

Nationale Referenzzentrale für Clostridium difficile - Jahresbericht 2018

Inhalt

Ansprechpersonen	3
Zusammenfassung.....	3
Summary.....	3
Einleitung.....	4
Ergebnisse.....	5
Diskussion	11
Danksagung	13
Literatur	14
Impressum	17

Ansprechpersonen

PD Dr. Alexander Indra

Dr. Steliana Huhulescu

Dr. Florian Heger

Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene Wien

Währingerstraße 25a

A-1094 Wien

Tel.: 050 555-37111

Fax: 050 555-37109

E-Mail: humanmed.graz@ages.at

Zusammenfassung

Im Jahr 2018 wurden an die österreichische Referenzzentrale für *Clostridium difficile* 67 Einsendungen übermittelt (61 Kulturisolate und 6 Stuhlproben). In das epidemiologische Meldesystem (EMS) wurden 375 Fälle schwer verlaufender *C. difficile*-Infektionen eingemeldet, für 67 davon wurden Isolate oder Probenmaterial an die Referenzzentrale eingesandt. Der hochvirulente PCR-Ribotyp 027 fand sich bei 21 (32%) der 66 typisierten Isolate des Jahres 2018. Im Jahr 2018 wurden der Referenzzentrale zwei tödlich verlaufene *C. difficile*-Infektionen bekannt. Die in vitro-Resistenztestung von 65 Isolaten zeigte, dass 49% gegenüber Moxifloxacin nicht empfindlich waren, 23% waren gegenüber Rifaximin resistent.

Summary

In the year 2018 a total of 67 samples (61 culture isolates and 6 stool samples) were sent to the Austrian National Reference centre for *Clostridium difficile*. PCR-ribotype 027 accounted for 21 (32%) of the 66 isolates typed. Fatal outcome was reported for two cases. In vitro-susceptibility testing using Epsilon-test was performed on 65 isolates; 49% were not susceptible to moxifloxacin and 23% 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 von den US-amerikanischen Centers 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 schwer verlaufenden CDI-Fällen ein [16].

Ergebnisse

Im Jahr 2018 wurden 67 *C. difficile*-Proben an die Referenzzentrale gesandt; 61 waren Reinkulturen und 6 waren native Stuhlproben. Davon stammen 49 von weiblichen und 18 Einsendungen von männlichen Patienten. Die meisten Einsendungen kamen aus Wien (n=63). Ein Vergleich mit den im EMS gemeldeten Surveillance- Daten [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 einer Einsendung (Kulturisolat) nicht kultivierbar. Abbildung 2 illustriert die Anzahl der stationären Aufenthalte bedingt durch *C. difficile*-Erkrankungen registriert in Österreich zw. 1997-2017 [Quelle: Diagnosen- und Leistungsberichten der österreichischen Krankenanstalten].

Der am häufigsten isolierte PCR-Ribotyp war der als hypervirulenter Stamm bezeichnete PCR-Ribotyp 027, mit 22 Isolaten (20 Isolate aus Wien, ein Isolat aus Niederösterreich und ein Isolat aus der Steiermark), gefolgt von Ribotyp 078 mit 10 Isolaten, Ribotyp 106 mit vier Isolaten und Ribotyp 053, 049, 014 und 005 mit jeweils zwei Isolaten (Abbildung 3). Eine prozentuelle Darstellung der Ribotypenverteilung der Jahre 2008-2018 findet sich in Abbildung 4. Binärtoxin-positiv waren 35 von 66 Isolaten und gehörten zu folgenden Ribotypen: 027 (n=22), 078 (n=10), 714 (n=1), 126 (n=1) und 023 (n=1).

Tabelle 1: Herkunft der 67 *Clostridium difficile*-Proben nach Bundesländern verglichen mit den im EMS für 2018 gemeldeten Surveillance-Daten (n=375)

Bundesland	Anzahl Proben Referenzzentrale	Anzahl EMS-Meldungen ^a
Wien	63	216
Niederösterreich	1	80
Burgenland	0	12
Salzburg	1	13
Kärnten	1	31
Vorarlberg	0	4
Steiermark	1	6
Tirol	0	3
Oberösterreich	0	10

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

Abbildung 1: Altersverteilung der PatientInnen von denen im Jahr 2018 *C. difficile*-Proben an die nationale Referenzzentrale eingesandt wurden (n=67).

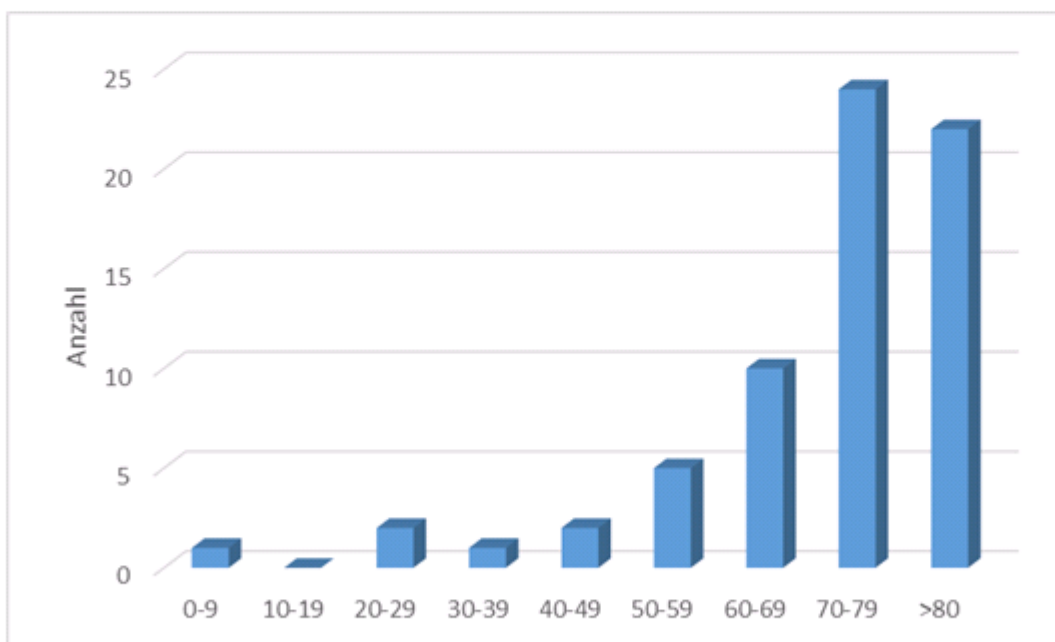


Abbildung 2: *C. difficile* in Österreich: Anzahl der Fälle 1997-2017. Datenquelle: Diagnosen- und Leistungsberichte der österr. Krankenanstalten. Die Tabelle enthält die Anzahl stationärer KH-Aufenthalte mit den jeweiligen Haupt- und Zusatzdiagnosen

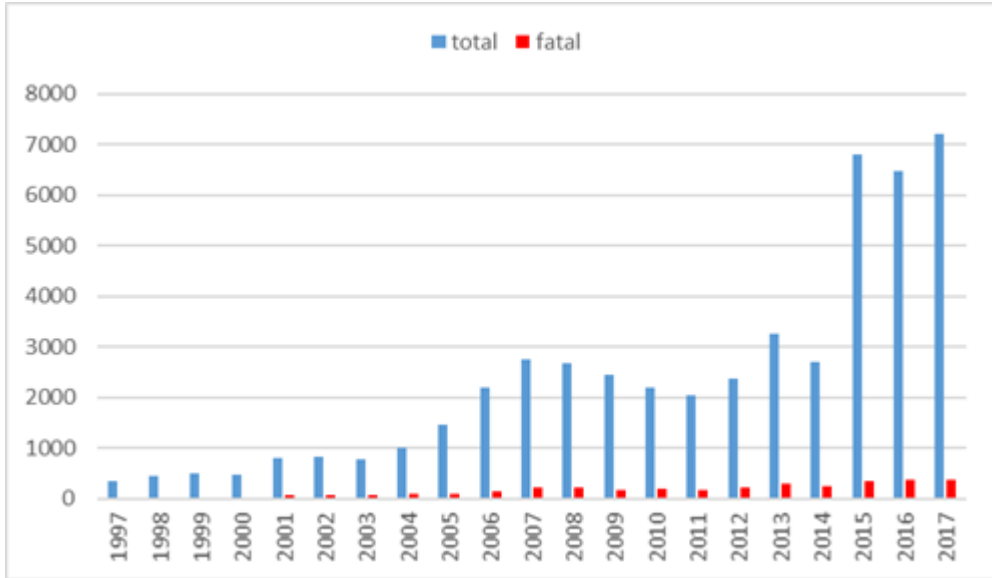


Abbildung 3: Anzahl der in der Referenzzentrale im Jahr 2018 mittels PCR-Ribotyping typisierten *Clostridium difficile*-Isolate (n=66). Binär-Toxin positive Ribotypen sind mit roter Farbe hervorgehoben.

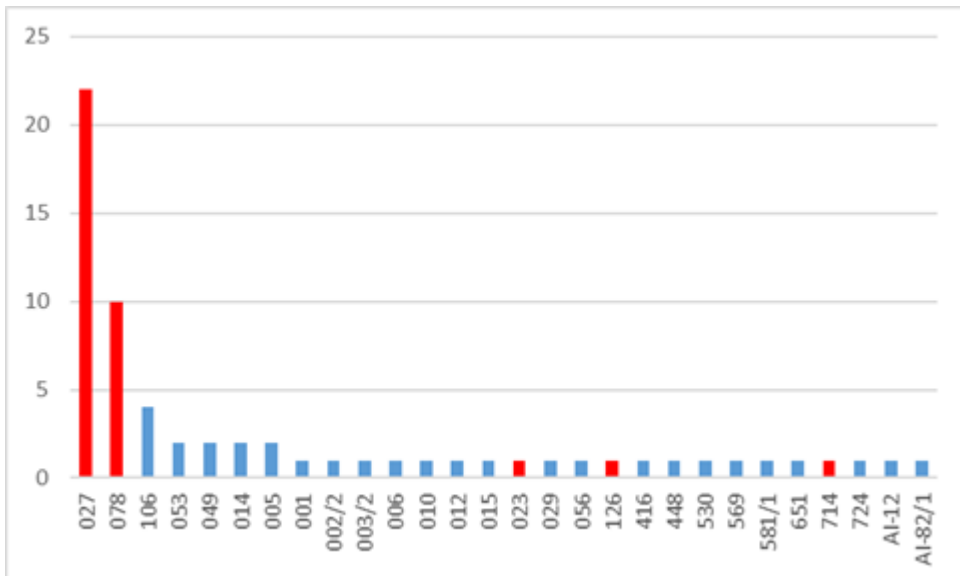
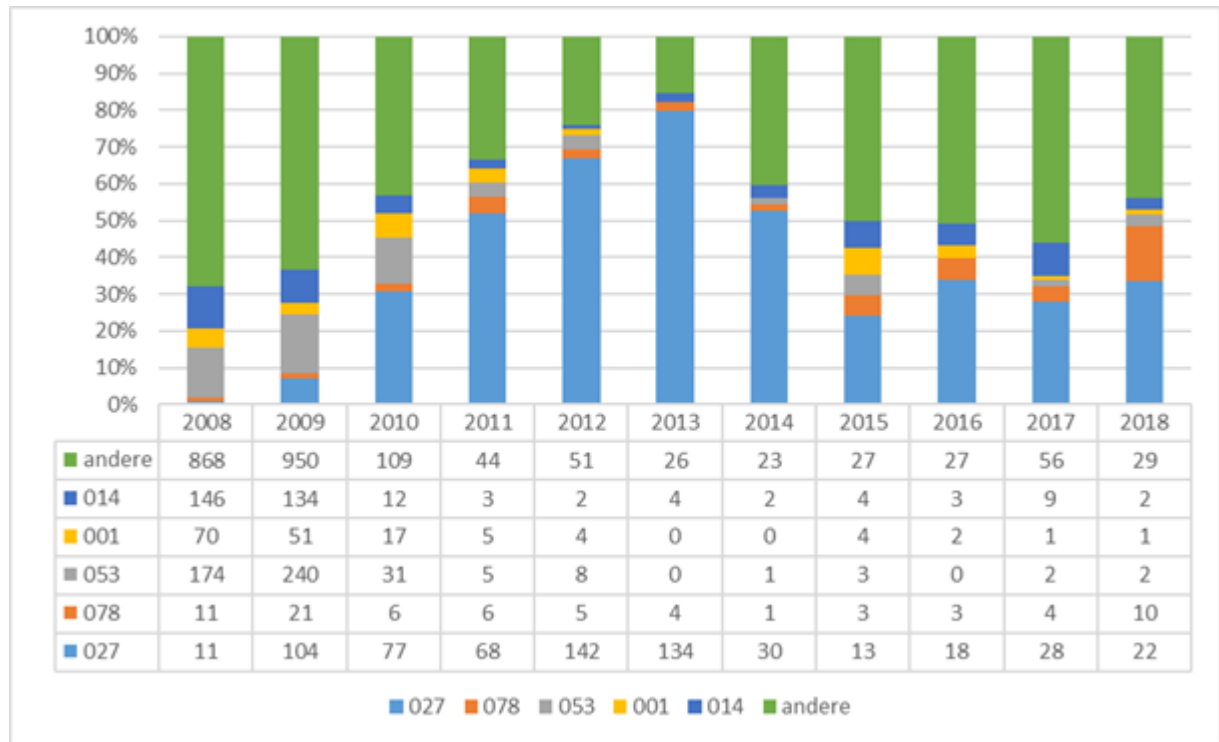


Abbildung 4: Prozentueller Anteil der am häufigsten vorkommenden Ribotypen, die in den Jahren 2008-2018 mittels PCR-Ribotyping an der Nationalen Referenzzentrale festgestellt wurden



Mittels E-Test wurde die Empfindlichkeit gegenüber fünf Antibiotika bei 65 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 26% der Isolate eine reduzierte Empfindlichkeit auf und 45% zeigten eine hochgradige Resistenz (29 von 65). Gegenüber dem Fluorochinolon Moxifloxacin zeigten 49% der Isolate eine deutliche Resistenz. Von 22 getesteten Isolaten vom PCR-RT027 wiesen alle (100%) eine in vitro Resistenz gegenüber Moxifloxacin auf. Bei 14 (22%) der getesteten 65 Isolate ließ sich eine kombinierte Resistenz gegenüber Rifampicin und Rifaximin nachweisen. Ein weiteres Isolat zeigte eine Resistenz gegenüber Rifaximin bei gleichzeitiger Empfindlichkeit gegenüber Rifampicin.

Bei 13 (59%) der getesteten 22 Isolate des RT 027 ließ sich eine Resistenz gegenüber Rifampicin und Rifaximin nachweisen (Abbildungen 5 und 6).

Bei 63 der 65 in der Referenzzentrale untersuchten Proben konnten auch Daten zu den *C. difficile*-assoziierten Krankheitssymptomen ausgewertet werden. Risikofaktoren wie

Antibiotikagabe wurden für acht PatientInnen gemeldet. In einem Fall wurde über ein Rezidiv berichtet. Das häufigste Symptom war Durchfall in 11 Fällen; schwere Verläufe von CDI wurden in 40 Fällen (63%) 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 fünf Patienten ein toxisches Megakolon diagnostiziert. Fünf Fälle wurden als nosokomial erworben klassifiziert. Zwei PatientInnen verstarben.

Laut Epidemiologischem Meldesystem (Quelle: vorläufiger Jahresbericht 2018 vom 05.02.2019) verstarben infolge einer *C. difficile* Infektion 26 PatientInnen, was bei 375 gemeldeten Fällen eine Letalität von 7% ergäbe.

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
<i>Metronidazol</i> *	> 2	-	≤ 2			
<i>Vancomycin</i> *	> 2	-	≤ 2			
<i>Clindamycin</i> **	≥ 8	4	≤ 2			
<i>Moxifloxacin</i> **	≥ 8	4	≤ 2			
<i>Rifampicin</i> ***	≥ 32	0,012-16	≤ 0,006			
<i>Rifaximin (40µg)</i> ***				< 38	-	≥ 38

* Interpretation: nach EUCAST – Kriterien

** Interpretation: nach CLSI - Kriterien

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

Abbildung 5: Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 65 *C. difficile*-Isolaten. R: resistent; I: intermediär; S: sensibel

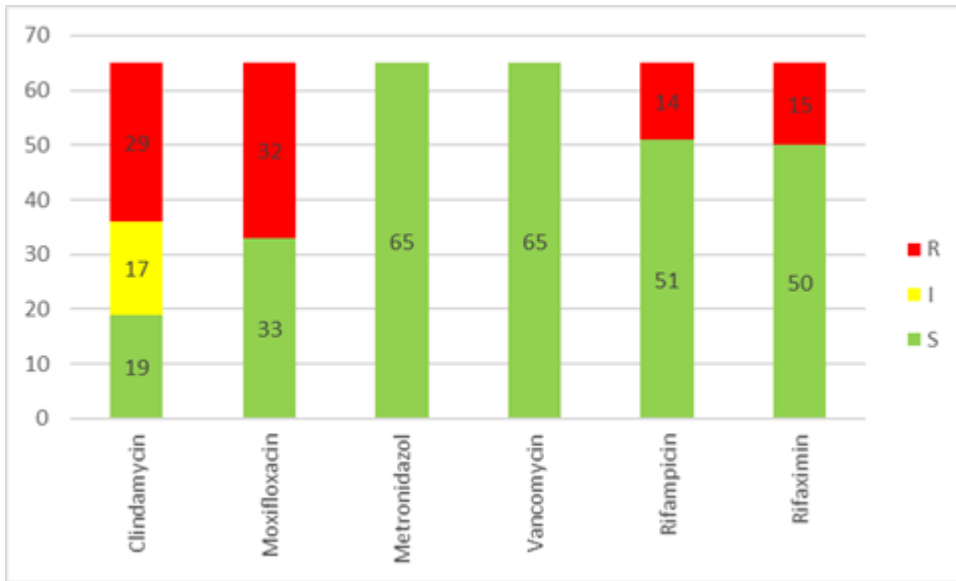
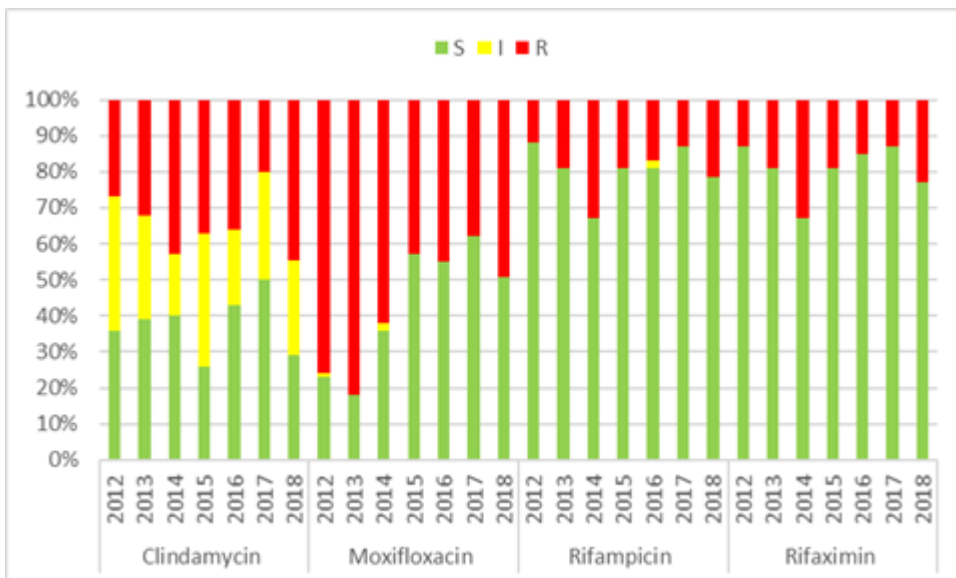


Abbildung 6: Prozentueller Anteil der Ergebnisse der in vitro Resistenztestung von *C. difficile* Isolaten des Jahres 2012 (n=212), 2013 (n=166), 2014 (n=58) 2015 (n=54) 2016 (n=53), 2017 (n=101) und 2018 (n=65) auf vier Antibiotika (Bis dato wurden keine Resistenzen gegenüber Vancomycin oder Metronidazol dokumentiert)



Diskussion

Auch im Jahr 2018 fand sich ein hoher Anteil von Proben mit PCR-Ribotyp 027: 33% der an die Referenzzentrale übersandten Isolate und Stuhlproben. In den acht 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 (100% der 22 getesteten Isolate) die Weiterverbreitung dieses sog. hypervirulenten Klons, der in Österreich erstmalig im Jahr 2006 nachgewiesen wurde, begünstigt [19]. Von den 44 non-027 Isolaten zeigten in vitro nur 11 (17%) 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 66 typisierten Isolaten wurden 35 (53%) als positiv für das binäre Toxin getestet; 30 (86%) von diesen wiesen in vitro eine hochgradige Resistenz gegenüber Moxifloxacin auf. In der Gruppe der binär-Toxin-negativen Isolaten fand sich eine solche Resistenz lediglich bei 10% (n=3) 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, ebenso im Jahr 2018. Auffällig ist eine deutliche Zunahme des Auftretens von Ribotyps 078, von 0,9% im Jahr 2008 auf 15,2 % (n=10) im Jahr 2018.

Vor allem Ribotyp 014 wurde in den letzten Jahren europaweit als am häufigsten isolierter Ribotyp beschrieben, zeigt in Österreich aber eine deutliche Abnahme im Bereich der

eingeschickten Isolaten [26]. Der häufige Nachweis von binärem Toxin (53% aller in der Referenzzentrale getesteten Isolate), könnte jedoch durch eine Vorselektion von vor Ort oft angewendete molekularbiologische Testsysteme (und somit kein konkretes Ausbruchsgeschehen) verursacht sein.

Wie in den vorangegangenen fünf Jahren, bleibt die hohe Resistenzrate gegenüber Fluorochinolonen bestehen, wenngleich die Tendenz leicht rückläufig ist (Abbildung 6). Die *in vitro* Resistenzrate bei Rifaximin/Rifampicin ist steigend (23%/22% versus jeweils 13% im Vorjahr) und betraf hauptsächlich den Ribotyp 027 (13 von 22).

Im Jahr 2018 wurden bei 67 Einsendungen an die Referenzzentrale zwei (3%) tödlich verlaufene Erkrankungen mitgeteilt, ein Fall weniger als im Vorjahr. Aus den Diagnosen- und Leistungsberichten der österreichischen Krankenanstalten ergibt sich jedoch für das Jahr 2017 bei 7.205 Erkrankungen eine Anzahl von 371 Todesfällen (5%) mit der Haupt- oder Zusatzdiagnose: ICD 10: A04.7- Enterokolitis durch *Clostridium difficile*. Da die Einsendungen an die Referenzzentrale 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 2017 wurden in Deutschland 2.803 schwer verlaufende *C. difficile*-Erkrankungen dokumentiert. Die Fallsterblichkeit bei diesen Verlaufsformen lag bei 25% und bleibt damit 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. Im Jahr 2016 betrug der Mittelwert 6,28 CD-Testutilisationen pro 1000 Patiententage in 22 teilnehmenden Krankenanstalten. Im Jahr 2017 betrug der Mittelwert 5,54 CD-Testutilisationen pro 1000 Patiententage in 33 teilnehmenden Krankenanstalten. Für das Jahr 2018 wurden für 27 teilnehmende Krankenanstalten 6,9 CD-Testutilisationen pro 1000 Patiententage registriert, was für diesen Surrogatparameter für die Qualität der *C. difficile*-Diagnostik einen bisherigen Höchstwert darstellt.

Im Jahr 2018 wurden unter Koauthorschaft der Nationalen Referenzzentrale für *Clostridium difficile* fünf Beiträge in Fachzeitschriften veröffentlicht [33-37].

Danksagung

Wir bedanken uns bei folgenden Einsendern:

- Labor Dr. Breuer Wien;
- Pathologisch-bakteriologisches Institut Kaiser Franz Josef Krankenhaus Wien;
- Pathologisch-Bakteriologisches Institut Sozialmedizinisches Zentrum Ost, Wien;
- Institut für Pathologie/Mikrobiologie Rudolfsstiftung;
- Institut für Pathologie/Mikrobiologie Labor Dr. Mustafa/Dr. Hell Salzburg;
- Pathologie und Mikrobiologie – Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus;
- Klinische Pathologie Landeskrankenhaus Baden-Mödling;
- KABEG, Geriatrische Gesundheitszentren Graz.

Literatur

- [1] Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, SM Findgold 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: 10.1093/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
- [33] Krutova M, Kinross P, Barbut F, Hajdu A, Wilcox MH, Kuijper EJ; survey contributors (2018) How to: Surveillance of Clostridium difficile infections. Clin Microbiol Infect 24:469-475.
- [34] Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, Fitzpatrick F, Hell M, Norèn T, O'Driscoll J, Coia J, Gastmeier P, von Müller L, Wilcox MH, Widmer AF; Committee (2018) Guidance document for prevention of Clostridium difficile infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect ;24:1051-1054.
- [35] Eyre DW, Davies KA, Davis G, Fawley WN, Dingle KE, De Maio N, Karas A, Crook DW, Peto TEA, Walker AS, Wilcox MH; EUCLID Study Group (2018) Two Distinct Patterns of Clostridium difficile Diversity Across Europe Indicating Contrasting Routes of Spread. Clin Infect Dis 14;67:1035-1044.
- [36] Pichler K, Bausenhardt B, Huhulescu S, Lindtner C, Indra A, Allerberger F, Berger A (2018) Impact and Time Course of Clostridium difficile Colonization in Very Low Birth Weight Infants. Neonatology 114:149-154.
- [37] European Centre for Disease Prevention and Control. Laboratory procedures for diagnosis and typing of human Clostridium difficile infection. Stockholm: ECDC; 2018. Stockholm, October 2018
- ISBN 978-92-9498-273-5 doi: 10.2900/04291 Catalogue number TQ-03-18-332-EN-N© European Centre for Disease Prevention and Control, 2018 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/SOPs-Clostridium-difficile-diagnosis-and-typing.pdf>

Impressum

Medieninhaber und Herausgeber:

Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz (BMASGK),

Stubenring 1, 1010 Wien

Wien, 2019

Alle Rechte vorbehalten:

Jede kommerzielle 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.

Im Falle von Zitierungen im Zuge von wissenschaftlichen Arbeiten sind als Quellenangabe „BMASGK“ sowie der Titel der Publikation und das Erscheinungsjahr anzugeben.

Es wird darauf verwiesen, dass alle Angaben in dieser Publikation trotz sorgfältiger Bearbeitung ohne Gewähr erfolgen und eine Haftung des BMASGK und der Autorin/des Autors ausgeschlossen ist. Rechtausführungen stellen die unverbindliche Meinung der Autorin/des Autors dar und können der Rechtsprechung der unabhängigen Gerichte keinesfalls vorgreifen.

**Bundesministerium für
Arbeit, Soziales, Gesundheit
und Konsumentenschutz**

Stubenring 1, 1010 Wien

+43 1 711 00-0

sozialministerium.at