

**Aus der Klinik für Nephrologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Christian Rump**

**Risikofaktoren und Krankheitsverlauf einer
Clostridioides difficile-Infektion
in einer Kohorte dialysepflichtiger Patienten mit Diarrhoen**

Dissertation

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

Vorgelegt von
Roy Chakupurakal

2024

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

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Michael Koch

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Meinen Eltern und meiner lieben Ehefrau Anila

sowie meiner Tante Jessamma

Zusammenfassung

Eine Clostridioides difficile-Infektion (CDI, vormals Clostridium difficile-Infektion) ist eine infektiöse Colitis, die durch das gleichnamige sporenbildende Bakterium ausgelöst wird. Die Infektion tritt häufig als Komplikation von Antibiotikabehandlungen, Krankenhausaufenthalten sowie einiger anderer Risikofaktoren auf. Die Infektion stellt ein zunehmendes Problem im Gesundheitssystem dar. Sie geht mit einer erhöhten Morbidität, einer verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer, einer gesteigerten Mortalität und damit verbundenen vermehrten Kosten im Gesundheitssystem einher. Besonders Dialysepatienten neigen aufgrund mehrerer Faktoren häufiger zu einer CDI. Diese zeigt sich dann häufiger mit langen, teilweise therapieresistenten und schweren Krankheitsverläufen. Die Therapie ist dementsprechend häufig länger und intensiver in diesem Patientenkollektiv.

Ziel dieser Studie war es, eine Kohorte von chronischen Dialysepatienten in Deutschland, die Diarrhoen entwickelt haben, zu untersuchen. In dieser Kohorte sollten Risikofaktoren identifiziert werden, die schon beim Auftreten von Diarrhoen eine Unterscheidung ermöglichen, ob es sich um eine CDI oder andersartige Durchfallerkrankung handelt.

339 chronische Dialysepatienten einer großen Dialysepraxis in Deutschland, die Diarrhoen im Indexzeitraum von 2014 – 2018 entwickelt hatten, wurden erfasst und in zwei Gruppen eingeteilt (CDI-positive Fall- und CDI-negative Kontrollgruppe). Die Gruppen wurden gegeneinander bezüglich möglicher Risikofaktoren, die eine CDI begünstigen, verglichen. Bekannte Risikofaktoren und weitere Faktoren wurden weiter analysiert.

In univariaten Untersuchungen sowie multivariaten logistischen Regressionsmodellen ließ sich feststellen, dass eine Hypalbuminämie und eine Antibiotikatherapie im Zeitraum von drei Monaten vor Indexzeitpunkt (Zeitpunkt der Stuhluntersuchung) mit einer CDI assoziiert waren. Faktoren wie Krankenhausaufenthalte, Peritonitis als Vorerkrankung, spezifische Antibiotika wie Penicillinderivate, Cephalosporine, Carbapeneme und Chinolone sowie Anämie waren zwar in univariaten Analysen mit einer CDI assoziiert, jedoch nicht mehr in den multivariaten logistischen Regressionsmodellen. So konnte zum Beispiel in den univariaten Analysen eine signifikante Assoziation zwischen Krankenhausaufenthalten und einer CDI festgestellt werden. Dieses war nicht mehr in den multivariaten Berechnungen zu erkennen. Es zeigte sich zum Beispiel, dass die in diesem Zeitraum verabreichte Antibiotikagabe, der eigentliche Risikofaktor waren.

Auffallend war, dass ein Diabetes mellitus (sowie ein entsprechend erhöhter HbA1c-Wert) in einer Population von Dialysepatienten mit Diarrhoen, die wegen Diarrhoe selektiert wurde, mit einer geringeren Häufigkeit von CDI assoziiert war. Der Diabetes mellitus verursacht über eine Reihe von Mechanismen, wie zum Beispiel einer autonomen Neuropathie, Diarrhoen. Diabetes mellitus ergab sich deshalb als risikoreduzierender Konfounder.

Die Ergebnisse zeigen, dass chronische Dialysepatienten mit neu aufgetretenen Diarrhoen, die eine Hypalbuminämie und zuvor stattgehabte Antibiotikatherapie aufweisen, eher an einer CDI leiden und dann frühzeitig eine entsprechende Diagnostik und Therapie erhalten sollten.

Summary

Clostridioides difficile infection (CDI, formerly *Clostridium difficile* infection) is an infectious colitis caused by the spore-forming bacterium of the same name. The infection often occurs as a complication of antibiotic treatments, hospitalization, and other risk factors. The infection represents an increasing problem to the healthcare system. It is associated with increased morbidity, prolonged hospitalization, increased mortality, and associated increased costs in the healthcare system. Dialysis patients in particular are more likely to develop CDI due to several factors. This then manifests itself more frequently with long, sometimes treatment-refractory and severe disease presentation. The therapy is therefore often longer and more intensive in this particular patient population.

The aim of this study was to examine a cohort of chronic dialysis patients in Germany who developed diarrhea. In this cohort, risk factors should be identified that make it possible to distinguish whether it is CDI or another type of diarrhea when the symptom occurs. This knowledge could potentially be used for early treatment of CDI with the aim of a better outcome for the disease.

339 chronic dialysis patients from a large dialysis practice in Germany who had developed diarrhea in the index period from 2014 to 2018 were recorded and divided into two groups (CDI-positive case group and CDI-negative control group). The groups were compared to each other regarding potential risk factors that promote CDI. Known risk factors and other factors were further analyzed.

In univariate studies and multivariate logistic regression models, it was found that hypoalbuminemia and antibiotic therapy in the period of three months before the index time (time of stool examination) were associated with CDI. Factors such as hospital stays, peritonitis as a previous illness, specific antibiotics such as penicillin derivatives, cephalosporins, carbapenems and quinolones as well as anemia were associated with CDI in univariate analyzes but no longer in the multivariate logistic regression models. For example, the hospital stays seen as a risk factor for CDI in univariate analyzes are primarily explained in the multivariate calculations by, among other things, the administered antibiotics during this period.

Strikingly, diabetes mellitus (and a correspondingly elevated HbA1c value) was associated with a lower frequency of CDI in a population of dialysis patients with diarrhea selected for diarrhea. Diabetes mellitus causes diarrhea through a number of mechanisms such as autonomic neuropathy. Diabetes mellitus was there a risk-reducing confounder in this study.

The results show that chronic dialysis patients with new diarrhea who have hypoalbuminemia and previous antibiotic therapy are more likely to suffer from CDI and should then receive appropriate diagnostics and therapy at an early stage.

Abkürzungen

| | | | |
|--------------------|--|------------------------|--|
| AB | Antibiotika | OR | Odds Ratio |
| BMI | Body-Mass-Index | PAVK | Periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| COPD | Chronic obstruktive pulmonary disease | PD | Peritonealdialyse |
| CDI (+ / -) | Clostridioides difficile Infektion (+ / -) | PPI | Protonenpumpen-inhibitor |
| ICD | Implantable cardioverter defibrillator | KH | Krankenhaus |
| Hb | Hämoglobinwert | Krankenhaus 3 M | KH-Aufenthalte in letzten 3 Monaten |
| HD | Hämodialyse | KHK | Koronare Herzkrankheit |
| FMT | Fäkaler Mikrobiom Transfer | KI | Konfidenzintervall |

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Der Clostridioides difficile Erreger | 1 |
| 1.2 Erkrankung | 2 |
| 1.3 Risikofaktoren | 2 |
| 1.4 Rezidive | 3 |
| 1.5 Diagnostik | 3 |
| 1.6 Therapie | 3 |
| 1.7 Prävention | 5 |
| 1.8 CDI bei Dialysepatienten | 5 |
| 2. Ziele der Arbeit | 6 |
| 3. Material und Methoden | 6 |
| 3.1 Patientenkollektiv | 6 |
| 3.2 Parameter | 7 |
| 3.3. Analysen und statistische Methoden | 8 |
| 4. Ergebnisse | 10 |
| 4.1 Variablen der Patientencharakteristika und -deskription | 10 |
| 4.1.1 Indexjahr, Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI | 10 |
| 4.1.2 Blutgruppen | 12 |
| 4.1.3 Vorerkrankungen | 13 |
| 4.1.4 Katheter und Implantate | 14 |
| 4.1.5 Hb, HbA1c, Gesamteiweiß, Albumin | 15 |
| 4.2 Variablen der Exposition | 16 |
| 4.2.1 Hämo- und Peritonealdialyse | 16 |
| 4.2.2 Krankenhausaufenthalte und -tage | 17 |
| 4.2.3 Antibiotika | 18 |
| 4.2.4 Säureblocker | 19 |
| 4.2.5 Immunsuppressiva | 20 |
| 4.2.6 Phosphatbinder | 20 |
| 4.3 Variablen des Outcomes | 24 |
| 4.3.1: Leukozyten, CRP, Thrombozyten | 24 |
| 4.3.2: Tod innerhalb von drei Monaten nach dem Indexdatum | 25 |
| 5. Logistische Regressionsmodelle | 26 |
| 5.1 Variablen der Patientencharakteristika und Exposition | 26 |
| 5.1.1 Variablenselektion | 26 |
| 5.1.2 Odds Ratios aus univariaten logistischen Regressionsmodellen | 26 |

| | |
|---|-----------|
| 5.1.3 Odds Ratios in multivariaten Regressionsmodellen | 28 |
| 5.1.4 Verbleibenden Antibiotika mit sieben anderen Variablen adjustiert | 30 |
| 5.1.5 „AB vor Diarrhoe“ auf sieben andere Variablen adjustiert | 31 |
| 5.1.6 Vier häufigste und signifikante AB mit anderen Variablen | 33 |
| 5.1.7 Variablenselektion mit Indikatorvariable „AB vor Diarrhoe“ | 34 |
| 5.1.8 Erweiterte Modelle mit möglichen weiteren Konfoundern | 35 |
| 5.2 Variablen des Outcomes (Leukozyten, Platelets, CRP und Tod) | 36 |
| 5.2.1 Lineare Regressionsmodelle für Leukozyten | 37 |
| 5.2.2 Lineare Regressionsmodelle für CRP | 39 |
| 5.2.3 Lineare Regressionsmodelle für Thrombozyten | 41 |
| 5.2.4 Logistische Regressionsmodelle für Tod binnen drei Monaten | 43 |
| 6. Diskussion..... | 45 |
| 6.1: Variablen der Patientencharakteristika..... | 45 |
| 6.1.1. Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI | 45 |
| 6.1.2 Blutgruppe..... | 46 |
| 6.1.3 HD- oder PD, PD-Katheter oder HD-Zugang..... | 47 |
| 6.1.4 Organtransplantat und Immunsuppressiva | 48 |
| 6.1.5 Peritonitis | 48 |
| 6.1.6 Herzinsuffizienz, KHK und Vorhofflimmern | 49 |
| 6.1.7 Leberzirrhose, art. Hypertonie, COPD, Asthma, Apoplex, PAVK..... | 49 |
| 6.1.8 Diabetes mellitus (1 und 2) und HbA1c-Wert | 50 |
| 6.1.9 Malignom | 51 |
| 6.1.10 Intravasale - und PD-Katheter, SM, ICD, m. Herzklappe | 51 |
| 6.1.11 Hb, Albumin und Gesamteiweiß..... | 52 |
| 6.2 Variablen der Exposition..... | 53 |
| 6.2.1 KH-Aufenthalt, Anzahl KH-Aufenthalte und -Tage..... | 53 |
| 6.2.2 Antibiotika | 53 |
| 6.2.3 Säureblocker | 54 |
| 6.2.4 Phosphatbinder und deren Gesamtanzahl..... | 55 |
| 6.3 Variablen des Outcomes / Verlaufs | 56 |
| 6.3.1 Leukozyten, CRP, Thrombozyten, Tod | 56 |
| 6.4 Schlussfolgerung..... | 57 |
| 7. Limitationen und Stärken der Studie | 58 |
| 8. Literatur- und Quellenverzeichnis | 59 |

1. Einleitung

1.1 Der Clostridioides difficile Erreger

Clostridioides difficile-Infektionen (CDI) ist für das Gesundheitssystem von zunehmender Bedeutung, da in den letzten Jahren ein Anstieg ihrer Fallzahlen zu beobachten war. So war Clostridioides difficile der häufigste Keim von im Krankenhaus erworbenen infektiösen Diarrhoen. Besonders besorgniserregend ist hohe Zahl einer CDI bei intensivmedizinischen Patienten mit daraus resultierenden schweren Krankheitsverläufen (Spagnól et al., 2022). Die Infektion führt zu Komplikationen und zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes. Auch war eine starke Zunahme der Fallzahlen im ambulanten Bereich, wie auch in Pflegeheimen, zu beobachten (Czepiel et al., 2021a).

Der Erreger ist ein grampositives, anaerobes, sporen- und exotoxinbildendes, ubiquitär vorkommendes Bakterium. Es kommt sowohl in der Umwelt, als auch in Nutztieren vor, die asymptomatische Keimträger sind (Lim et al., 2020). Die Sporen sind auf tierischen, wie auch pflanzlichen Lebensmitteln weit verbreitet (Rodriguez Diaz et al., 2016).

Der Erreger kann ebenfalls den Darm besiedeln und ist bei ca. 5 % der Menschen als asymptomatischer Teil der Darmflora vorhanden, ohne dass sich eine Colitis zeigt. Es werden Sporen gebildet, die ausgeschieden und durch den Schmierinfektionsweg durch andere Menschen aufgenommen werden können. Schon eine sehr geringe Anzahl von Sporen kann zu einer Infektion im Kolon führen (Kabała et al., 2019).

Bei einer Infektion kommt es zu einer Überwucherung der normalen Darmflora durch das Clostridioides difficile Bakterium, wobei es dann zu erheblichen Störungen der normalen Darmflora und Darmfunktion mit schweren entzündlichen Veränderungen kommt.

Das Clostridioides difficile Bakterium bildet zwei Toxine (Toxin A (TcdA) und -B (TcdB)), die relevant für Infektion und Pathogenese sind. Die Toxine wirken direkt zytotoxisch auf die Darmmucosa und sind essentiell verantwortlich für die Virulenz der Infektion (Kuehne et al., 2010). Die „hypervirulenten“ Ribotypen 027 und 078 bilden drei Exotoxine aus (Chandrasekaran and Lacy, 2017) und zeigen eine erhöhte Infektiosität, ein erhöhtes Rezidivrisiko und einen schwereren Krankheitsverlauf (Kamuju et al., 2018).

1.2 Erkrankung

Die CDI ist vor allem mit einer vorausgegangenen Antibiotikatherapie assoziiert, die zu einer Störung der Darmflora führt. Die physiologisch vorbestehende Kolonisationsresistenz der Darmflora wird dadurch gestört.

Die klinische Symptomatik zeigt sich durch häufige wässrige Diarrhoen mit zum Teil ausgeprägtem Verlust von Flüssigkeit und Elektrolyten, Fieber, abdominellen Schmerzen, einem generellen Krankheitsgefühl und reduzierten Gesamtzustand.

Patienten präsentieren ein breites Spektrum von Krankheitsverläufen von leichten Diarrhoen bis zu septischen Krankheitsbildern. Schwere Infektionen können sich zu einer pseudomembranösen Colitis entwickeln. Dabei entstehen „Pseudomembranen“ aus nekrotischen Epithelien, Fibrin, Schleim und Leukozyten. Es kann sich ein lebensbedrohliches toxisches Megakolon entwickeln. Eine schwere Komplikation dieses Krankheitsverlaufs ist eine Kolonperforation. Höheres Lebensalter (> 65 Jahre), eine Leukozytose von > 15,000/μl, erniedrigtes Serumalbumin (< 3 g/dl) (Knafl et al., 2019a), ein Kreatininanstieg auf das 1,5-fache des Ausgangswertes, schwere Komorbiditäten sowie eine Immunschwäche sind Marker für einen schweren Krankheitsverlauf (Debast et al., 2014).

Eine Studie von Czepiel et al beschreibt auch eine höhere Mortalität bei CDI-Patienten mit höherem Lebensalter, mehreren chronischen Krankheiten, Immunkompromittierung, Malignomerkrankung und höhergradiger chronischer Nierenkrankheit (CKD) (Czepiel et al., 2021).

Die Risikofaktoren eines CDI-Rezidivs entsprechen denen der Primärinfektion, wobei die gestörte Darmflora nach vorangegangener Infektion und Antibiotikatherapie ein besonderes Risiko für ein Rezidiv darstellt (Chilton et al., 2018).

1.3 Risikofaktoren

Bekannte Risikofaktoren sind eine vorherige Antibiotikatherapie, in erster Linie mit den „4 Cs“ **C**larithromycin, **C**lindamycin, **A**moxicillin/**C**lavulansäure und **C**hinolone. Eine Hospitalisation, ein höheres Alter, eine PPI-Therapie, eine Immunsuppression, eine hochgradige Niereninsuffizienz und eine Hypalbuminämie (Czepiel et al., 2019). Vor allem ältere, morbidie Patienten mit Krankenhausaufenthalten gehören ebenfalls zu den Risikogruppen (Sandhu and McBride, 2018).

1.4 Rezidive

Ein besonderes Problem stellen Rezidivinfektionen nach vermeintlichem Abheilen der CDI dar. In einer Studie von Song und Kim wurde festgestellt, dass 15 % – 30 % aller Patienten nach Abheilung einer CDI ein Rezidiv nach acht Wochen zeigten, welches ein erneutes therapeutisches Vorgehen erforderte. 40 % der Patienten mit einem ersten Rezidiv neigten zu einem Zweiten, ca. 45 – 65 % dieser Patienten boten weitere Infektionsrezidive (Song and Kim, 2019).

1.5 Diagnostik

Zur diagnostischen Abklärung einer CDI können mehrere Methoden wie Zellkultur zytotoxischer Tests (CCA), Glutamatdehydrogenase-Nachweis (GDH), Enzyme immuno assay (EIA) zur Toxin-Bestimmung und PCR-Test herangezogen werden (Nucleic Acid Amplification Test, NAAT) (Debast et al., 2014). Nur Toxin-produzierende Stämme sind pathogen (Gateau et al., 2018).

Nach kultureller Anzucht von *C. difficile* kann eine Resistenztestung, wie auch eine weitere Typisierung durchgeführt werden (Peng et al., 2018).

1.6 Therapie

Bei der Therapie der CDI wird unterschieden, ob es sich um das Erstereignis, einen komplizierten Verlauf oder ein Rezidiv handelt. Da der Keim ein grampositiver, anaerober Keim ist, muss die Antibiotikatherapie speziell dagegen ausgerichtet sein. Die früher angewendete orale Metronidazoltherapie ist einer oralen Vancomycintherapie deutlich unterlegen. Bei Neigung zu CDI-Rezidiven erfolgte ein „Ausschleichschema“ mit stufenweiser Dosisreduktion über mehrere Wochen (van Prehn et al., 2021).

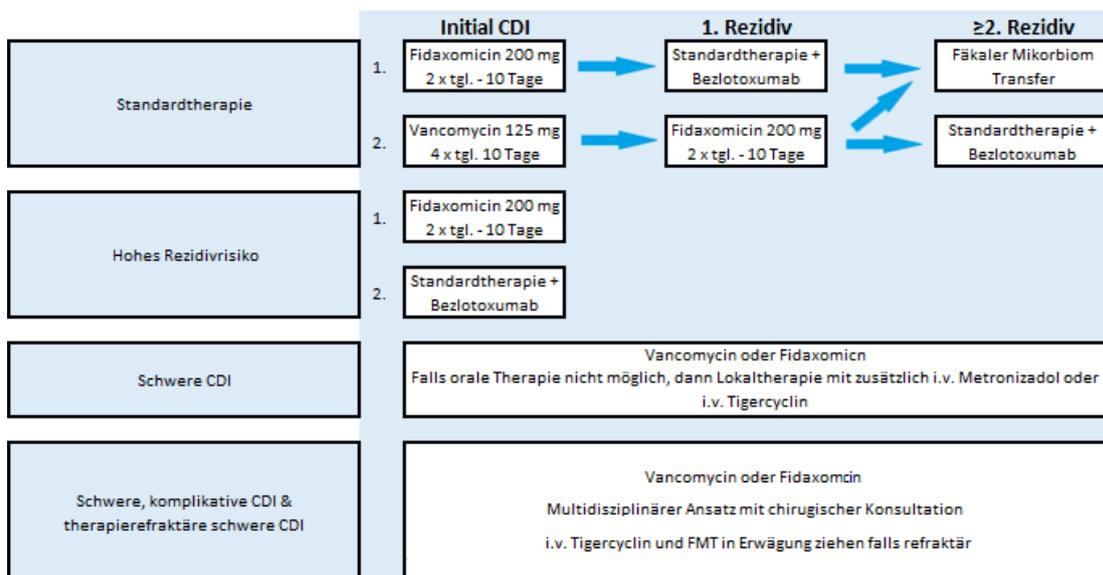
Das Antibiotikum Fidaxomicin ist ein makrozyklisches Antibiotikum mit spezifischem Wirkspektrum im anaeroben Bereich. Es galt vor einiger Zeit noch als Reserveantibiotikum mit gleicher Erfolgsrate wie Vancomycin, allerdings mit deutlich geringerer CDI-Rezidivrate. Der Einsatz von Fidaxomicin wurde zunehmend schon als Erstlinientherapie empfohlen (Czepiel et al., 2019).

Aufgrund der essenziellen pathophysiologischen Rolle der Clostridioides difficile-Toxine sind neue Therapieansätze entwickelt worden, die diese direkt durch monoklonale Antikörper neutralisieren. Der monoklonale AK Bezlotoxumab richtet sich gegen das Clostridioides-Toxin-B und reduziert die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsrezidivs (Alonso and Mahoney, 2019).

Bei mehrfachen Rezidiven kann die Durchführung eines „fäkalen Mikrobiom Transfers (FMT / Stuhltransplantation)“ in Betracht gezogen werden. Dabei wird Stuhl eines gesunden Spenders in den Darm des Empfängers appliziert. Dieses geschieht durch orale Einnahme von stuhlgefüllten Kapseln, Zuführung über eine Jejunalsonde, durch Verteilung der Stuhlsuspension im Rahmen einer Koloskopie oder durch hohe Einläufe. Aufgrund des Verständnisses, dass eine gestörte Darmflora mit verminderter Kolonisationsresistenz ursächlich für eine CDI ist, haben sich Therapien mit Zuführung von Bakterien einer gesunden Darmflora als hoch effektiv gezeigt und werden zunehmend in schweren Fällen angewandt (Collins and Auchtung, 2017). Diese Therapie zeigt die höchsten Erfolge zur Prävention eines CDI-Rezidivs (Czepiel et al., 2019).

Zum Zeitpunkt dieser Studie war noch keine deutsche Leitlinie für die CDI-Behandlung vorhanden. Eine aktuelle europäische Empfehlung ist durch die „European Society of Microbiology and Infectious Disease“ in einem Update 2021 veröffentlicht worden (van Prehn et al., 2021), (Abb. 1).

Abb. 1: CDI-Therapie angelehnt an European Society of Microbiology and Infectious Disease (2021)



1.7 Prävention

Im medizinischen Bereich ist die Weiterverbreitung der Clostridioides difficile-Sporen über Oberflächen und direkten Händekontakt der wesentlicher Transmissionsweg und sollte durch entsprechende Hygienemaßnahmen unterbunden werden (Kabała et al., 2019). Eine adäquate Handhygiene mit regelmäßigem Waschen und Desinfizieren führt zu einem signifikanten Abfall der CDI-Häufigkeit (Ragusa et al., 2018).

Ein besonderer Schwerpunkt liegt in einer suffizienten Reinigung der „Patientenzone“. Dabei zeigen neuere Studien, dass der routinemäßige Gebrauch von sporiziden Desinfektionsmitteln zu einer wesentlichen Senkung der CDI-Häufigkeit beiträgt. Clostridioides difficile Sporen werden auch durch asymptomatische Keimträger ausgeschieden und sind auf Oberflächen an Orten der Patientenversorgung weit verbreitet (Carling et al., 2023).

1.8 CDI bei Dialysepatienten

Eine CDI ist bei Dialysepatienten besonders problematisch, da aufgrund mehrerer Faktoren eine Dysfunktion des Immunsystems mit Infektanfälligkeit und erschwerter Infektabheilung vorliegt. Eine hochgradige chronische Nierenkrankheit und Dialysetherapie führt über Mechanismen, wie einen gestörten renalen Metabolismus, die Akkumulation von Urämietoxinen und weitere Faktoren zu einer Schwächung des Immunsystems. Die daraus resultierenden gehäuften Infektionen müssen zumeist mit Antibiotika behandelt werden (Cohen, 2020).

Die technische Durchführung der Dialysebehandlung verursacht ebenfalls Infektionen, wie beispielsweise bakterielle Peritonitiden bei Peritonealdialysebehandlung, die wiederum antibiotisch behandelt werden müssen. Dabei führt die räumliche Nähe der Darmbakterien zur Bauchhöhle bei der Peritonealdialyse zu häufigeren Bakterientranslokationen in das Peritonealdialysat. Besonders schwerwiegend ist hierbei, dass sowohl eine Infektion besteht die auch die Nierenersatztherapie (Peritonealdialyse) gefährdet (Chaughtai et al., 2018). Zentralvenöse Zugänge wie zum Beispiel entsprechende Dialysekatheter stellen einen weiteren Risikofaktor für Infektionen dar (Crowley et al., 2013).

Die multiplen Vorerkrankungen der Dialysepatienten stellen Risikofaktoren für eine CDI dar. So besteht beispielsweise eine Assoziation zwischen Hypalbuminämie und hochgradiger chronischer Nierenkrankheit. Besonders eine Hypalbuminämie ist ein Risikofaktor für schwere Clostridioides difficile-Infektionsverläufe und -Rezidive (Knafl et al., 2019a).

Es ist in Studien beschrieben, dass CDIs bei Patienten mit hochgradiger Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit häufiger länger persistieren und schwerer verlaufen (Shin et al., 2019), (S. C. Kim et al., 2016). Eine hochgradige chronische Nierenkrankheit ist ebenfalls ein eigenständiger Risikofaktor für eine CDI (S. C. Kim et al., 2016).

2. Ziele der Arbeit

Dialysepatienten sind aufgrund mehrerer Faktoren anfällig für eine Clostridioides difficile-Infektion, woraus teilweise schwere Komplikationen im Behandlungsverlauf resultieren. So sind einige Risikofaktoren, die eine CDI begünstigen bekannt und beschrieben.

Ziel der Studie war die Untersuchung von Risikofaktoren für eine CDI bei chronischen Dialysepatienten mit Diarrhoen. Da es aktuell kaum Daten zu dieser Problematik aus deutschen Studien gibt, sollte in dieser Studie eine Kohorte von Dialysepatienten in Deutschland auf diese Fragestellung hin analysiert werden.

Sowohl bekannte Risikofaktoren für eine CDI, wie zum Beispiel Antibiotikatherapien und Krankenhausaufenthalte, als auch Faktoren, die bisher unzureichend untersucht wurden, waren Teil dieser Analyse.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Diese Clostridioides difficile-Studie ist eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie für welche eine Kohorte dialysepflichtiger Patienten aus einer großen Dialysepraxis in Nordrhein-Westfalen (Nephrocare Mettmann GmbH, Gartenstraße 4-8, 40822 Mettmann) herangezogen wurde.

Alle chronischen Dialysepatienten, die aufgrund von Diarrhoen mindestens eine Stuhlprobe im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2018 abgegeben haben, wurden in die Datenerfassung einbezogen. Kurzzeitpatienten, wie zum Beispiel bei kurzzeitiger Dialyse auf einer

Intensivstation, wurden nicht in die Analyse einbezogen. Initial wurden 600 Patienten identifiziert, die eine Stuhlprobe im Indexzeitraum abgegeben hatten. Davon wurden 261 mit Kurzzeitdialysen ausgeschlossen.

Die Analysepopulation besteht aus „Fällen“ und „Kontrollen“. Als Fälle wurden alle Patienten selektiert, die in diesem Zeitraum 2014-2018 eine Stuhlprobe hatten, die positiv auf Clostridioides difficile-Toxin getestet wurde. Das Indexdatum der Fälle ist das Datum der ersten Clostridien-positiven Stuhlprobe der Patienten 2014-2018.

Als Kontrollen wurden alle Patienten selektiert, die die in diesem Zeitraum 2014-2018 mindestens eine Stuhlprobe (wegen einer Diarrhoe-Erkrankung) hatten, die aber im Gesamtzeitraum 2014-2018 keine Clostridien-positiven Stuhlprobe vorwies. Das Indexdatum der Kontrollen ist das Datum der ersten Stuhlprobe der Patienten 2014-2018.

Die Analysegruppe umfasst 339 Dialysepatienten (118 Patienten in der Fall- und 221 in der Kontrollgruppe).

Die Arbeit ist eine retrospektiv-statistische Untersuchung, wobei die Daten aus dem praxiseigenen Computersystem „Nephro“ (digitale Patientenakte) erhoben wurden.

Ein positives Ethikkommissionsvotum der Med. Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ist vorhanden: Studiennummer: 2019-496.

3.2 Parameter

Es wurde eine CDI dann diagnostiziert, wenn aufgrund von Diarrhoen eine Stuhlprobe durchgeführt wurde, die sowohl einen Nachweis von Clostridioides difficile-Antigen wie auch -Toxin erbringen konnte.

Als Patientencharakteristika wurden Patientenalter, Geschlecht, Körpergewicht, BMI, Körpergröße und Blutgruppe erfasst. Weitere Variablen der Patientendeskription waren Grunderkrankungen wie Vorhandensein eines Organtransplantats, Vorhofflimmern, stattgehabter Apoplex, Asthma bronchiale, Diabetes mellitus (weiter unterteilt in Typ 1 und 2), eine stattgehabte Peritonitis, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Leberzirrhose, arterielle Hypertonie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK). Laborwerte in dieser Kategorie sind Gesamteiweiß, Serumalbumin und HbA1c-Wert. Hierbei wurde der am nächsten vor Indexzeitpunkt liegende Wert innerhalb von drei Monaten erfasst. Beim Hb-Wert wurde der am nächsten liegende Wert vor dem Indexzeitpunkt innerhalb von zwei Wochen identifiziert.

Variablen der Exposition im Zeitraum von drei Monaten vor Indexdatum waren Krankenhausaufenthalte (sowie deren Anzahl und die summierten Tage der Krankenhausaufenthalte), Säureblocker, Immunsuppressiva, Phosphatbinder, die Art der Dialysetherapie (Hämo- oder Peritonealdialyse), Fremdkörper im Gefäßsystem (Herzschrittmacher und weitere Fremdkörper). Die Antibiotikatherapie wurde in den dazugehörigen pharmakologisch bekannten Antibiotikagruppen zusammengefasst (zum Beispiel gehören zur Gruppe der Penicillinderivate Antibiotika wie Amoxicillin, Amoxicillin / Clavulansäure, Ampicillin und weitere Substanzen).

Die Variablen des Krankheitsverlaufes und der Schwere der Infektion beinhalteten den CRP-Wert, Leukozyten und Thrombozyten. Dabei wurde der höchste Wert innerhalb von zwei Wochen nach dem Indexzeitpunkt als Marker für die Schwere der Infektion gewählt. Die Variable „Tod binnen drei Monate“ nach Indexdatum wurde ebenfalls erfasst.

3.3. Analysen und statistische Methoden

Die Daten der Fälle und Kontrollen wurden getrennt ausgewertet und ihre Verteilungen durch statistische Tests miteinander verglichen. Die Patientencharakteristika sowie die retrospektiv erhobenen Expositionsvariablen (mögliche Risikofaktoren) und die Outcome-Variablen für den Krankheitsverlauf mit Vergleich von Fällen und Kontrollen werden dargestellt.

Für die Deskription der Patientencharakteristika für nominale Variablen werden Häufigkeitstabellen und Vierfeldertafeln dargestellt. Odds-Ratios und Prävalenzen werden zusammen mit 95%-Konfidenzintervallen präsentiert. Vergleiche zwischen Fällen und Kontrollen erfolgen durch den Chi-Quadrat-Test oder durch Fisher's exakten Test. Stetige Variablen werden durch Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Median beschrieben, als statistische Tests zum Gruppenvergleich wurden t-Test oder Wilcoxon-Test verwendet. Signifikant sind Werte mit einem $p < 0,05$.

Anschließend wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um die Assoziationen der Variablen mit der Clostridien-Erkrankung in einem gemeinsamen Modell zu untersuchen. Die Assoziationen der einzelnen Variablen im Modell sind nach den jeweils anderen Variablen adjustiert. Die logistischen Regressionsmodelle schätzen die Odds Ratios mit Konfidenzintervallen für die unabhängigen Variablen im Modell. Die abhängige Variable ist das Auftreten der Clostridien, entsprechend den Fällen und Kontrollen, als unabhängige Variablen werden die vorab festgelegten Variablen gewählt (siehe unter Expositionsvariablen).

Zunächst wurden für alle Variablen einzeln „univariate“ logistische Modelle berechnet. Anschließend wurde ein Gesamtmodell mit allen Variablen und verschiedene Modelle mit festen Variablensets angepasst. Dann erfolgte eine statistische Variablenselektion nach der *stepwise*- und der *backward*-Methode mit Signifikanzniveaus von 10% für die Aufnahme einer Variablen ins Modell und von 15% für das Verbleiben im Modell.

Mögliche Risikofaktoren und Konfounder für die prospektiven Outcomes Leukozyten, CRP, Platelets und Tod binnen 3 Monaten nach Indexdatum wurden durch multivariate lineare und logistische Regressionsmodelle untersucht. Für CRP wurden die log-CRP-Werte als abhängige Variable gewählt, weil wegen der Schiefe der Verteilung von einer log-Normalverteilung für CRP ausgegangen wurde. Hierfür wurde vorab ein festes Set von Kovariablen gewählt: CDI (+/-: Fall/Kontrolle in allen Modellen) Geschlecht, Altersklassen, stationäre Aufenthalte 3 Monate vor Indexdatum, Diabetes (als Konfounder wegen einer möglichen Verzerrung bei der Auswahl der Kontrollen mit häufigem Diabetes) und Antibiotika 3 Monate vor Indexdatum. Zunächst wurden „univariate“ Modelle angepasst, wobei CDI immer im Modell war und Diabetes als wichtiger Konfounder in den meisten Modellen. Dann wurde ein festes Modell mit allen Kovariablen berechnet, ergänzend noch einzelne Modelle mit weniger Variablen.

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe von Dr. Burkhard Haastert (mediStatistica) durchgeführt. Datenmanagement und statistischen Analysen erfolgte mittels SAS, Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

4. Ergebnisse

4.1 Variablen der Patientencharakteristika und -deskription

4.1.1 Indexjahr, Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI

Es wurden 339 chronische Dialysepatienten im Zeitraum vom 01.01.2014 – 31.12.2018 erfasst, die aufgrund von Diarrhoen eine Stuhlprobe abgegeben haben (Indexzeitpunkt). 118 Patienten gehörten zur CDI-positiven Fallgruppe und 221 Patienten zur CDI-negativen Kontrollgruppe.

Die Verteilung von Fällen und Kontrollen über die Indexjahre (Kalenderjahre) zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die jährliche Verteilung der CDI-Fälle in Bezug zur Gesamtmenge der CDI-Fälle betrug zwischen 15 - 27 % im 5-Jahresmesszeitraum, wogegen die der Kontrollgruppe zwischen 14 - 25 % lag ($p = 0,9413$). Auch die Verteilung zwischen CDI+ und CDI- war weitgehend konstant, ohne signifikante Verteilungsunterschiede mit ca. $\frac{1}{3}$ der Fälle in der Fallgruppe und ca. $\frac{2}{3}$ der Fälle in der Kontrollgruppe (Tabelle 1).

| Indexjahr | CDI+ | | CDI- | | p-Wert |
|-----------|------|----------|------|----------|--------|
| | n | Prozent | n | Prozent | |
| 2014 | 26 | 22,03 % | 47 | 21,27 % | 0,9413 |
| 2015 | 32 | 27,12 % | 55 | 24,89 % | |
| 2016 | 20 | 16,95 % | 46 | 20,81 % | |
| 2017 | 22 | 18,64 % | 40 | 18,10 % | |
| 2018 | 18 | 15,25 % | 33 | 14,93 % | |
| Gesamt | 118 | 100,00 % | 221 | 100,00 % | |

Die 339 Patienten dieser Studie setzten sich aus 197 Männern und 142 Frauen zusammen. In der Fallgruppe befanden sich 55,9 % Männer (66 Patienten) und 44,0 % Frauen (52 Patienten). Der Unterschied zwischen der Fall- und Kontrollgruppe war nicht signifikant ($p = 0,5652$), (Tabelle 2).

| Geschlecht | CDI+ | | CDI- | | p-Wert |
|------------|------|----------|------|----------|--------|
| | n | Prozent | n | Prozent | |
| Männlich | 66 | 55,93 % | 131 | 59,28 % | 0,5652 |
| Weiblich | 52 | 44,07 % | 90 | 40,72 % | |
| Gesamt | 118 | 100,00 % | 221 | 100,00 % | |

Betrachtet man das mittlere Alter, so betrug dieses $73,0 \pm 13,3$ Jahre in der Fall- und $71,8 \pm 13,2$ Jahre in der Kontrollgruppe ($p = 0,4192$). Bei Betrachtung der Tabelle 3 ist ersichtlich, dass ein breites Altersspektrum mit Schwerpunkt im oberen Altersbereich vorliegt. Die Einteilung in Altersklassen von je 10 Jahren konnte keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Studiengruppen zeigen ($p = 0,5039$).

Gleichermaßen stellte sich beim Körpergewicht eine große Spannweite dar, mit einem Mittelwert in der Fall- von $73,7 \pm 22,6$ kg und in der Kontrollgruppe von $76,4 \pm 20,5$ kg.

Betrachtet man den Body-Mass-Index (BMI), so ist dieser in der Fallgruppe im Mittel $25,8 \pm 7,1$ und in der Kontrollgruppe $26,2 \pm 5,6$. Insgesamt besteht eine große Spannweite der Werte in der jeweiligen Gruppe, jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen. Dieses bestätigte sich ebenfalls in der Klassierung des BMIs in < 30 und ≥ 30 . Dabei wurde ersichtlich, dass in der Fallgruppe (CDI+) 80,7% und in der Kontrollgruppe 77,4 % einen BMI < 30 zeigten (Tabelle 3 – 5).

| | CDI+/- | min | mean | median | max | std | Missing | p-Wert |
|------------------|--------|-------|-------|--------|-------|------|---------|--------|
| Alter (Jahre) | CDI+ | 31,0 | 73,0 | 75,0 | 92,0 | 13,3 | 0 | 0,4192 |
| | CDI- | 28,0 | 71,8 | 75,0 | 93,0 | 13,2 | 0 | |
| Gewicht (kg) | CDI+ | 38,1 | 73,7 | 72,1 | 176,0 | 22,6 | 4 | 0,2698 |
| | CDI- | 40,0 | 76,4 | 74,0 | 196,0 | 20,5 | 12 | |
| BMI | CDI+ | 15,0 | 25,8 | 24,5 | 56,8 | 7,1 | 4 | 0,6075 |
| | CDI- | 14,7 | 26,2 | 25,4 | 57,3 | 5,6 | 13 | |
| Größe (cm) | CDI+ | 144,0 | 168,4 | 168,0 | 200,0 | 9,4 | 0 | 0,0600 |
| | CDI - | 146,0 | 170,5 | 170,0 | 194,0 | 10,0 | 2 | |

| Tabelle 4: BMI, klassiert | | | | | |
|---------------------------|------------------|----------|-------------------|----------|--------|
| BMI | CDI+ | | CDI - | | p-Wert |
| | n | Prozent | n | Prozent | |
| < 30 | 92 | 80,70 % | 161 | 77,40 % | 0,5705 |
| >= 30 | 22 | 19,30 % | 47 | 22,60 % | |
| Gesamt | 118, missing = 5 | 100,00 % | 208, missing = 13 | 100,00 % | |

| Tabelle 5: Patientenalter, klassiert | | | | | |
|--------------------------------------|------|----------|------|----------|--------|
| Altersklasse | CDI+ | | CDI- | | p-Wert |
| | n | Prozent | n | Prozent | |
| < = 59 | 17 | 14,14 % | 38 | 17,19 % | 0,5039 |
| 60 - 69 | 23 | 19,49 % | 38 | 17,19 % | |
| 70 - 79 | 33 | 27,97 % | 74 | 33,48 % | |
| 80 – 89 | 36 | 30,51 % | 62 | 28,05 % | |
| > 90 | 9 | 7,63 % | 9 | 4,07 % | |
| Gesamt | 118 | 100,00 % | 221 | 100,00 % | |

4.1.2 Blutgruppen

Bei der Analyse der Blutgruppen der Patienten wurde eine Aufteilung in 0, A, AB und B als sinnvoll erachtet. Eine weitere Aufteilung mit Rhesusfaktor war aufgrund der Patientenzahl nicht sinnvoll. Es ergab sich eine Verteilung, in der die Blutgruppe A in der Fallgruppe mit 46,8 % und Kontrollgruppe mit 52,2 % lag. Danach war die Blutgruppe 0 in beiden Vergleichsgruppen mit jeweils 38,5 % bzw. 30,5 % am zweithäufigsten vorhanden (danach deutlich seltener vertreten sind Blutgruppe B und AB). Es zeigte sich eine gleichartige Verteilung zwischen den Vergleichsgruppen, die keine signifikanten Unterschiede aufwies ($p = 0,47$), (Tabelle 6).

| Tabelle 6: Blutgruppe | | | | | |
|-----------------------|------|---------|------|---------|--------|
| Blutgruppe | CDI+ | | CDI- | | p-Wert |
| | n | Prozent | n | Prozent | |
| 0 | 37 | 38,54 % | 55 | 30,56 % | 0,4739 |

| | | | | |
|--------|--------------------|----------|--------------------|----------|
| A | 45 | 46,88 % | 94 | 52,22 % |
| AB | 3 | 3,13 % | 11 | 6,11 % |
| B | 11 | 11,46 % | 20 | 11,11 % |
| Gesamt | 96 missing = 22 | 100,00 % | 180 missing = 4 | 100,00 % |

4.1.3 Vorerkrankungen

Eine Anzahl häufiger und spezifischer Vorerkrankungen bei Dialysepatienten wurde analysiert. Signifikant auffällig war die Häufigkeit eines Diabetes mellitus Typ 2 zwischen Fall- und Kontrollgruppe, wobei bei Patienten mit der Stoffwechselerkrankung eine CDI weniger häufig vorkam (Fallgruppe 40,7 % und Kontrollgruppe 53,9 %). Somit wiesen signifikant mehr chronische Dialysepatienten mit einem Diabetes mellitus Diarrhoen ohne Clostridioides difficile-Nachweis auf ($p = 0,0229$). Es wurde für den Diabetes mellitus Typ 1 kein Hinweis auf einen solchen Unterschied dargestellt ($p = 0,5711$). Jedoch sollte dies wegen der kleinen Fallzahl (14 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1) nur deskriptiv beschrieben werden.

Auffallend war ebenfalls die Variable „stattgehabte Peritonitis“. In der Fallgruppe hatten 18,6 % und in der Kontrollgruppe 9,9 % diese Vorerkrankung. Es bestand somit ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,02$).

Eine breite Analyse von gängigen Vorerkrankungen, die im Verdacht standen, eine CDI zu begünstigen wurde betrachtet. Insgesamt ließen sich jedoch bei diesen weiteren Parametern keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe nachweisen. Die Tabelle 7 stellt eine Zusammenstellung der untersuchten Vorerkrankungen dar. In der Fallgruppe hatten 6,7 % der Patienten ein Organtransplantat, 44,9 % eine Herzinsuffizienz, 44,0 % eine koronare Herzerkrankung (KHK), 38,1 % ein Vorhofflimmern, 5,0 % eine Leberzirrhose, 98,3 % eine arterielle Hypertonie, 17,9 % eine chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), 0,8 % ein Asthma bronchiale, 22,0 % einen stattgehabten Apoplex, 27,1 % eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) und 9,3 % eine Malignomkrankung (Tabelle 7).

| Vorerkrankung | Fallgruppe | | Kontrollgruppe | | p-Wert |
|---------------------------|------------|---------|----------------|---------|---------|
| | (n = 118) | | (n = 221) | | |
| | n | Prozent | n | Prozent | |
| Transplantat vorhanden | 8 | 6,78 % | 12 | 5,43 % | 0,6334 |
| Stattegehabte Peritonitis | 22 | 18,64 % | 22 | 9,95 % | 0,0277* |
| Herzinsuffizienz | 53 | 44,92 % | 97 | 43,89 % | 0,9087 |
| Koronare Herzerkrankung | 52 | 44,07 % | 104 | 47,06 % | 0,6478 |
| Vorhofflimmern | 45 | 38,14 % | 105 | 47,51 % | 0,1087 |
| Leberzirrhose | 6 | 5,08 % | 6 | 2,71 % | 0,3546 |
| Arterielle Hypertonie | 116 | 98,31 % | 207 | 93,67 % | 0,0623 |
| COPD | 21 | 17,95 % | 30 | 13,57 % | 0,3379 |
| Asthma bronchiale | 1 | 0,85 % | 7 | 3,17 % | 0,2700 |
| Stattegehabter Apoplex | 26 | 22,03 % | 49 | 22,17% | 0,9767 |
| PAVK | 32 | 27,12 % | 67 | 30,32 % | 0,6162 |
| Aktives Malignom | 11 | 9,32 % | 20 | 9,05 % | 1,0000 |
| Diabetes mellitus | 54 | 45,76 % | 127 | 57,47 % | 0,0518 |
| Diabetes mellitus Typ 1 | 6 | 5,08 % | 8 | 3,62 % | 0,5711 |
| Diabetes mellitus Typ 2 | 48 | 40,68 % | 119 | 53,85 % | 0,0229* |

4.1.4 Katheter und Implantate

Es zeigte sich, dass in der Fallgruppe 22,0 % einen intravaskulären Dialysekatheter (Demers-, Shaldon-, oder Tesiokather) und 34,7 % einen Peritonealdialysekatheter vorwiesen. Zudem lag in der Fallgruppe bei 15,2 % ein Herzschrittmacher oder ICD und bei 2,5 % eine mechanische Herzklappe vor. Der Vergleich der Fall- mit der Kontrollgruppe konnte keine signifikanten Unterschiede darstellen (Tabelle 8).

| Zugänge | CDI+ | | CDI- | | p-Wert |
|---------|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| | n | Prozent | n | Prozent | |
| | Demers-, Shaldon, Tesiokatheter | 26 | 22,03 % | 38 | 17,19 % |

| | | | | | |
|----------------------------|----|---------|----|---------|--------|
| Peritonealdialyse-katheter | 41 | 34,75 % | 83 | 37,56 % | 0,6373 |
| Herzschrittmacher, ICD | 18 | 15,25 % | 37 | 16,74 % | 0,7596 |
| Mechanische Herzklappe | 3 | 2,54 % | 6 | 2,71 % | 10,000 |

4.1.5 Hb, HbA1c, Gesamteiweiß, Albumin

Der Hämoglobinwert, das HbA1c, das Gesamteiweiß und das Albumin zeigten signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe.

In der Fallgruppe lag der Hb-Wert im Mittel bei 10,1 g/dl und in der Kontrollgruppe bei 10,7 g/dl. Der p-Wert war mit $< 0,001$ signifikant. Es zeigte sich, dass ein niedrigerer Hb-Wert mit einer CDI assoziiert ist. Auch das Serumalbumin war in der Fallgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (3,3 g/dl vs. 3,6 g/dl, $p < 0,001$)

Die Fallgruppe zeigte ebenfalls signifikant erniedrigte Gesamteiweißwerte (Fallgruppe im Mittel 6,0 g/dl zu Kontrollgruppe 6,3 g/dl; $p = 0,02$), (Abbildung 2 - 5 und Tabelle 9).

Abb. 2: Albumin

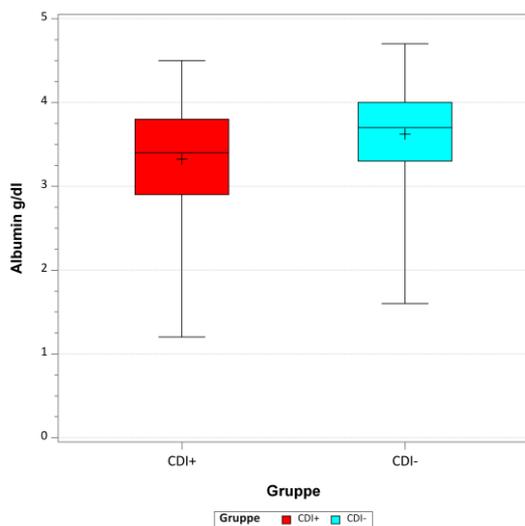


Abb. 3: Gesamteiweiß

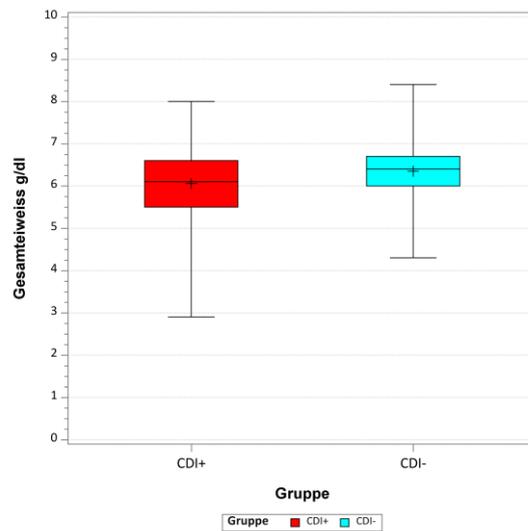


Abb. 4: Hämoglobin (Hb)

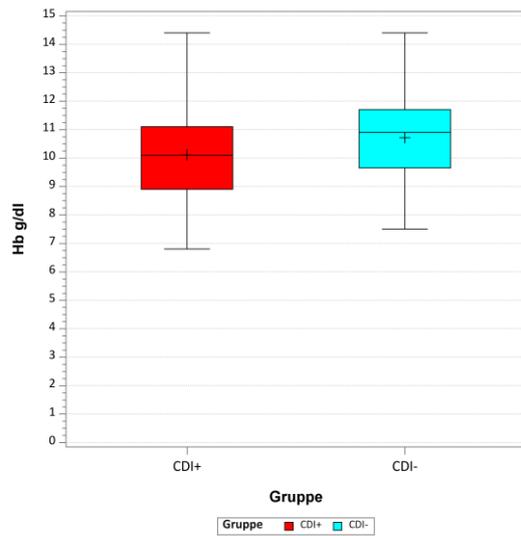


Abb. 5: HbA1c

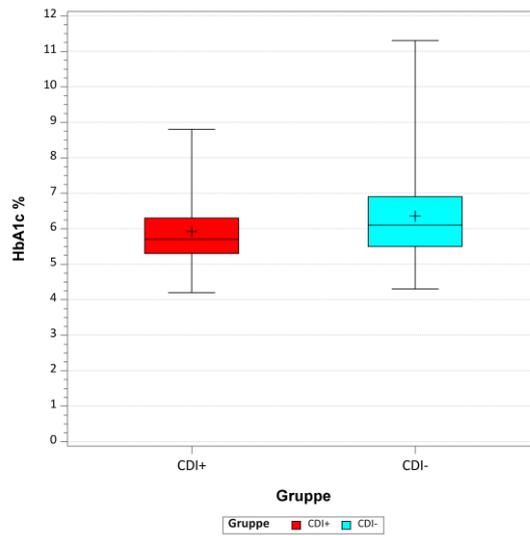


Tabelle 9: Tabellarische Werte von Hb, HbA1c, Gesamteiweiß, Albumin vor CDI

| Laborwerte | CDI+ / CDI- | miss | mean | min | lower quartil | med | upper quartil | max | p-Wert |
|--------------|-------------|------|-------|------|---------------|-------|---------------|-------|----------|
| Hb | CDI+ | 9 | 10,10 | 6,80 | 8,90 | 10,10 | 11,10 | 14,40 | < 0,001* |
| | CDI- | 1 | 10,71 | 7,50 | 9,65 | 10,90 | 11,70 | 14,40 | |
| HbA1c | CDI+ | 49 | 5,92 | 4,20 | 5,30 | 5,70 | 6,30 | 8,80 | 0,001* |
| | CDI- | 58 | 6,36 | 4,30 | 5,50 | 6,10 | 6,90 | 11,30 | |
| Gesamteiweiß | CDI+ | 9 | 6,06 | 2,90 | 5,50 | 6,10 | 6,60 | 8,00 | 0,002* |
| | CDI- | 2 | 6,35 | 4,30 | 6,00 | 6,40 | 6,70 | 8,40 | |
| Albumin | CDI+ | 9 | 3,32 | 1,20 | 2,90 | 3,40 | 3,80 | 4,50 | < 0,001* |
| | CDI- | 4 | 3,62 | 1,6 | 3,30 | 3,70 | 4,00 | 4,70 | |

4.2 Variablen der Exposition

4.2.1 Hämo- und Peritonealdialyse

Eine Frage war, ob es einen Risikounterschied für eine CDI zwischen Hämo- und Peritonealdialyse zum Indexzeitpunkt gab. Wie die Tabelle 10 darstellt, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe (in der Fallgruppe hatten 62,2 %

eine HD und 34,7 % eine PD). Vergleichbare Werte bestanden in der Kontrollgruppe ($p = 0,8123$).

| Dialysetyp | CDI+ | | CDI- | | p-Wert |
|------------|------|----------|------|----------|--------|
| | n | Prozent | n | Prozent | |
| HD | 77 | 65,25 % | 140 | 63,35 % | 0,8123 |
| PD | 41 | 34,75 % | 81 | 36,65 % | |
| Gesamt | 118 | 100,00 % | 221 | 100,00 % | |

4.2.2 Krankenhausaufenthalte und -tage

Wie in Tabelle 11 dargestellt bestand ein signifikanter Unterschied darin, ob ein Krankenhausaufenthalt innerhalb von drei Monaten bis zum Indexzeitpunkt vorlag (Fallgruppe 73,7 %, Kontrollgruppe 56,3 %, $p = 0,002$).

In dieser Studie wurde auch die Anzahl der Krankenhausaufenthalte und die Anzahl der im Krankenhaus befundenen Tage der Patienten innerhalb von drei Monaten bis zum Indexzeitpunkt analysiert. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe erkennen. Die Fallgruppe zeigte eine größere Anzahl an Krankenhausaufenthalten. Sie zeigte im Mittel 1,2 Krankenhausaufenthalte im Vergleich zur Kontrollgruppe, die 0,8 Krankenhausaufenthalte aufwies ($p = 0,001$). Auch waren Patienten der Fallgruppe im Mittel 14 Tage im Krankenhaus im Vergleich zu 9,5 Krankentagen bei der Kontrollgruppe ($p = 0,001$), (Tabelle 12).

| | CDI+ | | CDI- | | p-Wert |
|---------------|------|---------|------|---------|---------|
| | n | Prozent | n | Prozent | |
| KH-Aufenthalt | 87 | 73,73% | 124 | 56,36 % | 0,002 * |

| | CDI+/- | min | mean | median | max | std | missing | p- Wert |
|--------------------------|--------|-----|------|--------|------|------|---------|---------|
| Anzahl KH-Aufenthalte | CDI+ | 0,0 | 1,2 | 1,0 | 5,0 | 1,1 | 1 | 0,0010* |
| | CDI- | 0,0 | 0,8 | 1,0 | 5,0 | 0,9 | 2 | |
| Anzahl KH-Tage | CDI+ | 0,0 | 14 | 8,0 | 68,0 | 16,1 | 3 | 0,0019* |
| | CDI- | 0,0 | 9,5 | 3,0 | 76 | 14,1 | 2 | |

4.2.3 Antibiotika

Es zeigte sich, dass die Fallgruppe signifikant häufiger Antibiotika innerhalb von drei Monaten bis zum Indexzeitpunkt eingenommen hatte (Fallgruppe 79,4 % vs. Kontrollgruppe 49,0 %, $p = 0,0001$).

Die Antibiotika wurden zudem in ihren dazugehörigen pharmakologischen Gruppen zusammengefasst. Die Kontrollgruppe hatte signifikant häufiger Penicillinderivate (31,6 % vs. 17,6 %, $p = 0,0057$), Cephalosporine (42,7 % vs. 28,7 %, $p = 0,0109$), Carbapeneme (11,9 % vs. 4,1 %, $p = 0,0116$) und Chinolone (25,6 % vs. 15,8 %, $p = 0,0409$) innerhalb von drei Monaten bis zum Indexzeitpunkt eingenommen.

Weitere spezifische Antibiotika (Nitroimidazol, Glykopeptide i.v., Oxazolidinone, Rifamicin, Makrolide, Lincosamide, Tetracycline, Nitrofurane, Cotrimoxazol, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Isoniazid, Aminoglykoside) wurden erfasst und zeigten keinen signifikanten Verteilungsunterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Da jedoch eine geringe Patientenanzahl vorlag, die diese Antibiotika eingenommen hatten, kann keine tragbare statistische Aussage getätigt werden (Tabelle 13, 14 und 18).

| Substanzen | CDI+ | | CDI- | | missing | p-Wert |
|---------------------|------|---------|------|---------|---------|----------|
| | n | Prozent | n | Prozent | | |
| Antibiotika allgem. | 93 | 79,49 % | 107 | 49,08% | 4 | < 0,001* |
| Penicillinderivate | 37 | 31,62 % | 38 | 17,67% | 7 | 0,0057* |
| Cephalosporine | 50 | 42,74 % | 62 | 28,70 % | 6 | 0,0109* |
| Carbapeneme | 14 | 11,97% | 9 | 4,19 % | 7 | 0,0116* |
| Chinolone | 30 | 25,64 % | 34 | 15,81 % | 7 | 0,0409* |

| Tabelle 14: Antibiotika vor Diarrhoen, nicht-signifikant | | | | | | |
|--|------|---------|------|---------|---------|--------|
| Substanzen | CDI+ | | CDI- | | missing | p-Wert |
| | n | Prozent | n | Prozent | | |
| Nitroimidazole | 12 | 10,26 % | 13 | 6,05 % | 7 | 0,1928 |
| Glykopeptide i.v. | 18 | 15,38 % | 22 | 10,23 % | 7 | 0,2161 |
| Oxazolidinone | 2 | 1,17 % | 1 | 0,47 % | 7 | 0,2844 |
| Rifamycin | 1 | 0,85 % | 0 | 0,00 % | 7 | 0,3524 |
| Makrolide | 6 | 5,13 % | 10 | 4,63 % | 6 | 0,7958 |
| Lincosamide | 4 | 3,42 % | 3 | 1,40 % | 7 | 0,2477 |
| Tetracycline | 1 | 0,85 % | 1 | 0,47 % | 7 | 1,0000 |
| Nitrofurane | 1 | 0,85 % | 1 | 0,47 % | 7 | 1,0000 |
| Cotrimoxazol | 2 | 1,71 % | 0 | 0,00 % | 7 | 0,1235 |
| Rifampicin | 1 | 0,85 % | 1 | 0,47 % | 7 | 1,0000 |
| Ethambutol | 1 | 0,85 % | 1 | 0,47 % | 7 | 1,0000 |
| Pyrazinamid | 1 | 0,85 % | 1 | 0,47 % | 7 | 1,0000 |
| Isoniazid | 1 | 0,85 % | 1 | 0,47 % | 7 | 1,0000 |
| Aminoglykoside | 3 | 2,56 % | 2 | 0,03 % | 7 | 0,3495 |

Als Besonderheit ist zu nennen, dass Vancomycin und Metronidazol sowohl bei vielen anderen Infekten wie auch in der Therapie der CDI verabreicht wurden. Jedoch zeigte auch das Herausrechnen von Vancomycin und Metronidazol keine nennenswerte Änderung der Ergebnisse.

4.2.4 Säureblocker

Ein viel diskutiertes Thema bei einer CDI ist eine medikamentöse Magensäureblockade. Daher wurde analysiert, ob eine Medikation mit Säureblockern (PPI oder H2-Blocker) ein Risikofaktor darstellt. In dieser Studie hatten die Fallgruppe 77,9 % eine Säureblockermedikation und 73,3 % der Kontrollgruppe. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,3608$). Auch zwischen der Medikation mit einem Protonenpumpeninhibitor oder einem H2-Blocker ließ sich kein signifikanter Unterschied in den Gruppen erkennen (Tabelle 15 und 19).

| Tabelle 15: Säureblocker | | | | | |
|--------------------------|-------|---------|-------|---------|--------|
| Substanz | CDI + | | CDI - | | p-Wert |
| | n | Prozent | n | Prozent | |
| Säureblocker allgem. | 92 | 77,97 % | 162 | 73,30 % | 0,3608 |
| PPI | 90 | 76,27 % | 160 | 72,40 % | 0,5960 |
| H2-Blocker | 1 | 0,85 % | 2 | 0,90 % | 0,5173 |

4.2.5 Immunsuppressiva

In der Kohorte der chronischen Dialysepatienten wiesen ein Teil ein Organtransplantat auf. Insbesondere Nieren- und Pankreastransplantate waren nachzuweisen. In der Fallgruppe hatten 13,5 % der Patienten eine Medikation mit Immunsuppressiva sowie 17,6 % der Patienten in der Kontrollgruppe. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,3577$). Auch die getrennte Analyse der einzelnen Immunsuppressiva (Tacrolimus, Everolimus, Mycophenolat mofetil, Ciclosporin A, Azathioprin und Steroide) konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen (Tabelle 16 und 19).

| Tabelle 16: Immunsuppressiva | | | | | |
|------------------------------|-------|---------|-------|---------|--------|
| Substanz | CDI + | | CDI - | | p-Wert |
| | n | Prozent | n | Prozent | |
| Immunsuppressiva allgem. | 16 | 13,56 % | 39 | 17,65 % | 0,3577 |
| Tacrolimus | 4 | 3,39 % | 7 | 3,17 % | 1,0000 |
| Everolimus | 1 | 0,85 % | 1 | 0,45 % | 1,0000 |
| Mycophenolat mofetil | 1 | 0,85 % | 3 | 1,36 % | 1,0000 |
| Ciclosporin A | 3 | 2,54 % | 2 | 0,90 % | 0,3467 |
| Azathiorin | 0 | 0,00 % | 2 | 0,90 % | 0,5448 |
| Steroide | 14 | 11,86 % | 36 | 16,29 % | 0,3353 |

4.2.6 Phosphatbinder

Phosphatbinder gehören häufig zur Medikation bei chronisch dialysepflichtigen Patienten. Es war eine zentrale Fragestellung, ob die Therapie mit Phosphatbindern ein Risikofaktor für eine

CDI darstellte. Sowohl in der generellen Analyse, ob diese Medikation ein Risikofaktor wäre, wie auch in der spezifischen Analyse der einzelnen Substanzen / Präparate (Calciumacetat, Phosphonorm, Osvaren, Fosrenol, Dreisacarb, Sevelamer, Velphoro) ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe nachweisen. Phosphatbinder konnten in dieser Studie nicht als Risikofaktoren für eine CDI identifiziert werden (Tabelle 17 und 19).

| Substanz | CDI + | | CDI - | | p-Wert |
|------------------------|-------|---------|-------|---------|--------|
| | n | Prozent | n | Prozent | |
| Phosphatbinder allgem. | 52 | 44,07 % | 107 | 48,42 % | 0,4935 |
| Calciumacetat | 5 | 4,24 % | 5 | 2,26 % | 0,3261 |
| Phosphonorm | 1 | 0,85 % | 2 | 0,90 % | 1,0000 |
| Osvaren | 24 | 20,34 % | 46 | 20,81 % | 1,0000 |
| Fosrenol | 6 | 5,08 % | 16 | 7,24 % | 0,4973 |
| Dreisacarb | 0 | 0,00 % | 1 | 0,45 % | 1,0000 |
| Sevelamer | 29 | 24,58 % | 63 | 28,51 % | 0,5216 |
| Velphoro | 1 | 0,85 % | 2 | 0,91 % | 1,0000 |

| | | miss | d | prev | 95 % KI | or | KI für OR | p |
|--------------------|------|------|-----|------|-------------|-------|---------------|----------|
| AB vor Diarrhoen | CDI+ | 1 | 93 | 79,5 | 71,0 - 86,4 | 4,020 | 2,387 - 6,771 | < 0,001* |
| | CDI- | 3 | 107 | 49,1 | 42,3 - 55,9 | 4,020 | 2,387 - 6,771 | |
| Penicillinderivate | CDI+ | 1 | 37 | 31,6 | 23,3 - 40,9 | 2,154 | 1,276 - 3,638 | 0,006* |
| | CDI- | 6 | 38 | 17,7 | 12,8 - 23,4 | 2,154 | 1,276 - 3,638 | |
| Cephalosporine | CDI+ | 1 | 50 | 52,7 | 33,6 - 52,2 | 1,854 | 1,158 - 2,966 | 0,011 |
| | CDI- | 5 | 62 | 28,7 | 22,8 - 35,2 | 1,854 | 1,158 - 2,966 | |
| Carbapeneme | CDI+ | 1 | 14 | 12,0 | 6,7 - 19,3 | 3,111 | 1,303 - 7,427 | 0,012 |
| | CDI- | 6 | 9 | 4,2 | 1,9 - 7,8 | 3,111 | 1,303 - 7,427 | |
| Chinolone | CDI+ | 1 | 30 | 25,6 | 18,0 - 34,5 | 1,836 | 1,055 - 3,193 | 0,041 |
| | CDI- | 6 | 34 | 15,8 | 11,2 - 21,4 | 1,836 | 1,055 - 3,193 | |
| Nitroimidazole | CDI+ | 1 | 12 | 10,3 | 5,4 - 17,2 | 1,776 | 0,783 - 4,029 | 0,193 |

| | | | | | | | | |
|---------------------|------|---|----|------|------------|-------|----------------|-------|
| | CDI- | 6 | 13 | 6,0 | 3,3 - 10,1 | 1,776 | 0,783 - 4,029 | |
| Glykopeptide i.v. | CDI+ | 1 | 18 | 15,4 | 9,4 - 23,2 | 1,595 | 0,818 - 3,112 | 0,216 |
| | CDI- | 6 | 22 | 10,2 | 6,5 - 15,1 | 1,595 | 0,818 - 3,112 | |
| Oxazolidinone | CDI+ | 1 | 2 | 1,7 | 0,2 - 6,7 | 3,722 | 0,334 - 41,485 | 0,284 |
| | CDI- | 6 | 1 | 0,5 | 0,0 - 2,6 | 3,722 | 0,334 - 41,485 | |
| Rifamycin | CDI+ | 1 | 1 | 0,9 | 0,0 - 4,7 | | | 0,352 |
| | CDI- | 6 | 0 | 0,0 | 0,0 - 1,7 | | | |
| Makrolide | CDI+ | 1 | 6 | 5,1 | 1,9 - 10,8 | 1,114 | 0,394 - 3,144 | 0,796 |
| | CDI- | 5 | 10 | 4,6 | 2,2 - 8,3 | 1,114 | 0,394 - 3,144 | |
| Lincosamide | CDI+ | 1 | 4 | 3,4 | 0,9 - 8,5 | 2,501 | 0,550 - 11,372 | 0,248 |
| | CDI- | 6 | 3 | 1,4 | 0,3 - 4,0 | 2,501 | 0,550 - 11,372 | |
| Tetracycline | CDI+ | 1 | 1 | 0,9 | 0,0 - 4,7 | 1,845 | 0,114 - 29,767 | 1,000 |
| | CDI- | 6 | 1 | 0,5 | 0,0 - 2,6 | 1,845 | 0,114 - 29,767 | |
| Nitrofurane | CDI+ | 1 | 1 | 0,9 | 0,0 - 4,7 | 1,845 | 0,114 - 29,767 | 1,000 |
| | CDI- | 6 | 1 | 0,5 | 0,0 - 2,6 | 1,845 | 0,114 - 29,767 | |
| Cotrimoxazol | CDI+ | 1 | 2 | 1,7 | 0,2 - 6,0 | | | 0,124 |
| | CDI- | 6 | 0 | 0,0 | 0,0 - 1,7 | | | |
| Rifampicin | CDI+ | 1 | 1 | 0,9 | 0,0 - 4,7 | 1,845 | 0,114 - 29,767 | 1,000 |
| | CDI- | 6 | 1 | 0,5 | 0,0 - 2,6 | 1,845 | 0,114 - 29,767 | |
| Ethambutol | CDI+ | 1 | 1 | 0,9 | 0,0 - 4,7 | 1,845 | 0,114 - 29,767 | 1,000 |
| | CDI- | 6 | 1 | 0,5 | 0,0 - 2,6 | 1,845 | 0,114 - 29,767 | |
| Pyrazinamid | CDI+ | 1 | 1 | 0,9 | 0,0 - 4,7 | 1,845 | 0,144 - 29,767 | 1,000 |
| | CDI- | 6 | 1 | 0,5 | 0,0 - 2,6 | 1,845 | 0,144 - 29,767 | |
| Isoniazid | CDI+ | 1 | 1 | 0,9 | 0,0 - 4,7 | 1,845 | 0,114 - 29,767 | 1,000 |
| | CDI- | 6 | 1 | 0,5 | 0,0 - 2,6 | 1,845 | 0,114 - 29,767 | |
| Aminoglykoside | CDI+ | 1 | 3 | 2,6 | 0,5 - 7,3 | 2,803 | 0,462 - 17,016 | 0,350 |
| | CDI- | 6 | 2 | 0,9 | 0,1 - 3,1 | 2,803 | 0,462 - 17,016 | |
| = nicht berechenbar | | | | | | | | |

| Variable | | miss | d | prev | 95 % KI | or | KI für OR | p |
|--------------|------|------|-----|------|-------------|-------|---------------|-------|
| Säureblocker | CDI+ | 0 | 92 | 78,0 | 69,4 - 85,1 | 1,289 | 0,760 - 2,184 | 0,361 |
| | CDI- | 0 | 162 | 73,3 | 67,0 - 79,0 | 1,289 | 0,760 - 2,184 | 0,361 |

| | | | | | | | | |
|----------------------|------|---|-----|------|-------------|-------|----------------|-------|
| PPI | CDI+ | 0 | 90 | 76,3 | 67,6 - 83,6 | 1,225 | 0,731 - 2,054 | 0,517 |
| | CDI- | 0 | 160 | 72,4 | 66,0 - 78,2 | 1,225 | 0,731 - 2,054 | 0,517 |
| H2-Blocker | CDI+ | 0 | 1 | 0,8 | 0,0 - 4,6 | 0,936 | 0,084 - 10,430 | 1,000 |
| | CDI- | 0 | 2 | 0,9 | 0,1 - 3,2 | 0,936 | 0,084 - 10,430 | 1,000 |
| Immun-suppression | CDI+ | 0 | 16 | 13,6 | 8,0 - 21,1 | 0,732 | 0,390 - 1,375 | 0,358 |
| | CDI- | 0 | 39 | 17,6 | 12,9 - 23,3 | 0,732 | 0,390 - 1,375 | 0,358 |
| Tacrolimus | CDI+ | 0 | 4 | 3,4 | 0,9 - 8,5 | 1,073 | 0,308 - 3,741 | 1,000 |
| | CDI- | 0 | 7 | 3,2 | 1,3 - 6,4 | 1,073 | 0,308 - 3,741 | 1,000 |
| Everolimus | CDI+ | 0 | 1 | 0,8 | 0,0 - 4,6 | 1,880 | 0,117 - 30,336 | 1,000 |
| | CDI- | 0 | 1 | 0,5 | 0,0 - 2,5 | 1,880 | 0,117 - 30,336 | 1,000 |
| Mycophenolat mofetil | CDI+ | 0 | 1 | 0,8 | 0,0 - 4,6 | 0,621 | 0,064 - 6,038 | 1,000 |
| | CDI- | 0 | 3 | 1,4 | 0,3 - 3,9 | 0,621 | 0,064 - 6,038 | 1,000 |
| Ciclosporin A | CDI+ | 0 | 3 | 2,5 | 0,5 - 7,3 | 2,857 | 0,471 - 17,339 | 0,347 |
| | CDI- | 0 | 2 | 0,9 | 0,1 - 3,2 | 2,857 | 0,471 - 17,339 | 0,347 |
| Azathioprin | CDI+ | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 - 3,1 | 0,000 | . | 0,545 |
| | CDI- | 0 | 2 | 0,9 | 0,1 - 3,2 | 0,000 | . | 0,545 |
| Steroide | CDI+ | 0 | 14 | 11,9 | 6,6 - 19,1 | 0,692 | 0,357 - 1,342 | 0,335 |
| | CDI- | 0 | 36 | 16,3 | 11,7 - 21,8 | 0,692 | 0,357 - 1,342 | 0,335 |
| Phosphatbinder | CDI+ | 0 | 52 | 44,1 | 34,9 - 53,5 | 0,839 | 0,536 - 1,315 | 0,493 |
| | CDI- | 0 | 107 | 48,4 | 41,7 - 55,2 | 0,839 | 0,536 - 1,315 | 0,493 |
| Calciumacetat | CDI+ | 0 | 5 | 4,2 | 1,4 - 9,6 | 1,912 | 0,542 - 6,741 | 0,326 |
| | CDI- | 0 | 5 | 2,3 | 0,7 - 5,2 | 1,912 | 0,542 - 6,741 | 0,326 |
| Phosphonorm | CDI+ | 0 | 1 | 0,8 | 0,0 - 4,6 | 0,936 | 0,084 - 10,430 | 1,000 |
| | CDI- | 0 | 2 | 0,9 | 0,1 - 3,2 | 0,936 | 0,084 - 10,430 | 1,000 |
| Osvaren | CDI+ | 0 | 24 | 20,3 | 13,5 - 28,7 | 0,971 | 0,558 - 1,689 | 1,000 |
| | CDI- | 0 | 46 | 20,8 | 15,7 - 26,8 | 0,971 | 0,558 - 1,689 | 1,000 |
| Fosrenol | CDI+ | 0 | 6 | 5,1 | 1,9 - 10,7 | 0,686 | 0,261 - 1,804 | 0,497 |
| | CDI- | 0 | 16 | 7,2 | 4,2 - 11,5 | 0,686 | 0,261 - 1,804 | 0,497 |
| Dreisacarb | CDI+ | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 - 3,1 | 0,000 | . | 1,000 |
| | CDI- | 0 | 1 | 0,5 | 0,0 - 2,5 | 0,000 | . | 1,000 |
| Sevelamer | CDI+ | 0 | 29 | 24,6 | 17,1 - 33,4 | 0,817 | 0,490 - 1,362 | 0,522 |
| | CDI- | 0 | 63 | 28,5 | 22,7 - 33,9 | 0,817 | 0,490 - 1,362 | 0,522 |
| Velphoro | CDI+ | 0 | 1 | 0,8 | 0,0 - 4,6 | 0,932 | 0,084 - 10,382 | 1,000 |
| | CDI- | 1 | 2 | 0,9 | 0,1 - 3,2 | 0,932 | 0,084 - 10,382 | 1,000 |
| = nicht berechenbar | | | | | | | | |

4.3 Variablen des Outcomes

4.3.1: Leukozyten, CRP, Thrombozyten

Eine Clostridioides difficile-Infektion kann besonders bei chronisch dialysepflichtigen Patienten zu einer schweren und protrahierten Komplikation führen. Dieses kann sich in der Schwere der laborchemischen Entzündungsreaktion abbilden für die Leukozyten, Thrombozyten und CRP Marker sind (Germolec et al., 2018). Es wurde der jeweilig höchste Wert innerhalb von zwei Wochen ab Indexzeitpunkt bestimmt. Der maximale Leukozytenanstieg zeigte sich in der Fallgruppe zwar höher als in der Kontrollgruppe, jedoch waren die Werte nicht signifikant erhöht ($p = 0,08$).

Dagegen war der maximale Thrombozytenanstieg innerhalb von zwei Wochen nach Indexzeitpunkt mit $290,92/\mu\text{l}$ vs. $247,55/\mu\text{l}$ in der Kontrollgruppe signifikant höher ($p = 0,003$). Auch stellte sich der CRP-Wert mit im Mittel $74,28 \text{ mg/l}$ vs. $41,65 \text{ mg/l}$ signifikant eleviert dar ($p = 0,002$), (Abb. 6 – 8 und Tabelle 20).

Abb. 6: Leukozyten

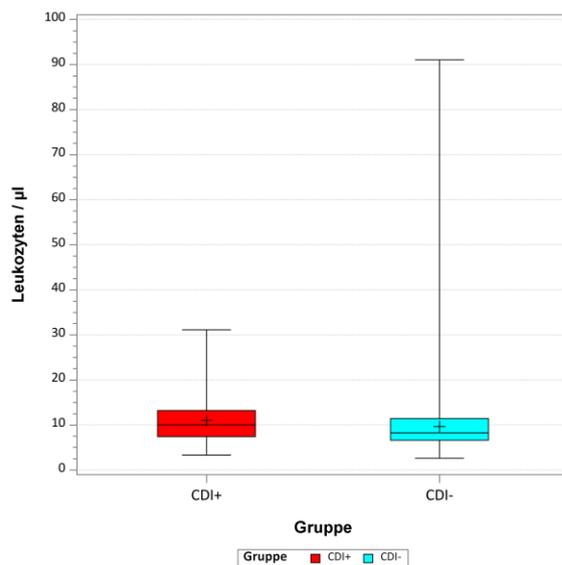


Abb 7: Thrombozyten

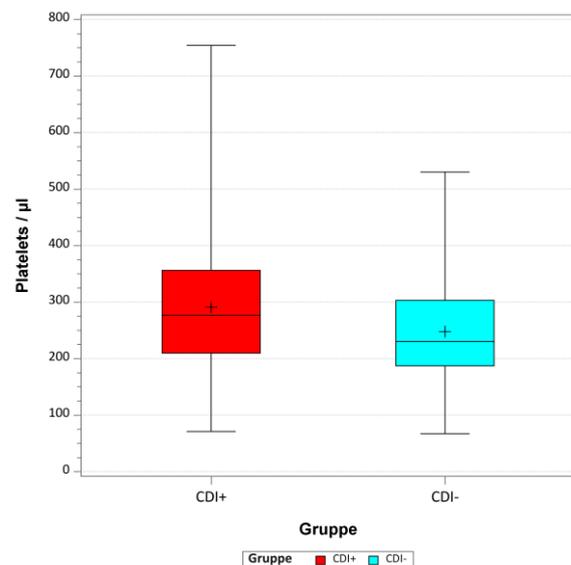


Abb. 8: CRP

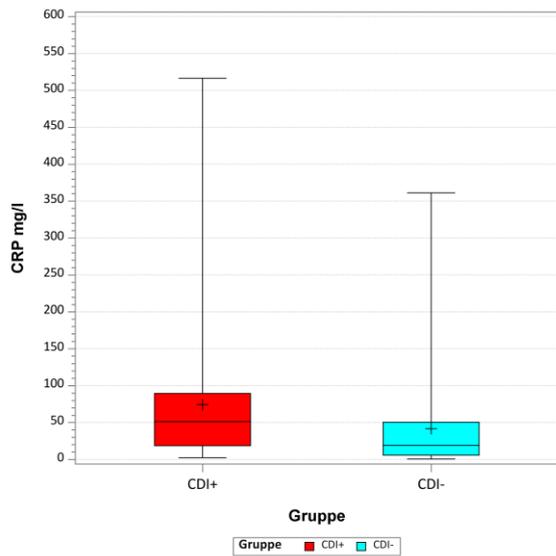


Tabelle 20: Tabellarische Darstellung Leukozyten, Thrombozyten, CRP nach CDI

| Laborwerte | CDI+ CDI- | miss | mean | min | lower quartile | median | upper quartile | max | p - Wert |
|--------------|--------------|------|--------|-------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------|
| Leukozyten | CDI+ | 33 | 11,04 | 3,30 | 7,40 | 10,00 | 13,20 | 31,10 | 0,080 |
| | CDI- | 49 | 9,62 | 2,6 | 6,60 | 8,25 | 11,40 | 91,00 | |
| Thrombozyten | CDI+ | 34 | 290,92 | 71,00 | 209,50 | 276,50 | 356,00 | 754,00 | 0,003* |
| | CDI- | 47 | 247,55 | 67,00 | 187,00 | 230,00 | 303,00 | 530,00 | |
| CRP | CDI+ | 30 | 74,28 | 2,30 | 18,55 | 51,10 | 89,40 | 516,40 | 0,002* |
| | CDI- | 47 | 41,65 | 0,50 | 5,70 | 19,10 | 50,40 | 361,00 | |

4.3.2: Tod innerhalb von drei Monaten nach dem Indexdatum

Es wurde bestimmt, welche Patienten innerhalb von drei Monaten nach Indexzeitpunkt verstarben. In der Clostridioides-positiven Fallgruppe waren 22,03 % und in der Kontrollgruppe 14,03 % innerhalb des Messzeitraums verstorben. Dieses Ergebnis zeigte keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 21).

Tabelle 21: Tod innerhalb von 3 Monaten nach Indexzeitpunkt

| Variable | CDI+ | | CDI- | | Odds Ratio | p-Wert |
|----------|------|---------|------|---------|------------|--------|
| Tod | 22 | 22,03 % | 31 | 14,03 % | 1,7321 | 0.0681 |

5. Logistische Regressionsmodelle

5.1 Variablen der Patientencharakteristika und Exposition

In den bisherigen Analysemodellen wurde eine univariate Betrachtung der verschiedenen Variablen in Beziehung auf ihre Verteilung in der Clostridien- und Fallgruppe durchgeführt. Die multivariaten logistischen Regressionsmodellen analysierten in mehreren Schritten wie sich mehrere Risikofaktoren und Konfounder gemeinsam in einem Rechenmodell auswirkten. Diese ausgewählten Variablen wurden in verschiedenen Modellen zueinander in Beziehung gesetzt, um die Einflüsse der Variablen aufeinander genauer zu analysieren. Die Gesamtanzahl der analysierten Patienten lag bei 339 (119 CDI+, 221 CDI-).

5.1.1 Variablenselektion

Der erste Schritt bestand darin die Variablen auszuwählen, die für eine weitere Analyse als potenzielle Risikofaktoren oder Konfounder geeignet waren. Dabei wurden aufgrund der vorherigen Berechnungen und insbesondere unter Berücksichtigung der Fallzahlen folgende Variablen ausgewählt:

| |
|---|
| 1. Antibiotikatherapie drei Monate vor Indexdatum (ja / nein) |
| 2. Spezifische Antibiotika, die in univariaten Analysen eine starke Assoziation mit CDI zeigten (Penicillinderivate, Cephalosporine, Carbapeneme, Chinolone, Nitroimidazole, Glycopeptide i.v.) |
| 3. Geschlecht |
| 4. Altersklassen |
| 5. BMI-Klassen |
| 6. Stationäre Aufenthalte drei Monate vor Indexdatum |
| 7. Diabetes mellitus Typ 1 und 2 |
| 8. Z.n. Peritonitis |
| 9. Hb, Gesamteiweiß, Albumin |

5.1.2 Odds Ratios aus univariaten logistischen Regressionsmodellen

In diesem Schritt wurden die Odds Ratios aus den univariaten logistischen Regressionsmodellen bestimmt. Dabei zeigten sich die gleichen signifikanten Variablen wie in

der Analyse mit den Vierfeldertafeln. Signifikant waren: Krankenhausaufenthalte (signifikant: or 2,173, KI 1,332 – 3,543, p = 0,002), Diabetes mellitus Typ 2, Peritonitis, Antibiotika vor Diarrhoen (signifikant: or 4,020, KI 2,386 – 6,771, p < 0,001), Penicillinderivate, Cephalosporine, Carbapeneme, Chinolone, Hb, Gesamteiweiß und Albumin (Tabelle 22).

| Tabelle 22: Univariate logistische Regressionsmodelle | | | | |
|---|------|------------|---------------|----------|
| Variable | miss | Odds Ratio | 95% - KI or | p |
| Männlich | 0 | 0,872 | 0,555 – 1,370 | 0,552 |
| Alter 60 - 69 | 0 | 1,353 | 0,626 – 2,926 | 0,443 |
| Alter 70 - 79 | | 0,997 | 0,493 – 2,015 | 0,993 |
| Alter 80 - 89 | | 1,298 | 0,642 – 2,624 | 0,468 |
| Alter 90 | | 2,235 | 0,754 – 6,626 | 0,147 |
| BMI ge 30 | 17 | 0,819 | 0,464 – 1,445 | 0,491 |
| Krankenhaus 3 Monate | 1 | 2,173 | 1,332 – 3,543 | 0,002* |
| Diabetes | 0 | 0,625 | 0,398 – 0,979 | 0,040* |
| Diabetes Typ 1 | 0 | 1,426 | 0,483 – 4,213 | 0,520 |
| Diabetes Typ 2 | 0 | 0,588 | 0,374 – 0,924 | 0,021* |
| Peritonitis | 0 | 2,073 | 1,094 – 3,928 | 0,025* |
| AB vor Diarrhoe | 4 | 4,020 | 2,386 – 6,771 | < 0,001* |
| Penicillinderivate | 7 | 2,154 | 1,276 – 3,638 | 0,004* |
| Cephalosporine | 6 | 1,854 | 1,158 – 2,966 | 0,010* |
| Carbapeneme | 7 | 3,111 | 1,303 – 7,427 | 0,011* |
| Chinolone | 7 | 1,836 | 1,055 – 3,193 | 0,031* |
| Nitroimidazole | 7 | 1,776 | 0,783 – 4,029 | 0,169 |
| Glykopeptide i.v. | 7 | 1,595 | 0,818 – 3,112 | 0,171 |
| Hb | 10 | 0,756 | 0,644 – 0,888 | 0,001* |
| Gesamteiweiß | 11 | 0,457 | 0,388 – 0,772 | 0,001* |
| Albumin | 13 | 0,426 | 0,283 – 0,639 | < 0,001* |
| miss = missing, or = Odds Ratio bezogen auf Änderung um eine Einheit des Variablenwertes, 95%-Konfidenzintervall zum Odds Ratio, p = p-Wert zum Test, ob das Odds Ratio = 1 ist, * = Test ist signifikant | | | | |

5.1.3 Odds Ratios in multivariaten Regressionsmodellen

Im nächsten Schritt wurden die Odds Ratios durch multivariate logistische Regressionsmodelle geschätzt. Dabei wurden mehrere Variablen gleichzeitig in einem Modell untersucht, welchen Einfluß sie auf die Wahrscheinlichkeit haben, ein CDI-Fall zu sein.

Im ersten dieser Modelle wurden die vier häufigsten und univariat-signifikanten Antibiotika (Penicillinderivate, Cephalosporine, Carbapeneme, Chinolone) einbezogen. Anschließend erfolgte dann eine schrittweise Erweiterung dieses Modells mit den sieben anderen ausgewählten Variablen, um die Beeinflussung der Odds Ratios zu beurteilen. Durch diese Adjustierung der Variablen aufeinander stellte sich in diesem Modell heraus, dass nur noch Penicillinderivate und Cephalosporine signifikant blieben. In den weiteren Modellen mit Konfoundern waren auch diese beiden Antibiotika nicht mehr signifikant (Tabelle 23).

| Tabelle 23: Modelle mit den vier häufigsten und sig. AB und dann mit weiteren Konfoundern | | | | |
|---|------|------------|---------------|--------|
| Variable | miss | Odds Ratio | 95% - KI or | p |
| Penicillinderivate | 7 | 1,753 | 1,009 – 3,046 | 0,046* |
| Cephalosporine | | 1,724 | 1,064 – 2,795 | 0,027* |
| Carbapeneme | | 2,133 | 0,857 – 5,305 | 0,103 |
| Chinolone | | 1,484 | 0,829 – 2,656 | 0,184 |
| Peritonitis | 7 | 1,737 | 0,883 – 3,417 | 0,110 |
| Penicillinderivate | | 1,768 | 1,016 – 3,075 | 0,044* |
| Cephalosporine | | 1,593 | 0,971 – 2,612 | 0,065 |
| Carbapeneme | | 1,943 | 0,776 – 4,864 | 0,156 |
| Chinolone | | 1,558 | 0,867 – 2,799 | 0,138 |
| Krankenhaus 3 Mon. | 7 | 1,653 | 0,980 – 2,787 | 0,060 |
| Penicillinderivate | | 1,570 | 0,892 – 2,761 | 0,118 |
| Cephalosporine | | 1,616 | 0,991 – 2,637 | 0,055 |
| Carbapeneme | | 1,920 | 0,768 – 4,799 | 0,163 |
| Chinolone | | 1,403 | 0,780 – 2,524 | 0,259 |
| Diabetes | 7 | 0,654 | 0,410 – 1,044 | 0,075 |
| Penicillinderivate | | 1,780 | 1,020 – 3,105 | 0,042* |
| Cephalosporine | | 1,714 | 1,055 – 2,787 | 0,030* |
| Carbapeneme | | 2,120 | 0,847 – 5,306 | 0,108 |

| | | | | | |
|---|-------|-------|---------------|---------------|-------|
| Chinolone | | 1,442 | 0,803 – 2,592 | 0,221 | |
| Krankenhaus 3 Mon. | 7 | 1,637 | 0,968 – 2,768 | 0,066 | |
| Diabetes | | 0,661 | 0,413 – 1,057 | 0,084 | |
| Penicillinderivate | | 1,594 | 0,902 – 2,816 | 0,108 | |
| Cephalosporine | | 1,606 | 0,981 – 2,628 | 0,060 | |
| Carbapeneme | | 1,911 | 0,759 – 4,808 | 0,169 | |
| Chinolone | | 1,366 | 0,803 – 2,592 | 0,221 | |
| Männlich | 7 | 0,905 | 0,559 – 1,465 | 0,684 | |
| Alter 60 - 69 | | 1,640 | 0,713 – 3,770 | 0,244 | |
| Alter 70 - 79 | | 1,095 | 0,515 – 2,326 | 0,814 | |
| Alter 80 - 89 | | 1,567 | 0,735 – 3,340 | 0,245 | |
| Alter 90 | | 2,176 | 0,688 – 6,886 | 0,186 | |
| Krankenhaus 3 Mon. | | 1,642 | 0,967 – 2,790 | 0,066 | |
| Diabetes | | 0,659 | 0,408 – 1,065 | 0,089 | |
| Penicillinderivate | | 1,550 | 0,871 – 2,759 | 0,136 | |
| Cephalosporine | | 1,576 | 0,956 – 2,597 | 0,074 | |
| Carbapeneme | | 1,967 | 0,772 – 5,014 | 0,156 | |
| Chinolone | | 1,469 | 0,802 – 2,690 | 0,213 | |
| Männlich | | 24 | 1,039 | 0,614 – 1,757 | 0,888 |
| Alter 60 - 69 | | | 1,6501 | 0,678 – 4,018 | 0,270 |
| Alter 70 - 79 | 0,996 | | 0,440 – 2,253 | 0,992 | |
| Alter 80 - 89 | 1,694 | | 0,753 – 3,809 | 0,203 | |
| Alter 90 | 2,193 | | 0,648 – 7,429 | 0,207 | |
| Krankenhaus 3 Mon. | 1,223 | | 0,685 – 2,185 | 0,496 | |
| Diabetes | 0,622 | | 0,370 – 1,049 | 0,075 | |
| Hb | 0,856 | | 0,709 – 1,034 | 0,106 | |
| Gesamteiweiß | 0,752 | | 0,462 – 1,226 | 0,254 | |
| Albumin | 0,656 | | 0,361 – 1,193 | 0,167 | |
| Penicillinderivate | 1,068 | | 0,550 – 2,075 | 0,845 | |
| Cephalosporine | 1,496 | | 0,864 – 2,589 | 0,151 | |
| Carbapeneme | 2,052 | | 0,753 – 5,591 | 0,160 | |
| Chinolone | 1,779 | | 0,936 – 3,383 | 0,079 | |
| (Jeder farbig markierte Block entspricht einem Modell) miss = missing, or = Odds Ratio bezogen auf Änderung um eine Einheit des Variablenwertes, 95%-Konfidenzintervall zum Odds Ratio, p = p-Wert zum Test, ob das Odds Ratio = 1 ist, * = Test ist signifikant | | | | | |

5.1.4 Verbleibenden Antibiotika mit sieben anderen Variablen adjustiert

Anschließend wurden diese zwei im ersten Modell (aus Abschnitt 5.3) als signifikant verbleibenden Variablen (Penicillinderivate und Cephalosporine) dann in Modellen schrittweise bezüglich der Risikofaktoren und Konfounder mit sieben weiteren Variablen wie oben adjustiert. Dabei zeigten sich dann Penicillinderivate, Cephalosporine und Krankenhausaufenthalte als signifikante Variablen. Im großen Modell mit allen Kovariablen waren die Odds Ratios der beiden Antibiotika kleiner und blieben nicht signifikant (Tabelle 24).

| Variable | miss | Odds Ratio | 95% - KI or | p |
|---------------------------|------|------------|---------------|--------|
| Penicillinderivate | 7 | 2,056 | 1,210 – 3,493 | 0,008* |
| Cephalosporine | | 1,799 | 1,116 – 2,901 | 0,016* |
| Peritonitis | 7 | 1,758 | 0,906 – 3,410 | 0,095 |
| Penicillinderivate | | 2,066 | 1,214 – 3,514 | 0,007* |
| Cephalosporine | | 1,656 | 1,015 – 2,700 | 0,043* |
| Krankenhaus 3 Mon. | 7 | 1,791 | 1,071 – 2,996 | 0,026* |
| Penicillinderivate | | 1,765 | 1,021 – 3,049 | 0,042* |
| Cephalosporine | | 1,662 | 1,023 – 2,699 | 0,040* |
| Diabetes | 7 | 0,639 | 0,402 – 1,015 | 0,059 |
| Penicillinderivate | | 2,076 | 1,217 – 3,541 | 0,007* |
| Cephalosporine | | 1,787 | 1,105 – 2,889 | 0,018* |
| Krankenhaus 3 Mon. | 7 | 1,768 | 1,054 – 2,965 | 0,031* |
| Diabetes | | 0,648 | 0,407 – 1,034 | 0,069 |
| Penicillinderivate | | 1,784 | 1,028 – 3,097 | 0,040* |
| Cephalosporine | | 1,650 | 1,012 – 2,688 | 0,044* |
| Männlich | 7 | 0,864 | 0,537 – 1,391 | 0,548 |
| Alter 60 – 69 | | 1,638 | 0,717 – 3,743 | 0,242 |
| Alter 70 – 79 | | 1,095 | 0,519 – 2,310 | 0,812 |
| Alter 80 – 89 | | 1,443 | 0,683 – 3,045 | 0,336 |
| Alter 90 | | 1,920 | 0,615 – 5,994 | 0,261 |
| Krankenhaus 3 Mon. | | 1,785 | 1,059 – 3,007 | 0,030* |
| Diabetes | | 0,640 | 0,397 – 1,030 | 0,066 |

| | | | | | |
|---|----|-------|---------------|---------------|-------|
| Penicillinderivate | | 1,766 | 1,012 – 3,081 | 0,045* | |
| Cephalosporine | | 1,627 | 0,993 – 2,666 | 0,053 | |
| Männlich | 24 | 0,963 | 0,575 – 1,613 | 0,886 | |
| Alter 60 – 69 | | 1,638 | 0,681 – 3,938 | 0,270 | |
| Alter 70 – 79 | | 0,999 | 0,448 – 2,224 | 0,997 | |
| Alter 80 – 89 | | 1,517 | 0,688 – 3,347 | 0,302 | |
| Alter 90 | | 1,775 | 0,535 – 5,885 | 0,348 | |
| Krankenhaus 3 Mon. | | 1,363 | 0,773 – 2,404 | 0,284 | |
| Diabetes | | 0,604 | 0,360 – 1,012 | 0,056 | |
| Hb | | 0,870 | 0,724 – 1,046 | 0,137 | |
| Gesamteiweiß | | 0,789 | 0,488 – 1,276 | 0,334 | |
| Albumin | | 0,635 | 0,352 – 1,147 | 0,132 | |
| Penicillinderivate | | | 1,308 | 0,694 – 2,462 | 0,406 |
| Cephalosporine | | | 1,545 | 0,900 – 2,653 | 0,114 |
| (Jeder farbig markierte Block entspricht einem Modell) miss = missing, or = Odds Ratio bezogen auf Änderung um eine Einheit des Variablenwertes, 95%-Konfidenzintervall zum Odds Ratio, p = p-Wert zum Test, ob das Odds Ratio = 1 ist, * = Test ist signifikant | | | | | |

5.1.5 „AB vor Diarrhoe“ auf sieben andere Variablen adjustiert

Um die Rolle einer Antibiotikatherapie vor Diarrhoen zusammenfassend darzustellen, wurde ein Modell erstellt, welches spezifisch diese Variable mit den schrittweisen größeren Modellen mit selektierten Konfoundern in Beziehung setzte (die Indikatorvariable „Antibiotika vor Diarrhoe“ wurde schrittweise auf sieben anderen Variablen adjustiert). Dabei zeigte sich die Variable „Antibiotika vor Diarrhoen“ als der durchgehend einziger signifikanter Faktor, auch im großen Modell mit allen Konfoundern. Dieser Faktor war sowohl in der Odds Ratio, wie im 95%-Konfidenzintervall am ausgeprägtesten. Dies war dadurch zu erklären, dass in diesem Modell verschiedene Faktoren eine Rolle spielten. Es war eine zusammenfassende Variable, anstatt mehrerer in Kombination. Auch bestand eine größere Fallzahl für die zusammenfassende Variable (diese beinhaltete ebenso die vielen seltenen Antibiotika), (Tabelle 25).

| Tabelle 25: Modelle ausgehend von Indikatorvariable | | | | | |
|---|-------|---------------|---------------|---------------|-------|
| Antibiose (AB) vor Diarrhoe | | | | | |
| Variable | miss | Odds Ratio | 95% - KI or | P | |
| AB vor Diarrhoe | 4 | 4,020 | 2,386 – 6,771 | < 0,001* | |
| Peritonitis | 4 | 1,618 | 0,831 – 3,149 | 0,157 | |
| AB vor Diarrhoe | | 3,833 | 2,265 – 6,484 | < 0,001* | |
| Krankenhaus 3 Mon. | 5 | 1,595 | 0,948 – 2,683 | 0,079 | |
| AB vor Diarrhoe | | 3,625 | 2,122 – 6,191 | < 0,001* | |
| Diabetes | 4 | 0,641 | 0,399 – 1,028 | 0,065 | |
| AB vor Diarrhoe | | 4,013 | 2,377 – 6,776 | < 0,001* | |
| Krankenhaus 3 Mon. | 5 | 1,564 | 0,927 – 2,639 | 0,094 | |
| Diabetes | | 0,660 | 0,410 – 1,062 | 0,087 | |
| AB vor Diarrhoe | | 3,614 | 2,109 – 6,192 | < 0,001* | |
| Männlich | 5 | 0,889 | 0,547 – 1,444 | 0,634 | |
| Alter 60 - 69 | | 1,503 | 0,647 – 3,493 | 0,343 | |
| Alter 70 - 79 | | 1,048 | 0,489 – 2,245 | 0,904 | |
| Alter 80 - 89 | | 1,498 | 0,697 – 3,218 | 0,301 | |
| Alter 90 | | 2,049 | 0,640 – 6,561 | 0,227 | |
| Krankenhaus 3 Mon. | | 1,575 | 0,930 – 2,669 | 0,091 | |
| Diabetes | | 0,653 | 0,402 – 1,063 | 0,087 | |
| AB vor Diarrhoe | | 3,609 | 2,097 – 6,212 | < 0,001* | |
| Männlich | | 22 | 0,979 | 0,578 – 1,660 | 0,938 |
| Alter 60 - 69 | | | 1,408 | 0,577 – 3,438 | 0,453 |
| Alter 70 - 79 | 0,926 | | 0,409 – 2,098 | 0,854 | |
| Alter 80 - 89 | 1,520 | | 0,676 – 3,415 | 0,311 | |
| Alter 90 | 1,857 | | 0,548 – 6,285 | 0,320 | |
| Krankenhaus 3 Mon. | 1,170 | | 0,658 – 2,082 | 0,593 | |
| Diabetes | 0,616 | | 0,365 – 1,041 | 0,07 | |
| Hb | 0,873 | | 0,726 – 1,050 | 0,149 | |
| Gesamteiweiß | 0,768 | | 0,474 – 1,244 | 0,283 | |
| Albumin | 0,685 | | 0,382 – 1,228 | 0,204 | |
| AB vor Diarrhoe | 3,166 | 1,776 – 5,642 | < 0,001* | | |

(Jeder farbig markierte Block entspricht einem Modell)
miss = missing, or = Odds Ratio bezogen auf Änderung um eine Einheit des Variablenwertes, 95%-Konfidenzintervall zum Odds Ratio, p = p-Wert zum Test, ob das Odds Ratio = 1 ist, * = Test ist signifikant

5.1.6 Vier häufigste und signifikante AB mit anderen Variablen

Es wurden die in einer schrittweisen Selektion Variablen ausgewählt und vier Antibiotika sowie sieben anderen Faktoren in Vorwärtsschritten schrittweise ergänzt. Dann wurden sie in einer zweiten Rückwärts-Variablenselektion in Schritten herausgenommen. Durch diese Methode konnte man relevante von unrelevanten Faktoren trennen. Es zeigte sich, dass Diabetes in beiden Modellen mit signifikant niedriger CDI-Häufigkeit assoziiert war. Niedrigere Albuminwerte waren auch signifikant mit größerer CDI-Häufigkeit assoziiert.

In der schrittweisen Variablenselektion wurden Albumin, Diabetes und Carbapeneme ausgewählt. Bei der schrittweise Rückwärts-Variablenselektion wurden Variablen Alter 70 – 79, männlich, Penicillinderivate, Krankenhausaufenthalt, Gesamteiweiß, Alter 60 – 69, Alter 90, Alter 80 – 89 und Carbapeneme selektiert. Nach der Rückwärtsselektion blieben die Variablen Diabetes, Cephalosporine, Chinolone, Hb und Albumin im Modell (Tabelle 26).

| Tabelle 26: Resultierendes Modell | | | | |
|-----------------------------------|------|------------|---------------|----------|
| Variable | miss | Odds Ratio | 95 % - KI or | p |
| Diabetes | 19 | 0,581 | 0,358 – 0,943 | 0,028* |
| Albumin | | 0,416 | 0,274 – 0,633 | < 0,001* |
| Carbapeneme | | 2,437 | 0,949 – 6,259 | 0,064 |
| Diabetes | 24 | 0,602 | 0,366 – 0,992 | 0,046* |
| Hb | | 0,838 | 0,701 – 1,002 | 0,053 |
| Albumin | | 0,524 | 0,333 – 0,825 | 0,005* |
| Cephalosporine | | 1,561 | 0,918 – 2,655 | 0,100 |
| Chinolone | | 1,794 | 0,983 – 3,261 | 0,055 |

(Jeder farbig markierte Block entspricht einem Modell)
miss = missing, or = Odds Ratio bezogen auf Änderung um eine Einheit des Variablenwertes, 95%-Konfidenzintervall zum Odds-Ratio, p = p-Wert zum Test, ob das Odds Ration = 1 ist, * = Test ist signifikant

Das Ergebnis war nicht eindeutig, auch wegen der unterschiedlichen Antibiotika, die selektiert wurden. Daher wurde im nächsten Schritt die Variablenselektion für die generelle Indikatorvariable für Antibiotika durchgeführt.

5.1.7 Variablenselektion mit Indikatorvariable „AB vor Diarrhoe“

Folgende Variablen wurden ausgewählt:

| |
|--|
| 1. Antibiotika (AB) drei Monate vor Diarrhoe |
| 2. Altersklassen |
| 3. Geschlecht |
| 4. Krankenhaus drei Monate |
| 5. Diabetes |
| 6. Hb |
| 7. Gesamteiweiß |
| 8. Albumin |

Um ein klareres Ergebnis zu bekommen, wurde die Indikatorvariable „Antibiotika vor Diarrhoe“ ausgewählt (anstatt einzelner Antibiotika wie in den Modellen zuvor) und eine *step-up*- und *step-down*-Variablenselektion durchgeführt. Wie in vorheriger Berechnung konnte dadurch genauer erkannt werden, welche Variablen aussagekräftig waren.

In der schrittweisen Variablenselektion wurden Antibiotika vor Diarrhoe, Albumin und Diabetes ausgewählt. Bei der schrittweisen Rückwärtsvariablenselektion wurden männlich, Alter 70 – 79, Krankenhaus, Alter 60 – 69, Gesamteiweiß, Alter 90, Alter 80 – 89 betrachtet.

Nach der Rückwärtsselektion blieben die Variablen Diabetes, Antibiotika vor Diarrhoe, Albumin und Hb im Modell (Tabelle 27).

| Tabelle 27: Resultierende Modelle | | | | |
|---|------|------------|---------------|----------|
| Variable | miss | Odds Ratio | 95 % KI or | p |
| Diabetes | 16 | 0,597 | 0,364 - 0,979 | 0,041* |
| Albumin | | 0,503 | 0,327 - 0,773 | 0,002* |
| AB vor Diarrhoe | | 3,313 | 1,911 - 5,744 | < 0,001* |
| Diabetes | 21 | 0,591 | 0,357 - 0,980 | 0,042* |
| Hb | | 0,868 | 0,726 - 1,036 | 0,117 |
| Albumin | | 0,56 | 0,356 - 0,881 | 0,012* |
| AB vor Diarrhoe | | 3,131 | 1,796 - 5,459 | < 0,001* |
| (Jeder farbig markierte Block entspricht einem Modell) miss = missing, or = Odds Ratio bezogen auf Änderung um eine Einheit des Variablenwertes, 95%-Konfidenzintervall zum Odds-Ratio, p = p-Wert zum Test, ob das Odds Ratio = 1 ist, * = Test ist signifikant | | | | |

Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse: Diabetes war in beiden Modellen mit signifikant niedrigerer Wahrscheinlichkeit für eine CDI assoziiert. Antibiotika vor Diarrhoen und niedrigere Albuminwerte waren signifikant mit größerer Häufigkeit einer CDI assoziiert.

5.1.8 Erweiterte Modelle mit möglichen weiteren Konfoundern

In einer abschließenden Analyse wurden verschiedene Modelle mit den Variablen erstellt, die sich in den vorherigen Modellen als mögliche Risikofaktoren und Konfounder gezeigt hatten (Hb wurde bei nicht-Signifikanz nicht einbezogen). Für Diabetes, Albumin und Antibiotika vor Diarrhoe zeigten sich signifikante Assoziation mit einer CDI (Tabelle 28).

| Tabelle 28: Erweiterte Modelle mit möglichen Konfoundern (ohne Hb) | | | | | |
|--|------------------|------|------------|---------------|----------|
| Modelle | Variable | miss | Odds Ratio | 95% - KI or | p |
| Ausgangsmodell | Diabetes | 16 | 0,597 | 0,364 - 0,979 | 0,041* |
| | Albumin | | 0,503 | 0,327 – 0,773 | 0,002* |
| | AB vor Diarrhoen | | 3,313 | 1,911 – 5,744 | < 0,001* |
| nur Alter und Geschlecht dazu | Männlich | 16 | 1,000 | 0,602 – 1,661 | 0,999 |
| | Alter 60 - 69 | | 1,404 | 0,584 – 3,375 | 0,448 |
| | Alter 70 - 79 | | 0,957 | 0,436 – 2,101 | 0,914 |
| | Alter 80 - 89 | | 1,500 | 0,681 – 3,304 | 0,314 |
| | Alter 90 | | 1,756 | 0,532 – 5,799 | 0,355 |
| | Diabetes | | 0,588 | 0,354 – 0,977 | 0,040* |
| | Albumin | | 0,495 | 0,320 – 0,767 | 0,002* |
| | AB vor Diarrhoen | | 3,352 | 1,920 – 5,850 | < 0,001* |
| nur KH dazu | KH | 17 | 1,214 | 0,698 – 2,112 | 0,492 |
| | Diabetes | | 0,609 | 0,371 – 1,001 | 0,051 |
| | Albumin | | 0,523 | 0,337 – 0,812 | 0,004* |
| | AB vor Diarrhoen | | 3,209 | 1,830 – 5,628 | < 0,001* |
| KH dazu, Diabetes herausgenommen | KH | 17 | 1,256 | 0,726 – 2,174 | 0,415 |
| | Albumin | | 0,525 | 0,339 – 0,813 | 0,004* |
| | AB vor Diarrhoe | | 3,256 | 1,866 – 5,682 | < 0,001* |
| | KH | 5 | 1,564 | 0,927 - 2,639 | 0,094 |

| | | | | | |
|---|-----------------|----|-------|---------------|----------|
| KH dazu, Albumin herausgenommen | Diabetes | | 0,660 | 0,410 – 1,062 | 0,087 |
| | AB vor Diarrhoe | | 3,614 | 2,109 – 6,192 | < 0,001* |
| Großes Modell mit Alter, Geschlecht, KH dazu | Männlich | 17 | 0,990 | 0,595 -1,645 | 0,968 |
| | Alter 60 -69 | | 1,437 | 0,596 – 3,465 | 0,419 |
| | Alter 70 - 79 | | 0,999 | 0,453 – 2,204 | 0,998 |
| | Alter 80 - 89 | | 1,543 | 0,697 – 3,415 | 0,284 |
| | Alter 90 | | 1,783 | 0,573 – 5,918 | 0,345 |
| | Krankenhaus | | 1,229 | 0,703 – 2,149 | 0,470 |
| | Diabetes | | 0,599 | 0,360 – 0,996 | 0,048* |
| | Albumin | | 0,517 | 0,331 – 0,807 | 0,004* |
| | AB vor Diarrhoe | | 3,232 | 1,831 – 5,703 | < 0,001* |
| (Jeder farbig markierte Block entspricht einem Modell) miss = missing, or = Odds Ratio bezogen auf Änderung um eine Einheit des Variablenwertes, 95%- Konfidenzintervall zum Odds-Ratio, p = p-Wert zum Test, ob das Odds Ration = 1 ist, * = Test ist signifikant | | | | | |

5.2 Variablen des Outcomes (Leukozyten, Platelets, CRP und Tod)

Als Parameter des Outcomes, die eine Aussage über die Schwere des Krankheitsereignisses machen, wurde der maximale Anstieg der Leukozyten, der Thrombozyten und des CRP-Wertes innerhalb von zwei Wochen nach Indexdatum definiert. Ebenfalls wurde das Ereignis „Tod innerhalb von drei Monaten nach Indexdatum“ erfasst. In uni- und multivariaten logistischen Regressionsmodellen wurden diese Parameter zu anderen Variablen adjustiert, um zu analysieren, ob es Risikofaktoren gab, die das Outcome beeinflussten.

Vorauswahl der Variablen als mögliche Risikofaktoren oder Konfounder:

| |
|---|
| 1. CDI (Fall vs. Kontrolle) |
| 2. Geschlecht |
| 3. Altersklassen |
| 4. Stationäre Aufenthalte drei Monate vor Indexdatum |
| 5. Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2) |
| 6. Antibiotika drei Monate vor Indexdatum |

5.2.1 Lineare Regressionsmodelle für Leukozyten

Sowohl in uni- wie in multivariaten logistischen Regressionsmodellen bei denen eine Adjustierung auf die Variablen CDI, Geschlecht, Altersklassen, Diabetes, stationäre Aufenthalte und Antibiotika vor Indexdatum durchgeführt wurde, hatten sich keine signifikanten Assoziationen mit dem maximalen Leukozytenwert innerhalb von zwei Wochen nach Indexdatum gezeigt. Somit erschien keiner der untersuchten Faktoren als Risikofaktor für den Leukozytenanstieg (Tabelle 29 und 30).

| Tabelle 29: Geschätzte Betas aus univariaten linearen Regressionsmodellen für Leukozyten | | | | |
|--|------|---------|-----------------|-------|
| Variable | miss | beta | beta u - o | p |
| Intercept | 82 | 9,623 | 8,614 – 10,632 | |
| CDI | | 1,417 | - 0,338 – 3,172 | 0,113 |
| Intercept | 82 | 9,871 | 8,456 – 11,285 | |
| CDI | | 1,333 | - 0,456 – 3,122 | 0,143 |
| Diabetes | | - 0,422 | - 2,107 – 1,263 | 0,623 |
| Intercept | 82 | 9,690 | 7,960 – 11,419 | |
| CDI | | 1,337 | - 0,455 – 3,129 | 0,143 |
| Männlich | | 0,307 | - 1,374 – 1,987 | 0,720 |
| Diabetes | | - 0,420 | - 2,108 – 1,268 | 0,625 |
| Intercept | 82 | 9,511 | 7,161 – 11,860 | |
| CDI | | 1,319 | - 0,493 – 3,130 | 0,153 |
| Alter 60 - 69 | | 0,490 | - 2,367 – 3,347 | 0,736 |
| Alter 70 - 79 | | 0,752 | - 1,789 – 3,294 | 0,560 |
| Alter 80-89 | | - 0,056 | - 2,668 – 2,555 | 0,966 |
| Alter 90 | | 1,074 | - 3,328 – 5,476 | 0,631 |
| Diabetes | | - 0,437 | - 2,140 – 1,266 | 0,614 |
| Intercept | 83 | 8,941 | 7,223 – 10,660 | |
| CDI | | 0,988 | - 0,833 – 2,809 | 0,286 |
| Krankenhaus 3 M | | 1,653 | - 0,090 – 3,396 | 0,063 |
| Diabetes | | - 0,395 | - 2,078 – 1,287 | 0,644 |
| Intercept | 84 | 9,638 | 7,976 – 11,300 | |
| CDI | | 1,124 | - 0,752 – 3,000 | 0,239 |
| Diabetes | | -0,423 | - 2,123 – 1,277 | 0,624 |

| | | | | |
|--|--|-------|----------------|-------|
| AB vor Diarrhoen | | 0,553 | -1,226 – 2,332 | 0,541 |
| (Jeder farbig markierte Block entspricht einem Modell) missing = Anzahl wegen Missings ausgeschlossener Teilnehmerinnen, variable = Kovariable, beta = Regressionsparameter bezogen auf Änderung um eine Einheit des Variablenwertes (wenn dichotom: 1 versus 0), 95% KI = 95%-Konfidenzintervall zum Regressionskoeffizienten, p = p-Wert zum Test, ob der Regressionskoeffizient = 0 ist, * = wenn der Test signifikant ist | | | | |

| Tabelle 30: Geschätzte Betas aus dem multivariaten linearen Regressionsmodellen für Leukozyten | | | | |
|--|-------|----------------|----------------|----------------|
| Variable | miss | beta | beta u - o | p |
| Intercept | 85 | 8,151 | 5,279 – 11,023 | < 0,001 * |
| CDI | | 0,887 | -1,031 – 2,805 | 0,363 |
| Männlich | | 0,511 | -1,217 – 2,240 | 0,561 |
| Alter 60 - 69 | | 0,508 | -2,394 – 3,410 | 0,731 |
| Alter 70 - 79 | | 0,869 | -1,689 – 3,427 | 0,504 |
| Alter 80 - 89 | | 0,086 | -2,552 – 2,724 | 0,949 |
| Alter 90 | | 1,207 | -3,208 – 5,623 | 0,591 |
| Krankenhaus 3 M | | 1,653 | -0,176 – 3,483 | 0,076 |
| Diabetes | | -0,398 | -2,119 – 1,323 | 0,649 |
| AB vor Diarrhoen | | 0,161 | -1,704 – 2,026 | 0,865 |
| Intercept | | 85 | 7,945 | 5,219 – 10,671 |
| CDI | 0,967 | | -0,917 – 2,850 | 0,313 |
| Männlich | 0,517 | | -1,209 – 2,243 | 0,556 |
| Alter 60 - 69 | 0,461 | | -2,429 – 3,351 | 0,753 |
| Alter 70 - 79 | 0,840 | | -1,711 – 3,390 | 0,517 |
| Alter 80 - 89 | 0,067 | | -2,565 – 2,699 | 0,960 |
| Alter 90 | 1,241 | | -3,165 – 5,647 | 0,579 |
| Krankenhaus 3 M | 1,660 | | -0,167 – 3,487 | 0,075 |
| AB vor Diarrhoen | 0,140 | -1,720 – 1,999 | 0,883 | |
| (Jeder farbig markierte Block entspricht einem Modell) missing = Anzahl wegen Missings ausgeschlossener Teilnehmerinnen, variable = Kovariable, beta = Regressionsparameter bezogen auf Änderung um eine Einheit des Variablenwertes (wenn dichotom: 1 versus 0), 95% KI = 95%-Konfidenzintervall zum Regressionskoeffizienten, p = p-Wert zum Test, ob der Regressionskoeffizient = 0 ist, * = wenn der Test signifikant ist | | | | |

5.2.2 Lineare Regressionsmodelle für CRP

Entsprechend den zuvor durchgeführten Analysen wurden auch für den logarithmisch erfassten maximalen log-CRP-Anstieg nach Indexdatum uni- und multivariate Modelle bestimmt, in denen eine Adjustierung mit den ausgewählten Variablen erfolgte, um Risikofaktoren oder Konfounder ausfindig zu machen.

Es zeigt sich in den Modellen, dass CDI, Alter und Antibiotika sowohl in den uni- wie auch den multivariaten Modellen signifikant mit dem CRP-Wert assoziiert war. Somit zeigten Patienten mit einer Clostridioides difficile-Infektion, einem hohen Alter und einer innerhalb von drei Monaten vor Indexdatum stattgehabten Antibiotikatherapie signifikant erhöhte CRP-Werte nach Indexdatum (Tabelle 31 und 32).

| Tabelle 31: Geschätzte Betas aus den univariaten linearen Regressionsmodellen für CRP | | | | |
|--|------|---------|-----------------|----------|
| Variable | miss | beta | beta u - o | p |
| Intercept | 77 | 2,799 | 2,586 – 3,013 | < 0,001* |
| CDI | | 0,866 | 0,497 – 1,234 | < 0,001* |
| Intercept | 77 | 2,832 | 2,540 – 3,124 | < 0,001* |
| CDI | | 0,857 | 0,484 – 1,230 | < 0,001* |
| Diabetes | | - 0,058 | - 0,411 – 0,294 | 0,744 |
| Intercept | 77 | 2,820 | 2,459 – 3,181 | < 0,001* |
| CDI | | 0,857 | 0,483 – 1,231 | < 0,001* |
| Männlich | | 0,019 | 0,335 – 0,374 | 0,914 |
| Diabetes | | - 0,058 | - 0,411 – 0,295 | 0,747 |
| Intercept | 77 | 2,379 | 1,885 – 2,874 | < 0,001* |
| CDI | | 0,857 | 0,482 – 1,231 | < 0,001* |
| Alter 60 - 69 | | 0,632 | 0,035 – 1,228 | 0,038* |
| Alter 70 - 79 | | 0,445 | - 0,089 – 0,980 | 0,102 |
| Alter 80-89 | | 0,604 | 0,056 – 1,152 | 0,031* |
| Alter 90 | | 0,590 | - 0,337 – 1,517 | 0,211 |
| Diabetes | | - 0,076 | - 0,429 – 0,277 | 0,671 |
| Intercept | 78 | 2,661 | 2,300 – 3,023 | < 0,001* |
| CDI | | 0,816 | 0,439 – 1,193 | < 0,001* |
| Krankenhaus 3 M | | 0,285 | - 0,081 – 0,652 | 0,126 |

| | | | | |
|--|----|---------|-----------------|----------|
| Diabetes | | - 0,056 | - 0,416 – 0,287 | 0,781 |
| Intercept | 79 | 2,481 | 2,141 – 2,821 | < 0,001* |
| CDI | | 0,659 | 0,280 – 1,039 | 0,001* |
| Diabetes | | - 0,077 | - 0,424 – 0,269 | 0,661 |
| AB vor Diarrhoen | | 0,699 | 0,334 – 1,064 | < 0,001* |
| (Jeder farbig markierte Block entspricht einem Modell) missing = Anzahl wegen Missings ausgeschlossener Teilnehmerinnen, variable = Kovariable, beta = Regressionsparameter bezogen auf Änderung um eine Einheit des Variablenwertes (wenn dichotom: 1 versus 0), 95% KI = 95%-Konfidenzintervall zum Regressionskoeffizienten, p = p-Wert zum Test, ob der Regressionskoeffizient = 0 ist, * = wenn der Test signifikant ist | | | | |

| Tabelle 32: Geschätzte Betas aus dem multivariaten linearen Regressionsmodell für CRP | | | | |
|--|-------|---------------|-----------------|----------|
| Variable | n | beta | beta u - o | p |
| Intercept | 259 | 1,895 | 1,300 – 2,490 | < 0,001* |
| CDI | | 0,644 | 0,261 – 1,027 | 0,001* |
| Männlich | | 0,063 | - 0,287 – 0,413 | 0,722 |
| Alter 60 - 69 | | 0,597 | 0,008 – 1,187 | 0,047* |
| Alter 70 - 79 | | 0,422 | - 0,103 – 0,946 | 0,114 |
| Alter 80 - 89 | | 0,698 | 0,159 – 1,237 | 0,011* |
| Alter 90 | | 0,619 | - 0,287 – 1,526 | 0,180 |
| Krankenhaus 3 M | | 0,148 | - 0,223 – 0,519 | 0,433 |
| Diabetes | | - 0,097 | - 0,445 – 0,251 | 0,584 |
| AB vor Diarrhoen | | 0,683 | 0,304 – 1,061 | < 0,001* |
| Intercept | 260 | 1,974 | 1,415 – 2,534 | < 0,001* |
| CDI | | 0,649 | 0,269 – 1,030 | 0,001* |
| Männlich | | 0,405 | - 0,304 – 0,395 | 0,799 |
| Alter 60 - 69 | | 0,584 | - 0,005 – 1,172 | 0,052 |
| Alter 70 - 79 | | 0,427 | - 0,096 – 0,949 | 0,109 |
| Alter 80 - 89 | | 0,691 | 0,152 – 1,230 | 0,012* |
| Alter 90 | | 0,611 | - 0,295 – 1,517 | 0,185 |
| Diabetes | | - 0,090 | - 0,437 – 0,258 | 0,611 |
| AB vor Diarrhoen | 0,730 | 0,362 – 1,097 | < 0,001* | |
| Intercept | 260 | 1,928 | 1,399 – 2,457 | < 0,001* |
| CDI | | 0,664 | 0,287 – 1,040 | 0,001* |
| Männlich | | 0,048 | - 0,300 – 0,397 | 0,785 |

| | | | | |
|--|--|-------|-----------------|----------|
| Alter 60 - 69 | | 0,571 | - 0,015 – 1,157 | 0,056 |
| Alter 70 - 79 | | 0,422 | - 0,099 – 0,944 | 0,112 |
| Alter 80 - 89 | | 0,688 | 0,151 - 1,226 | 0,012* |
| Alter 90 | | 0,620 | - 0,284 – 1,524 | 0,178 |
| AB vor Diarrhoen | | 0,726 | 0,360 – 1,093 | < 0,001* |
| (Jeder farbig markierte Block entspricht einem Modell) missing = Anzahl wegen Missings ausgeschlossener Teilnehmerinnen, variable = Kovariable, beta = Regressionsparameter bezogen auf Änderung um eine Einheit des Variablenwertes (wenn dichotom: 1 versus 0), 95% KI = 95%-Konfidenzintervall zum Regressionskoeffizienten, p = p-Wert zum Test, ob der Regressionskoeffizient = 0 ist, * = wenn der Test signifikant ist | | | | |

5.2.3 Lineare Regressionsmodelle für Thrombozyten

Auch die Thrombozyten wurden als Outcome-Variable in uni- und multivariaten Analysen weiter betrachtet.

Es ließ sich feststellen, dass CDI, Geschlecht und Antibiotika in diesen univariaten Modellen signifikant mit Thrombozyten assoziiert sind. CDI-Fälle zeigten höhere Thrombozytenwerte, Männer niedrigere Thrombozytenwerte, bei Antibiotika waren die Thrombozytenwerte auch tendenziell höher. In den multivariaten Modellen waren nur noch CDI und Geschlecht signifikant mit Thrombozyten assoziiert (Tabelle 33 und 34).

| Variable | miss | beta | beta u - o | p |
|-----------|------|----------|--------------------|----------|
| Intercept | 81 | 247,552 | 232,860 – 262,243 | < 0,001* |
| CDI | | 43,365 | 17,617 – 69,113 | 0,001* |
| Intercept | 81 | 239,005 | 218,448 – 259,562 | < 0,001* |
| CDI | | 46,184 | 20,020 – 72,348 | 0,001* |
| Diabetes | | 14,580 | - 9,967 – 39,126 | 0,243 |
| Intercept | 81 | 255,091 | 230,135 – 279,903 | < 0,001* |
| CDI | | 46,102 | 20,135 – 72,068 | 0,001* |
| Männlich | | - 27,299 | - 51,586 - - 3,012 | 0,028* |
| Diabetes | | 14,561 | - 9,801 – 38,922 | 0,240 |
| Intercept | 81 | 252,588 | 219,232 – 285,943 | < 0,001* |

| | | | | |
|------------------|----|----------|--------------------|----------|
| CDI | | 48,132 | 21,777 – 74,487 | < 0,001* |
| Alter 60 – 69 | | - 6,781 | - 47,763 – 34,202 | 0,745 |
| Alter 70 – 79 | | - 0,066 | - 45,482 – 27,351 | 0,624 |
| Alter 80 – 89 | | - 27,000 | - 64,370 – 10,370 | 0,156 |
| Alter 90 | | - 44,246 | - 107,902 – 19,410 | 0,172 |
| Diabetes | | 13,744 | - 10,934 – 38,422 | 0,274 |
| Intercept | 82 | 231,038 | 205,867 – 256,210 | < 0,001* |
| CDI | | 43,608 | 16,909 – 70,308 | 0,001* |
| Krankenhaus 3 M | | 13,891 | - 11,607 – 39,389 | 0,284 |
| Diabetes | | 14,475 | - 10,141 – 39,091 | 0,248 |
| Intercept | 84 | 228,268 | 204,385 – 252,151 | < 0,001* |
| CDI | | 36,687 | 9,484 – 63,890 | 0,008* |
| Diabetes | | 11,871 | - 12,719 – 36,461 | 0,343 |
| AB vor Diarrhoen | | 26,703 | 0,989 – 52,416 | 0,042* |

(Jeder farbig markierte Block entspricht einem Modell)
missing = Anzahl wegen Missings ausgeschlossener Teilnehmerinnen, variable = Kovariable, beta = Regressionsparameter bezogen auf Änderung um eine Einheit des Variablenwertes (wenn dichotom: 1 versus 0), 95% KI = 95%-Konfidenzintervall zum Regressionskoeffizienten, p = p-Wert zum Test, ob der Regressionskoeffizient = 0 ist, * = wenn der Test signifikant ist

| Tabelle 34: Geschätzte Betas aus dem multivariaten linearen Regressionsmodell für Platelets | | | | |
|--|------|---------|-------------------|-----------|
| Variable | miss | beta | beta u - o | p |
| Intercept | 85 | 253,393 | 212,707 – 294,080 | < 0,001 * |
| CDI | | 38,875 | 11,285 – 66,465 | 0,006 * |
| Male | | -26,210 | 51,035 - - 1,385 | 0,039 * |
| Alter 60 - 69 | | -0,487 | -41,984 – 41,011 | 0,982 |
| Alter 70 - 79 | | -8,355 | -44,942 – 28,232 | 0,653 |
| Alter 80 - 89 | | -21,142 | -58,771 – 16,487 | 0,270 |
| Alter 90 | | -44,064 | -107,334 – 19,206 | 0,171 |
| Krankenhaus 3 M | | 7,043 | -19,194 – 33,280 | 0,597 |
| Diabetes | | 10,732 | -13,971 – 35,435 | 0,393 |
| AB vor Diarrhoen | | 20,739 | -5,955 – 47,433 | 0,127 |
| Intercept | 84 | 245,198 | 216,907 – 273,488 | < 0,001 * |
| CDI | | 37,292 | 10,279 – 64,304 | 0,007 * |
| Male | | -26,738 | -51,112 - -2.365 | 0,032 |

| | | | | |
|---|----|---------|-------------------|-----------|
| Diabetes | | 11,699 | -12,715 – 36,112 | 0,346 |
| AB vor Diarrhoen | | 24,358 | -1,259 – 49,975 | 0,062 |
| Intercept | 84 | 251,684 | 226,848 – 276,520 | < 0,001 * |
| CDI | | 34,820 | 8.311 – 61,329 | 0,010 * |
| Male | | -26,813 | -51,180 - -2,446 | 0,031 * |
| AB vor Diarrhoen | | 25,142 | -0,417 – 50,701 | 0,054 |
| (Jeder farbig markierte Block entspricht einem Modell) missing = Anzahl wegen Missings ausgeschlossener Teilnehmerinnen, variable = Kovariable, beta = Regressionsparameter bezogen auf Änderung um eine Einheit des Variablenwertes (wenn dichotom: 1 versus 0), 95% KI = 95%- Konfidenzintervall zum Regressionskoeffizienten, p = p-Wert zum Test, ob der Regressionskoeffizient = 0 ist, * = wenn der Test signifikant ist | | | | |

5.2.4 Logistische Regressionsmodelle für Tod binnen drei Monaten

Eine CDI war besonders in der Kohorte der dialysepflichtigen Patienten oft eine schwere Erkrankung mit erhöhter Morbidität und Mortalität. Die Variable „Tod innerhalb von drei Monaten nach Indexdatum“ wurde in weiteren uni- und multivariaten Analysen betrachtet.

In diesen univariaten Modellen waren höheres Alter, Krankenhaus und Antibiotika mit einer größeren Todeswahrscheinlichkeit (binnen drei Monaten) assoziiert. Im multivariaten Modell mit diesen Kovariablen waren nur noch Alter und Antibiotika mit häufigerem Versterben signifikant assoziiert. Die univariate Assoziation mit CDI wurde weitgehend durch die anderen Variablen erklärt. Damit konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden, dass eine CDI eine höhere Mortalität innerhalb von drei Monaten nach Indexdatum zeigt (Tabelle 35 und 36).

| Tabelle 35: Geschätzte Odds Ratios aus den univariaten logistischen Regressionsmodellen | | | | |
|---|------|-------|---------------|-------|
| Variable | miss | or | or u – or o | p |
| CDI | 0 | 1,732 | 0,972 – 3,086 | 0,062 |
| CDI | 0 | 1,755 | 0,981 – 3,141 | 0,058 |
| Diabetes | | 1,118 | 0,627 – 1,995 | 0,705 |
| CDI | 0 | 1,771 | 0,989 – 3,173 | 0,055 |
| Male | | 1,311 | 0,726 – 2,369 | 0,369 |
| Diabetes | | 1,108 | 0,621 – 1,978 | 0,728 |
| CDI | 0 | 1,744 | 0,956 – 3,183 | 0,070 |

| | | | | |
|------------------|---|-------|----------------|---------|
| Alter 60 - 69 | | 2,192 | 0,404 – 11,883 | 0,363 |
| Alter 70 - 79 | | 6,067 | 1,358 – 27,096 | 0,018* |
| Alter 80 - 89 | | 8,862 | 2,005 – 39,160 | 0,004* |
| Alter 90 | | 9,544 | 1,644 – 55,414 | 0,012 * |
| Diabetes | | 1,215 | 0,666 – 2,215 | 0,526 |
| CDI | 1 | 1,558 | 0,862 – 2,816 | 0,142 |
| Krankenhaus 3 M | | 2,157 | 1,102 – 4,223 | 0,025* |
| Diabetes | | 1,138 | 0,626 – 2,038 | 0,663 |
| CDI | 4 | 1,377 | 0,750 – 2,526 | 0,302 |
| Diabetes | | 1,110 | 0,619 – 1,988 | 0,727 |
| AB vor Diarrhoen | | 2,420 | 1,218 – 4,810 | 0,012* |

(Jeder farbig markierte Block entspricht einem Modell)
missing = Anzahl wegen Missings ausgeschlossener Teilnehmerinnen, variable = Kovariable, beta = Regressionsparameter bezogen auf Änderung um eine Einheit des Variablenwertes (wenn dichotom: 1 versus 0), 95% KI = 95%-Konfidenzintervall zum Regressionskoeffizienten, p = p-Wert zum Test, ob der Regressionskoeffizient = 0 ist, * = wenn der Test signifikant ist

Tabelle 36: Geschätzte Odds-Ratios aus dem multivariaten logistischen Regressionsmodellen

| Variable | missing | or | or u - or o | p |
|------------------|---------|-------|----------------|--------|
| CDI | 5 | 1,240 | 0,655 – 2,347 | 0,509 |
| Male | | 1,422 | 0,763 – 2,648 | 0,268 |
| Alter 60 - 69 | | 1,973 | 0,357 – 10,901 | 0,436 |
| Alter 70 - 79 | | 5,987 | 1,325 – 27,048 | 0,020* |
| Alter 80 - 89 | | 9,441 | 2,103 – 42,387 | 0,003* |
| Alter 90 | | 9,034 | 1,522 – 53,621 | 0,015* |
| Krankenhaus 3 M | | 1,985 | 0,977 – 4,034 | 0,058 |
| Diabetes | | 1,268 | 0,684 – 2,350 | 0,450 |
| AB vor Diarrhoen | | 2,331 | 1,129 – 4,814 | 0,022* |

(Jeder farbig markierte Block entspricht einem Modell)
missing = Anzahl wegen Missings ausgeschlossener Teilnehmerinnen, variable = Kovariable, beta = Regressionsparameter bezogen auf Änderung um eine Einheit des Variablenwertes (wenn dichotom: 1 versus 0), 95% KI = 95%-Konfidenzintervall zum Regressionskoeffizienten, p = p-Wert zum Test, ob der Regressionskoeffizient = 0 ist, * = wenn der Test signifikant ist

6. Diskussion

Die erhobenen und statistisch analysierten Variablen wurden in Bezug auf die Häufigkeit einer CDI gesetzt um Assoziationen, die eine CDI begünstigen zu identifizieren. Anschließend erfolgte eine Literaturrecherche mit der medizinischen Datenbank PubMed um die Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen publizierten Studien zu vergleichen.

6.1: Variablen der Patientencharakteristika

6.1.1. Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI

Einer CDI-Infektion tritt zu einem größeren Anteil im höheren Lebensalter auf. Auch in einer Studie von Czepiel et al. wurde für ein Alter von > 65 Jahren ein 5–10-mal höheres Risiko als für < 65-Jährige an einer CDI zu erkranken identifiziert. Ältere Patienten zeigten ebenfalls einen schlechteren Krankenhausverlauf und eine höhere Mortalität (Czepiel et al., 2019).

Das mediane Alter der CDI-Patienten betrug in unserer Studie 73,0 Jahre. Damit entspricht es den Beschreibungen vieler Studien, dass trotz einer großen Spannweite des Patientenalters im Mittel eher ältere Patienten betroffen sind. In dieser Studie wurde eine Klassierung des Patientenalters in 10-Jahresgruppen durchgeführt und miteinander verglichen. In der Studienkohorte ließ sich ein deutlicher Anstieg der CDI-Häufigkeit mit maximalem CDI-Anteil in der Gruppe zwischen 80 – 89 Lebensjahren feststellen (30,5 % aller CDI-Fälle). Jedoch war kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe festzustellen ($p = 0,5039$).

Das Geschlechterverhältnis zeigte in der Fallgruppe einen Anteil männlicher Patienten von 55,9 % und in der Kontrollgruppe 59,2 %. Somit konnte in dieser Studie kein vermehrter Anteil weiblicher CDI-Fälle feststellen. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen ($p = 0,5652$). Am ehesten sind diese Ergebnisse durch die spezifische Patientenzusammensetzung dieser Studie zu erklären, die sich auf chronische dialysepflichtige Patienten mit Diarrhoen fokussierte.

Es ist vorbeschrieben, dass die menschliche Darmflora durch den BMI beeinflusst wird beziehungsweise sich bei Adipositas verändert (Gomes et al., 2018). Die Darmflora ist ein wichtiger Teil der Wirtsimmunität und sorgt für eine Kolonisationsresistenz mit Schutz gegen Infektionen wie CDI. Veränderungen der Zusammensetzungen der Darmflora können zu einer veränderten Barrierefunktion des Darmes führen. Diese Unterschiede führen auch zu veränderten Entzündungsreaktionen im Darm (Yu et al., 2023). Die Darmflora wird mit vielen

Funktionen und Krankheiten in Zusammenhang gebracht wie z.B. Adipositas, Insulinresistenz, Homöostase des Energiehaushaltes und der Funktion des Immunsystems. Es wird beschrieben, dass bei Adipositas eine Dysbiose besteht, die die Barrierefunktion des Darmes beeinflusst und durch spezifische Lipopolysaccharide der Darmbakterien zu einer Entzündungsreaktion verursacht. Es wird vermutet, dass ein Dysbiose zugunsten von *Clostridioides difficile* entsteht (Yu et al., 2023).

In den meisten bisherigen Studien hat sich das Körpergewicht und der BMI nicht als eindeutiger Risikofaktor einer CDI etabliert. Jedoch konnte in einer Metaanalyse durch Nipith Charoenngam et. Al, bei der 17 Studien mit 241.048 CDI-Patienten und 6.538.579 nicht-CDI-Patienten verglichen werden, ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Risiko einer CDI festgestellt werden. Begründet wurde dieser Zusammenhang mit der durch Adipositas veränderten Darmflora sowie veränderten Medikamentenspiegeln aufgrund der erhöhten Körpermasse bei Adipositas (Nipith Charoenngam et. al, 2022).

Diese Studie hat den BMI-Wert klassiert. Es erfolgte eine Einteilung in $<$ und $>$ 30. In der CDI-Gruppe hatten 80,7 % Patienten eine BMI $<$ 30 während in der Kontrollgruppe der Anteil bei 77,4% lag. Es konnte somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

6.1.2 Blutgruppe

Neuere Forschungen haben eine komplexe Interaktion zwischen der Blutgruppe und dem Darmmikrobiom gezeigt. Eine klassische Hypothese ist, dass die Antikörper gegen fremde Blutgruppenantigene trotz fehlendem Kontakt zu fremdem Blut durch Interaktion mit den Darmbakterien der eigenen Darmflora entstehen. Bei einer Reihe von durch pathogene Darmbakterien verursachten Erkrankungen konnte eine Assoziation zu Blutgruppen festgestellt werden (Arnolds et al., 2020).

Ob mit der Patientenblutgruppe eine Assoziation mit dem Risiko für eine CDI besteht, ist kaum erforscht. In dieser Studie bestand die CDI-Gruppe aus 38,5 % Patienten mit der Blutgruppe 0, 46,8% aus Blutgruppe A, 3,3 % aus Blutgruppe AB und 11,4 % aus Blutgruppe B. Die Zusammensetzung der Kontrollgruppe zeigte keine wesentlich unterschiedliche Verteilung ($p = 0,4739$). Die Blutgruppe zeigt sich in dieser Studie nicht mit einer CDI assoziiert.

6.1.3 HD- oder PD, PD-Katheter oder HD-Zugang

Eine chronische Nierenkrankheit sowie Dialysepflichtigkeit stellen Risikofaktoren für eine CDI dar. Dieses wurde auch in einer Review-Studie von Dudzicz et al. beschrieben. Dort wurde dargestellt, dass bei chronisch nierenkranken Patienten eine CDI häufiger auftritt als in der Normalpopulation. Dabei werden Beeinträchtigungen des Immunsystems, wie sie bei chronischer Nierenkrankheit (CKD) gesehen werden, mitverantwortlich gemacht. Eine Kolondysbiose wird ebenfalls in diesem Patientenkollektiv beobachtet. Dieses ist möglicherweise durch insuffiziente Ballaststoffaufnahme, verminderte orale Flüssigkeitsaufnahme, verminderte körperliche Aktivität, Obstipationsneigung, eingeschränkte gastrointestinale Peristaltik, multiple Medikamententherapie und ein urämisches Milieu, vor allem in CKD Grad 5, bedingt. (Dudzicz et al., 2021).

Jedoch ist bisher nicht bekannt, ob es einen Unterschied zwischen Häm- und Peritonealdialyse als Risikofaktor für eine CDI gibt.

Peritonealdialysepatienten leiden aufgrund der Technik der Peritonealdialyse häufiger an der Komplikation einer Peritonitis, die entsprechend antibiotisch behandelt werden muss (Giuliani et al., 2022).

In unserer Studie wurden 65,2 % der CDI-Gruppe (77 Patienten) und 63,3 % (81 Patienten) der Kontrollgruppe mit Hämodialyse behandelt. Die restlichen Patienten hatten eine Peritonealdialyse. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied für das Auftreten einer CDI feststellen ($p = 0,8123$).

Bei 34 % der CDI-Patienten und 37% der Kontrollgruppe lag ein Peritonealdialysekatheter vor (entweder in aktiver oder nicht-aktiver Nutzung, $p = 0,6373$).

Auch bei den vorhandenen Hämodialysekathetern (Demers-, Shaldon, Tesiokatheter) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe ($p = 0,3087$).

Obwohl die These gemacht werden könnte, dass eine Peritonealdialyse aufgrund oben genannter Gründe häufiger zu einer CDI führen würde, ließ sich in dieser Studie kein Unterschied in der Risikostratifizierung zwischen Peritoneal- und Hämodialyse feststellen. Anzumerken ist, dass die Patientenkohorte der chronischen Dialysepatienten im Laufe der Zeit häufig einen Wechsel von Peritoneal- zu Hämodialyse aufzeigten. Diese Studie wurde so aufgebaut, dass die zuletzt bestehende Dialyseart erfasst wurde.

6.1.4 Organtransplantat und Immunsuppressiva

Ein Organtransplantat wird in einigen Studien als Risikofaktor für eine CDI beschrieben. Dabei wird angenommen, dass die notwendige immunsuppressive Medikation, ein gesteigerter Antibiotikabedarf bei daraus resultierenden Infektionen und eine Veränderung der Darmflora ursächlich sind (Dudzicz-Gojowy et al., 2022).

Agrawal et al. beschreibt in einer Analyse eine CDI als eine gehäuft anzutreffende Komplikation bei Organtransplantierten, da diese Patientengruppe mehr Infektionen aufzeigt, die entsprechend häufig antibiotisch behandelt werden müssen (Agrawal et al., 2022).

Im Patientenkollektiv unserer Studie hatten acht CDI-Patienten (6,7 %) und 12 Kontroll-Patienten (5,4%) ein Organtransplantat (Nieren-, Pankreas-, oder Herztransplantate waren vorhanden). Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen ($p = 0,6334$). Durch die geringe Patientenanzahl in dieser Gruppe ist nur eine deskriptive Beschreibung dieser Daten angebracht.

Immunsuppressiva wurden nur in wenigen Studien als möglicher Risikofaktor einer CDI untersucht.

In diese Studie wurde eine Medikation mit Immunsuppressiva, wie auch die spezifischen immunsuppressiven Medikamente, erfasst und analysiert. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Eine medikamentöse Immunsuppression war nicht mit einer CDI assoziiert ($p = 0,3577$).

6.1.5 Peritonitis

Eine stattgehabte Peritonitis ist nicht als Risikofaktor für eine CDI bekannt. Jedoch ist gerade bei dialysepflichtigen Patienten mit Peritonealkatheter und Peritonealdialyse das Auftreten einer Peritonitis eine häufige Komplikation. Die Peritonitis muss dann durch eine Antibiotikatherapie behandelt werden (Wolfgram et al., 2012).

In unserer Studie wurde untersucht, ob eine stattgehabte Peritonitis ein Risikofaktor für das Auftreten einer CDI war. Es ließ sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen der CDI-Gruppe mit 22 Patienten (18,6 %) und der Kontrollgruppe mit 22 Patienten (9,9 %) feststellen ($p = 0,0277$). Dieses konnte jedoch in den multivariaten logistischen Regressionsmodellen nicht bestätigt werden. Anzumerken ist, dass es bei chronischen Dialysepatienten häufig einen Wechsel von Peritoneal- zu Hämodialyse stattfindet. Zudem

wurde in dieser Studie das generelle Auftreten einer Peritonitis in dieser Patientenkohorte analysiert. Auch war es nicht Teil dieser Studie den zeitlichen Abstand zwischen stattgehabter Peritonitis und Auftreten der CDI zu bestimmen.

6.1.6 Herzinsuffizienz, KHK und Vorhofflimmern

Es stellt sich die Frage, ob eine Herzinsuffizienz, vor allem mit Neigung zu einer chronischen Rechtsherzstauung und daraus resultierender venöser Kongestion zu einem vermehrten Auftreten einer *Clostridioides difficile* Infektion führt. Eine Herzinsuffizienz wird in den meisten Studien nicht als Risikofaktor einer CDI genannt. Jedoch konnte in einer großen spanischen Studie von Méndez-Bailón et al. bei Untersuchung von mehr als 44.000 Krankenhausentlassungsdiagnosen ein signifikant höherer Anteil an herzinsuffizienten Patienten in der Gruppe der CDI-Patienten im Vergleich zu nicht-CDI-Patienten festgestellt werden (Méndez-Bailón et al., 2020).

Ob eine KHK oder ein Vorhofflimmern ein Risikofaktor für eine CDI darstellt, wurde kaum in Studien untersucht. In Untersuchungen aus Kanada von Demir et al. wurden bei Patienten mit CDI-Nachweis Risikofaktoren ermittelt. Unter anderem ließ sich Vorhofflimmern als Risikofaktor für eine CDI ausmachen (Demir et al., 2018).

In unserer Studie ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer Herzinsuffizienz, einer KHK (44,0 % vs. 47,0 %) und eines Vorhofflimmerns (38,1 % vs. 47,5 %, $p = 0,1087$). Diese Variablen erscheinen nicht als Risikofaktor für eine CDI.

6.1.7 Leberzirrhose, art. Hypertonie, COPD, Asthma, Apoplex, PAVK

Einer Leberzirrhose ist von gravierender Bedeutung für die Morbidität und Mortalität von Patienten (Popoiag and Fierbințeanu-Braticevici, 2021).

In einer Review von Meyyur Aravamudan et al. wurden vorhandene Informationen über CDI und Leberzirrhose analysiert und schlussgefolgert, dass eine Leberzirrhose ein Risikofaktor für eine CDI sein kann (Meyyur Aravamudan et al., 2019).

Auch in einer Studie von Saha et al., in der in einer kommerziellen Datenbank der U.S.A. bei der 19.387.760 Patienten aus 360 Krankenhäusern analysiert wurden, zeigte sich, dass eine CDI signifikant häufiger bei Leberzirrhose auftrat (Saha et al., 2021).

In unserer Studie hatten 5,0 % (n = 6) der Fallgruppe und 2,7 % (n = 6) der Kontrollgruppe eine Leberzirrhose (p = 0,3546).

Sowohl für die arterielle Hypertonie, die COPD, das Asthma bronchiale, einen stattgehabten Apoplex und die PAVK sind keine Studien vorhanden, die untersuchen, ob diese Vorerkrankungen Risikofaktoren für eine CDI sind. Diese Studie und Analyse hat keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen gezeigt. Es besteht kein Hinweis darauf, dass diese Vorerkrankungen mit einer CDI assoziiert sind.

6.1.8 Diabetes mellitus (1 und 2) und HbA1c-Wert

Ein Diabetes mellitus ist ein kaum in Studien analysierter Faktor für eine CDI. Einzelne Studien wie die von Qu and Jiang assoziieren mit dem Diabetes mellitus ein erhöhtes Risiko für eine Clostridioides difficile Infektion, wie auch für CDI-Rezidive (Qu and Jiang, 2014).

Im Gegensatz dazu zeigte sich in unserer Studie in der Kohorte von Dialysepatienten mit Diabetes mellitus mit akuten Diarrhoen eine negative Assoziation mit einer CDI. In der Fallgruppe hatten 40,6 % und in der Kontrollgruppe 53,8% einen Diabetes mellitus Typ 2 (p = 0,0229). In multivariaten logistischen Regressionsanalysen bestätigte sich der Diabetes als signifikanter Effekt. Durch die Einbeziehung des Diabetes mellitus in das Modell wurden die anderen Odds Ratios für ein mögliches Konfounding adjustiert.

Entsprechend konnte auch beim HbA1c-Wert eine signifikante negative Assoziation zwischen erhöhtem Langzeitblutzuckerwert und einer CDI in dieser Patientenkohorte mit Diarrhoen festgestellt werden. Der HbA1c-Wert liegt in der Fallgruppe im Mittel bei 5,9 % (n = 48) und in der Kontrollgruppe bei 6,3 % (n = 119). Dieses Ergebnis ist signifikant mit einem p-Wert von 0,01.

Die gastrointestinalen Folgekomplikationen eines langjährigen Diabetes mellitus sind in mehreren Studien erfasst. So beschreibt eine Studie von Zawada et al. abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Flatulenzen, Erbrechen und Diarrhoen sowie Störungen der pankreatischen Exkretionsfunktion als häufig anzutreffende Pathologien (Zawada et al., 2018).

Eine Studie von Frías Ordoñez und Otero Regino et al. beschreibt, dass bei ca. 20 % der Diabetes mellitus Patienten chronische Diarrhoen bestehen. Es wird zusätzlich als Ursache der Diarrhoen die Diabetesmedikation sowie gehäufte Assoziationen mit Zoeliakie und mikroskopischer Kolitis benannt. Ein weiterer Faktor ist eine autonome Neuropathie (Frías Ordoñez and Otero Regino, 2016).

Spezifisch für unsere Studie war, dass wir chronische Dialysepatienten mit Diarrhoen untersuchten. Dabei erschien der Diabetes mellitus ein Konfounder-Wert zu sein. Somit hatten Diabetes mellitus Patienten häufiger Diarrhoen anderer, nicht-CDI bedingter Genese als nicht-Diabetiker. Dieses Phänomen konnte jedoch nur signifikant für den Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt werden. Für Diabetes mellitus Typ 1 war die Fallzahl für ein aussagefähiges Ergebnis zu klein. Bestätigt wurde dieses Phänomen durch die signifikante negative Assoziation eines erhöhten HbA1c-Wertes mit einer CDI.

6.1.9 Malignom

Eine Malignom wird in einigen Studien als Risikofaktor für eine CDI diskutiert. In einer multizentrischen taiwanesischen Studie von Hung et al. wurde dargestellt, dass Patienten mit einem hämatologischen Malignom nicht häufiger als eine Vergleichsgruppe eine CDI zeigten. Jedoch traten häufiger CDI-Rezidive, schwerere Krankheitsverläufe und längere Krankenhausaufenthalte in dieser Patientengruppe auf (Hung et al., 2021b).

In unserer Studie wurde erfasst, ob eine Malignomerkrankung bestand, nicht jedoch, ob eine medikamentöse Tumortherapie (Chemotherapie) zum Indexzeitpunkt durchgeführt wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass in der CDI-Gruppe 9,3 % der Patienten (n = 11) und in der Kontrollgruppe 9,0 % der Patienten (n = 20) ein Malignom aufwiesen. Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden.

6.1.10 Intravasale - und PD-Katheter, SM, ICD, m. Herzklappe

Untersucht wurden das Vorhandensein von Demers-, Shaldon-, Tesio- und PD-Kathetern sowie von Herzschrittmachern, ICDs und mechanischen Herzklappen. Diesbezüglich sind nur wenige Studien durchgeführt worden. Eine Studie von Edgeworth beschreibt das Problem intravasaler Katheter, die zu gehäuften Infekten mit entsprechender Antibiotikatherapie führen (Edgeworth, 2009).

Eine Peritonitis ist eine häufige Komplikation einer Peritonealdialysetherapie. Sachar und Shah beschreiben in einer Studie die Infektion der *Exit site* des Peritonealdialysekatheters als eine der häufigsten Komplikationen der Peritonealdialyse mit häufiger Notwendigkeit der Peritonealkatheterentfernung und Entstehung einer Peritonitis (Sachar and Shah, 2022).

Das Vorhandensein von Kathetern und Fremdkörpern in unserer Studie konnte nicht als Risikofaktor ausgemacht werden. In dieser Studie wurden HD- und PD-Patienten in einer gemeinsamen Gruppe analysiert.

6.1.11 Hb, Albumin und Gesamteiweiß

Der Hb-Wert ist ein wenig untersuchter Faktor für die CDI. Eine Anämie wird in einigen Studien als ein Risikofaktor für eine CDI angesehen. Dieses wird im Rahmen einer generellen Morbidität, Schwäche und Unterernährung interpretiert (Dohrendorf et al., 2021).

Auch in unserer Studie stellte sich in der univariaten Analyse eine Assoziation zwischen CDI und einer Anämie dar. In der CDI-Gruppe lag der mittlere Hb-Wert bei 10,1 g/dl, während er in der Kontrollgruppe bei 10,7 g/dl lag ($p < 0,001$). Diese Signifikanz ließ sich in den multivariaten logistischen Regressionsmodellen nicht mehr nachweisen.

Ein Hypalbuminämie ist ein Risikofaktor für eine CDI wie auch CDI-Rezidive. Chronisch nierenkranke Patienten zeigen häufig eine Hypalbuminämie, die in Kombination mit der nephrologischen Grunderkrankung ein zusätzlich verstärktes Risiko für eine CDI zeigen (Knafl et al., 2019b).

Ein Albuminmangel ist mit einer gestörten Immunantwort auf Infektionen assoziiert. Dieses führt zu gehäuften Infektionen mit schwererem Krankheitsverlauf (Wiedermann, 2021).

Zudem wurde in einer Studie von (Knafl et al., 2019b) in einer Analyse von 144 symptomatischen Clostridioides difficile Patienten beschrieben, dass eine signifikante Hypalbuminämie ein zuverlässiger Parameter für die Vorhersage von Krankheitskomplikationen, CDI-Rezidivwahrscheinlichkeit und 1-Jahres-Mortalität war.

Eine Hypalbuminämie zeigte in unserer Studie sowohl in den univariaten Analysen wie auch den multivariaten logistischen Regressionsmodellen als signifikant mit einer mit einer CDI assoziiert.

6.2 Variablen der Exposition

6.2.1 KH-Aufenthalt, Anzahl KH-Aufenthalte und -Tage

Krankenhausaufenthalte stellen einen Risikofaktor für die Ansteckung mit einer CDI dar. *Clostridioides difficile* bildet Sporen, die während des Krankenhausaufenthaltes durch direkten oder indirekten Kontakt mit Erkrankten und symptomlosen Keimausscheidern aufgenommen werden (Carling et al., 2023).

In einer Studie aus Taiwan wurden Patienten unterschieden, die entweder bis zu 14 Tagen, bzw. 15 bis 30 Tage im Krankenhaus stationär behandelt wurden. Ein längerer Krankenhausaufenthalt war mit einem höheren Risiko für eine CDI assoziiert (Hung et al., 2021a).

Eine Studie von (Czepiel et al., 2019) konnte zeigen, dass während der ersten Tage eines Krankenhausaufenthaltes die Inzidenz einer *C. difficile* Kolonisation zwischen 2,1 - 20 % lag, während dieser Prozentsatz bei längerem Krankenhausaufenthalt auf 20 - 45,4 % stieg.

Unsere Studie zeigte, dass in der CDI-Gruppe 73,7% und in der Kontrollgruppe 56,3 % der Patienten mindestens einen Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten drei Monate hatten. Dieses Ergebnis stellte sich in der univariaten Analyse signifikant dar ($p = 0,0017$). Eine weitere Aufschlüsselung zeigte in der CDI-Gruppe im Mittel 1,2 und in der Kontrollgruppe 0,8 Krankenhausaufenthalte ($p = 0,001$). Entsprechend waren die Patienten der CDI-Gruppe im Mittel 14 Tage und die der Kontrollgruppe 9,5 Tage im Krankenhaus gewesen ($p = 0,0019$). In den multivariaten logistischen Regressionsmodellen ließ sich dieses nicht mehr eindeutig nachweisen. Die Antibiotikatherapien, die während der Krankenhausaufenthalte verabreicht wurden, waren der primär verantwortliche Faktor.

6.2.2 Antibiotika

Dass eine Antibiotikatherapie (vor allem mit Breitspektrumantibiotika) eine *Clostridioides difficile*-Kolitis verursachen kann, gehört zu den am meisten untersuchten und beschriebenen Feststellungen bezüglich der Risikofaktoren der CDI (Rafey et al., 2023).

Die Antibiotikatherapie kann die Darmflora relevant schädigen und zu einer Dysbiose führen. So kann es zu einer massiven Ausbreitung von *Clostridioides difficile* im Kolon kommen (Yu et al., 2023).

Dieser Zusammenhang konnte in vielen Studien festgestellt werden. Dieser Effekt konnte auch noch mehrere Monate nach Antibiotikaeinnahme nachgewiesen werden. Beschrieben wurde in einer Studie von Czepiel et al., dass die Einnahme von Penicillinen, Cephalosporinen, Clindamycin, Chinolonen ein bis zu 10-fach erhöhtes Risiko einer CDI verursachte. Nachgewiesen werden konnte ebenfalls, dass die Risikoerhöhung noch mehrere Monate nach Antibiotikaeinnahme vorhanden war (Czepiel et al., 2019). Eine Studie von Rafey et al. konnte Breitbandantibiotika wie Piperacillin/Tazobactam, Meropenem und Vancomycin als Risikofaktoren für eine CDI identifizieren (Rafey et al., 2023).

In unserer Studie wurde analysiert, ob eine Antibiose, welche spezifischen Antibiotikasubstanzgruppen innerhalb von drei Monaten vor Indexzeitpunkt benutzt wurden. Es war in den uni- wie auch multivariaten Analysen ein signifikanter Risikofaktor, ob eine Antibiotikatherapie innerhalb der letzten drei Monate verabreicht wurde. Antibiotika, die mit einer CDI assoziiert erscheinen sind Penicillinderivate, Cephalosporine, Carbapeneme und Chinolone. In den multivariaten logistischen Regressionsmodellen konnte das nicht weiter bestätigt werden. Dieses ist aber durch die limitierenden Faktoren unserer Studie bedingt und sollte in größeren Studien weiter analysiert werden.

Die Analyse anderer Antibiotikaklassen (Nitroimidazol, Glykopeptide i.v., Oxazolidinone, Rifamicin, Makrolide, Lincosamide, Tetracycline, Nitrofurane, Cotrimoxazol, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Isoniazid, Aminoglykoside) zeigte keine eindeutige Assoziation mit einer CDI, wobei diese in nur geringer Zahl eingenommen wurden.

6.2.3 Säureblocker

Eine Säuresuppression als CDI-Risikofaktor wird in vielen Studien kontrovers diskutiert und gegensätzlich beschrieben. Als Risikofaktor wird er in einer Metaanalyse von Trifan et al. erwähnt (Trifan et al., 2017). Es wird davon ausgegangen, dass die intestinale Homöostase, in der die Magensäure eine wichtige Rolle in der Abwehr des Wirtes gegen oral aufgenommene Bakterien und Bakterienüberwucherung ist, gestört wird. Eine PPI-Therapie führt durch Magensäureinhibition zu einer Proliferation von Sporen und ihre Fähigkeit sich zu vegetativen Formen zu entwickeln. Des Weiteren behindern PPIs die Leukozytenfunktion durch Störung der Phagozytose und Säureanstieg in den Phagolysosomen (Trifan et al., 2017).

Dagegen konnte eine Metaanalyse von mehreren aktuellen Studien von (Czepiel et al., 2019) keine Korrelation zwischen Säureblockade und CDI finden.

Unsere Studie hat sowohl die Analyse einer generellen Säureblockermedikation wie auch die Subanalyse zwischen H2-Blocker und PPI-Therapie durchgeführt und keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen gezeigt.

6.2.4 Phosphatbinder und deren Gesamtanzahl

Bei chronischer Nierenkrankheit tritt regelhaft, bedingt durch die insuffiziente exkretorische Nierenleistung, eine Hyperphosphatämie auf. Diese Veränderungen machen regelhaft eine Therapie mit Phosphatbindern notwendig. Diese Substanzen binden das Phosphat in der Nahrung zu nicht-resorbierbaren Komplexen, die dann mit dem Stuhl ausgeschieden werden (Barreto et al., 2019).

Diese nicht-resorbierbaren Komplexe haben eine breite Wirkung auf die Darmflora, besonders auch da Phosphat durch die Darmflora ausgiebig genutzt wird (Rahbar Saadat et al., 2020).

Es war eine zu analysierende Fragestellung, ob die Medikation mit Phosphatbindern zu einer gesteigerten Häufigkeit einer CDI führen kann. Eine Besonderheit dieser Studie ist, dass die tägliche Phosphatbindermedikation der dialysepflichtigen Patienten aus dieser Kohorte im Allgemeinen sowie die speziellen Einzelsubstanzen untersucht wurden. Sowohl die Analyse einer Phosphatbindertherapie im Allgemeinen wie auch die einzelne Analyse der gängigen Phosphatbinder (Calciumacetat, Phosphonorm, Osveren, Fosrenol, Dreisacarb, Sevelamer, Velphoro) konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Fall- und Kontrollgruppe zeigen.

Besonders das Sevelamer wurde in nephrologischen Fallberichten dafür verantwortlich gemacht, unlösliche Kristalle in der Darmmukosa gebildet zu haben, die zu Ulcerationen und Obstruktionen im Darm führten (J. Kim et al., 2016) und (Tieu et al., 2016).

Jedoch ließ sich in unserer Studie für keine der Phosphatsenker ein erhöhtes Risiko einer CDI nachweisen.

6.3 Variablen des Outcomes / Verlaufs

6.3.1 Leukozyten, CRP, Thrombozyten, Tod

Eine CDI stellt eine schwere Infektion für die betroffenen Patienten, vor allem die besonders betroffene Gruppe der älteren und multimorbiden Patienten dar. Diese zeigen im Rahmen der Infektion eine erhöhte Mortalität. Erhöhte Werte von Leukozyten, CRP und Thrombozyten zu Beginn einer CDI sind Marker für einen schweren Krankheitsverlauf. In einer multizentrischen Studie von Czepiel et al. wurden Daten von 624 hospitalisierten Patienten mit einer CDI gesammelt. Risikofaktoren für Versterben bei einer CDI waren neben höherem Lebensalter, inadäquate CDI-Therapie, Kachexie, Malignom, Charlson Index, Langzeitkrankenhausaufenthalt, Bakteriämie, Komplikationen, kognitive Beeinträchtigung auch erhöhte Leukozyten- und CRP-Werte (Czepiel et al., 2021b).

Eine dialysepflichtige Nierenkrankheit ist ein weiterer Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf mit gesteigerter Morbidität und möglicherweise auch Mortalität.

Diese Studie zeigte ebenfalls, dass eine CDI eine Erkrankung mit signifikant erhöhtem Entzündungsgeschehen ist (gemessen an dem maximalen Wert der Leukozyten, Thrombozyten und des CRP-Wertes innerhalb von zwei Wochen nach Indexzeitpunkt). Eine Studie von Burke und Lamont beschreibt, dass eine Leukozytose $> 15.000/\mu\text{l}$ eine charakteristische Laborveränderung bei CDI ist. Werte über $32.000/\mu\text{l}$ in Kombination mit Fieber, Hypotonie, Vigilanzminderung, erhöhtem Laktatspiegel von $> 2.2 \text{ mmol/L}$, Organkomplikationen und Notwendigkeit der Behandlung auf Intensivstation sind mit einer erhöhten Mortalität von 20 – 30 % assoziiert (Burke and Lamont, 2014).

Die Mortalität innerhalb von drei Monaten nach Indexzeitpunkt war bei den CDI-Patienten dieser Studie im Vergleich zur Fallgruppe jedoch nicht erhöht. Das Versterben in der CDI-Gruppe lag bei 22,03 % (22 Patienten) und in der Kontrollgruppe bei 14,03 % (31 Patienten), $p = 0,0681$, Odds-Ratio 1,7321.

Der jedoch durch eine CDI bedingte schwerere Krankheitsverlauf in dieser Patientenpopulation sollte dazu führen frühzeitig eine CDI durch Stuhldiagnostik zu erkennen und zu behandeln.

6.4 Schlussfolgerung

Es ist bekannt, dass chronische Dialysepatienten eher dazu neigen, eine CDI zu entwickeln. Die Analysen dieser Studie haben eine deutliche Assoziation zwischen Hypalbuminämie sowie Antibiotikabehandlung innerhalb der letzten drei Monate mit einer CDI gezeigt.

Eine deutliche negative Assoziation konnte zwischen einem Diabetes mellitus sowie einem erhöhten HbA1c-Wert mit einer CDI festgestellt werden. Patienten in diesem Studienaufbau (chronische Dialysepatienten mit Diarrhoen) mit einem Diabetes mellitus sowie erhöhten HbA1c-Werten haben seltener eine CDI. Zu erklären ist dieses Phänomen dadurch, dass der Diabetes mellitus eine Konfounder-Variable ist. Patienten mit Diabetes mellitus entwickeln häufiger Diarrhoen anderer Genese und sind somit bei Auftreten von Diarrhoen seltener an einer CDI erkrankt.

Da das Auftreten einer CDI in der Population der chronischen Dialysepatienten oft zu einem verlängerten und schwereren Infektionsgeschehen führt, können diese Erkenntnisse eine Identifikation von „patients at risk“ erleichtern. Dialysepatienten mit Diarrhoen, die eine vorausgegangene Antibiotikatherapie hatten und eine Hypalbuminämie aufzeigen, sollten rechtzeitig auf eine CDI untersucht werden und eine frühzeitige Therapie erhalten.

7. Limitationen und Stärken der Studie

Eine Stärke der Studie ist, dass Daten aus Deutschland, die bisher kaum vorhanden waren, erhoben wurden. Speziell diese kaum erforschte Fragestellung wurde näher erörtert. Die Patienten und wesentliche Variablen stammen aus einer Datenbank für dialysepflichtige Patienten aus einer spezifischen Region mit regelmäßigem *Follow-Up*.

Die Studie ist eine Beobachtungsstudie, nicht randomisiert, unter retrospektivem Studiendesign. Für nicht randomisierte Studien können nur Assoziationen und keine kausalen Beziehungen untersucht werden. Soweit möglich, wird in Regressionsmodellen für wichtige erfasste Konfounder adjustiert. Es gibt stets unbekannte Konfounder, die die Resultate verzerren können. Dabei spielt auch die Selektion der Studienpopulation der Fälle und Kontrollen eine Rolle. Systematische Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen lassen sich nicht ausschließen. Fehlende Werte in den Modellvariablen (Risikofaktoren, Konfounder, bei den Verlaufsdaten auch *Outcomes*) führen zu einer Selektion der ausgewerteten Subgruppe mit Werten, was zu einer Verzerrung führen kann.

Die Ergebnisse zeigen eine (signifikant) größere Häufigkeit von Menschen mit Diabetes bei den Kontrollen im Vergleich zu den Fällen. Wie oben erläutert ist das plausibel, weil gemäß Studiendesign ein Aufnahmekriterium für die Studienpopulation akute Diarrhoen war und dialysepflichtige Menschen mit Diabetes aufgrund ihrer Erkrankung häufiger unter Diarrhoen leiden. Zur Adjustierung einer möglichen Verzerrung durch Diabetes mellitus als Konfounder wurde dieser als unabhängige Variable in die multivariaten logistischen Regressionsmodelle einbezogen.

Der Stichprobenumfang (*sample size*) der Studie ist klein, insbesondere gibt es relativ wenige CDI-Fälle. Dies reduziert die *Power* für die statistischen Tests. Unter den Risikofaktoren sind einige, die wenig variieren, z.B. spezifische Antibiotika, die nur selten verordnet wurden. Für diese haben statistische Tests bezüglich ihrer Assoziation mit dem *Outcome* wenig *Power*. Nicht signifikante Tests müssen daher zurückhaltend interpretiert werden.

Die Berechnung verschiedener Regressionsmodelle mit einer Variablenselektion, die zumindest teilweise datengetrieben ist, führt zu einer Überschätzung der Assoziationen in den final ausgewählten Modellen.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Agrawal, A., Ison, M.G., Danziger-Isakov, L., 2022. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 17, 286–295. <https://doi.org/10.2215/CJN.15971020>
- Alonso, C.D., Mahoney, M.V., 2019. Bezlotoxumab for the prevention of *Clostridium difficile* infection: a review of current evidence and safety profile. *Infect Drug Resist* 12, 1–9. <https://doi.org/10.2147/IDR.S159957>
- Arnolds, K.L., Martin, C.G., Lozupone, C.A., 2020. Blood type and the microbiome- untangling a complex relationship with lessons from pathogens. *Curr Opin Microbiol* 56, 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.06.008>
- Barreto, F.C., Barreto, D.V., Massy, Z.A., Drüeke, T.B., 2019. Strategies for Phosphate Control in Patients With CKD. *Kidney Int Rep* 4, 1043–1056. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.06.002>
- Burke, K.E., Lamont, J.T., 2014. *Clostridium difficile* Infection: A Worldwide Disease. *Gut Liver* 8, 1–6. <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.1.1>
- Carling, P.C., Parry, M.F., Olmstead, R., 2023. Environmental approaches to controlling *Clostridioides difficile* infection in healthcare settings. *Antimicrob Resist Infect Control* 12, 94. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01295-z>
- Chandrasekaran, R., Lacy, D.B., 2017. The role of toxins in *Clostridium difficile* infection. *FEMS Microbiology Reviews* 41, 723–750. <http://dx.doi.org/10.1093/femsre/fux048>
- Chaughtai, S., Gandhi, B., Chaughtai, Z., Tarina, D., Hossain, M.A., Asif, A., 2018. *Clostridium difficile* Peritonitis: An Emerging Infection in Peritoneal Dialysis Patients. *Case Rep Med* 2018, 3537283. <https://doi.org/10.1155/2018/3537283>
- Chilton, C.H., Pickering, D.S., Freeman, J., 2018. Microbiologic factors affecting *Clostridium difficile* recurrence. *Clinical Microbiology and Infection* 24, 476–482. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.11.017>
- Cohen, G., 2020. Immune Dysfunction in Uremia 2020. *Toxins* 12. <http://dx.doi.org/10.3390/toxins12070439>
- Collins, J., Auchtung, J.M., 2017. Control of *Clostridium difficile* infection by defined microbial communities. *Microbiol Spectr* 5, 10.1128/microbiolspec.BAD-0009–2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0009-2016>
- Crowley, L., Pitcher, D., Wilson, J., Guy, R., Fluck, R., 2013. UK Renal Registry 16th annual report: chapter 15 epidemiology of reported infections amongst patients receiving dialysis for established renal Failure in England from May 2011 to April 2012: a joint report from Public Health England and the UK renal registry. *Nephron Clin Pract* 125, 295–308. <https://doi.org/10.1159/000360034>
- Czepiel, J., Drózdź, M., Pituch, H., Kuijper, E.J., Perucki, W., Mielimonka, A., Goldman, S., Wultańska, D., Garlicki, A., Biesiada, G., 2019. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 38, 1211–1221. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03539-6>
- Czepiel, J., Krutova, M., Mizrahi, A., Khanafer, N., Enoch, D.A., Patyi, M., Deptuła, A., Agodi, A., Nuvials, X., Pituch, H., Wójcik-Bugajska, M., Filipczak-Bryniarska, I., Brzozowski, B., Krzanowski, M., Konturek, K., Fedewicz, M., Michalak, M., Monpierre, L., Vanhems, P., Gouliouris, T., Jurczynszyn, A., Goldman-Mazur, S., Wultańska, D., Kuijper, E.J., Skupień, J., Biesiada, G., Garlicki, A., 2021a. Mortality Following *Clostridioides difficile* Infection in Europe: A Retrospective Multicenter Case-Control Study. *Antibiotics (Basel)* 10, 299. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030299>
- Czepiel, J., Krutova, M., Mizrahi, A., Khanafer, N., Enoch, D.A., Patyi, M., Deptuła, A., Agodi, A., Nuvials, X., Pituch, H., Wójcik-Bugajska, M., Filipczak-Bryniarska, I., Brzozowski, B., Krzanowski, M., Konturek, K., Fedewicz, M., Michalak, M., Monpierre, L., Vanhems, P., Gouliouris, T., Jurczynszyn, A., Goldman-Mazur, S., Wultańska, D., Kuijper, E.J., Skupień, J., Biesiada, G., Garlicki, A., 2021b. Mortality Following *Clostridioides difficile* Infection in

- Europe: A Retrospective Multicenter Case-Control Study. *Antibiotics (Basel)* 10, 299. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030299>
- Debast, S.B., Bauer, M.P., Kuijper, E.J., 2014. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Microbiology and Infection* 20, 1–26. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12418>
- Demir, K.K., Cheng, M.P., Lee, T.C., 2018. Predictive factors of *Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients with new diarrhea: A retrospective cohort study. *PLoS One* 13, e0207128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207128>
- Dohrendorf, C.M., Unkel, S., Scheithauer, S., Kaase, M., Meier, V., Fenz, D., Sasse, J., Wappler, M., Schweer-Herzig, J., Friede, T., Reichard, U., Eiffert, H., Nau, R., Seele, J., 2021. Reduced *Clostridioides difficile* infections in hospitalised older people through multiple quality improvement strategies. *Age Ageing* 50, 2123–2132. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab169>
- Dudzicz, S., Wiecek, A., Adamczak, M., 2021. *Clostridioides difficile* Infection in Chronic Kidney Disease—An Overview for Clinicians. *J Clin Med* 10, 196. <https://doi.org/10.3390/jcm10020196>
- Dudzicz-Gojowy, S., Więcek, A., Adamczak, M., 2022. *Clostridioides difficile* Infection in Patients after Organ Transplantation—A Narrative Overview. *J Clin Med* 11, 4365. <https://doi.org/10.3390/jcm11154365>
- Edgeworth, J., 2009. Intravascular catheter infections. *J Hosp Infect* 73, 323–330. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.05.008>
- Frías Ordoñez, J.S., Otero Regino, W., 2016. [Chronic diarrhea in the diabetic. A review of the literature]. *Rev Gastroenterol Peru* 36, 340–349.
- Gateau, C., Couturier, J., Coia, J., Barbut, F., 2018. How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile*. *Clinical Microbiology and Infection* 24, 463–468. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.005>
- Germolec, D.R., Shipkowski, K.A., Frawley, R.P., Evans, E., 2018. Markers of Inflammation, in: DeWitt, J.C., Rockwell, C.E., Bowman, C.C. (Eds.), *Immunotoxicity Testing: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*. Springer, New York, NY, pp. 57–79. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5
- Giuliani, A., Sgarabotto, L., Manani, S.M., Tantillo, I., Ronco, C., Zanella, M., 2022. Assisted peritoneal dialysis: strategies and outcomes. *Ren Replace Ther* 8, 2. <https://doi.org/10.1186/s41100-021-00390-4>
- Gomes, A.C., Hoffmann, C., Mota, J.F., 2018. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes* 9, 308–325. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157>
- Hung, Y.-P., Lee, J.-C., Tsai, B.-Y., Wu, J.-L., Liu, Hsiao-Chieh, Liu, Hsiu-Chuan, Lin, H.-J., Tsai, P.-J., Ko, W.-C., 2021a. Risk factors of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized adults: Vary by hospitalized duration. *J Microbiol Immunol Infect* 54, 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.07.004>
- Hung, Y.-P., Tsai, C.-S., Tsai, B.-Y., Tsai, P.-J., Lee, Y.-T., Lee, J.-C., Liu, H.-C., Hsueh, P.-R., Lee, C.-C., Ko, W.-C., 2021b. *Clostridioides difficile* infection in patients with hematological malignancy: A multicenter study in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 54, 1101–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.02.002>
- Kabała, M., Aptekorz, M., Martirosian, G., 2019. The role of hospital environment and the hands of medical staff in the transmission of the *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection. *Med Pr* 70, 739–745. <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00856>
- Kamuju, V., Kumar, S., Khan, W.H., Vivekanandan, P., 2018. Hypervirulent *Clostridium difficile* ribotypes are CpG depleted. *Virulence* 9, 1422–1425. <https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1509669>
- Kim, J., Olson, K., Butani, L., 2016. Sevelamer crystals in the mucosa of the gastrointestinal tract in a teenager with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 31, 339–341. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3269-1>

- Kim, S.C., Seo, M.Y., Lee, J.Y., Kim, K.T., Cho, E., Kim, M.-G., Jo, S.-K., Cho, W.-Y., Kim, H.-K., 2016. Advanced chronic kidney disease: a strong risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Korean J Intern Med* 31, 125–133. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.31.1.125>
- Knafel, D., Vossen, M.G., Gerges, C., Lobmeyr, E., Karolyi, M., Wagner, L., Thalhammer, F., 2019a. Hypoalbuminemia as predictor of recurrence of *Clostridium difficile* infection. *Wien Klin Wochenschr* 131, 68–74. <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1432-y>
- Knafel, D., Vossen, M.G., Gerges, C., Lobmeyr, E., Karolyi, M., Wagner, L., Thalhammer, F., 2019b. Hypoalbuminemia as predictor of recurrence of *Clostridium difficile* infection. *Wien Klin Wochenschr* 131, 68–74. <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1432-y>
- Kuehne, S.A., Cartman, S.T., Heap, J.T., Kelly, M.L., Cockayne, A., Minton, N.P., 2010. The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection. *Nature* 467, 711–713. <https://doi.org/10.1038/nature09397>
- Lim, S.C., Knight, D.R., Riley, T.V., 2020. *Clostridium difficile* and One Health. *Clinical Microbiology and Infection* 26, 857–863. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.023>
- Méndez-Bailón, M., Jiménez-García, R., Hernández-Barrera, V., de Miguel-Díez, J., de Miguel-Yanes, J.M., Muñoz-Rivas, N., Lorenzo-Villalba, N., Carabantes-Alarcon, D., Zamorano-León, J.J., Astasio-Arbiza, P., Ortega-Molina, P., López-de-Andrés, A., 2020. Heart Failure Is a Risk Factor for Suffering and Dying of *Clostridium difficile* Infection. Results of a 15-Year Nationwide Study in Spain. *J Clin Med* 9, 614. <https://doi.org/10.3390/jcm9030614>
- Meyyur Aravamudan, V., Khan, S.R., Hussain, I., 2019. *Clostridium difficile* Infection in Liver Cirrhosis Carries a Higher Risk of Mortality: A Comprehensive Literature Review. *Cureus* 11, e5463. <https://doi.org/10.7759/cureus.5463>
- Peng, Z., Ling, L., Stratton, C.W., Li, C., Polage, C.R., Wu, B., Tang, Y.-W., 2018. Advances in the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infections. *Emerg Microbes Infect* 7, 15. <https://doi.org/10.1038/s41426-017-0019-4>
- Popoiag, R.-E., Fierbințeanu-Braticevici, C., 2021. Spontaneous bacterial peritonitis: update on diagnosis and treatment. *Rom J Intern Med* 59, 345–350. <https://doi.org/10.2478/rjim-2021-0024>
- Qu, H.-Q., Jiang, Z.-D., 2014. *Clostridium difficile* infection in diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 105, 285–294. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.06.002>
- Rafey, A., Jahan, S., Farooq, U., Akhtar, F., Irshad, M., Nizamuddin, S., Parveen, A., 2023. Antibiotics Associated With *Clostridium difficile* Infection. *Cureus* 15, e39029. <https://doi.org/10.7759/cureus.39029>
- Ragusa, R., Giorgianni, G., Lupo, L., Sciacca, A., Rametta, S., La Verde, M., Mulè, S., Marranzano, M., 2018. Healthcare-associated *Clostridium difficile* infection: role of correct hand hygiene in cross-infection control. *J Prev Med Hyg* 59, E145–E152.
- Rahbar Saadat, Y., Niknafs, B., Hosseiniyan Khatibi, S.M., Ardalan, M., Majdi, H., Bahmanpoor, Z., Abediazar, S., Zununi Vahed, S., 2020. Gut microbiota; an overlooked effect of phosphate binders. *European Journal of Pharmacology* 868, 172892. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172892>
- Rodriguez Diaz, C., Taminiau, B., Van Broeck, J., Delmee, M., Daube, G., 2016. *Clostridium difficile* in Food and Animals: A Comprehensive Review. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. https://doi.org/10.1007/5584_2016_27
- Sachar, M., Shah, A., 2022. Epidemiology, management, and prevention of exit site infections in peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial* 26, 275–287. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13726>
- Sahra, S., Abureesh, M., Amarnath, S., Alkhayat, M., Badran, R., Jahangir, A., Gumaste, V., 2021. *Clostridioides difficile* infection in liver cirrhosis patients: A population-based study in United States. *World J Hepatol* 13, 926–938. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i8.926>
- Sandhu, B.K., McBride, S.M., 2018. *Clostridioides difficile*. *Trends Microbiol* 26, 1049–1050. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.09.004>

- Shin, J., Wi, Y.M., Lee, Y.-J., 2019. Metronidazole therapy as initial treatment of *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease in Korea. *Epidemiology & Infection* 147. <https://doi.org/10.1017/S0950268819001742>
- Song, J.H., Kim, Y.S., 2019. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Gut Liver* 13, 16–24. <https://doi.org/10.5009/gnl18071>
- Spagnól, M.F., Signori, D., Comerlato, P.H., Tonietto, T.A., Caierão, J., Pasqualotto, A.C., Lima-Morales, D. de, Martins, A.F., Falci, D.R., 2022. High rate of *Clostridioides difficile* colonization in patients admitted to intensive care: A prospective cohort study. *Anaerobe* 74, 102538. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2022.102538>
- Tieu, C., Moreira, R.K., Song, L.M.W.K., Majumder, S., Papadakis, K.A., Hogan, M.C., 2016. A case report of sevelamer-associated recto-sigmoid ulcers. *BMC Gastroenterol* 16, 20. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0441-4>
- Trifan, A., Stanciu, C., Girleanu, I., Stoica, O.C., Singeap, A.M., Maxim, R., Chiriac, S.A., Ciobica, A., Boiculescu, L., 2017. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 23, 6500–6515. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i35.6500>
- van Prehn, J., Reigadas, E., Vogelzang, E.H., Bouza, E., Hristea, A., Guery, B., Krutova, M., Norén, T., Allerberger, F., Coia, J.E., Goorhuis, A., van Rossen, T.M., Ooijevaar, R.E., Burns, K., Scharvik Olesen, B.R., Tschudin-Sutter, S., Wilcox, M.H., Vehreschild, M.J.G.T., Fitzpatrick, F., Kuijper, E.J., 2021. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clinical Microbiology and Infection, ESCMID Guidelines Supplementary* 27, S1–S21. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.038>
- Wiedermann, C.J., 2021. Hypoalbuminemia as Surrogate and Culprit of Infections. *Int J Mol Sci* 22, 4496. <https://doi.org/10.3390/ijms22094496>
- Wolfgram, D.F., Foster, D., Astor, B.C., Chan, M.R., 2012. Development of *Clostridium difficile* Colitis in Peritoneal Dialysis Patients Treated for Peritonitis. *Perit Dial Int* 32, 666–668. <https://doi.org/10.3747/pdi.2011.00319>
- Yu, S., Ge, X., Xu, H., Tan, B., Tian, B., Shi, Y., Dai, Y., Li, Y., Hu, S., Qian, J., 2023. Gut microbiome and mycobiome in inflammatory bowel disease patients with *Clostridioides difficile* infection. *Front Cell Infect Microbiol* 13, 1129043. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1129043>
- Zawada, A.E., Moszak, M., Skrzypczak, D., Grzymisławski, M., 2018. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med* 27, 567–572. <https://doi.org/10.17219/acem/67961>