

Nationale Referenzzentrale für *Clostridium difficile*

Jahresbericht 2014

Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene
A-1096 Wien, Währingerstr. 25a
Tel. 050 555 37111
Fax 050 555 37109
E-mail: humanmed.wien@ages.at

Ansprechpersonen:
PD Dr. Alexander Indra
Dr. Steliana Huhulescu

Zusammenfassung

Im Jahr 2014 wurden an die österreichische Referenzzentrale für *Clostridium difficile* 70 Einsendungen übermittelt (42 Kulturisolate und 28 Stuhlproben). Der PCR-Ribotyp 027 fand sich bei 30 (43%) der 57 typisierten Isolate des Jahres 2014. Diese Isolate zeigten eine sehr hohe molekularbiologische Verwandtschaft zu dem in den Jahren 2008-2009 erstmals beschriebenen Wiener PCR-Ribotyp 027-Ausbruchsstamm. Im Jahr 2014 wurden der Referenzzentrale 6 tödlich verlaufene *C. difficile*-Infektionen bekannt. Die in vitro-Resistenztestung von 58 Isolaten mittels E-Test zeigte, dass 62% gegenüber Moxifloxacin nicht empfindlich waren, 33% waren gegenüber Rifaximin resistent.

Summary

In the year 2014 a total of 70 samples (28 stool samples and 42 culture isolates) were sent to the Austrian National Reference centre for *Clostridium difficile*. PCR-ribotype 027 accounted for 30 (43%) of the 57 isolates typed. The PCR-ribotype 027 isolates of 2013 proved to be closely related with a strain initially described during an outbreak in Vienna in 2008-2009. Fatal outcome was reported for 6 cases. In vitro-susceptibility testing using Epsilon-tests was performed on 58 isolates; 62% were not susceptible to moxifloxacin and 33% resistant to rifaximin.

Einleitung

Clostridium 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 in aquatischem Milieu) über längere Zeit überdauern kann [1,2]. Es gilt seit langem als Erreger der pseudomembranösen Kolitis. Zu Beginn des neuen Millenniums wurde ein Anstieg der Prävalenz und des klinischen Schweregrades der *Clostridium difficile*-Infektion (CDI), sowie ein vermehrtes Vorkommen der sogenannten hochvirulenten Ribotypen 027 und 078 registriert. Diese *Clostridium difficile*-Stämme besitzen die Fähigkeit, ein Mehrfaches an Toxin A oder B zu bilden sowie auch das sog. binäre Toxin zu produzieren [3]. Man geht davon aus, dass 0 bis 3% der Erwachsenen und bis zu 80% der Säuglinge mit *Clostridium difficile* kolonisiert sind, ohne dass Krankheitssymptome auftreten [3,4]. Bei hospitalisierten PatientInnen ist die Besiedelungsrate wesentlich höher und kann, je nach Dauer des Krankenhausaufenthaltes und nach Art des Kontaktes mit besiedelten oder erkrankten Bettnachbarn, 13-50% betragen. CDI wurde in Einzelfällen auch beim Krankenhauspersonal beschrieben [5]. *Clostridium difficile*-Infektion ist die häufigste bakterielle Ursache der nosokomialen Gastroenteritis. In den letzten Jahren wird über die Inzidenzzunahme der CDI auch im ambulanten Bereich, sowie bei den Gruppen, die früher mit einem geringen Risiko behaftet waren, wie etwa Kindern berichtet [6]. 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 *Clostridium difficile* besiedelt ins Krankenhaus kommen, zeigen ein deutlich niedrigeres Risiko an CDI zu erkranken als Personen, die im Krankenhaus *Clostridium difficile*-Sporen aufnehmen. Die Rolle von tierischen Lebensmitteln als Quelle von CDI wird kontrovers diskutiert [7,8]. Infektionen mit *Clostridium difficile* werden von den US-amerikanischen Centres for Disease Control and Prevention (CDC) als die derzeit wichtigste Resistenz-Bedrohung eingestuft, noch vor den Carbapenemase-bildenden Enterobakterien. 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 [9].

Ergebnisse

Im Jahr 2014 wurden 70 *Clostridium difficile*-Proben an die Referenzzentrale gesandt; 42 waren Reinkulturen und 28 waren native Stuhlproben. Davon stammen 47 von weiblichen und 23 Einsendungen von männlichen Patienten. Die meisten Einsendungen kamen aus Wien ($n=45$). Ein Vergleich mit den im EMS gemeldeten Fällen [20] ist in der Tabelle 1 dargestellt. Eine Berechnung der Jahresinzidenzen war weder für Österreich noch für die einzelnen Bundesländer zielführend. Abbildung 1 spiegelt für die Einsendungen die Altersverteilung der PatientInnen wider. *Clostridium difficile* war bei 12 Einsendungen (8 Stuhleinsendungen und 4 Kultureinsendungen) nicht kultivierbar. Eines der *C. difficile*-Isolate erwies sich im PCR-Ribotyping als nicht typisierbar.

Der am häufigsten isolierte PCR-Ribotyp war der als hypervirulenter Stamm bezeichnete PCR-Ribotyp 027, mit 30 Isolaten (27 Isolate aus Wien, zwei Isolate aus Niederösterreich, und ein Isolat aus Steiermark) gefolgt von Ribotyp 029, 070 und 014 mit jeweils zwei Isolaten (Abbildung 2). Eine prozentuelle Darstellung der Ribotypenverteilung der Jahre 2008-2014 findet sich in der Abbildung 3.

Tabelle 1: Herkunft der 70 *Clostridium difficile*-Proben nach Bundesländern verglichen mit den im EMS für 2014 gemeldeten Daten ($n=299$)

Bundesland	Anzahl Proben Referenzzentrale	Anzahl EMS-Meldungen
Wien	45	30
Niederösterreich	4	112
Burgenland	0	6
Salzburg	4	102
Kärnten	5	2
Vorarlberg	6	20
Steiermark	5	6
Tirol	0	2
Oberösterreich	1	19

Abbildung 1: Altersverteilung der PatientInnen von denen im Jahr 2014 *C. difficile*-Proben an die nationale Referenzzentrale eingesandt wurden.

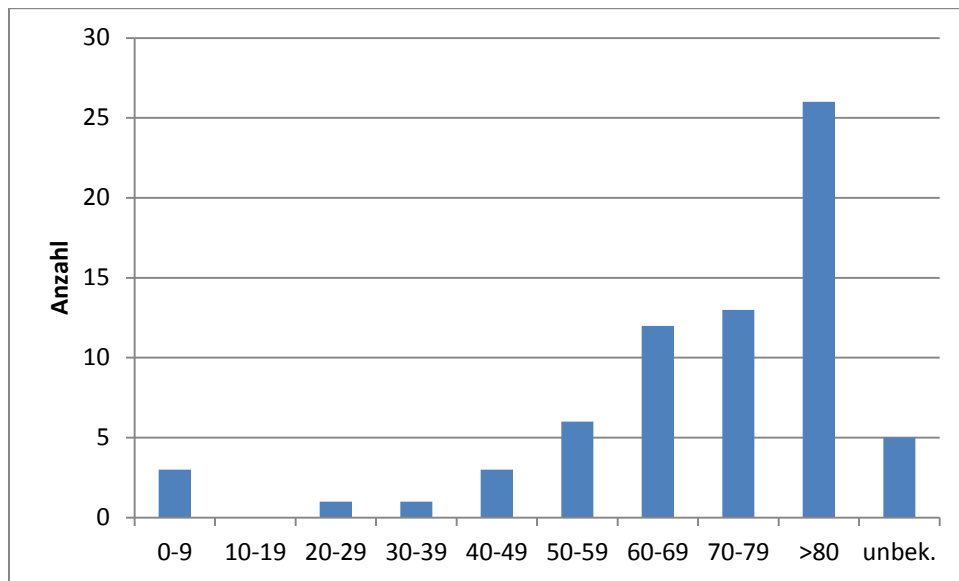


Abbildung 2: Anzahl der in der Referenzzentrale im Jahr 2014 mittels PCR-Ribotyping typisierten *Clostridium difficile*-Isolate (n =57). Binär-Toxin positive Ribotypen sind mit roter Farbe hervorgehoben.

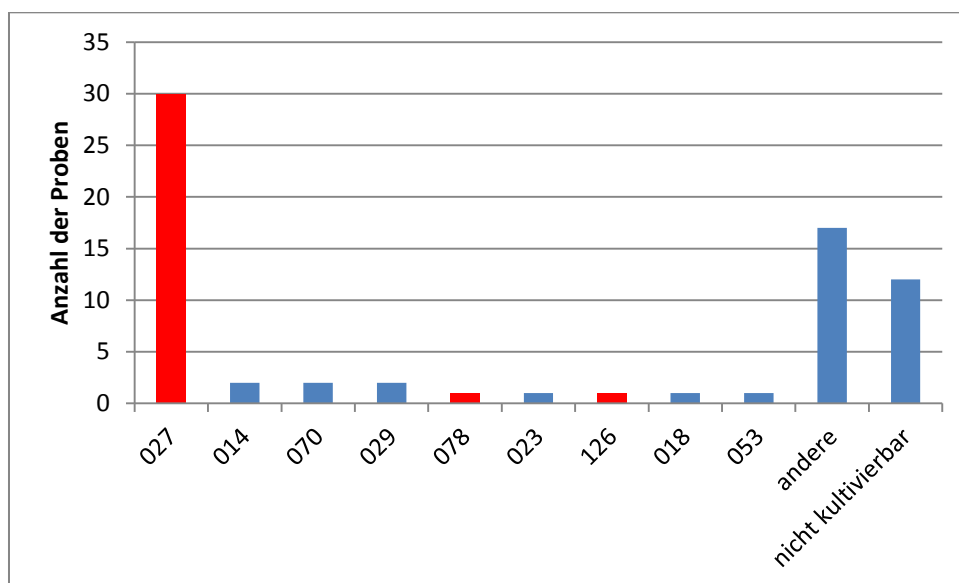
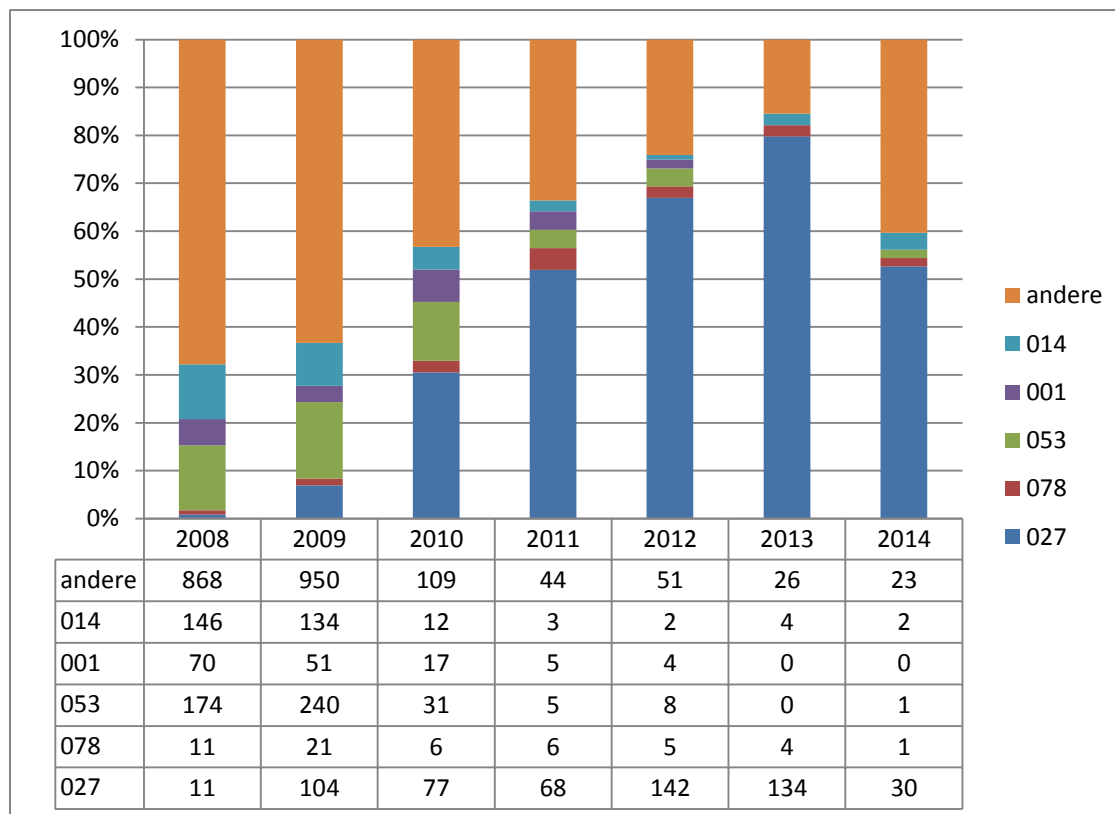


Abbildung 3: Prozentueller Anteil der am häufigsten vorkommenden Ribotypen, die in den Jahren 2008-2014 mittels PCR-Ribotyping an der Nationalen Referenzzentrale festgestellt wurden



Die Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika wurde mittels E-Test für fünf Antibiotika bei 58 Isolaten bestimmt. Getestet wurden: Metronidazol, Vancomycin, Clindamycin, Moxifloxacin und Rifampicin. Die in vitro Empfindlichkeit gegenüber Rifaximin wurde mittels Plättchendiffusionstest ermittelt. Die Interpretationskriterien sind in der Tabelle 2 aufgelistet. Alle Isolate waren in vitro empfindlich gegenüber Metronidazol und Vancomycin. Gegenüber Clindamycin wiesen 17% der Isolate eine reduzierte Empfindlichkeit auf und 43% zeigten eine hochgradige Resistenz (n=25). Gegenüber dem Fluoroquinolon Moxifloxacin zeigten 62% der Isolate eine deutliche Resistenz. Dieses Ergebnis spiegelt den hohen Anteil von Ribotyp 027 bei den getesteten Isolaten wider. Von 30 getesteten Isolaten der PCR-RT027 wiesen 28 (93%) eine in vitro Resistenz gegenüber Moxifloxacin auf. Bei 33 % der getesteten 58 Isolate ließ sich eine Resistenz gegenüber Rifampicin und Rifaximin nachweisen (Abbildung 4 und 5).

Tabelle 2. Cut-off-Werte der Nationalen Referenzzentrale für *Clostridium difficile*

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.* [10]

Abbildung 4: Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 58 *C. difficile*-Isolaten. R: resistent; I: intermediär; S: sensibel

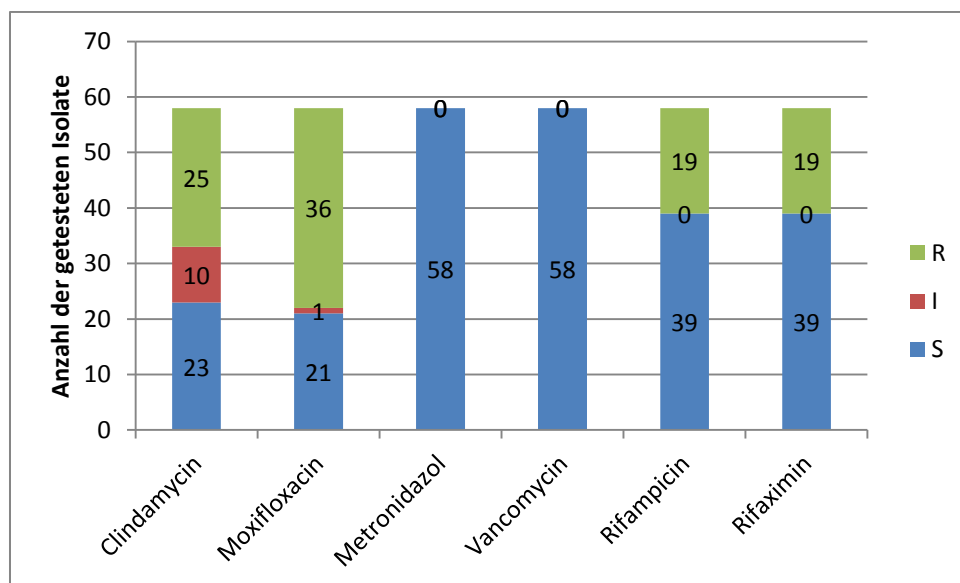
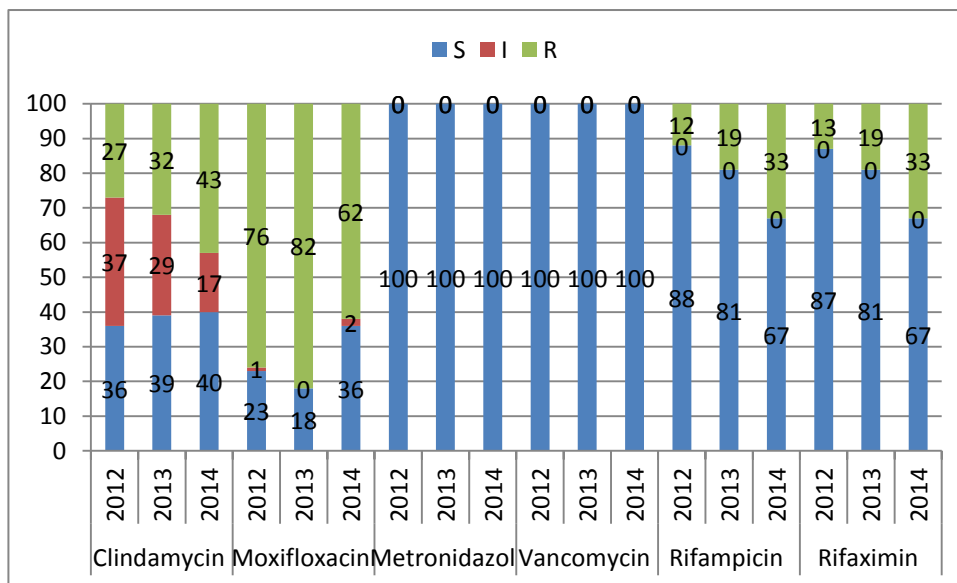


Abbildung 5: Prozentueller Anteil der Ergebnisse der in vitro Resistenztestung von *C. difficile* Isolaten des Jahres 2012 (n=212), 2013 (n=166) und 2014 (n=58) auf sechs Antibiotika

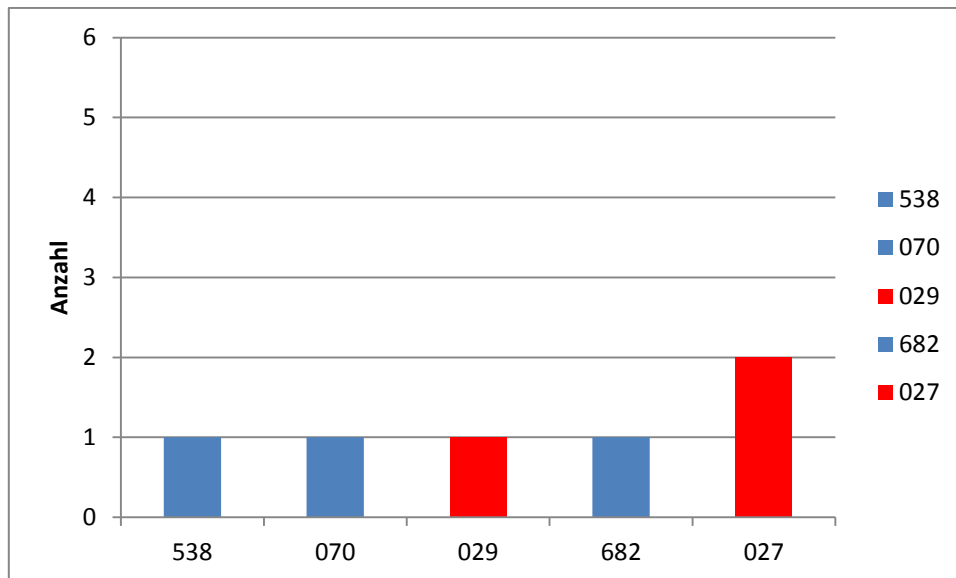


Bei 40 der 58 in der Referenzzentrale untersuchten Isolate konnten auch Daten zu den *C. difficile*-assoziierten Krankheitssymptomen ausgewertet werden. Risikofaktoren wie Antibiotikagabe wurden bei 6 PatientInnen gemeldet. In keinem der Fälle wurde über eine Antazidum-Gabe berichtet. Das häufigste Symptom war Durchfall in 34 Fällen, schwere Verläufe von CDI wurden in 15 Fällen (26%) 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 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. Acht PatientInnen bedurften einer intensivmedizinischen Behandlung, in sechs Fällen wurde eine pseudomembranöse Kolitis diagnostiziert und bei zwei PatientInnen eine Kolektomie durchgeführt. Ein toxisches Megakolon wurde in zwei Fällen dokumentiert. Sechs PatientInnen verstarben. Vier Fälle wurden als nosokomial erworben klassifiziert.

Ribotyp 027 wurde bei 2 verstorbenen PatientInnen isoliert, gefolgt von RT 538 (n=1), 070 (n=1), 029 (n=1) und 682 (n=1) (Abbildung 6). Laut Epidemiologischen

Meldesystem (Quelle: vorläufiger Jahresbericht 2014 vom 26.02.2015) verstarben infolge einer *C. difficile* Infektion 19 PatientInnen, was bei 299 gemeldeten Fällen eine Letalität von 6% ergäbe.

Abbildung 6: Anzahl der in der Referenzzentrale im Jahr 2014 mittels PCR-Ribotyping typisierten *Clostridium difficile*-Isolate der 6 verstorbenen PatientInnen. Binär-Toxin positive Ribotypen sind mit roter Farbe hervorgehoben.



Diskussion

Im Jahr 2014 fand sich ein noch immer hoher Anteil von PCR-Ribotyp 027 (43% der an die Referenzzentrale übersandten Isolate und Stuhlproben), wie in den vier Jahren davor (30%-80%; Abbildung 3). Dieser hohe Anteil resultiert vor allem aus Einsendungen aus Wien (n=45) und könnte durch die oftmals beschriebene Hypervirulenz verursacht sein, kann aber auch aus der in Wien weitverbreiteten Anwendung kommerzieller molekularbiologischer Testsysteme für ein Vorscreening auf Ribotyp 027 resultieren. Von 18 Einsendungen mit dem Verdacht auf RT 027, konnten 16 als solche bestätigt werden. Die anderen zwei Isolate erwiesen sich als RT 029, bzw. 241, beide Isolate binärtoxin-bildend. Dieser drastische Anstieg von 027 in Österreich ist besorgniserregend, da eine inhärente Fluorochinolon-Resistenz (93% der 30 getesteten Isolate) die Weiterverbreitung dieses sog. hypervirulenten Klon, der in Österreich erstmalig im Jahr 2006 nachgewiesen wurde, begünstigt [11]. Nur 14% der non-027 Isolate wiesen in vitro eine Moxifloxacin-Resistenz auf.

Während die erste Einschleppung nach Tirol auf einen Einzelfall beschränkt blieb, resultierte das Auftreten in Wien in einem offensichtlich noch nicht beherrschten Ausbruch [11-13]. *Clostridium difficile*-Ausbrüche sind schwer beherrschbar und zeigen eine hohe Neigung für Übertragungen auf weitere Abteilungen und Spitäler [14-16]. 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 und im Jahr 2014 nur in einer Einsendung nachweisbar. Auffällig war auch der (scheinbare) Rückgang der PCR Ribotypen 001 und 014, die ebenfalls in den letzten Jahren zu den häufigsten isolierten Ribotypen zählten. Vor allem Ribotyp 014 wurde in den letzten Jahren europaweit als am häufigsten isolierter Ribotyp beschrieben [16]. Unter den zehn häufigsten in den Jahren 2013-2014 an der nationale Referenzzentrale gefundenen Ribotypen finden sich sechs Ribotypen mit einem positiven Nachweis vom binären Toxin, was wiederum eine Vorselektion durch die vor Ort angewendeten molekularbiologischer Testsysteme oder eine konkretes Ausbruchsgeschehen widerspiegeln könnte.

Wie in den vorangegangenen zwei Jahren, bleibt die hohe Resistenzrate gegenüber Fluorochinolonen bestehen (Abbildung 5). Die in vitro Resistenzrate ist auch bei Rifaximin/Rifampicin angestiegen (33% versus 19% im Vorjahr) und betraf fast ausschließlich den Ribotyp 027 (15 von 19).

Im Jahr 2014 wurden bei 70 Einsendungen an die Referenzzentrale sechs (9%) tödlich verlaufene Erkrankungen mitgeteilt, um 10 Fälle weniger als im Vorjahr. 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 [16]. Das Robert Koch Institut (RKI) berichtet über einen deutlichen Anstieg der Inzidenz der CDI-Fälle mit einem schweren Verlauf. *„Die Zahl der jährlich in Deutschland gemeldeten Clostridium-difficile-Infektionen (CDI) hat sich zwischen 2008 und 2013*

von 626 auf 1715 fast verdreifacht“ [17]. Die regionale Inzidenz dieser Fälle lag zw. 0,7 (Saarland) und 2,9 (Sachsen-Anhalt) pro 100 000 EinwohnerInnen. Die durchschnittliche Inzidenz war 1,4/100 000. Wenisch *et al.* ermittelten für die Jahre 2008-2010 für ein Wiener Spital eine CDI-Fallsterblichkeit von 17% (Fallsterblichkeit bei nicht-CDI-Patienten: 6,7%) [18,19]. 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 positive Fälle eingeschlossen, ribotypisiert und ihr klinischer Verlauf analysiert; die 30-Tage-Gesamtsterblichkeit betrug 13% [21].

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

Danksagung

Wir bedanken uns bei folgenden Einsendern:

SALK Labor GmbH.; Pathologisch-bakteriologisches Institut Wilhelminenspital Wien; Pathologisch-bakteriologisches Institut KA Rudolfstiftung Wien; Mikrobiologisches Labor LKH Univ. Klinikum Graz; Labor Dr. Breuer Wien; Pathologisch-bakteriologisches Institut Kaiser Franz Josef Wien; Pathologisch-bakteriologisches Institut Sozialmedizinisches Zentrum Ost Wien; Unfallkrankenhaus Lorenz-Böhler Wien; Institut für Labordiagnostik und Mikrobiologie Klinikum Klagenfurt; Institut für Hygiene und Mikrobiologie KH St. Pölten; Institut für Pathologie Feldkirch; Institut für Pathologie LKH Villach; Institut für Pathologie/Mikrobiologie Labor Dr. Mustafa/Dr. Richter Salzburg; Pathologie und Mikrobiologie – Kardinal Schwarzenberg`sches Krankenhaus; Pilzambulatorium Schlüsselgasse GmbH; Institut für Pathologie und Bakteriologie LKH Horn; Klinische Pathologie, Mikrobiologie und Infektionsdiagnostik KH der Barmherzigen Schwestern Ried.

Literatur

[1] 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

- [2] Allerberger F. Clostridium difficile Infektion In: Krankenhaus- und Praxishygiene. Kramer A., O. Assadian, M. Exner, N.-O. Hübner, A. Simon (Eds.), Elsevier Urban Fischer Verlag, München, 2011, pp. 223-226.
- [3] 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.
- [4] Hell M, Sickau K, Chmelizek G, Kern JM, Maass M, Huhulescu S, Allerberger F (2012) Absence of Clostridium difficile in asymptomatic hospital staff. *AJIC*
- [5] Hell M, Indra A, Huhulescu S, Allerberger F. Clostridium difficile Infection in a Health Care Worker. *Clin Infect Dis.* 2009 May 1;48(9):1329.
- [6] Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, Kammer PP, Faubion WA, Zinsmeister AR, Harmsen WS, Pardi DS. The epidemiology of Clostridium difficile infection in children: a population-based study. *Clin Infect Dis.* 2013 May;56(10):1401-6. doi: 10.1093/cid/cit075. Epub 2013 Feb 13.
- [7] 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.
- [8] 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
- [9] 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
- [10] Huhulescu S, Sagel U, Fiedler A, Pecavar V, Blaschitz M, Wewalka G, Allerberger F, Indra A. Rifaximin disc diffusion test for in vitro susceptibility testing of Clostridium difficile. *J Med Microbiol* 2011;60(8):1206-1212.
- [11] 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. *Eurosurveillance*, Volume 11, Issue 37, 14 September
- [12] 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
- [13] Indra A, Huhulescu S, Fiedler A, Kernbichler S, Blaschitz M, Allerberger F. Outbreak of Clostridium difficile 027 infection in Vienna, Austria 2008-2009. *Euro Surveill.* 2009 Apr 30;14(17). pii: 19186
- [14] 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.

[15] 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, Åkerlund 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>

[16] 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

[17] Robert-Koch-Institut; *Epidemiologisches Bulletin* 27/2014; http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/27_14.pdf?__blob=publicationFile

[18] 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* in press

[19] 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

[20] Bundesministerium für Gesundheit – Monatliche Statistik meldepflichtiger übertragbarer Infektionskrankheiten 2014 (zuletzt abgefragt 26.02.2015) <http://www.bmg.gv.at/cms/home/standard.html?channel=CH1447&doc=CMS1392987697791>

[21] 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