

Iris Schröter
Dr. med.

Infektionen im ersten Jahr nach Nierentransplantation in der Transplantationskohorte des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF)

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktormutter: Prof. Dr. med. Claudia Sommerer

Infektionen sind häufige Komplikationen im ersten Jahr nach Nierentransplantation. Die Immundefizienz unter Immunsuppression erschwert die Diagnostik. Eine weitreichende Kenntnis der Erreger und Risikopopulationen ist entscheidend für eine adäquate Prophylaxe, Diagnostik und Therapie. Erregermuster variieren und aktuelle Daten einer Kohorte in Deutschland fehlen. Primäres Ziel war das Aufzeigen von Inzidenzen, mikrobiellen Ätiologien und zeitlichen Infektionsmustern im ersten Jahr nach Nierentransplantation sowie die Detektion besonders infektionsvulnerabler Gruppen (1). Sekundäres Ziel war die Identifikation von Risikofaktoren für Infektionen sowie die Detektion von Assoziationen zwischen spezifischen Infektionen und zwischen Infektion und akuter Rejektion (2).

Basis dieser multi-zentrischen, prospektiven Kohortenstudie bildete die Transplantationskohorte des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF). Die Arbeit setzt sich aus zwei Hauptanalysen zusammen: (1) Infektionsauswertung (n = 804), (2a) Risikoanalysen (n = 939), (2b) erweiterte Risikoanalysen mit akuten Rejektionen im Heidelberger-Subkollektiv (n = 382). (2) erfolgte mittels multipler Cox-Regressionen mit dem Zielereignis Infektion (2a und b) oder akuter Rejektion (2b).

(1) Von 804 Patienten (mittleres Alter 51 Jahre, 65% männlich) erlitten 55% mindestens eine Infektion (41% bakteriell/25% viral/5% mykotisch). 10% waren von Resistenzen betroffen. Die höchsten Inzidenzraten wiesen Enterococcus (15%), E.coli (13%), Cytomegalievirus (CMV, 12%), BK-Virus (BKV, 11%) und Klebsiellen (8%) auf. Insgesamt ereigneten sich 972 Infektionen (67% bakteriell/28% viral/5% mykotisch). 48% traten in den ersten drei Monaten auf. Virale Opportunisten fanden sich vor allem zwischen Monat drei und sechs. Unter den mykotischen Erregern dominierten Candida Spezies (60%). Candida-albicans-Infizierte erlitten im Mittel fünf Infektionen im ersten Jahr. Ein höheres Alter, eine hohe Infektionsanzahl und Resistenzrate sowie ein prolongierter postoperativer Aufenthalt waren vier der zahlreichen Charakteristika mykotisch Infizierter. Multiorgantransplantierte waren besonders betroffen (17% [9/42]). 31% (249/804) erlitten eine Harnwegsinfektion. Die Erregeranteile variierten im Verlauf des ersten Jahres. Enterococcus dominierte im ersten Monat und E.coli zwischen Monat drei und sechs. 17% (137/804) litten unter mehr als zwei Infektionen (Mehrfachinfektionen). Im Vergleich zu Patienten mit 1-2 Infektionen (n = 302), erwiesen sich das Alter (OR [Odds Ratio] = 1,02 je Jahr, 95%-KI [Konfidenzintervall] = [1,00;1,04]) und die Anzahl der postoperativen stationären Tage (OR = 1,03 je Tag, 95%-KI = [1,01;1,05]) als unabhängige Risikofaktoren. Zudem fanden sich mitunter höhere Inzidenzraten für Candida albicans (12% versus 1%), Enterococcus (49% versus 17%), Pseudomonas

aeruginosa (18% versus 5%) oder CMV (30% versus 19%). Über 65-Jährige (n = 137) schienen anfälliger für Resistenzen (16%), bakterielle Infektionen (49%), mykotische Infektionen (12%) und Mehrfachinfektionen (26%); 50-65-Jährige (n = 351) für CMV (15%) und BKV (13%). *Pseudomonas aeruginosa*, Herpes-simplex-Virus, Epstein-Barr-Virus und Varizella-zoster-Virus wurde gehäuft bei > 65-jährigen-Männern isoliert. (2a) Das Alter, eine verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantates sowie die Phase des postoperativen Aufenthalts waren gemeinsame Risikofaktoren für eine bakterielle und mykotische Infektion. Alle anderen Faktoren variierten in ihrer Bedeutsamkeit in Abhängigkeit der Erregerklasse (bakteriell/viral/mykotisch). Ausgeweitete Infektionsrisiken ergaben sich nach Infektion: Eine virale Infektion steigerte das bakterielle (HR [Hazard Ratio] = 1,87, 95%-KI = [1,24;2,80]) und mykotische (HR = 2,86, 95%-KI = [1,22;6,71]) Infektionsrisiko. Eine bakterielle Infektion vervielfachte das Risiko für eine mykotische Infektion (HR = 7,40, 95%-KI = [3,79;14,47]) und vice versa (HR = 3,60, 95%-KI = [1,48;8,71]). (2b) Eine CMV-Infektion führte zu einer Risikozunahme für eine bakterielle Infektion (HR = 2,16, 95%-KI = [1,07;4,38]) und für eine akute Rejektion (HR = 2,99, 95%-KI = [1,22;7,35]). Beide erhöhten vice versa auch das Risiko für eine CMV-Infektion (HR = 1,71, 95%-KI = [1,03;2,84]; HR = 3,12, 95%-KI = [1,41;6,89]).

Der Großteil der Nierentransplantierten in Deutschland erleidet im ersten Jahr eine Infektion. Angesichts zunehmend älterer Transplantierte wäre mit weiter steigenden bakteriellen und mykotischen Inzidenzen und mit einer Zunahme von Resistenzen und Mehrfachinfizierten zu rechnen. Infektionsmuster variieren nicht nur zeitlich, sondern auch abhängig von Alter und Geschlecht. Es konnte gezeigt werden, dass diese Daten kombiniert als Orientierungsmaß für initiale Erregeranfälligkeiten fungieren können. Kommt es zur Infektion, kann das Risiko zusätzlich für Erreger erhöht werden, für welche zum Zeitpunkt der Transplantation keine Prädispositionen vorlagen. Im Gegensatz zu bakteriellen Opportunisten werden CMV, gramnegative Enterobakterien und *Enterococcus* Spezies von aktuellen Prophylaxen nicht suffizient eingedämmt. Mehrfachinfektionen bilden mögliches Korrelat einer hohen Immundefizienz und bergen besonders die Gefahr klinischer Abwärtsspiralen. Ein effizienter Schritt wäre daher die nähere Erforschung von Erregern, die mit diesen assoziiert sind und zugleich eine hohe Inzidenz- und Resistenzrate aufweisen (z. B. *Enterococcus*), weitere Infektionen begünstigen könnten (z. B. CMV) oder besonders früh auftreten und häufig mit nosokomialen Infektionskaskaden assoziiert sind (z. B. *Candida* Spezies).