patienten waren 436 nierentransplantiert (72,19 %), während 168 Patienten (27,81 %) nicht transplantiert waren.

Geschlecht	Häufigkeit	%
W	306	50,66 %
M	298	49,34 %
Total	604	100 %

Tabelle 1: **Geschlechterverhältnis** Relative und absolute Häufigkeit des Geschlechts der Patienten

	Alter
Mittelwert	61,04
Median	63
Minimum	18
Maximum	96

Tabelle 2: **Alter** Deskriptive Statistik des Alters der Patienten

Nierentransplantiert	Häufigkeit	%
Ja	436	72,19 %
Nein	168	27,81 %
Total	604	100 %

Tabelle 3: **Transplantationsstatus** Absolute und relative Häufigkeit von nierentransplantierten Patienten in der Studien-Population

4.2 Zeitpunkt der Transplantation eingeschlossener Patienten

In unsere Studie wurden insgesamt 436 Patienten eingeschlossen, die zwischen 1989 und 2023 transplantiert wurden. Hierbei fanden sich deutlich mehr Patienten, die in den fünf Jahren vor Studienbeginn transplantiert wurden. So stellen die Patienten, die von 2019 bis 2023 transplantiert wurden, einen Anteil von 45,19 % der erfassten Patienten dar.

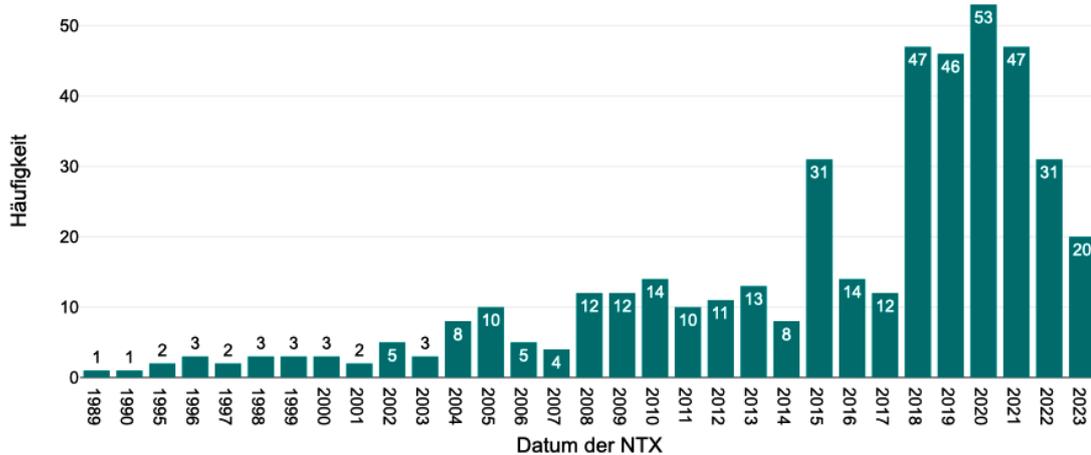


Abb. 1: **Jahr der Transplantation** Absolute Häufigkeit der Anzahl von Nierentransplantierten Patienten der Studienpopulation aufgetragen gegen das Jahr der Transplantation

Datum der NTX	Häufigkeit	%
2023	20	4,59 %
2022	31	7,11 %
2021	47	10,78 %
2020	53	12,16 %
2019	46	10,55 %
2018	47	10,78 %
2017	12	2,75 %
2016	14	3,21 %
2015	31	7,11 %
2014	8	1,83 %
2013	13	2,98 %
2012	11	2,52 %
2011	10	2,29 %
2010	14	3,21 %
2009	12	2,75 %
2008	12	2,75 %
2007	4	0,92 %
2006	5	1,15 %
2005	10	2,29 %
2004	8	1,83 %
2003	3	0,69 %
2002	5	1,15 %
2001	2	0,46 %
2000	3	0,69 %
1999	3	0,69 %
1998	3	0,69 %
1997	2	0,46 %

1996	3	0,69 %
1995	2	0,46 %
1990	1	0,23 %
1989	1	0,23 %
Total	436	100 %

Tabelle 4: **Jahr der Transplantation** Absolute und relative Häufigkeit der Anzahl von Nierentransplantierten Patienten der Studienpopulation im Bezug zum Jahr der Transplantation

4.3 Verteilung der Patienten nach den Jahren

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zwischen 2019 und 2024 hospitalisiert wurden. Zusätzlich wurden auch fünf Patientinnen und Patienten berücksichtigt, deren Aufnahme vor 2019 erfolgte, sofern ihre Entlassung erst nach Beginn des Studienzeitraums stattfand. Daher wurden auch Fälle mit einem Aufnahmedatum im Jahr 2018 in die Analyse einbezogen.

Die höchste Fallzahl wurde im Jahr 2023 mit 150 Aufnahmen dokumentiert. Insgesamt zeigt sich eine relativ gleichmäßige Verteilung der stationären Aufnahmen über den gesamten Erhebungszeitraum.

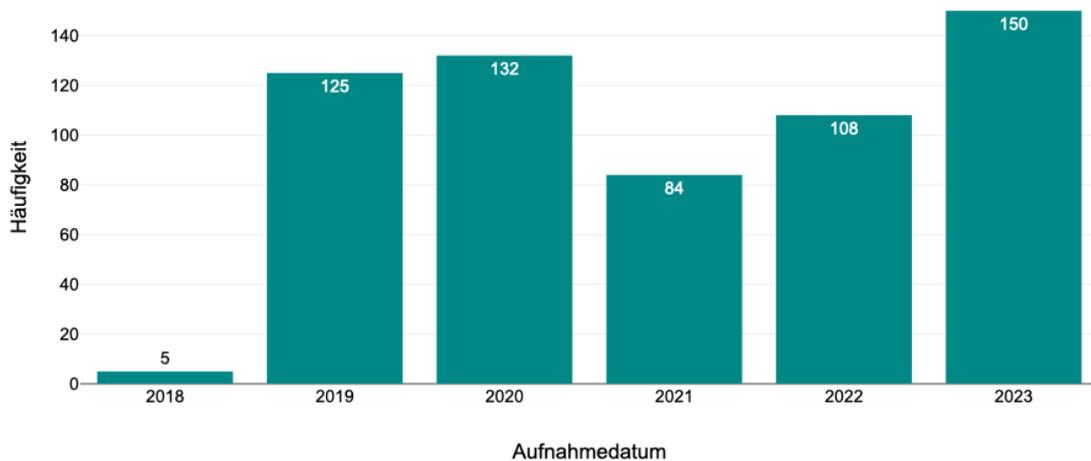


Abb. 2: **Aufnahmejahr** Absolute Zahl der Patienten welche in dem respektiven Jahr aufgenommen wurden

Aufnahmedatum	Häufigkeit
2018	5
2019	125
2020	132
2021	84
2022	108
2023	150
Total	604

Tabelle 5: **Aufnahmedatum** Absolute Zahl der Patienten welche in dem respektiven Jahr aufgenommen wurden

4.4 Verteilung der Patienten auf die Monate der Aufnahme

Die Verteilung der Krankenhausaufnahmen über das Jahr hinweg zeigt deutliche Schwankungen.

Das erste Quartal (Januar bis März) weist insgesamt 135 Fälle auf. Die Häufigkeit der Aufnahmen ist in diesem Zeitraum relativ gleichmäßig verteilt, mit 40 Fällen im Januar, 45 Fällen im Februar und 50 Fällen im März.

Im zweiten Quartal (April bis Juni) bleibt die Gesamtzahl der Aufnahmen stabil und beträgt 131 Fälle. Der Mai zeigt mit 36 Fällen die geringste Aufnahmehäufigkeit im gesamten Jahr, während im Juni ein Anstieg auf 47 Fälle verzeichnet wurde.

Das dritte Quartal (Juli bis September) zeigt mit 167 Fällen die zweithöchste Aufnahmehäufigkeit im Jahresverlauf. Der Juli verzeichnet 52 Fälle, der September 50.

Im vierten Quartal (Oktober bis Dezember) nimmt die Zahl der Aufnahmen auf insgesamt 171 Fälle zu und ist damit am höchsten im gesamten Jahr. Der Oktober verzeichnet mit 70 Fällen den Spitzenwert, während die Werte im November (49 Fälle) und Dezember (52 Fälle) relativ konstant bleiben.

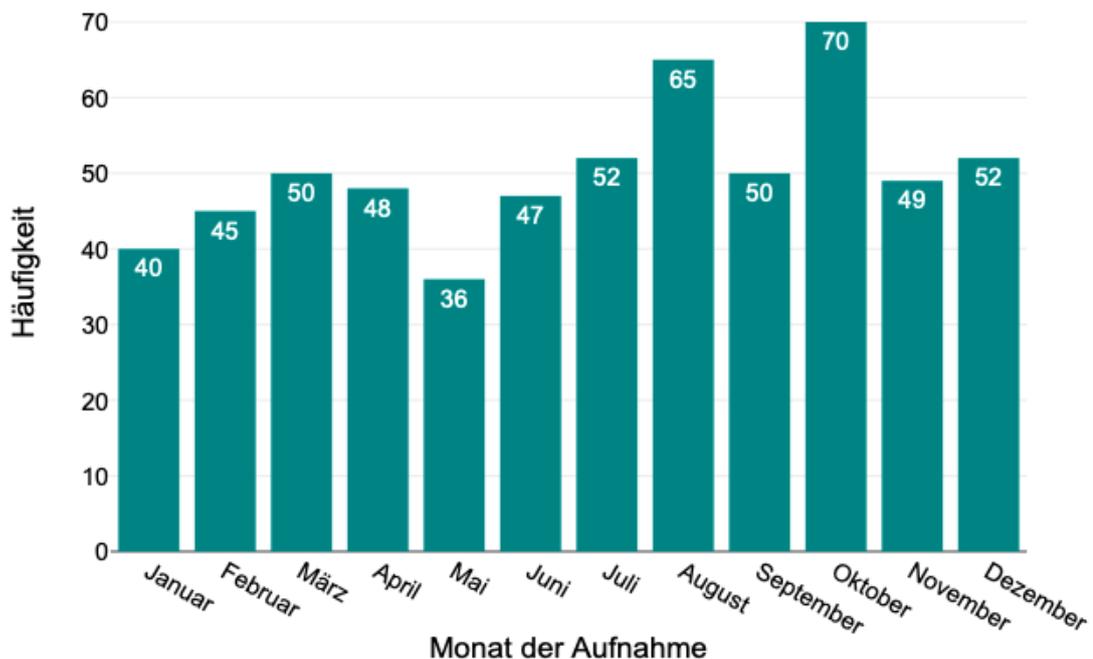


Abb. 3: **Monat der Aufnahme** Absolute Zahl der Patienten welche in dem respektiven Monat aufgenommen wurden

Monat der Aufnahme	Häufigkeit
Januar	40
Februar	45
März	50
April	48
Mai	36
Juni	47
Juli	52
August	65
September	50
Oktober	70
November	49
Dezember	52
Total	604

Tabelle 6: **Monat der Aufnahme** Absolute Zahl der Patienten welche in dem respektiven Monat aufgenommen wurden

4.5 Zeitpunkt nach der Transplantation

Der Zeitraum zwischen erfolgter Transplantation und stationärer Aufnahme wurde in Monaten erfasst. Die Ergebnisse zeigen eine erhebliche Variabilität innerhalb der Studienpopulation.

Der Mittelwert des zeitlichen Abstands betrug 68,06 Monate (entspricht ca. 5,67 Jahren), der Median lag hingegen bei 36 Monaten. Der deutliche Unterschied zwischen Mittelwert und Median lässt auf eine rechtsschiefe Verteilung schließen, in der einzelne sehr hohe Werte den Mittelwert nach oben verzerren. Die Standardabweichung lag bei 78,79 Monaten, was die breite Streuung der Daten verdeutlicht.

Die minimale Zeitspanne zwischen Transplantation und stationärer Aufnahme betrug 0 Monate, der maximale Abstand lag bei 362 Monaten, was knapp 30 Jahren entspricht.

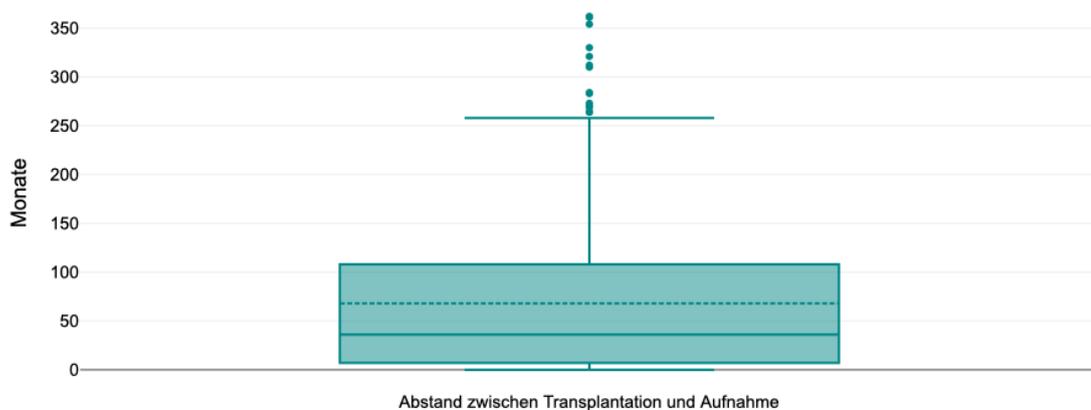


Abb. 4: **Abstand zwischen Transplantation und Aufnahme** Boxplot welcher die Verteilung des Abstands zwischen Nierentransplantation und Aufnahme in Monaten aufzeichnet

	Abstand zwischen Transplantation und Aufnahme
Mittelwert	68,06
Median	36
Minimum	0
Maximum	362
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	60,6 - 75,51

Tabelle 7: **Abstand zwischen Transplantation und Aufnahme** Deskriptive Statistik des Abstands zwischen Transplantation der Niere und Aufnahme in Monaten

4.6 Verteilung der nachgewiesenen Erreger

Im Rahmen der Untersuchung wurden die Häufigkeiten verschiedener Keimnachweise bei nierentransplantierten (NTX) und nicht-transplantierten Patienten erfasst. Insgesamt wurden 604 Fälle dokumentiert, davon entfielen 436 auf NTX-Patienten und 168 auf nicht-transplantierte Patienten.

In 236 Fällen wurde kein Keim nachgewiesen, wobei 160 dieser Fälle NTX-Patienten und 76 nicht-transplantierten Patienten zugeordnet werden konnten. Der häufigste nachgewiesene Erreger war *Clostridioides difficile* mit toxinpositiven Stuhlkulturen (*C. diff*⁺), der in 159 Fällen identifiziert wurde – davon 96 bei NTX-Patienten und 63 bei nicht-transplantierten.

Cytomegaloviren (CMV) wurden in insgesamt 74 Fällen nachgewiesen – ausschließlich bei NTX-Patienten. Noroviren wurden in 29 Fällen identifiziert, wobei 28 Fälle NTX-Patienten betrafen und ein Fall bei einem nicht-transplantierten Patienten auftrat.

Enteropathogene *Escherichia coli* (EPEC) wurden in 52 Fällen nachgewiesen, davon 40 bei NTX-Patienten und 12 bei nicht-transplantierten. Adenoviren wurden in 11 Fällen detektiert (6 NTX, 5 ohne TX), Rotaviren ausschließlich bei NTX-Patienten (5 Fälle).

Seltenere Erreger wie *Campylobacter jejuni* (9 Fälle), Enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC, 10 Fälle), EHEC (6 Fälle), Astrovirus (4 Fälle), *Yersinia enterocolitica* (2 Fälle) und verschiedene *Salmonella*-Spezies (3 Fälle) wurden überwiegend bei NTX-Patienten festgestellt. Einzelne Keime wie ETEC und EIEC wurden jeweils einmal bei nicht-transplantierten Patienten nachgewiesen..

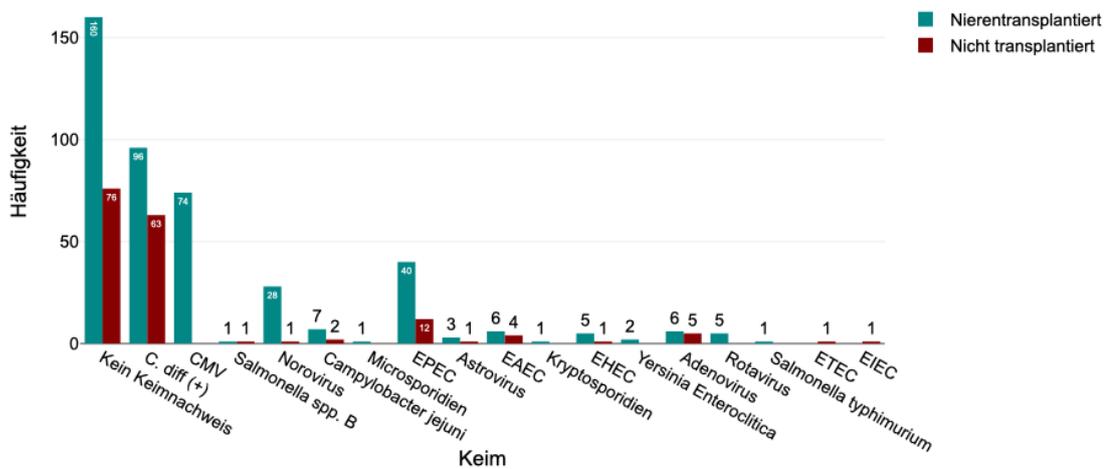


Abb.5: **Keimnachweise** Nachgewiesener Keim in Stuhlkulturen nierentransplantiertes / nicht transplantiertes Patienten in Fällen in absoluten Zahlen

Keim	Transplantations-Status		Total
	NTX	Keine NTX	
Kein Keimnachweis	160	76	236
C. diff (+)	96	63	159
CMV	74	0	74
Salmonella spp. B	1	1	2
Norovirus	28	1	29
Campylobacter jejuni	7	2	9
Microsporidien	1	0	1
EPEC	40	12	52
Astrovirus	3	1	4
EAEC	6	4	10
Kryptosporidien	1	0	1
EHEC	5	1	6
Yersinia Enterocolitica	2	0	2

Adenovirus	6	5	11
Rotavirus	5	0	5
Salmonella typhimurium	1	0	1
ETEC	0	1	1
EIEC	0	1	1
Total	436	168	604

Tabelle 8: **Keimnachweise** Nachgewiesener Keim in Stuhlkulturen nierentransplantiertes / nicht transplantiertes Patienten in Fällen in absoluten Zahlen

4.7 Immunsuppression bei Nierentransplantierten

Insgesamt wurden 435 Patienten in diese Auswertung einbezogen. Die standardmäßige Immunsuppression bestand aus einer Kombination von Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) oder mTOR-Inhibitoren (Sirolimus), Mycophenolat-Mofetil und Cortison (Tripeltherapie). Darüber hinaus wurden Dualtherapien dokumentiert, die entweder aus einem Calcineurin-Inhibitor oder einem mTOR-Inhibitor in Kombination mit Cortison bestanden, sowie Monotherapien mit Cortison allein.

Die Tripeltherapie stellte mit 374 Fällen (85,98 %) die häufigste Form der Immunsuppression dar. Eine Dualtherapie wurde in 52 Fällen (11,95 %) angewandt, während eine Monotherapie mit Cortison allein nur in 9 Fällen (2,07 %) verzeichnet wurde.

Immunsuppression	Häufigkeit	%
Tripple	374	85,98 %
Dual	52	11,95 %
Mono	9	2,07 %
Total	435	100 %

Tabelle 9: **Immunsuppression** Absolute und relative Häufigkeit der benutzen Immunsuppressions Schemata pro Patient

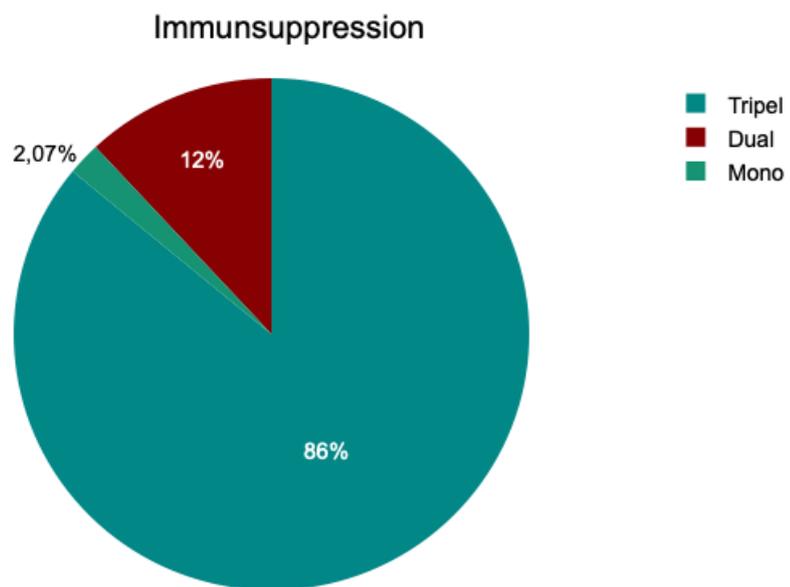


Abbildung 6: **Immunsuppression** Relative Häufigkeit der Immunsuppressionsschemata in der Studienpopulation

4.8 Verteilung von Rezidiven

Im Rahmen der Analyse wurde die Häufigkeit von Rezidiven bei den dokumentierten Erkrankungen untersucht. Von insgesamt 368 erfassten Erkrankungen mit Keimnachweis wurden 78 Fälle (21,2 %) als Rezidive identifiziert. Als Rezidiv gilt eine erneute Erkrankung innerhalb von 3 Monaten nach dem letzten Krankenhausaufenthalt. Der Großteil der Erkrankungen, nämlich 290 Fälle (78,8 %), stellte hingegen keine Rezidiv dar.

Rezidiv	Häufigkeit	%
Nein	290	78,8 %
Ja	78	21,2 %
Total	368	100 %

Tabelle 10: **Rezidivhäufigkeit** Absolute und relative Häufigkeit von Rezidiven in Bezug zu allen Diagnosen

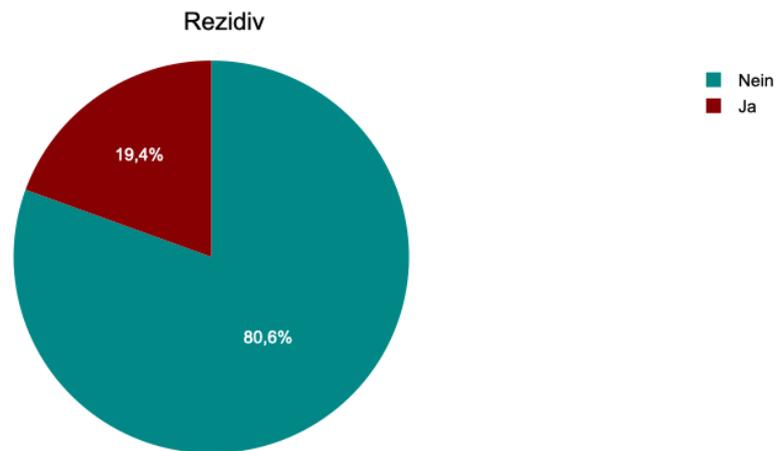


Abb. 7: **Rezidivhäufigkeit** relative Häufigkeit von Rezidiven in Bezug zu allen Diagnosen

4.9 Verknüpfung der Ergebnisse

4.9.1 Einfluss der Immunsuppression

In diesem Abschnitt wird der Zusammenhang zwischen der Art der Immunsuppression und dem Nachweis spezifischer Keime untersucht. Dabei wurden insgesamt 368 Fälle analysiert, die sich auf Patienten mit Monotherapie, Dualtherapie, Tripeltherapie und ohne Immunsuppression verteilten. Die Mehrheit der Keimnachweise entfiel auf Patienten unter Tripeltherapie (240 Fälle, 65,2 % der Gesamtfälle), gefolgt von Patienten ohne Immunsuppression (85 Fälle, 23,1 %), Dualtherapie (35 Fälle, 9,5 %) und Monotherapie (8 Fälle, 2,2 %).

Der Nachweis von *Clostridioides difficile* (*C. diff*) war signifikant häufiger bei Patienten unter Tripeltherapie im Vergleich zu Patienten ohne Immunsuppression ($p = 4,08 \times 10^{-9}$). Auch Cytomegalieviren (CMV) zeigten eine deutliche Kausalität zur bestehenden Immunsuppression. Der Keim wurde ausschließlich bei Patienten mit Dual- oder Tripeltherapie nachgewiesen, während in der Gruppe ohne Immunsuppression kein Nachweis erfolgte ($p = 1,45 \times 10^{-11}$). Ebenso waren Noroviren signifikant häufiger bei Patienten unter Tripeltherapie nachweisbar ($p = 0,0075$).

Für andere Keime wie *Campylobacter jejuni* oder EPEC konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Seltene Keime, darunter Kryptosporidien, Astrovirus und Rotavirus, traten in sehr niedrigen Fallzahlen auf, sodass keine verlässliche Aussage zur Signifikanz der Immunsuppression getroffen werden konnte

Keim	Mono	Dual	Tripel	Keine	Total
<i>C. diff</i> (+)	5	18	77	59	159
CMV	0	2	72	0	74
<i>Salmonella</i> spp. B	0	0	1	1	2
Norovirus	0	5	23	1	29
<i>Campylobacter jejuni</i>	0	0	7	2	9
Microsporidien	0	0	1	0	1
EPEC	1	3	38	10	52
Astrovirus	0	0	3	1	4
EAEC	0	1	5	4	10

Kryptosporidien	0	0	1	0	1
EHEC	0	1	4	1	6
Yersinia Enterocolitica	0	0	2	0	2
Adenovirus	2	2	3	4	11
Rotavirus	0	2	3	0	5
Salmonella typhimurium	0	1	0	0	1
ETEC	0	0	0	1	1
EIEC	0	0	0	1	1
Total	8	35	240	85	368

Tabelle. 11: **Keimnachweise in Abhängigkeit von der Immunsuppression** Anzahl der nachgewiesenen Keime bei unterschiedlicher Immunsuppressions-Schemata

Keim	Fisher-Stat	p-Wert	Signifikanz
C. diff	0.20817302693147552	4.075049035975548e-09	Ja
CMV	inf	1.4542207112532804e-11	Ja
Salmonella spp. B	0.3514644351464435	0.4552706552706553	Nein
Norovirus	8.903225806451612	0.007468773445452884	Ja
Campylobacter jejuni	1.2467811158798283	1.0	Nein
Microsporidien	inf	1.0	Nein
EPEC	1.4108910891089108	0.47679664311349007	Nein
Astrovirus	1.0632911392405062	1.0	Nein
EAEC	0.4308510638297872	0.24785773298733255	Nein
Kryptosporidien	inf	1.0	Nein
EHEC	1.423728813559322	1.0	Nein
Yersinia Enterocolitica	inf	1.0	Nein
Adenovirus	0.2563291139240506	0.07945667641842673	Nein
Rotavirus	inf	0.5699505173189384	Nein
Salmonella typhimurium		1.0	Nein
ETEC	0.0	0.26153846153846155	Nein
EIEC	0.0	0.26153846153846155	Nein

Tabelle 12: **Immunsuppression und Keimnachweis** Untersuchung der Signifikanz zwischen Keimnachweis und steigendem Immunsuppressions-Schema mittels Fisher-Stat

4.9.2 Verknüpfung des Zeitpunkts der Transplantation und Aufnahme

Im Folgenden soll der Zeitraum zwischen der stationären Aufnahme der Patienten und dem Zeitpunkt der Nierentransplantation im Hinblick auf die verschiedenen Erreger beleuchtet werden. Die Ergebnisse zeigten eine erhebliche Variabilität der Mediane für die verschiedenen Keime. Dabei fiel auf, dass Cytomegalovirus (CMV) mit einem Median von 13,5 Monaten nach Transplantation den frühesten Zeitpunkt im Vergleich zu anderen Keimen aufwies. Auch Clostridioides difficile (C. diff) wurde mit einem Median von 15,5 Monaten vergleichsweise früh nach der Transplantation nachgewiesen. Im Gegensatz dazu lag der Median für die Gruppe ohne Keimnachweis bei 112,5 Monaten, während Noroviren mit 61,5 Monaten deutlich später auftraten.

Die Analyse ergab, dass CMV signifikant früher auftrat als andere Keime ($p = 0,0019$). Ebenso zeigte Clostridioides difficile einen signifikant frühen Nachweiszeitpunkt ($p = 0,0106$). Im Gegensatz dazu waren die Unterschiede bei Norovirus ($p = 0,304$) und der Gruppe ohne Keimnachweis ($p = 0,102$) statistisch nicht signifikant.

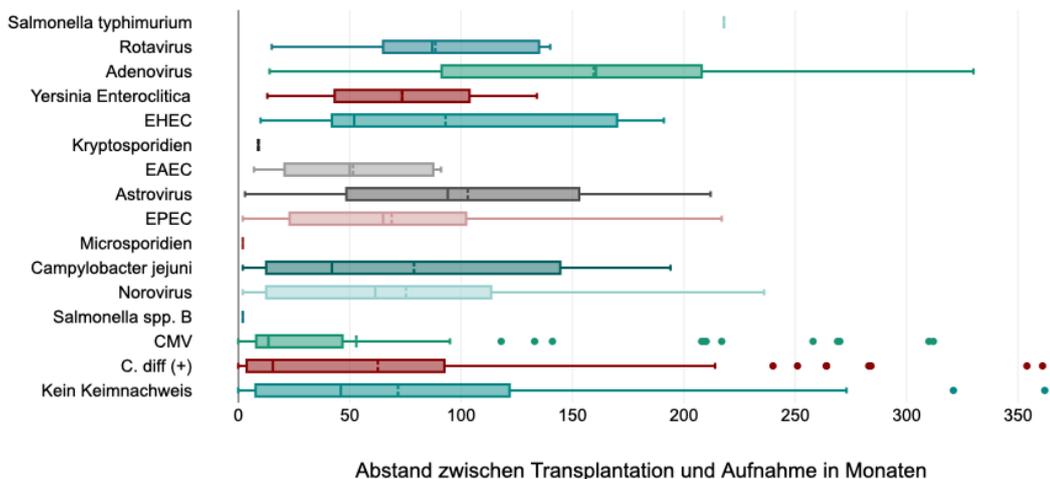


Abb. 8: **Abstand nach Transplantation bis zur stationären Aufnahme** Boxplot zur Darstellung des Abstandes nach Transplantation der Niere und stationären Aufnahme aufgrund der infektiösen Diarrhö in Monaten

	Abstand zwischen Transplantation und Aufnahme	
	Median	Anzahl gültige Werte
Microsporidien	2	1
Kryptosporidien	9	1
CMV	13,5	74
Norovirus	70	29
Yersinia Enterocolitica	73,5	2
EPEC	85,5	52
Rotavirus	87	5
EAEC	91	10
EHEC	111	6
Kein Keimnachweis	112,5	236
Campylobacter jejuni	119	9
C. diff (+)	152	159
Astrovirus	153	4
Salmonella spp. B	182,5	2
Salmonella typhimurium	218	1
Adenovirus	330	11
ETEC	363	1
EIEC	363	1

Tabelle 13: **Abstand nach Transplantation bis zur stationären Aufnahme** Abstand nach Transplantation bis zur stationären Aufnahme in Monaten nach Keim im Median

Keim	Median aktueller Keim	Median andere Keime	Mood's Median-Statistik	p-Wert	Signifikant ($\alpha < 0.05$)
Kein Keimnachweis	46.0	29.5	2.677749147574785	0.1017594660270356	False
C. diff (+)	15.5	41.5	6.536034249768933	0.01057107456032776	True
CMV	13.5	41.5	9.628291136440309	0.001916027972540009	True
Salmonella spp. B	2.0	36.0	0.0	1.0	False
Norovirus	61.5	32.5	1.0547780854766151	0.3044092115309366	False
Campylobacter jejuni	42.0	36.0	0.0005988399927793764	0.980476749982616	False
Microsporidien	2.0	36.0	0.0	1.0	False
EPEC	65.0	31.5	4.918514713634665	0.02657035034945842	True
Astrovirus	94.0	36.0	0.00025427485011780696	0.987277473617332	False
EAEC	50.0	36.0	0.0	1.0	False
Kryptosporidien	9.0	36.0	0.0	1.0	False
EHEC	52.0	35.0	0.8469007163670741	0.3574305911792497	False
Yersinia Enterocolitica	73.5	36.0	0.0	1.0	False
Adenovirus	160.5	34.5	1.577389006342495	0.2091371872585904	False
Rotavirus	87.0	35.0	0.8469007163670741	0.3574305911792497	False
Salmonella typhimurium	218.0	36.0	8.43685901157147e-05	0.992671343761153	False

Tabelle 14: **Auftreten des Keims nach Transplantation** Untersucht wurde ob der untersuchte Keim im Median früher bzw. später als der Median aller anderen Keime auftrat

4.9.3 Einfluss der Jahreszeit auf das Keimspektrum

In dieser Analyse wurde untersucht, ob sich die Häufigkeit der nachgewiesenen Erreger über die Monate hinweg signifikant unterscheidet. Ziel war es, mögliche saisonale Häufungen bestimmter Keime zu identifizieren.

Die Ergebnisse zeigten jedoch für keinen der analysierten Erreger eine statistisch signifikante Differenz in der monatlichen Verteilung (alle p-Werte > 0,05). Somit ergab sich kein Hinweis auf eine Saisonalität der Erreger in der untersuchten Kohorte.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass bei nierentransplantierten Patienten kein ausgeprägtes saisonales Muster im Auftreten der häufigsten Durchfallerreger besteht und das Infektionsrisiko über das Jahr hinweg weitgehend konstant ist

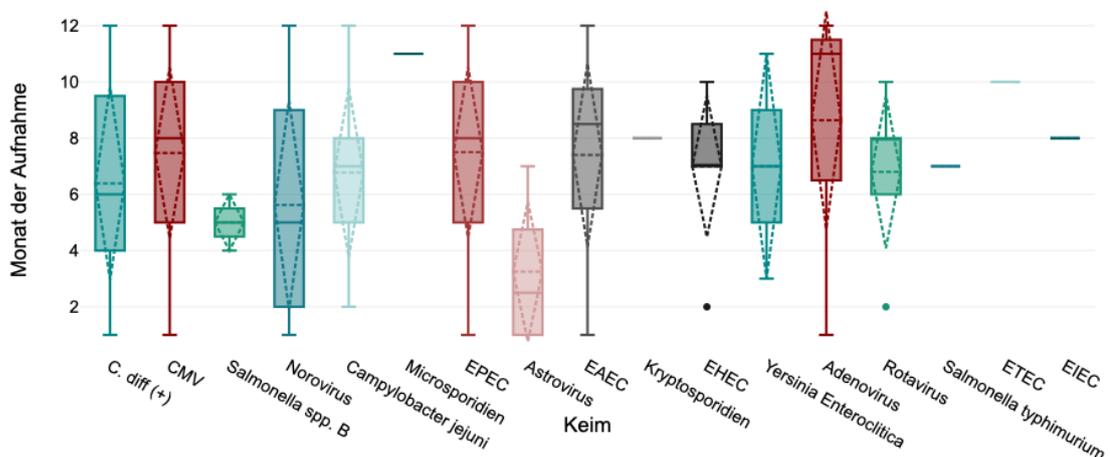


Abbildung 9: **Saisonalität der Keime** Verschiedene nachgewiesene Keime gegen den Monat der Aufnahme in dem der Keim diagnostiziert wurde im Box-Plot

Keim	H-Statistik	p-Wert	Signifikante Unterschiede
CMV	11.000000000000004	0.4432632784264649	Nein
Salmonella spp. B	11.000000000000012	0.4432632784264639	Nein
Norovirus	10.999999999999998	0.4432632784264655	Nein
Campylobacter jejuni	11.000000000000009	0.4432632784264644	Nein
Microsporidien	11.000000000000009	0.4432632784264644	Nein
EPEC	11.000000000000002	0.4432632784264651	Nein
Astrovirus	11.000000000000002	0.4432632784264651	Nein
EAEC	11.000000000000004	0.4432632784264649	Nein
Kryptosporidien	11.000000000000009	0.4432632784264644	Nein
EHEC	11.000000000000007	0.44326327842646474	Nein
Yersinia Enterocolitica	11.000000000000012	0.4432632784264639	Nein
Adenovirus	11.000000000000004	0.4432632784264649	Nein
Rotavirus	11.000000000000007	0.44326327842646474	Nein
Salmonella typhimurium	11.000000000000009	0.4432632784264644	Nein
ETEC	11.000000000000009	0.4432632784264644	Nein
EIEC	11.000000000000009	0.4432632784264644	Nein
Total	11.000000000000004	0.4432632784264649	Nein

Tabelle 15: **Saisonalität der Keime** Untersuchung der verschiedenen Keime auf eine Saisonalität mittels Kruskal-Wallis Test

4.9.4 Verknüpfung Erreger und Rezidivhäufigkeit

Weiteres Ziel war es zu untersuchen, ob bestimmte Keime signifikant häufiger zu Rezidiven führen als andere. Dazu wurden die Häufigkeiten von Rezidiven und Fällen ohne Rezidive für jeden Keim statistisch ausgewertet.

Für jeden Keim wurde geprüft, ob die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs signifikant höher ist als bei der aggregierten Gruppe aller anderen Keime. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Die Analyse zeigte, dass CMV signifikant häufiger zu Rezidiven führte als die Gruppe aller anderen Keime, deren kombinierte Rezidivrate 20,24 % betrug ($p = 0,044$). Ebenso war die Rezidivrate von Clostridioides difficile mit 28,30 % signifikant höher als die der übrigen Keime (19,24 %; $p = 0,010$).

Im Gegensatz dazu wiesen Keime wie Norovirus (Rezidivrate: 17,24 %) und EAEC (Rezidivrate: 10,00 %) keine signifikanten Unterschiede auf (p -Wert $> 0,05$). Dies deutet darauf hin, dass diese Keime weniger häufig mit Rezidiven assoziiert sind.

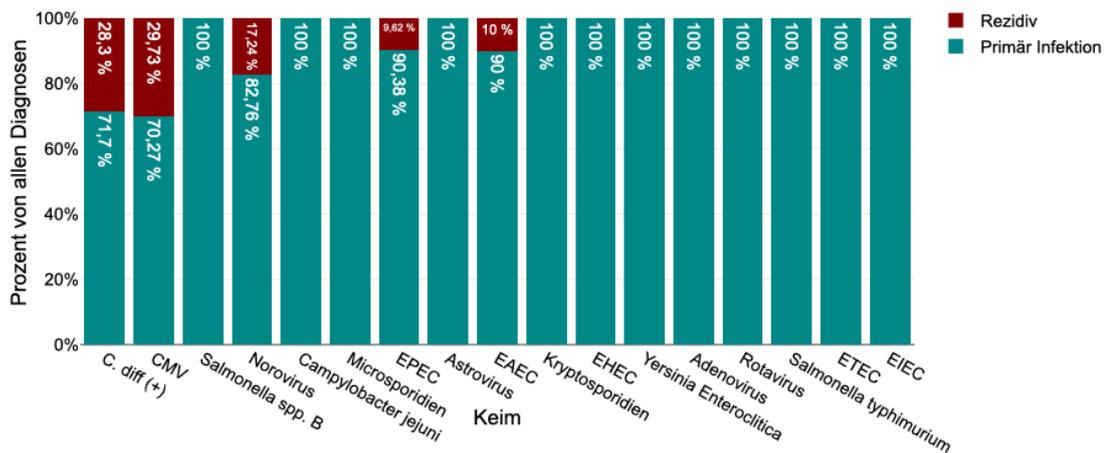


Abb. 10: **Rezidiv-Häufigkeit** Anteil von Rezidiven an den Gesamt Diagnosen in Prozent

Keim	Rezidiv (%)	Kombinierte Rezidiv -Rate(%)	p-Wert	Signifikant
CMV	29.297297297297	20.241691842900302	0.0440423172000	Ja
C. diff (+)	28.301886792452	19.23743500866551	0.0101541499043	Ja
Total	21.195652173913	21.195652173913043	0.5359200572107	Nein
Norovirus	17.241379310344 3	21.35785007072136	0.7717410880099	Nein
EAEC	10.0	21.349862258953166	0.9091574401320	Nein
EPEC	9.6153846153846	22.076023391812864	0.9934171786338	Nein
Campylobacter jejuni	0.0	21.458046767537827	1.0	Nein
Microsporidien	0.0	21.224489795918366	1.0	Nein
Astrovirus	0.0	21.311475409836063	1.0	Nein
Salmonella spp. B	0.0	21.25340599455041	1.0	Nein
EHEC	0.0	21.36986301369863	1.0	Nein
Yersinia Enterocolitica	0.0	21.25340599455041	1.0	Nein
Adenovirus	0.0	21.517241379310345	1.0	Nein
Rotavirus	0.0	21.3406292749658	1.0	Nein
Salmonella typhimurium	0.0	21.224489795918366	1.0	Nein
ETEC	0.0	21.224489795918366	1.0	Nein
EIEC	0.0	21.224489795918366	1.0	Nein
Kryptosporidien	0.0	21.224489795918366	1.0	Nein

Tabelle 16: **Rezidiv-Häufigkeit** Untersuchung in wie weit eine signifikante Häufung von Rezidiven bei einem Keim im Vergleich zur kombinierten Rezidivrate aller Keime besteht

4.9.5 Verknüpfung der Erreger mit dem Transplantationsstatus

In dieser Analyse wurde untersucht, ob bestimmte infektiöse Erreger signifikant häufiger bei nierentransplantierten Patienten auftreten als bei nicht transplantierten Patienten. Dazu wurde für jeden nachgewiesenen Erreger statistisch überprüft, ob sich dessen Nachweisrate zwischen den beiden Patientengruppen signifikant unterscheidet. Als statistische Signifikanz wurde ein p-Wert von $< 0,05$ definiert.

Die Ergebnisse zeigten, dass bestimmte Erreger bei nierentransplantierten Patienten signifikant häufiger nachgewiesen wurden. So wurden Cytomegalieviren (CMV) ausschließlich bei transplantierten Patienten nachgewiesen ($p < 0,0001$). Auch für Noroviren ($p < 0,0001$), *Campylobacter jejuni* ($p = 0,028$), enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC, $p = 0,040$), Rotaviren ($p = 0,0039$), enteropathogene *E. coli* (EPEC, $p < 0,0001$) sowie *Clostridioides difficile* ($p < 0,0001$) wurde ein signifikant gehäuftes Auftreten bei nierentransplantierten Patienten dokumentiert.

Für weitere Erreger wie *Salmonella* spp. B, Microsporidien, Astrovirus, enteroaggregative *E. coli* (EAEC), Kryptosporidien und *Yersinia enterocolitica* ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit zwischen transplantierten und nicht transplantierten Patienten.

Zusammenfassend zeigt diese Analyse ein klar differenziertes Erregerspektrum bei nierentransplantierten Patienten und unterstreicht die Bedeutung einer gezielten mikrobiologischen Diagnostik und Überwachung bei dieser vulnerablen Patientengruppe.

Keim	NTX Fälle	Keine NTX Fälle	p-Wert	Signifikant häufiger bei NTX
Kein Keimnachweis	160	76	5.7329817623712835e-15	Ja
C. diff (+)	96	63	0.00015894766927922272	Ja
CMV	74	0	4.280406726906858e-44	Ja
Salmonella spp. B	1	1	0.8333333333333333	Nein
Norovirus	28	1	2.8003875909798874e-14	Ja
Campylobacter jejuni	7	2	0.0283422459893048	Ja
Microsporidien	1	0	0.5	Nein
EPEC	40	12	2.937683450643359e-08	Ja
Astrovirus	3	1	0.2428571428571428	Nein
EAEC	6	4	0.3281408993483006	Nein
Kryptosporidien	1	0	0.5	Nein
EHEC	5	1	0.04004329004329004	Ja
Yersinia Enterocolitica	2	0	0.1666666666666666	Nein
Adenovirus	6	5	0.5	Nein
Rotavirus	5	0	0.003968253968253969	Ja
Salmonella typhimurium	1	0	0.5	Nein
ETEC	0	1	1.0	Nein
EIEC	0	1	1.0	Nein
Total	436	168	2.1790168017867765e-55	Ja

Tabelle 17: **Transplantationsstatus und Keimnachweis** Untersuchung der signifikanten Häufung von Keimnachweisen bei transplantierten Patienten

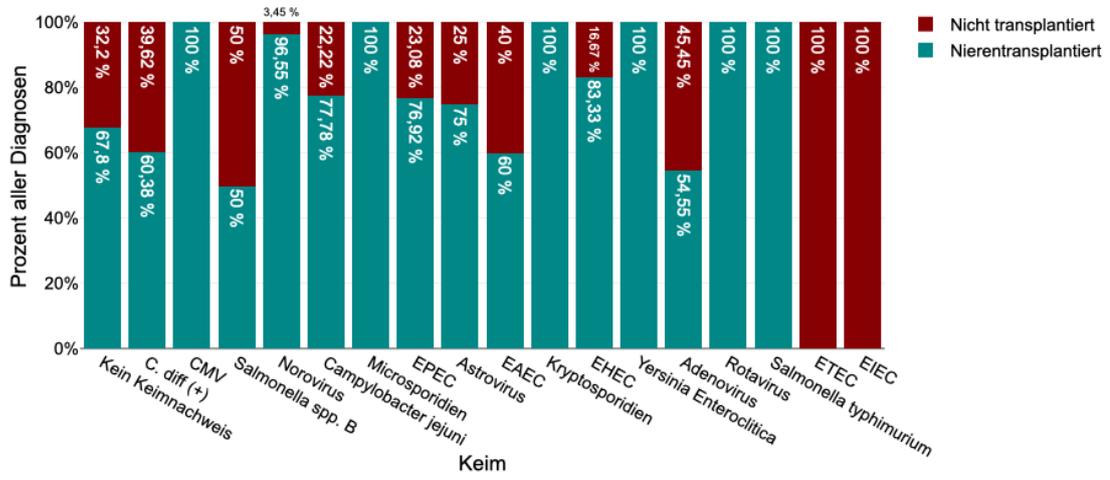


Abb.11 **Transplantationsstatus** Anteil der transplantierten Patienten an allen Diagnosen pro Keim

5.0 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In der vorliegenden Kohorte von 604 hospitalisierten Patienten mit infektiöser Diarrhö, darunter 436 Nierentransplantatempfänger (72,2 %), wurden die häufigsten Erreger im Transplantationskollektiv ermittelt: Clostridioides difficile war mit 26,3 % aller Fälle der am häufigsten nachgewiesene Diarrhö-Erreger, gefolgt von Cytomegaloviren (CMV, 12,3 %), enteropathogenen Escherichia coli (EPEC, 8,6 %) und Noroviren (4,8 %). Diese vier Pathogene dominierten das Erregerspektrum bei den immunsupprimierten Patienten.

Ein wesentlicher Befund war der signifikante Einfluss der Immunsuppression auf das Infektionsrisiko. Patienten unter Standard-Immunsuppression wiesen bestimmte Infektionen signifikant häufiger auf – insbesondere traten Infektionen mit C. difficile unter Immunsuppression vermehrt auf, und CMV-assoziierte Diarrhö wurde ausschließlich bei den immunsupprimierten Transplantatempfängern beobachtet. Dies unterstreicht, dass die Immunsuppression opportunistische Infektionen begünstigt und das Erregerspektrum verschiebt.

Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem postoperativen Zeitraum und dem Auftreten spezifischer Infektionen. Die verschiedenen Erreger traten zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Transplantation auf. So wurde beispielsweise eine CMV-assoziierte Diarrhö typischerweise früh im Verlauf beobachtet, mit einem Median von etwa 13 Monaten nach Nierentransplantation. Dies entspricht dem Zeitraum nach Abschluss des ersten postoperativen Jahres, nach Beendigung der spezifischen Prophylaxe, ggf. auch als Folge des abnehmenden engmaschigen Monitorings der Patienten. Andere Pathogene zeigten keine derart frühe Häufung.

Die Analyse wiederholter Diarrhö-Episoden ergab, dass Rezidive vor allem mit bestimmten Erregern vergesellschaftet waren. Eine CMV-assoziierte Diarrhö führte signifikant häufiger zu einem Rezidiv im Vergleich zu anderen Erregern ($p = 0,044$). Ebenso war die Rezidivrate bei Clostridioides difficile-Infektionen signifikant erhöht.

Die meisten übrigen Erreger zeigten dagegen keine signifikant erhöhte Neigung zu Rezidiven ($p > 0,05$). Diese Befunde unterstreichen, dass insbesondere CMV und *C. difficile* bei Transplantierten zu wiederkehrenden Infektionsepisoden neigen.

Bezüglich einer möglichen Saisonalität der Infektionen ergab die Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten von Diarrhö-Erregern zwischen den Jahreszeiten. Für alle analysierten Erreger blieb die monatliche Verteilung gleichmäßig ($p > 0,05$). Dies deutet darauf hin, dass externe saisonale Faktoren, wie die jahreszeitliche Viruszirkulation, in dieser Kohorte eine untergeordnete Rolle spielen. Die vulnerable, immunsupprimierte Patientengruppe ist somit über das gesamte Jahr hinweg einem relativ konstanten Infektionsrisiko ausgesetzt.

Abschließend zeigte die Studie, dass sich das Erregerspektrum nierentransplantierte Patienten signifikant von dem nicht transplantierte Patienten unterscheidet. Die immunsupprimierten Transplantatempfänger wiesen eine veränderte Verteilung der Erreger auf. Opportunistische Erreger wie CMV traten ausschließlich in dieser Gruppe auf, und auch *C. difficile*-Infektionen waren hier deutlich häufiger. Klassische Durchfallerreger der Allgemeinbevölkerung – wie z. B. Rotaviren – wurden hingegen deutlich seltener nachgewiesen. Dieser Unterschied im Erregerspektrum unterstreicht den Einfluss der Immunsuppression und der besonderen Risikofaktoren bei Transplantierten im Vergleich zu immunkompetenten Patienten.

5.2 Vergleich mit bestehender Literatur

Infektiöse Diarrhö ist eine häufige Komplikation bei nierentransplantierten Patienten. Schätzungsweise 20–50 % aller Organtransplantierten erleiden mindestens eine Episode von Durchfall (51). Etwa die Hälfte dieser Durchfälle ist durch infektiöse Erreger bedingt (52) – verbesserte diagnostische Methoden (z. B. Multiplex-PCR) haben gezeigt, dass viele zunächst als medikamentös oder „idiopathisch“ eingestufte Diarrhö-Fälle in Wahrheit auf Erreger (insbesondere Noroviren) zurückzuführen sind (52). Zu den häufigsten identifizierten Darmpathogenen bei immunsupprimierten Patienten zählen Noroviren und *Clostridioides difficile*. Noroviren werden inzwischen weltweit als bedeutende Ursache von Gastroenteritiden anerkannt und gelten bei Organtransplantierten als zweithäufigste infektiöse Diarrhö-Ursache (nach *C. difficile*), mit Anteilen von etwa 17–35 % der Fälle (52). *C. difficile* tritt – insbesondere bei hospitalisierten oder antibiotisch vorbehandelten Patienten – ebenfalls sehr häufig auf und wird in vielen Serien als häufigster einzelner Durchfallerreger berichtet (52). Die Bedeutung von Noroviren ist in den letzten Jahren deutlich geworden; für Transplantierte wird die jährliche Inzidenz Norovirus-bedingter Durchfälle auf circa 4–7 % geschätzt, mit einzelnen Berichten von bis zu ~13,5 % (53).

Regionale Unterschiede im Erregerspektrum sind ausgeprägt. In Europa und Nordamerika dominieren neben Noroviren eher auch *C. difficile* und andere klassische Darmkeime, während in Teilen Asiens, Afrikas und Südamerikas auch Parasiten und invasive Bakterien eine größere Rolle spielen (54). So berichtete eine indische Studie, dass bei Transplantierten Noroviren der häufigste Einzelkeim waren (20 % der Fälle), gefolgt von *Giardia lamblia* (17 %) und enteropathogenen *E. coli* (16 %) (55). Bemerkenswert war die hohe Rate an Mischinfektionen: 68 % der positiven Proben enthielten mehr als einen Pathogen (55). In der Nicht-Transplantierten-Kontrollgruppe derselben Studie fanden sich hingegen häufiger enteropathogene Bakterien wie *Shigella/E. coli* (ETEC) und *Vibrio cholerae* (55).

Auch opportunistische Darmparasiten wie *Cryptosporidium* werden in Entwicklungsregionen deutlich häufiger diagnostiziert – Berichte nennen Prävalenzen

von teils >10–20 % bei immunsupprimierten Patienten in Teilen Asiens und Afrikas, während solche Parasiten in europäischen Transplantationskohorten nur selten (meist <5 %) nachgewiesen werden (54). Solche Unterschiede müssen beim Vergleich unserer Studienergebnisse mit der Literatur berücksichtigt werden. Insgesamt stimmen die Befunde unserer Kohorte jedoch mit den publizierten Daten überein: Die am häufigsten identifizierten Durchfallerreger (vor allem Noroviren und *C. difficile*) entsprechen den international berichteten Häufigkeiten. Kleinere Abweichungen in der Rangfolge einzelner Erreger könnten durch regionale Epidemiologien und Unterschiede in der diagnostischen Testpalette (z. B. Umfang der Erreger-PCR) erklärbar sein. Erwähnenswert ist, dass durch verbesserte Diagnostik zuletzt auch neue Viren als Durchfallursache bei Transplantierten erkannt wurden – etwa Sapoviren, die zur selben Familie wie Noroviren gehören. Nach Einführung eines Sapovirus-Nachweises stieg in einer Münchener Transplantationskohorte die Detektionsrate solcher Infektionen; retrospektiv wurde vermutet, dass zuvor einige ungeklärte Gastroenteritiden auf Sapoviren zurückzuführen waren (56).

5.3 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Studie haben wichtige Implikationen für die Patientenversorgung. Durchfälle bei transplantierten Patienten können zu erheblichem Flüssigkeits- und Elektrolytverlust führen, was insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion rasch eine Verschlechterung der Transplantatfunktion (prärenales Nierenversagen) nach sich ziehen kann. Zudem beeinträchtigen Diarrhöen die Resorption oraler Medikamente: Infolge schwerer Durchfälle werden häufiger toxische Immunsuppressiva-Spiegel und Arzneimittelnebenwirkungen beobachtet (51). Allgemein ist belegt, dass transplantierte Patienten mit Diarrhö höhere Raten an Dehydratation, Hospitalisierung und sogar eine erhöhte Mortalität aufweisen (51). Darüber hinaus beeinflussen gastrointestinale Infektionen auch langfristig das Transplantatüberleben. Sowohl Norovirus- als auch *C. difficile*-Infektionen nach Nierentransplantation sind mit einem erhöhten Risiko für Transplantatfunktionsverlust assoziiert (57). In einer retrospektiven Untersuchung war die Graftüberlebenszeit nach Norovirus-Enteritis bzw. *C. difficile*-Kolitis signifikant kürzer als bei infektionsfreien Kontrollpatienten (57). Norovirus-Infektionen verlaufen bei Immunsupprimierten

zudem oft protrahiert über Wochen bis Monate und können einen Zustand chronischer Diarrhö mit Malnutrition und Gewichtsverlust verursachen (52). Entsprechend wurden in Studien bei Patienten mit chronischer Norovirus-Diarrhö vermehrt Abstoßungsepisoden beobachtet (53). Dabei spielen sowohl direkte Effekte der Infektion als auch therapeutische Anpassungen der Immunsuppression eine Rolle. Diese Befunde unterstreichen die klinische Relevanz: Jede länger anhaltende Diarrhö nach Transplantation kann das Transplantat gefährden und erfordert daher eine sorgfältige Betreuung.

Für Diagnostik und Therapie ergeben sich klare Konsequenzen. Da die Differenzialdiagnosen einer Diarrhö im Transplantationskontext vielfältig sind (infektiöse Genese durch verschiedene Bakterien, Viren oder Parasiten; medikamentöse Nebenwirkung – insbesondere durch Mycophenolat; akute Abstossungsreaktion; etc.), ist ein systematisches diagnostisches Vorgehen essenziell – wie es auch in aktuellen Leitlinien empfohlen wird (58). Insbesondere sollte frühzeitig eine breite mikrobiologische Stuhldiagnostik erfolgen. Unsere Ergebnisse und die Literatur zeigen, dass gleichzeitige Infektionen mit mehreren Erregern keine Seltenheit sind; man sollte also bei Nachweis eines Keims ggf. weitere Pathogene mituntersuchen.

Panel-PCR-Tests haben hierbei eine deutlich höhere Ausbeute als konventionelle Methoden: In einer Studie steigerten molekulare Multiplex-Assays die Erregernachweisrate von ~23 % (mit herkömmlicher Stuhlkultur) auf ~72 % (59). Eine solche Sensitivitätssteigerung verbessert direkt die Therapie, da nur bei Identifikation des Erregers eine gezielte Behandlung erfolgen kann. Beispielsweise kann eine *C. difficile*-Infektion nur durch Toxin- oder PCR-Nachweis erkannt und dann spezifisch mit Vancomycin/Fidaxomicin behandelt werden. Virale Durchfallerkrankungen wie eine Noro- oder Sapovirus-Infektion müssen mangels kausaler Therapien primär symptomatisch behandelt werden (Rehydratation, Elektrolytsubstitution, ggf. Motilitätshemmer) (56).

Eine besondere klinische Herausforderung stellen Noroviren dar. Aufgrund fehlender spezifischer Antiviralia wird hier oft das Immunsuppressionsschema angepasst – beispielsweise führt das Absetzen oder Reduzieren von MMF in vielen Fällen zu einer Besserung der chronischen Diarrhö (53). Allerdings besteht dabei stets das Risiko einer Transplantatabstoßung, sodass solche Schritte individuell abzuwägen sind.

Experimentelle Therapieversuche bei schwerer Norovirus-Enteritis umfassen den Einsatz von Nitazoxanid (einem Breitspektrum-Antiparasitikum) oder von intravenösem Immunglobulin (60). Beide Ansätze beruhen bislang auf Fallserien; die Wirksamkeit ist nicht durch randomisierte Studien gesichert (60). Eine kürzlich abgeschlossene Phase-II-Studie zu Nitazoxanid bei chronischer Norovirus-Infektion wird noch ausgewertet (60). Auch für andere Erreger gibt es spezielle Therapien: Bei Kryptosporidien z.B. kann ein zweiwöchiges Paromomycin-Regime die Erregereradikation erreichen (54). Generell gilt, dass bei Transplantierten mit schwerer Diarrhö frühzeitig ein infektiologisches Konsil erfolgen sollte, um die optimale diagnostische und therapeutische Strategie festzulegen. Schließlich sei darauf hingewiesen, dass Durchfälle die Pharmakokinetik von Immunsuppressiva beeinflussen können. Insbesondere Tacrolimus zeigt bei schwerer Diarrhö häufig stark schwankende Blutspiegel (56), was ein engmaschiges Drug Monitoring und ggf. Dosisanpassungen erfordert, um sowohl Unterdosierungen (Abstoßungsgefahr) als auch Überdosierungen (Nephrotoxizität) zu vermeiden.

5.4 Limitationen der Studie

Trotz der klinischen Relevanz dieser Studie müssen einige Limitationen berücksichtigt werden, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen können. Wie bei jeder retrospektiven Analyse bestehen methodische Einschränkungen, die sich auf die Generalisierbarkeit und Validität der Daten auswirken.

Ein wesentlicher Aspekt ist das retrospektive Studiendesign. Die Daten wurden aus bereits bestehenden Patientendokumentationen extrahiert. Daraus ergibt sich das Risiko von Erfassungsfehlern, insbesondere hinsichtlich der klinischen Relevanz einzelner Erregernachweise. In retrospektiven Studien erfolgt zudem keine systematische Testung aller Patienten auf sämtliche potenziellen Erreger. Dadurch kann es zu einer Über- oder Unterschätzung der Prävalenz einzelner Erreger kommen.

Ein weiterer limitierender Faktor war die fehlende standardisierte mikrobiologische Diagnostik. Nicht bei allen Patienten wurde ein vollständiges Erregerscreening durchgeführt, sodass einzelne Pathogene möglicherweise unentdeckt blieben. Dies betrifft insbesondere seltene oder in Mitteleuropa weniger häufig untersuchte Erreger wie bestimmte Parasiten.

Auch die Immunsuppression konnte nicht in allen Fällen vollständig dokumentiert werden. Zwar wurden das Schema der Immunsuppression sowie der Status zum Zeitpunkt der Infektion erfasst, jedoch konnten Informationen zu Dosisanpassungen, Therapieeskalationen oder Reduktionen im Verlauf häufig nicht nachvollzogen werden. Insbesondere temporäre Änderungen der Immunsuppression im Rahmen eines Infektionsereignisses – etwa eine Reduktion oder ein Absetzen von Mycophenolat-Mofetil – konnten retrospektiv nicht systematisch abgebildet werden, obwohl sie potenziell einen Einfluss auf das Infektionsrisiko und den Krankheitsverlauf haben.

Darüber hinaus wurde keine separate Kontrollkohorte aus gesunden oder ambulant behandelten Patienten erhoben. Zwar wurde der Transplantationsstatus im Rahmen der Analyse berücksichtigt, doch ein systematischer Vergleich mit einer prospektiv

erhobenen Kontrollgruppe nicht transplantierte Patienten wäre notwendig, um den isolierten Einfluss der Immunsuppression bzw. der Transplantation noch präziser einordnen zu können.

Zusammenfassend weist diese Studie typische Limitationen retrospektiver Analysen auf. Dennoch liefert sie wichtige Erkenntnisse, die als Grundlage für weiterführende prospektive Studien dienen können – insbesondere im Hinblick auf eine standardisierte mikrobiologische Diagnostik, den systematischen Vergleich mit gesunden Kontrollgruppen sowie die differenzierte Erfassung der Immunsuppression bei Transplantatempfängern

5.5 Zukunftsperspektiven & Forschungsempfehlungen

Aus den genannten Erkenntnissen ergeben sich mehrere Anknüpfungspunkte für künftige Untersuchungen, um die Versorgung nierentransplantierte Patienten mit infektiöser Diarrhö weiter zu verbessern. Ein vordringliches Ziel wäre die Entwicklung spezifischer Therapieoptionen für virale Gastroenteritiden. Insbesondere für Norovirus-Infektionen, die in unserem Kollektiv eine große Rolle spielten, fehlen derzeit noch wirksame antivirale Behandlungen (52). Parallel dazu wäre die Erforschung präventiver Maßnahmen sinnvoll – etwa durch strengere Hygienestrategien in Transplantationszentren (zur Verhinderung von Norovirus- oder *C. difficile*-Ausbrüchen) oder durch den gezielten Einsatz von Probiotika und Microbiome-Modulation bei Hochrisikopatienten (z. B. zur Verhinderung rezidivierender *C. difficile*-Infektionen).

Ein weiterer wichtiger Aspekt betrifft das Management der Immunsuppression während einer Infektion. Zukünftige Studien sollten evaluieren, ob eine temporäre Reduktion der Immunsuppression zwecks Elimination des Erregers immunologisch vertretbar ist, ohne das Transplantat zu gefährden (52). Beispielsweise könnte in randomisierten Designs

getestet werden, ob ein standardisiertes MMF-Pausierungsprotokoll bei Norovirus-Enteritiden den klinischen Verlauf verkürzt und gleichzeitig transplantatverträglich ist. Die Entwicklung evidenzbasierter Leitlinien für solche Interventionen – also wann, wie und wie lange Immunsuppressiva zu modifizieren sind – hätte erhebliche praktische Relevanz.

Darüber hinaus sollte die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten weiter vorangetrieben werden. Zwar haben sich molekulare Multiplex-PCR-Verfahren inzwischen weitgehend etabliert, doch könnten künftig neue Technologien – wie etwa metagenomische Sequenzierungen – helfen, bislang unbekannte oder ungewöhnliche Erreger als Ursache von Durchfallerkrankungen zu identifizieren. Dies gilt insbesondere für Fälle, in denen trotz umfassender Standarddiagnostik kein Erregernachweis erbracht werden kann.

Nicht zuletzt ist die internationale Zusammenarbeit von hoher Bedeutung, um größere Fallzahlen zu analysieren und interzentrale Erkenntnisse zu generieren. Multizentrische Registerstudien könnten beispielsweise klären, ob bestimmte pharmakologische Immunsuppressionsprofile mit einem erhöhten Risiko für infektiöse Diarrhö assoziiert sind.

Insgesamt machen unsere Ergebnisse deutlich, dass die infektiöse Diarrhö bei Transplantierten häufig vorkommt und einen relevanten Risikofaktor für Patient und Transplantat darstellt. Verbesserte Prävention, Diagnostik und Therapie in diesem Bereich besitzen großes Potenzial, die Transplantat- und Patientenoutcomes langfristig zu steigern. Weitere Forschung ist ausdrücklich zu empfehlen.

5.6 Fazit

Die vorliegende Untersuchung identifizierte das Erregerspektrum, das zeitliche Auftreten sowie klinisch relevante Zusammenhänge infektiöser Diarrhöen bei nierentransplantierten Patienten. Damit konnte die zentrale Fragestellung adressiert werden, welche Erreger in dieser besonders vulnerablen Gruppe gehäuft auftreten und in welcher Beziehung sie zu Transplantationszeitpunkt und Immunsuppression stehen.

Insbesondere Cytomegalieviren (CMV) und *Clostridioides difficile* wurden signifikant häufiger in der frühen postoperativen Phase nachgewiesen, während Noroviren und enteropathogene *Escherichia coli*-Stämme häufiger in späteren Krankheitsverläufen auftraten. Die Analyse zeigte zudem einen klaren Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Immunsuppression und dem Infektionsrisiko: Unter Triple-Immunsuppression war die Wahrscheinlichkeit für *C. difficile*-Infektionen deutlich erhöht. Bemerkenswert ist auch das Ausbleiben einer saisonalen Häufung: Im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung zeigte sich in dieser Kohorte kein signifikanter Unterschied in der monatlichen Verteilung der Erreger.

Diese Erkenntnisse liefern ein klareres Bild der Infektionsmuster nierentransplantierte Patienten und helfen, das komplexe Zusammenspiel von Immunsuppression, Transplantationszeitpunkt und Erregerhäufigkeit besser zu verstehen.

Die Arbeit bestätigt bekannte Zusammenhänge – etwa das erhöhte CMV-Risiko in der frühen postoperativen Phase – und bringt neue Aspekte wie das Fehlen saisonaler Muster hervor. Zudem schließt sie eine wichtige Forschungslücke zur mikrobiologischen Datenlage transplantierte Patienten im mitteleuropäischen Raum.

Aus klinischer Sicht ergeben sich konkrete Handlungsoptionen: Erstens sollte in den ersten Monaten nach Transplantation ein gezieltes Screening auf CMV und *C. difficile* erfolgen. Zweitens ist bei Durchfällen unter Immunsuppression frühzeitig an eine *C. difficile*-Infektion zu denken, und eine entsprechende Stuhl Diagnostik einzuleiten. Drittens erscheint bei Hochrisikopatienten eine individuelle Anpassung der

Immunsuppression unter infektiologischen Gesichtspunkten sinnvoll. Und viertens verdeutlicht die hohe Rezidivrate insbesondere bei *C. difficile* den Bedarf an innovativen Therapieansätzen wie fäkaler Mikrobiota-Transplantation oder gezielter Sekundärprophylaxe.

Trotz der Relevanz der Ergebnisse weist diese Studie typische Limitationen retrospektiver Analysen auf: Die Daten basieren auf klinischer Routedokumentation und unterlagen keiner standardisierten Erregersuche. Veränderungen der Immunsuppression im Krankheitsverlauf konnten nicht systematisch erfasst werden. Zudem handelt es sich um ein Einzelzentrum, was die Generalisierbarkeit einschränkt. Eine prospektive, multizentrische Folgestudie mit standardisierter mikrobiologischer Diagnostik und umfassender Erhebung nicht-infektiöser Diarrhö-Ursachen wäre notwendig, um die hier gefundenen Zusammenhänge zu validieren und weiterführende Risikofaktoren zu identifizieren.

Abschließend lässt sich festhalten, dass infektiöse Diarrhöen eine relevante, vielschichtige Komplikation nach Nierentransplantation darstellen, deren Auftreten eng mit dem Immunstatus und dem zeitlichen Abstand zur Transplantation verknüpft ist. Die vorliegenden Erkenntnisse sollten in zukünftige Leitlinien und klinische Überwachungsstrategien einfließen, um die Versorgung transplantierte Patienten gezielter, effizienter und sicherer zu gestalten. Diese Dissertation schafft somit eine belastbare Grundlage für zukünftige Forschung und evidenzbasierte Maßnahmen zur Prävention und Therapie infektiöser Diarrhö bei nierentransplantierten Patienten.

6. Quellen

1. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Jahresbericht 2023, S. 86.
Verfügbar unter: <https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202023.pdf>.
2. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Jahresbericht 2023, S. 87.
Verfügbar unter: <https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202023.pdf>.
3. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Jahresbericht 2023, S. 34.
Verfügbar unter: <https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202023.pdf>.
4. Thieme Connect, Akute infektiöse Diarrhoe nach Organtransplantation, S. 17.
Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0032-1324911.pdf>.
5. KDIGO, Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern, Kidney International Supplements, Bd. 5, 2010, S. 94–107.
6. Novartis Pharma, Fachinformation Simulect 20 mg. Verfügbar unter: https://www.novartis.com/at-de/sites/novartis_at/files/FI_Simulect_20mg.pdf.
7. National Center for Biotechnology Information (NCBI), Diarrhea in Organ Transplant Recipients, in: NCBI Bookshelf. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558995/>.
8. Fishman, J. A., Infectious complications of transplantation, in: Clinical Microbiology Reviews, Bd. 23, Nr. 4, 2010, S. 585–607. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2923430/>.

9. Kotton, C. N. et al., Infectious disease transmission in solid organ transplantation, in: *American Journal of Transplantation*, Bd. 9, Nr. S4, 2009, S. S144–S155. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19497072/>.
10. Manuel, O. et al., Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence of infections and resistance patterns in solid organ transplantation, in: *Transplantation*, Bd. 99, Nr. 1, 2020, S. 153–160. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7124053/>.
11. Mandell, G. L. et al., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, NCBI Bookshelf. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26884/>.
12. Razonable, R. R. et al., Cytomegalovirus in transplantation—challenging the status quo!, in: *Clinical Transplantation*, Bd. 34, Nr. 1, 2020, e13786. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7498793/>.
13. Van Delden, C. et al., Burden of viral infections in solid organ recipients, in: *Clinical Microbiology and Infection*, Bd. 26, Nr. 4, 2020, S. 511–518. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7080147/>.
14. Camargo, J. F. et al., Immunosuppression and risk of infectious complications after solid organ transplantation, in: *Clinical Infectious Diseases*, Bd. 70, Nr. 4, 2020, S. 704–712. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152484/>.
15. Kotton, C. N. et al., Infectious diseases after transplantation: clinical principles, in: *Clinical Transplantation*, Bd. 32, Nr. 9, 2018, e13302. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30224973/>.

16. Pappas, G. et al., Challenges in post-transplant infections, in: *Journal of Clinical Microbiology*, Bd. 57, Nr. 5, 2019, e01345-18. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32506639/>.
17. Lee, C. Y. et al., Epidemiology of gastrointestinal infections in organ transplant recipients, in: *Transplantation Reviews*, Bd. 37, Nr. 3, 2023, S. 155–162. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37675667/>.
18. Nguyen, T. T. et al., New insights into post-transplant infectious complications, in: *International Journal of Antimicrobial Agents*, Bd. 60, Nr. 4, 2022, S. 459–467. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613522028143#s0030>.
19. Sharma, R. et al., Diarrheal diseases in immunocompromised patients: emerging perspectives, in: *The Lancet Infectious Diseases*, Bd. 24, Nr. 1, 2024, S. 35–47. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37879636/>.
20. Nguyen, T. T. et al., New insights into post-transplant infectious complications, in: *International Journal of Antimicrobial Agents*, Bd. 60, Nr. 4, 2022, S. 459–467. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613522028143#s0030>
21. Lübbert, C. und Grimm, M., Akute infektiöse Diarrhoe, in: *DGIM Innere Medizin Info*, 12. Juli 2023.
22. Troeger, C., Blacker, B. F., Khalil, I. A., Rao, P. C., Cao, S., Zimsen, S. R., et al., Estimates of the Global, Regional, and National Morbidity, Mortality, and Aetiologies of Diarrhoea in 195 Countries: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, in: *The Lancet Infectious Diseases*, Bd. 18, Nr. 11, 2018, S. 1211–1228. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30362-1.

23. Wilking, H., Spitznagel, H., Werber, D., et al., Acute gastrointestinal illness in adults in Germany: a population-based telephone survey, in: *Epidemiology & Infection*, Bd. 141, 2013, S. 2365–2375.
24. Bouzid, M., Kintz, E., Hunter, P. R., Risk factors for *Cryptosporidium* infection in low and middle income countries: A systematic review and meta-analysis, in: *PLOS Neglected Tropical Diseases*, Bd. 12, Nr. 6, 2018, e0006551. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24905106/>.
25. Robert Koch-Institut (RKI), *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch 2022*, Berlin, 2023. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2022.pdf.
26. Robert Koch-Institut (RKI), *Noroviren-Ratgeber*, *Epidemiologisches Bulletin*. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Noroviren.html.
27. Robert Koch-Institut (RKI), *Campylobacter-Ratgeber*, *Epidemiologisches Bulletin*. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Campylobacter.html.
28. Robert Koch-Institut (RKI), *Rotaviren-Ratgeber*, *Epidemiologisches Bulletin*. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Rotaviren.html.
29. Robert Koch-Institut (RKI), *Salmonellose-Ratgeber*, *Epidemiologisches Bulletin*. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Salmonellose.html.

30. Robert Koch-Institut (RKI), Kryptosporidiose-Ratgeber, Epidemiologisches Bulletin. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Kryptosporidiose.html.
31. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen, 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0241_S2k_Gastrointestinale_Infektionen_2023-11_1.pdf.
32. Robert Koch-Institut (RKI), EHEC-Ratgeber, Epidemiologisches Bulletin. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_EHEC.html.
33. Robert Koch-Institut (RKI), Yersiniose-Ratgeber, Epidemiologisches Bulletin. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Yersiniose.html.
34. Cacciò, S. M., Lalle, M., Svard, S. G., Host Specificity in the *Giardia Duodenalis* Species Complex, in: *Infection, Genetics and Evolution*, Bd. 66, 2018, S. 289–301. DOI: 10.1016/j.meegid.2018.10.003.
35. Robert Koch-Institut (RKI), Clostridium difficile-Ratgeber, Epidemiologisches Bulletin. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html.
36. Robert Koch-Institut (RKI), Typhus- und Paratyphus-Ratgeber, Epidemiologisches Bulletin. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Typhus_Paratyphus.html.

37. Robert Koch-Institut (RKI), Shigellose-Ratgeber, Epidemiologisches Bulletin.
Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Shigellose.html.
38. Zoonosen.net, Erregersteckbrief Vibrio, September 2021. Verfügbar unter: https://zoonosen.net/sites/default/files/redaktion/dateien/Erregersteckbrief_Vibrio_September2021.pdf.
39. Khalil, I. A., Troeger, C., Rao, P. C., et al., Morbidity and mortality due to diarrheal diseases in children under five years in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis, in: The Lancet Global Health, Bd. 6, Nr. 1, 2018, S. e130–e140. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6059406/>.
40. Robert Koch-Institut (RKI), Epidemiologisches Bulletin 34/2000, 2000. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2000/Ausgabenlinks/34_00.pdf.
41. Robert Koch-Institut (RKI), Epidemiologisches Bulletin 22/2019, 2019. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/22_19.pdf.
42. Zhang, L. et al., Diarrhea in Solid Organ Transplantation: Etiologies, Risk Factors, and Clinical Consequences, in: Transplant Infectious Disease, Bd. 22, Nr. 3, 2020, e13216. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176166/>.
43. Robert Koch-Institut (RKI), Steckbriefe seltener und importierter Infektionskrankheiten, 2021. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3724/steckbriefe.pdf>.

44. Fishman, J. A., Infectious Complications of Transplantation, in: Clinical Microbiology Reviews, Bd. 37, Nr. 1, 2024, e00255-23. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10846809/>.
45. Kotton, C. N., Kumar, D., Caliendo, A. M., et al., Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation, in: American Journal of Transplantation, Bd. 6, Nr. 2, 2006, S. 286–297. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2006.01320.x>.
46. Blaser, M. J., The Role of the Microbiome in Human Health and Disease, in: The Journal of Clinical Investigation, Bd. 121, Nr. 10, 2013, S. 3796–3803. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3716061/>.
47. Robert Koch-Institut (RKI), Surveillance von Infektionserregern: Konzepte und Entwicklungen, 2022. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/11825>.
48. Kwon, J. H., Gastrointestinal Infections in Transplant Recipients, in: Gastroenterology Clinics of North America, Bd. 36, Nr. 4, 2007, S. 767–785. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17511817/>.
49. Humar, A., Limaye, A. P., Blumberg, E. A., Hauser, I. A., Vincenti, F., Jardine, A. G., et al., Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of IMPCT study, in: Transplantation, Bd. 90, Nr. 12, 2010, S. 1427–1431. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181ff1493.
50. Maldonado, J. R., Depression and Anxiety in Organ Transplantation, in: Psychosomatics, Bd. 54, Nr. 3, 2013, S. 227–240. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24098406/>.

51. Verma A, Hine AM, Joelson A, et al. Differences by transplant type in stool multiplex PCR testing for acute diarrhea in post-solid organ transplantation. *Front Gastroenterol*. 2022. DOI: 10.3389/fgstr.2022.1064187.
52. Gras J, Abdel-Nabey M, Dupont A, et al. Clinical characteristics, risk factors and outcome of severe Norovirus infection in kidney transplant patients: a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1): 351.
53. Nair SN, Bhaskaran A, Chandorkar A, et al. Noroviral diarrhea in solid organ transplant recipients: an analysis of interventions and outcomes. *Clin Transplant*. 2023; 37(3): e14855.
54. Torres-Sánchez MJ, de Teresa-Alguacil FJ, Osuna-Ortega A, et al. Diarrhea and malnutrition in a kidney transplant recipient: a case of infection by cryptosporidiosis. *Nefrología (Engl Ed)*. 2018; 38(3): 317–320.
55. Tiwari V, Anand Y, Gupta A, et al. Etiological spectrum of infective diarrhea in renal transplant patients by stool PCR: an Indian perspective. *Indian J Nephrol*. 2021; 31(3): 248–254.
56. Rippl M, Dölken L, Rendeki S, et al. Sapovirus: an emerging pathogen in kidney transplant recipients? *Infection*. 2024 (Epub ahead of print). DOI: 10.1007/s15010-024-02242-9.
57. Rolak S, Di Bartolomeo S, Jorgenson MR, et al. 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.
58. Angarone M, Snyderman DR, AST Infectious Diseases Community of Practice. Diagnosis and management of diarrhea in solid-organ transplant recipients:

guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33(9): e13550.

59. Coste JF, Vuiblet V, Moustapha B, et al. Microbiological diagnosis of severe diarrhea in kidney transplant recipients by use of multiplex PCR assays. *J Clin Microbiol*. 2013; 51(6): 1841–1849.
60. Shawar S, Concepcion BP, et al. A Gut-Wrenching Infection: Norovirus in a Kidney Transplant Recipient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023; 18(9): 1231–1233.
61. Behrend, M. (2001) ‘Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management’, *Drug Safety*, 24(8), pp. 645–663. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11522119/> (Accessed: 12 March 2025).