

**Nationale Referenzzentrale für
Clostridium difficile -
Jahresbericht 2017**

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber: Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Stubenring 1, 1010 Wien ▪ **Verlags- und Herstellungsort:** Wien

Alle Rechte vorbehalten: Jede Verwertung (auch auszugsweise) ist ohne schriftliche Zustimmung des Medieninhabers unzulässig. Dies gilt insbesondere für jede Art der Vervielfältigung, der Übersetzung, der Mikroverfilmung, der Wiedergabe in Fernsehen und Hörfunk, sowie für die Verbreitung und Einspeicherung in elektronische Medien wie z.B. Internet oder CD-Rom.

ANSPRECHPERSONEN:

PD Dr. Alexander Indra

Dr. Steliana Huhulescu

Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit

Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene

A-1094 Wien, Währingerstr. 25a

Tel. 050 555 37111

Fax 050 555 37109

E-mail: ***humanmed.wien@ages.at***

ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2017 wurden an die österreichische Referenzzentrale für *Clostridium difficile* 106 Einsendungen übermittelt (93 Kulturisolate und 13 Stuhlproben). In das epidemiologische Meldesystem (EMS) wurden 338 Fälle *C. difficile*-Infektion eingemeldet, für 106 davon wurden Isolate oder Probenmaterial an die Referenzzentrale eingesandt. Der hochvirulente PCR-Ribotyp 027 fand sich bei 28 (28%) der 101 typisierten Isolate des Jahres 2017. Im Jahr 2017 wurden der Referenzzentrale drei tödlich verlaufene *C. difficile*-Infektionen bekannt. Die in vitro-Resistenztestung von 101 Isolaten zeigte, dass 38% gegenüber Moxifloxacin nicht empfindlich waren, 13% waren gegenüber Rifaximin resistent.

SUMMARY

In the year 2017 a total of 106 samples (93 stool samples and 13 culture isolates) were sent to the Austrian National Reference centre for *Clostridium difficile*. PCR-ribotype 027 accounted for 28 (28%) of the 101 isolates typed. Fatal outcome was reported for three cases. In vitro-susceptibility testing using Epsilon-tests was performed on 101 isolates; 38% were not susceptible to moxifloxacin and 13% resistant to rifaximin.

EINLEITUNG

Clostridium difficile [neue Bezeichnung seit 2016: *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)], ein grampositives, sporenbildendes, obligat anaerob wachsendes, bewegliches Stäbchenbakterium, ist ein ubiquitärer Keim, der den Darm von Mensch und Tier besiedeln kann und auch in der Umwelt (in Erde und im aquatischen Milieu) über längere Zeit überdauern kann [1-4]. Es gilt seit langem als Erreger der pseudomembranösen Kolitis. Zu Beginn des neuen Millenniums wurde ein Anstieg der Prävalenz und des klinischen Schweregrades von *C. difficile*-Infektionen (CDI), sowie ein vermehrtes Vorkommen der sogenannten hochvirulenten Ribotypen 027 und 078 registriert. Diese *C. difficile*-Stämme besitzen die Fähigkeit, ein Mehrfaches an Toxin A oder B zu bilden und das sog. binäre Toxin zu produzieren [5].

Man geht davon aus, dass 0 bis 3% der Erwachsenen und bis zu 80% der Säuglinge mit *C. difficile* kolonisiert sind, ohne dass Krankheitssymptome auftreten [5,6]. Die Kolonisierung mit *C. difficile* beginnt in der Neonatalperiode, und wird im Laufe des ersten Lebensjahres fortgesetzt; allerdings kommt es nur selten zu symptomatischen Infektionen bei immunkompetenten Kindern. Als Risikofaktoren für die Entstehung einer CDI in diesem Alter werden Immunsuppression, anatomische oder postoperative Darmerkrankungen sowie die Platzierung einer Ileostomie angesehen [7].

Bei hospitalisierten PatientInnen kann die Besiedelungsrate wesentlich höher sein, je nach Dauer des Krankenhausaufenthaltes und nach Art des Kontaktes mit besiedelten oder erkrankten Bettnachbarn wurden Prävalenzen zwischen 13 und 50% beschrieben; CDI wurde in Einzelfällen auch beim Krankenhauspersonal beschrieben [8]. *C. difficile*-Infektion ist die häufigste bakterielle Ursache der nosokomialen Gastroenteritis und die häufigste Ursache nosokomialer Infektionen in den USA, noch häufiger als Infektionen mit MRSA [9].

In den letzten Jahren wurde über eine Inzidenzzunahme der CDI auch im ambulanten Bereich, sowie bei den Gruppen, die früher mit einem geringen Risiko behaftet waren, wie etwa Kindern, berichtet [10]. Die Übertragung erfolgt hauptsächlich fäkal-oral (als Schmierinfektion von Mensch zu Mensch, auf direktem oder indirektem Weg). Die Quelle ist meist exogen; Personen, die bereits mit *C. difficile* besiedelt ins Krankenhaus kommen (in Österreich: 3,5%), zeigen ein deutlich niedrigeres Risiko an CDI zu erkranken als Personen, die im Krankenhaus *C. difficile*-Sporen aufnehmen [11]. Die Rolle von tierischen Lebensmitteln als Quelle von CDI wird kontrovers diskutiert [12,13].

Infektionen mit *C. difficile* werden vom US-amerikanischen Center for Disease Control and Prevention (CDC) als die derzeit wichtigste Resistenz-Bedrohung eingestuft, noch vor den Carbapenemase-bildenden Enterobakterien. In den USA verursacht die CDI 12,1% der nosokomialen Infektionen und ist verantwortlich für 29.500 Todesfälle im Jahr [14]. In Europa verursacht *C. difficile* circa 172.000 Infektionen pro Jahr und ist verantwortlich für

etwa 5,4% aller nosokomialen Infektionen und für 48% der im Krankenhaus erworbenen Gastroenteritiden [15].

Die Verordnung des Bundesministers für Gesundheit hinsichtlich einer Änderung der Verordnung betreffend anzeigepflichtige übertragbare Krankheiten, ausgegeben am 18.01.2010, führte die Meldepflicht von schweren CDI-Fällen ein [16].

ERGEBNISSE

Im Jahr 2017 wurden 106 *C. difficile*-Proben an die Referenzzentrale gesandt; 93 waren Reinkulturen und 13 waren native Stuhlproben. Davon stammen 63 von weiblichen und 43 Einsendungen von männlichen Patienten. Die meisten Einsendungen kamen aus Wien (n=88). Ein Vergleich mit den im EMS gemeldeten Fällen [17] ist in der Tabelle 1 dargestellt. Eine Berechnung der Jahresinzidenzen war weder für Österreich als Ganzes noch für die einzelnen Bundesländer zielführend. Abbildung 1 spiegelt für die Einsendungen die Altersverteilung der PatientInnen wider. *C. difficile* war bei fünf Einsendungen (2 Stuhleinsendungen und 3 Kultureinsendung) nicht kultivierbar. Abbildung 2 illustriert die Anzahl der stationären Aufenthalte bedingt durch *C. difficile*-Erkrankungen registriert in Österreich zw. 1997-2016 [Quelle: Diagnosen- und Leistungsberichten der österreichischen Krankenanstalten].

Der am häufigsten isolierte PCR-Ribotyp war der als hypervirulenter Stamm bezeichnete PCR-Ribotyp 027, mit 28 Isolaten (20 Isolate aus Wien, 6 Isolate aus Niederösterreich und zwei Isolate aus Tirol), gefolgt von Ribotyp 029 mit sechs Isolaten, 014/5 mit fünf Isolaten, 078 und 087 mit jeweils vier Isolaten, 002/2, 014/0 und 023 mit jeweils drei Isolaten und 020, 049, 203, 053, 403, 500 und AI-84 mit jeweils zwei Isolaten (Abbildung 3). Eine prozentuelle Darstellung der Ribotypenverteilung der Jahre 2008-2017 findet sich in der Abbildung 4. Binärtoxin-positiv waren 38 von 101 Isolaten und gehörten zu folgenden Ribotypen: 027 (n=28), 078 (n=4), 023 (n=3), 126 (n=1), 413 (n=1) und 714 (n=1).

Tabelle 1: Herkunft der 106 Clostridium difficile-Proben nach Bundesländern verglichen mit den im EMS für 2017 gemeldeten Daten (n=338)

Bundesland	Anzahl Proben Referenzzentrale	Anzahl EMS-Meldungen*
Wien	88	148
Niederösterreich	9	89
Burgenland	0	21
Salzburg	5	15
Kärnten	1	26
Vorarlberg	0	18
Steiermark	0	4
Tirol	3	4
Oberösterreich	0	13

*) Stand 30.01.2018; Clostridium difficile: beinhaltet möglicherweise auch Fälle von CDI ohne schweren Verlauf

Abbildung 1: Altersverteilung der PatientInnen von denen im Jahr 2017 C. difficile-Proben an die nationale Referenzzentrale eingesandt wurden (n=106).

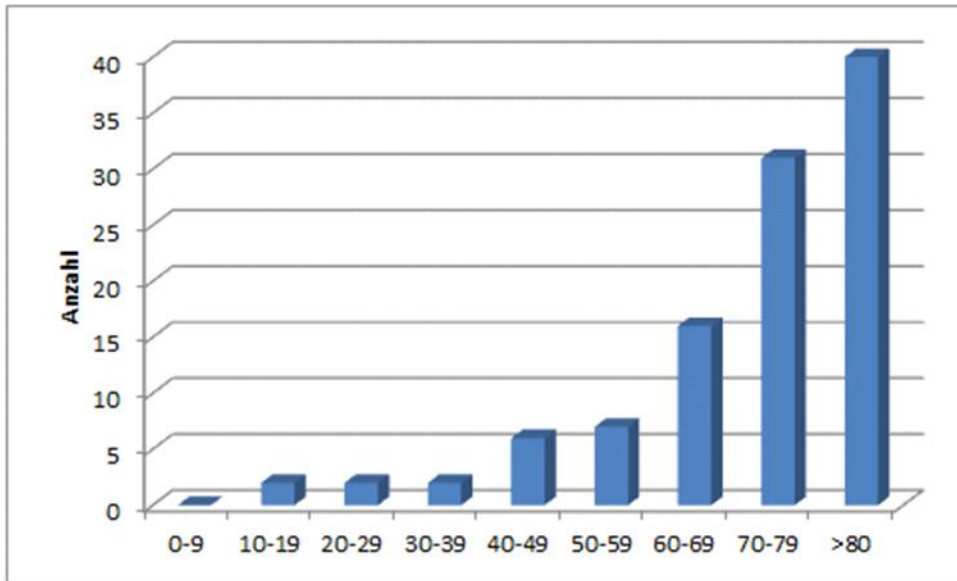


Abbildung 2: C. difficile in Österreich: Anzahl der Fälle 1997-2016

Datenquelle: Diagnosen- und Leistungsberichte der österr. Krankenanstalten

Die Tabelle enthält die Anzahl stationärer KH-Aufenthalte mit den jeweiligen Haupt- und Zusatzdiagnosen

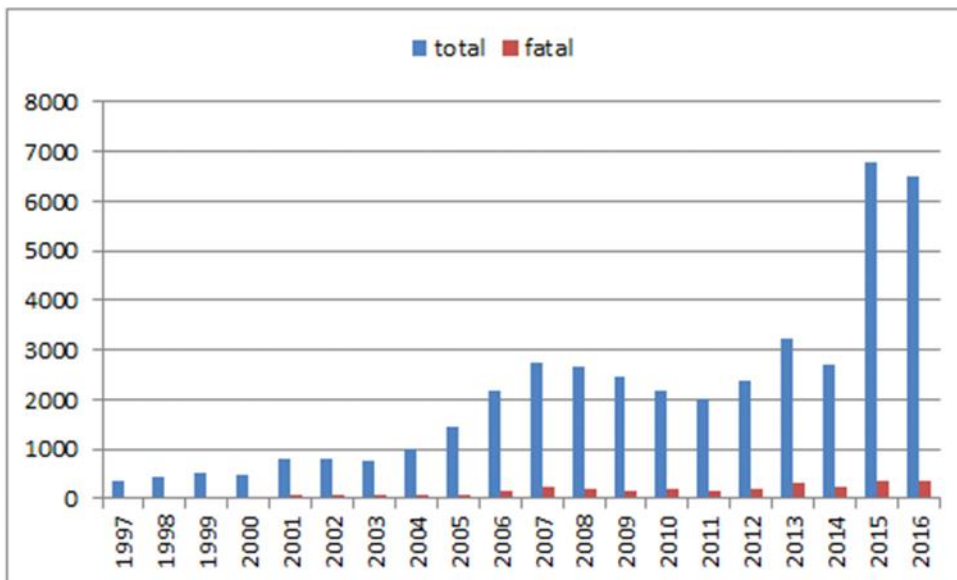


Abbildung 3: Anzahl der in der Referenzzentrale im Jahr 2017 mittels PCR-Ribotyping typisierten Clostridium difficile-Isolate (n=101). Binär-Toxin positive Ribotypen sind mit roter Farbe hervorgehoben.

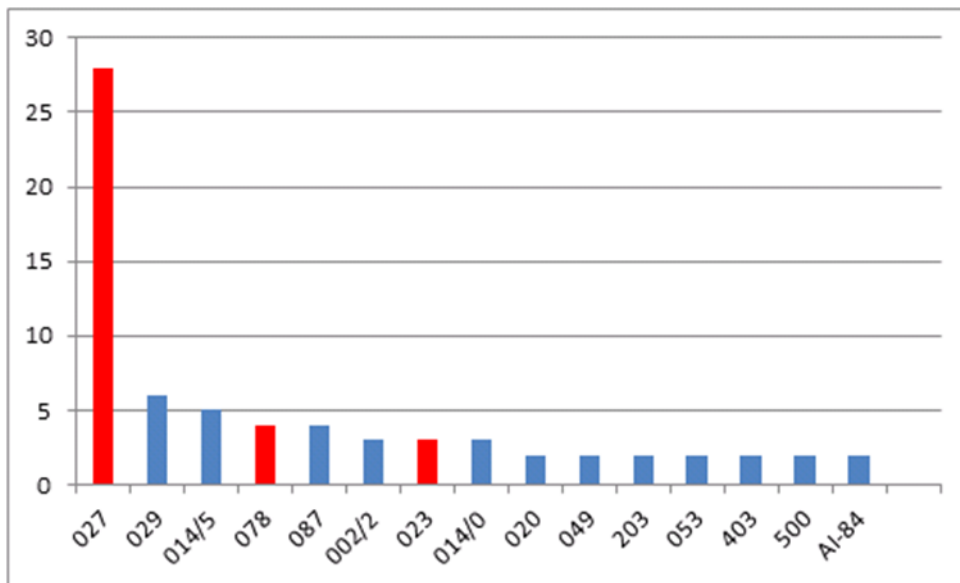
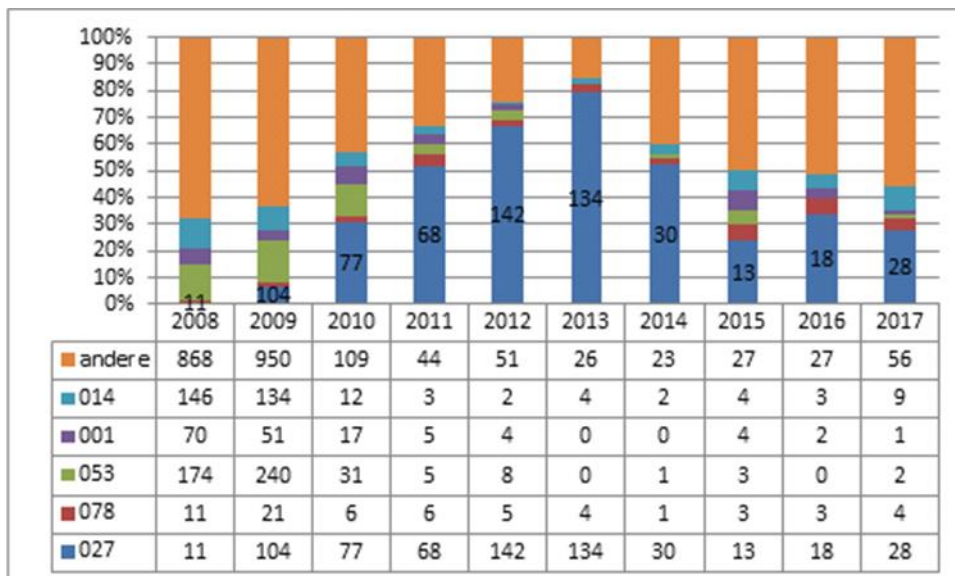


Abbildung 4: Prozentueller Anteil der am häufigsten vorkommenden Ribotypen, die in den Jahren 2008-2017 mittels PCR-Ribotyping an der Nationalen Referenzzentrale festgestellt wurden



Mittels E-Test wurde die Empfindlichkeit gegenüber fünf Antibiotika bei 101 Isolaten bestimmt: Metronidazol, Vancomycin, Clindamycin, Moxifloxacin und Rifampicin. Gegenüber Rifaximin wurde die in vitro Empfindlichkeit mittels Plättchendiffusionstest ermittelt. Die Interpretationskriterien sind in der Tabelle 2 aufgelistet. Alle Isolate waren in vitro empfindlich gegenüber Metronidazol und Vancomycin. Gegenüber Clindamycin wiesen 30% der Isolate eine reduzierte Empfindlichkeit auf und 20% zeigten eine hochgradige Resistenz (20 von 101). Gegenüber dem Fluorochinolon Moxifloxacin zeigten 38% der Isolate eine

deutliche Resistenz. Von 28 getesteten Isolaten vom PCR-RT027 wiesen 27 (96%) eine in vitro Resistenz gegenüber Moxifloxacin auf. Bei 13% der getesteten 101 Isolate und bei 32% der getesteten 27 Isolate des RT 027 ließ sich eine Resistenz gegenüber Rifampicin und Rifaximin nachweisen (Abbildungen 5 und 6).

Tabelle 2: Cut-off-Werte der Nationalen Referenzzentrale für Clostridium difficile (MHK = minimale Hemmkonzentration; HH = Hemmhofdurchmesser)

Substanz	MHK (µg/ml)			HH (mm)		
	Resistent (R) µg/ml	Intermediär (I) µg/ml	Sensibel (S) µg/ml	Resistent (R) mm	Intermediär (I) mm	Sensibel (S) mm
Metronidazol*	> 2	-	≤ 2			
Vancomycin*	> 2	-	≤ 2			
Clindamycin**	≥ 8	4	≤ 2			
Moxifloxacin**	≥ 8	4	≤ 2			
Rifampicin**	≥ 32	0,012-16	≤ 0,006			
Rifaximin (40µg)***				< 38	-	≥ 38

* Interpretation: nach EUCAST – Kriterien

** Interpretation: nach CLSI - Kriterien

*** Interpretation nach Huhulescu et al. [18]

Abbildung 5: Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 101 C. difficile-Isolaten. R: resistent; I: intermediär; S: sensibel

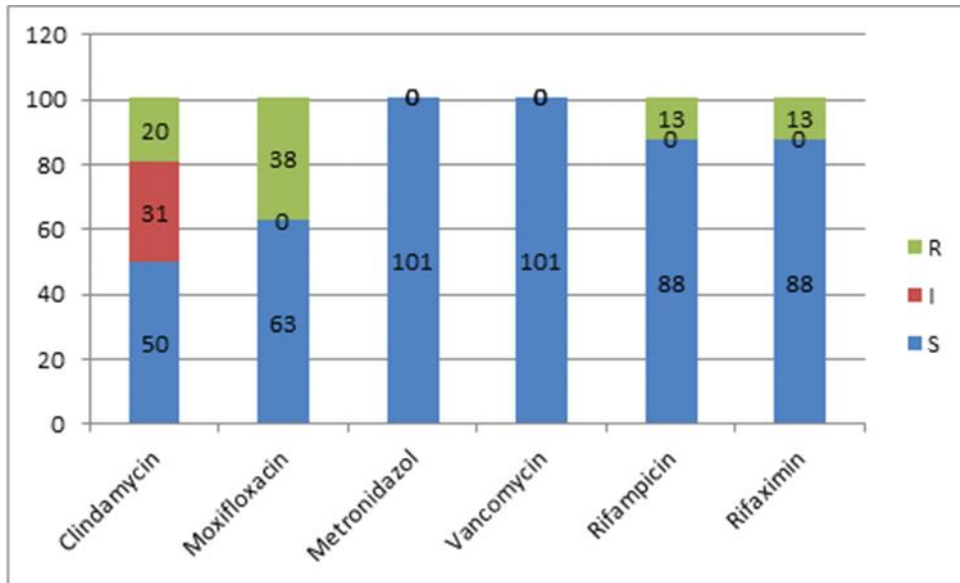
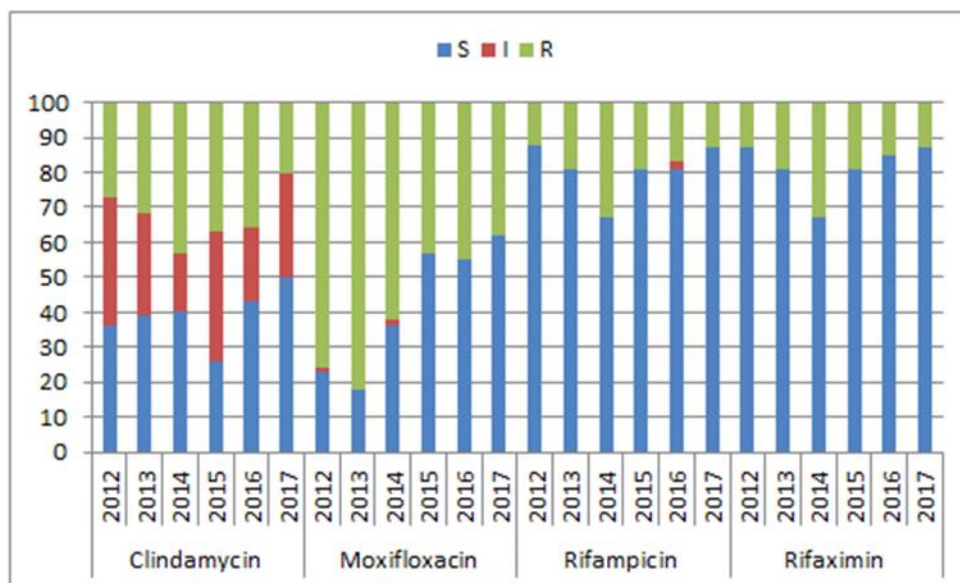


Abbildung 6: Prozentueller Anteil der Ergebnisse der in vitro Resistenztestung von *C. difficile* Isolaten des Jahres 2012 (n=212), 2013 (n=166), 2014 (n=58) 2015 (n=54) 2016 (n=53) und 2017 (n=101) auf vier Antibiotika (Bis dato wurden keine Resistenzen gegenüber Vancomycin oder Metronidazol dokumentiert)



Bei 102 der 106 in der Referenzzentrale untersuchten Proben konnten auch Daten zu den *C. difficile*-assoziierten Krankheitssymptomen ausgewertet werden. Risikofaktoren wie Antibiotikagabe wurden für elf PatientInnen gemeldet. In einem Fall wurde über ein Rezidiv berichtet. Das häufigste Symptom war Durchfall in 27 Fällen; schwere Verläufe von CDI wurden in 61 Fällen (57%) mitgeteilt.

Eine CDI ist laut Epidemiegesetz dann als schwer zu werten, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: 1. wenn es sich um eine *C. difficile* (CD) assoziierte Erkrankung handelt, die intensivmedizinischer Behandlung bedarf oder 2. wenn eine CD assoziierte

Erkrankung vorliegt, die aufgrund damit verbundener Komplikationen, wie Darmperforation oder therapierefraktärer Kolitis, chirurgischer Behandlung bedarf oder 3. eine CD assoziierte Erkrankung mit letalem Ausgang, wobei die Erkrankung in direktem oder indirektem kausalem Zusammenhang mit dem letalen Ausgang stehen kann. Drei PatientInnen bedurften einer intensivmedizinischen Behandlung, in einem Fall wurde eine Darmperforation, in drei Fällen eine pseudomembranöse Kolitis und bei drei Patienten ein toxisches Megakolon diagnostiziert. Fünf Fälle wurden als nosokomial erworben klassifiziert. Drei PatientInnen verstarben.

Laut Epidemiologischem Meldesystem (Quelle: vorläufiger Jahresbericht 2017 vom 30.01.2018) verstarben infolge einer *C. difficile* Infektion 31 PatientInnen, was bei 338 gemeldeten Fällen eine Letalität von 9% ergäbe.

DISKUSSION

Auch im Jahr 2017 fand sich ein hoher Anteil von Proben mit PCR-Ribotyp 027: 28% der an die Referenzzentrale übersandten Isolate und Stuhlproben. In den sieben Jahren davor schwankte dieser Anteil zw. 24%-80% (Abbildung 4). Die meisten 027-Isolate kamen aus Wien (n=20). Dieser noch immer hohe Anteil von 027 in Österreich ist besorgniserregend, da eine inhärente Fluorochinolon-Resistenz (96% der 28 getesteten Isolate) die Weiterverbreitung dieses sog. hypervirulenten Klons, der in Österreich erstmalig im Jahr 2006 nachgewiesen wurde, begünstigt [19]. Von den non-027 Isolaten zeigten in vitro nur 14% eine Moxifloxacin-Resistenz.

Das Robert Koch Institut wies darauf hin, dass *„eine alleinige Änderung des Hygieneregimes ohne begleitende Korrektur des Antibiotika-Verschreibungsverhaltens hier nicht erfolgreich ist“* [20]. Angesichts der hohen Resistenzrate gegenüber Fluoroquinolonem sowie des erhöhten Risikos einer epidemischen Ausbreitung von CDI, wurde in Großbritannien neben anderen Kontrollmaßnahmen auch eine Restriktion der Fluoroquinolon-Verschreibung implementiert. Die war hoch effizient und könnte sich weltweit als wichtiger Eckpfeiler für die Bekämpfung epidemischen CDI-Auftretens erweisen [21].

Von 101 typisierten Isolaten wurden 38 (38%) als positiv für das binäre Toxin getestet; 76% von diesen wiesen in vitro eine hochgradige Resistenz gegenüber Moxifloxacin. In der Gruppe der binär-Toxin-negativen Isolaten fand sich eine solche Resistenz lediglich bei 14% (n=9) der Stämme.

Während die erste Einschleppung nach Tirol auf einen Einzelfall beschränkt blieb, resultierte das Auftreten in Wien in einem offensichtlich noch immer anhaltenden Ausbruch [22-24]. *C. difficile*-Ausbrüche sind schwer beherrschbar und zeigen eine hohe Neigung für Übertragungen auf weitere Abteilungen und Spitäler [24-26].

In Ostösterreich war in den Jahren vor 2011 PCR-Ribotyp 053 der dominante Ribotyp; im Jahr 2011 wurde 053 nur noch bei 7 und im Jahr 2012 bei 8 Einsendungen festgestellt. Im Jahr 2013 war dieser Ribotyp in keiner der Einsendungen mehr, im Jahr 2014 nur in einer Einsendung und im Jahr 2015 in drei Einsendungen nachweisbar. Im Jahr 2016 wurde der Ribotyp 053 in keiner Einsendung nachgewiesen. Im Jahr 2017 wurde der Ribotyp 053 in zwei Einsendungen nachgewiesen. Auffällig war auch der (scheinbare) Rückgang der PCR Ribotypen 001 und 014, die ebenfalls in den Vorjahren zu den am häufigsten isolierten Ribotypen gezählt hatten. Vor allem Ribotyp 014 wurde in den letzten Jahren europaweit als am häufigsten isolierter Ribotyp beschrieben [26]. Der häufige Nachweis von binärem Toxin (38% aller in der Referenzzentrale getesteten Isolate), könnte jedoch eine Vorselektion durch vor Ort oft angewendete molekularbiologische Testsysteme (und somit kein konkretes Ausbruchsgeschehen) widerspiegeln.

Wie in den vorangegangenen fünf Jahren, bleibt die hohe Resistenzrate gegenüber Fluorochinolonen bestehen (Abbildung 6). Die in vitro Resistenzrate bei Rifaximin/Rifampicin ist etwas niedriger als im Vorjahr (13% versus 15% im Vorjahr) und betraf hauptsächlich den Ribotyp 027 (9 von 28).

Im Jahr 2017 wurden bei 106 Einsendungen an die Referenzzentrale drei (3%) tödlich verlaufene Erkrankungen mitgeteilt, um einen Fall weniger als im Vorjahr. Aus den Diagnosen- und Leistungsberichten der österreichischen Krankenanstalten ergibt sich jedoch für das Jahr 2016 eine Anzahl von 6.481 Erkrankungen und 360 Todesfällen mit dem Haupt- oder Zusatzdiagnose: ICD 10: A04.7- Enterokolitis durch *Clostridium difficile*. Da die Einsendungen einerseits oft vor Kenntnis des finalen Behandlungsausgangs getätigt werden („underreporting“), andererseits aber bei schweren Verläufen (mit erhöhter Letalität) die Wahrscheinlichkeit einer Probeneinsendung erhöht ist („overreporting“), sind die vom Referenzlabor passiv erfragten Sterberaten nur von eingeschränkter Validität. In einer europaweiten Studie wurde im Jahr 2010 die Letalität von CDI mit 22% berichtet, wobei CDI in 40% dieser Todesfälle ursächlich oder mitursächlich war, was eine CDI-bedingte Letalität von 8,7% bedeutet [26].

In Deutschland wurde im Jahr 2016 aufgrund zunehmender Verbreitung von CDI und für die Optimierung der Meldemoral zum Zwecke frühzeitiger Erkennung und Abklärung von Ausbrüchen die RKI-Falldefinition für schwerverlaufende *C. difficile*-Erkrankungen modifiziert. Zusätzlich zu den im österr. Epidemiegesetz benannten Kriterien wurde auch die Aufnahme in eine medizinische Einrichtung zur Behandlung einer ambulant erworbenen *C. difficile*- Erkrankung meldepflichtig [27]. Als ambulant erworben wird eine Erkrankung definiert, derer Symptomatik vor oder am Tag der stationären Aufnahme oder dem darauffolgenden Tag beginnt und zudem kein Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung innerhalb der 12 Wochen vor Symptombeginn stattgefunden hat [27]. Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 2.337 schwer verlaufende *C. difficile*-Erkrankungen dokumentiert. Die Fallsterblichkeit bei diesen Verlaufsformen lag bei 28%; dies ist die höchste Sterblichkeitsratio aller meldepflichtigen Infektionserkrankungen in Deutschland [28].

Wenisch et al. ermittelten im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie für die Jahre 2008-2010 für ein Wiener Spital eine CDI-Fallsterblichkeit von 17% (Fallsterblichkeit bei nicht-CDI-Patienten: 6,7%) [29,30]. Von 1. Jänner bis 31. Dezember 2012 wurden im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie im Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien – Medizinische Universitätsklinik alle mikrobiologisch gesicherten *C. difficile*-Toxin-positiven Fälle eingeschlossen, ribotypisiert und ihr klinischer Verlauf analysiert; die 30-Tage-Gesamtsterblichkeit betrug 13% [31].

Somit scheinen sich die Angaben der Referenzzentrale als grober Parameter zur Abschätzung des CDI-Sterblichkeit-Trends zu eignen.

Als Indikator für die Qualität der *C. difficile*-Diagnostik in Österreich wird seit dem Jahr 2015 die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen auf CD und die Krankenhaus-Belagstage genutzt [32]. Eine via Nationale Referenzzentrale für nosokomiale Infektionen durchgeführte Anfrage an 51 Krankenanstalten ergab für das Jahr 2015 ein Mittelwert von 5,39 CD-Testutilisationen pro 1000 Patiententage in 21 teilnehmenden Krankenanstalten (Spannweite: 0-34,9/1000). Im Jahr 2016 betrug der Mittelwert 6,28 CD-Testutilisationen pro 1000 Patiententage in 22 teilnehmenden Krankenanstalten (Spannweite: 0-16,3/1000). Im Jahr 2017 betrug der Mittelwert 5,54 CD-Testutilisationen pro 1000 Patiententage in 33 teilnehmenden Krankenanstalten (Spannweite: 0,03-67,71) [Stand 22.02.2018].

DANKSAGUNG

Wir bedanken uns bei folgenden Einsendern:

Labor Dr. Breuer Wien; Pathologisch-bakteriologisches Institut Kaiser Franz Josef Krankenhaus Wien; Unfallkrankenhaus Lorenz-Böhler Wien; Pathologisch-Bakteriologisches Institut Sozialmedizinisches Zentrum Ost, Wien; Institut für Pathologie/Mikrobiologie Labor Dr. Mustafa/Dr. Hell Salzburg; Pathologie und Mikrobiologie – Kardinal Schwarzenberg`sches Krankenhaus; Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie Med. Univ. Innsbruck; Klinische Pathologie Landeskrankenhaus Baden-Mödling; Zentrallabor Krankenhaus der Barmherzigen Brüder St. Veit/Glan; Institut für Pathologie Landeskrankenhaus Wiener Neustadt; Pilzambulatorium Wien.

LITERATUR

- [1] Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, SM Findegold Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938; 2016; Anaerobe 40: 95–99
- [2] Indra A, Schmid D, Huhulescu S, Hell M, Gattringer R, Hasenberger P, Fiedler A, Wewalka G, Allerberger F (2008) Characterization of clinical *Clostridium difficile* isolates by PCR ribotyping and detection of toxin genes in Austria, 2006–2007. J Med Microbiol. 57:702-708
- [3] Allerberger F. *Clostridium difficile*. In: Krankenhaus- und Praxishygiene. 3. Auflage. Kramer A, Assadian O, Exner M, Hübner N-O, Simon A (Hrsg.). München: Elsevier Urban Fischer; 2016; pp. 256-258.
- [4] Allerberger F, C. Högenauer C. (2017) *Clostridium difficile*-Infektion: Eine Übersicht. tägliche praxis 58 (2): 249-258
- [5] Crobach MJT, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ (2009) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). Clin Microb Infect. 15: 1053-1066.
- [6] Hell M, Sickau K, Chmelizek G, Kern JM, Maass M, Huhulescu S, Allerberger F (2012) Absence of *Clostridium difficile* in asymptomatic hospital staff. Am J Infect Control. 40(10):1023-4.
- [7] Sandora TJ, Fung M, Flaherty K, Helsing L, Scanlon P, Potter-Bynoe G, et al. (2011) Epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile* infection in children. Pediatr Infect Dis J; 30(7):580-4.
- [8] Hell M, Indra A, Huhulescu S, Allerberger F. (2009). *Clostridium difficile* Infection in a Health Care Worker. Clin Infect Dis. 48(9):1329.
- [9] Hot Topic: Laboratory Diagnosis of *Clostridium difficile*: Why So Difficult? Mayo Medical Laboratories.
<https://news.mayomedicallaboratories.com/2017/03/06/laboratory-diagnosis-of-clostridium-difficile-hot-topic>
- [10] **Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, Kammer PP, Faubion WA, Zinsmeister AR, Harmsen WS, Pardi DS.** (2013). The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in children: a population-based study. **Clin Infect Dis.**;56(10):1401-6. doi: 0.1093/cid/cit075. Epub 2013 Feb 13.
- [11] Spina AF, et al. Abstract ECCMID 2015; OS37
- [12] Jöbstl M, Heuberger S, Indra A, Nepf R, Köfer J, Wagner M (2010) *Clostridium difficile* in raw products of animal origin. Int J Food Microbiol. 138:172-175.
- [13] Indra A, Lassnig H, Baliko N, Much P, Fiedler A, Huhulescu S, Allerberger F (2009) *Clostridium difficile*: a new zoonotic agent? Wien Klin Wschr. 121:91-95
- [14] Magill, S. S. et al. (2014). Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. New England Journal of Medicine; 370:1198-1208
- [15] ECDC surveillance report Point prevalence survey of healthcare associated

- infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011–2012. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-pps.pdf>
- [16] Bundesministerium für Gesundheit, 2010. Änderung der Verordnung betreffend anzeigepflichtige übertragbare Krankheiten 2009, Bundesgesetzblatt II Nr.19/2010 https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/BgblAuth/BGBLA_2010_II_19/BGBLA_2010_II_19.html
- [17] Bundesministerium für Gesundheit – Monatliche Statistik meldepflichtiger übertragbarer Infektionskrankheiten 2017 (in Druck) https://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Krankheiten/Uebertragbare_Krankheiten/Statistiken_und_Fallzahlen/Statistik_meldepflichtiger_uebertragbarer_Infektionskrankheiten_2017
- [18] Huhulescu S, Sagel U, Fiedler A, Pecavar V, Blaschitz M, Wewalka G, Allerberger F, Indra A. (2011). Rifaximin disc diffusion test for in vitro susceptibility testing of *Clostridium difficile*. J Med Microbiol;60(8):1206-1212.
- [19] Indra A, Huhulescu S, Hasenberger P, Schmid D, Alfery C, Würzner R, Fille M, Gattringer K, Kuijper E, Allerberger F (2006) First isolation of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Austria. Euro Surveill. 2006;11(9):E060914.3.
- [20] Robert-Koch-Institut; Epidemiologisches Bulletin 41/2017; https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/41_17.html
- [21] KE Dingle et al. (2017). *Effects of Control Interventions on Clostridium difficile Infection in England: An Observational Study*. Lancet Infect Dis; 17(4):411-421.
- [22] Indra A, Huhulescu S, Kernbichler S, Kuo HW, Feierl G, Holler A, Skrabal F, Tucek G, Allerberger F (2008) First cases of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 acquired in Austria. Eurosurveillance Edition 2008: Volume 13/ Issue 20 Article 3
- [23] **Indra A, Huhulescu S, Fiedler A, Kernbichler S, Blaschitz M, Allerberger F.** (2009). Outbreak of *Clostridium difficile* 027 infection in Vienna, Austria 2008-2009. **Euro Surveill.** 14(17). pii: 19186
- [24] Kasper S, Schmid D, Indra A, Ulrich W, Masoud H, Eberl S, Huhulescu S, Allerberger F (2011) *C. difficile* in a hospital in Vienna before and after implementation of CDI control measures, Austria 2009-2010. Abstract 21.113. Abstract Proceedings of the International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance IMED 2011, Vienna, February 4-7, 2011; pp. 170-171.
- [25] Kuijper EJ, Barbut F, Brazier J, Kleinkauf N, Suetens C, Drudy D, Fitzpatrick F, Wiuff C, Pituch H, Reichert P, Widmer AF, Olsen KE, Allerberger F, Notermans DW, Delmée M, Coignard B, Wilcox M, Pearson A, Patel BC, Brown DJ, Frei R, Bouza E, Akerlund T, Virolainen-Julkunen A, Ingebretsen A, Poxton IR, Tüll P, Monnet D (2008) Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. Euro Surveill. 2008;13(31):pii=18942. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18942>

- [26] Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT and Kuijper EJ, for the ECDIS Study Group (2011) *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet 377(9759):63-73
- [27] Robert-Koch-Institut; Epidemiologisches Bulletin 16/2016;
www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/16_16.html
- [28] Robert-Koch-Institut; Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016. März 2017;
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2016.pdf
- [29] Wenisch JM, Schmid D, Tucek G, Kuo HW, Allerberger F, Michl V, Tesik P, Laferl H, Wenisch C (2012) A prospective cohort study on hospital mortality due to *Clostridium difficile* infection. Infection 2012;40(5):479-84.
- [30] Wenisch JM, Schmid D, Kuo HW, Simons E, Allerberger F, Michl V, Tesik P, Tucek G, Wenisch C (2012) Hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: Determinants for severe disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. DOI 10.1007/s10096-011-1522-5
- [31] Starzengruber P, Lusignani LS, Wrba T, Mitteregger D, Indra A, Graninger W, Presterl E, Diab-Elschahawi M (2014) Severe *Clostridium difficile*-Infection: incidence and risk factors at a tertiary care university hospital in Vienna, Austria. Wiener Klin Wochenschrift 126:427-430
- [32] EU Laboratory Capability Monitoring System (EULabCap). Report on 2015 survey of EU/EEA country capabilities and capacities. EU.LabCap indicator 1.33.
https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EULabCap_report-for-2015.pdf