

Nationale Referenzzentrale für Clostridioides difficile

Jahresbericht 2019

Inhalt

Clostridioides difficile – Jahresbericht 2019	4
Zusammenfassung.....	4
Summary.....	4
Einleitung.....	4
Ergebnisse.....	6
Diskussion.....	13
Danksagung.....	15
Tabellenverzeichnis.....	16
Abbildungsverzeichnis	17
Literaturverzeichnis	18
Impressum	21

Ansprechpersonen:

PD Mag. Dr. Alexander Indra

Dr. Florian Heger

Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene Wien

Währingerstr. 25a

A-1090 Wien

Telefon: 050555 37111

E-Mail: humanmed.wien@ages.at

Clostridioides difficile – Jahresbericht 2019

Zusammenfassung

Im Jahr 2019 wurden an die österreichische Referenzzentrale für *Clostridioides difficile* 179 Einsendungen übermittelt (107 Kulturoisolate, 69 Stuhlproben, 3 Kulturoisolate inkl. zugehöriger Stuhlprobe). In das epidemiologische Meldesystem (EMS) wurden 453 Fälle schwer verlaufender *C. difficile*-Infektionen eingemeldet, für 66 (15%) davon wurden Isolate oder Probenmaterial an die Referenzzentrale eingesandt. Der hochvirulente PCR-Ribotyp 027 fand sich bei 12 (8%) der 157 typisierten Isolate des Jahres 2019. Im Jahr 2019 waren der Referenzzentrale neun tödlich verlaufene *C. difficile*-Infektionen bekannt. Die in vitro-Resistenztestung von 158 Isolaten zeigte, dass 19% gegenüber Moxifloxacin resistent waren, 14% waren gegenüber Rifaximin resistent.

Summary

In the year 2019 a total of 179 samples (107 culture isolates and 69 stool samples, 3 culture isolates and corresponding stool samples) were sent to the Austrian National Reference Centre for *Clostridioides difficile*. PCR-ribotype 027 accounted for 12 (8%) of the 157 isolates typed. Fatal outcome was reported for nine cases. In vitro-susceptibility testing using Epsilon-test was performed on 158 isolates; 19% were not susceptible to moxifloxacin and 14% 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, aber auch das sogenannte binäre Toxin (CDT) 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 2019 wurden 179 *C. difficile*-Proben an die Referenzzentrale gesandt; davon 107 Reinkulturen und 69 native Stuhlproben und in 3 Fällen sowohl eine Reinkultur, als auch die zugehörige native Stuhlprobe. Einundzwanzig Erreger konnten nicht mehr subkultiviert werden, in einem Fall, war eine Ribotypisierung nicht möglich.

Von den 179 eingesendeten Proben stammen 106 (59%) von weiblichen und 73 (41%) Einsendungen von männlichen Patienten. Die meisten Einsendungen kamen aus Wien (n=100) und Salzburg (n=59). 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. Abbildung 2 illustriert die Anzahl der stationären Aufenthalte bedingt durch *C. difficile*-Erkrankungen registriert in Österreich zw. 1997-2018 [Quelle: Diagnosen- und Leistungsberichten der österreichischen Krankenanstalten].

Der am häufigsten isolierte PCR-Ribotyp war erstmals Stamm 014/0 (n=14). Der bisher am häufigsten isolierte und als hypervirulenter Stamm bezeichneten PCR-Ribotypen 027 konnte zwölf Mal isoliert werden (neun Isolate aus Wien, drei Isolat aus Niederösterreich), gefolgt von Ribotyp 106 mit zehn Isolaten, Ribotyp 020 mit neun Isolaten und den Ribotypen 023 und 078 mit jeweils acht Isolaten (Abbildung 3). Eine prozentuelle Darstellung der Ribotypenverteilung der Jahre 2008-2019 findet sich in Abbildung 4. Binärtoxin-positiv waren 37 von 157 ribotypisierten Isolaten (24%) und gehörten zu folgenden Ribotypen: 027 (n=12), 078 (n=8), 023 (n=7), 126 (n=7), 176 (n=2) und AI-56 (n=1).

Tabelle 1- Herkunft der 179 Clostridioides difficile-Proben nach Bundesländern verglichen mit den im EMS für 2019 gemeldeten Surveillance-Daten (n=453)

^{a)} Stand 11.02.2020; Clostridioides difficile: beinhaltet möglicherweise auch Fälle von CDI ohne schweren Verlauf

Bundesland	Anzahl Proben Referenzzentrale	Anzahl EMS-Meldungen ^a
Wien	101	243
Niederösterreich	11	133
Burgenland	0	11
Salzburg	59	42
Kärnten	4	6
Vorarlberg	0	3
Steiermark	1	2
Tirol	1	2
Oberösterreich	2	11

Abbildung 1- Altersverteilung der PatientInnen von denen im Jahr 2019 C. difficile-Proben an die nationale Referenzzentrale eingesandt wurden (n=179).

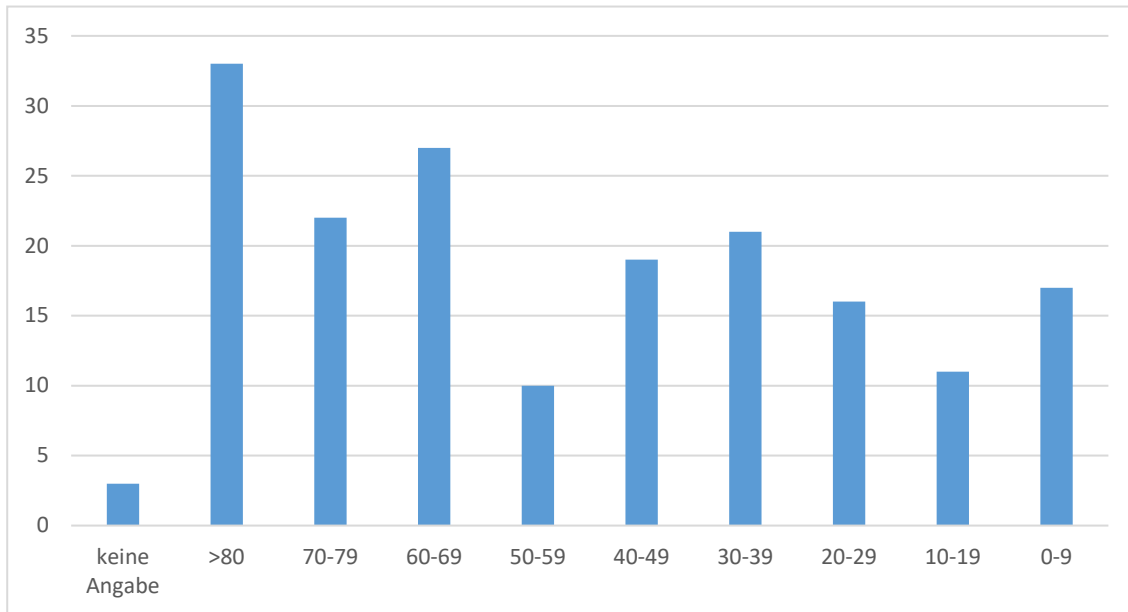


Abbildung 2- C. difficile in Österreich: Anzahl der Fälle 1997-2018

Datenquelle: Diagnosen- und Leistungsberichte der österr. Krankenanstalten; Die Tabelle enthält die Anzahl stationärer KH-Aufenthalte mit den jeweiligen Haupt- und Zusatzdiagnosen.

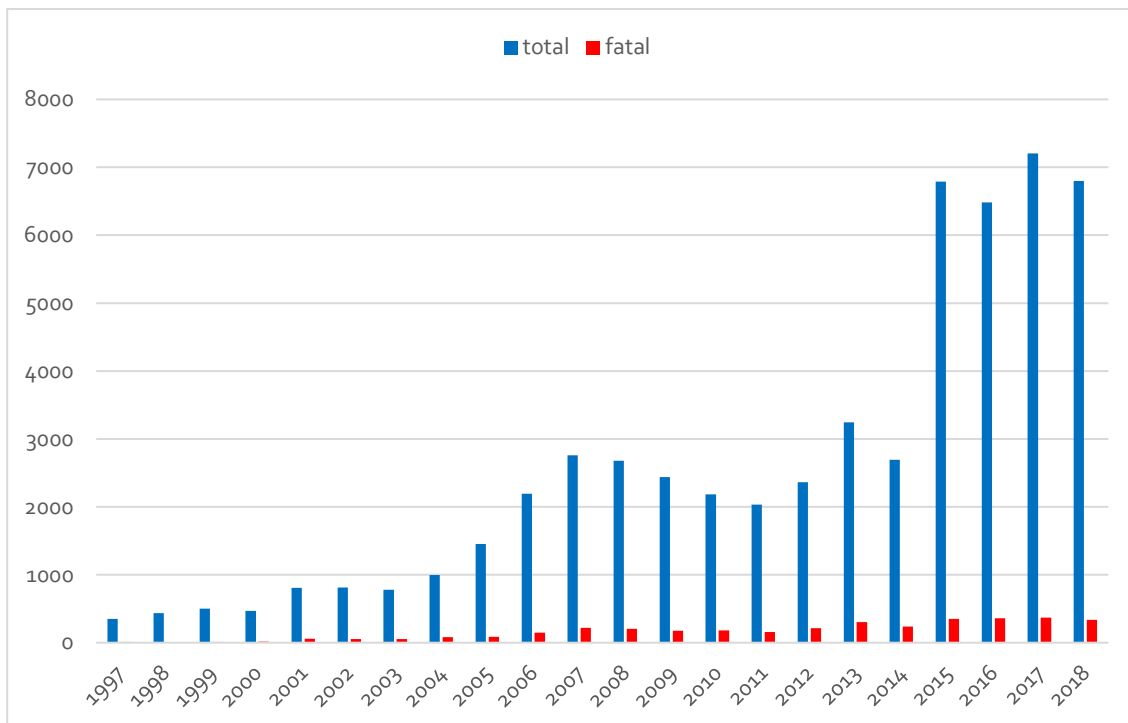


Abbildung 3- Anzahl der in der Referenzzentrale im Jahr 2019 mittels PCR-Ribotyping am häufigsten typisierten *Clostridioides difficile*-Isolate (n=157). Binär-Toxin positive Ribotypen sind mit roter Farbe hervorgehoben.

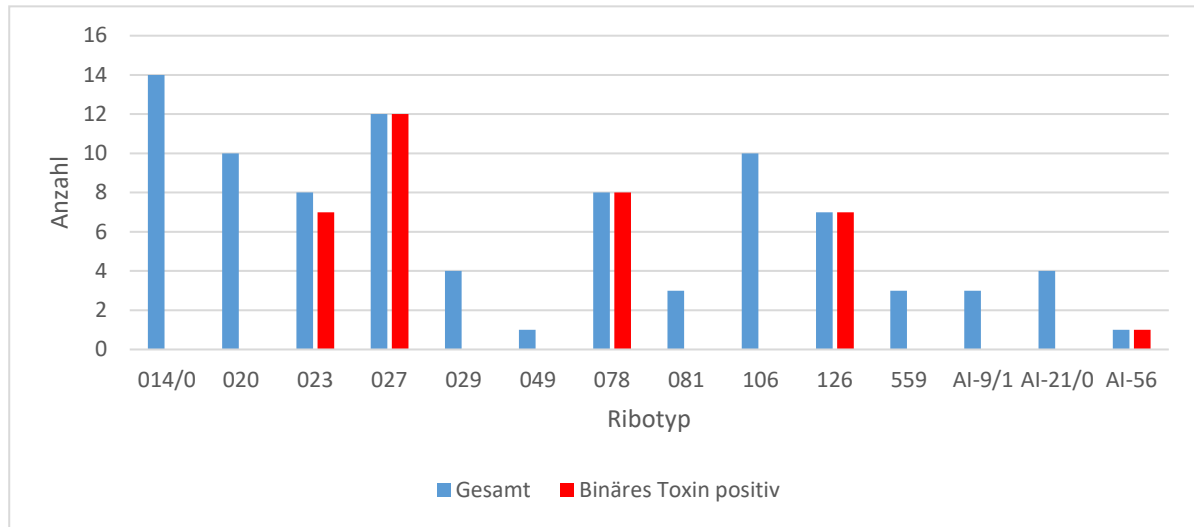
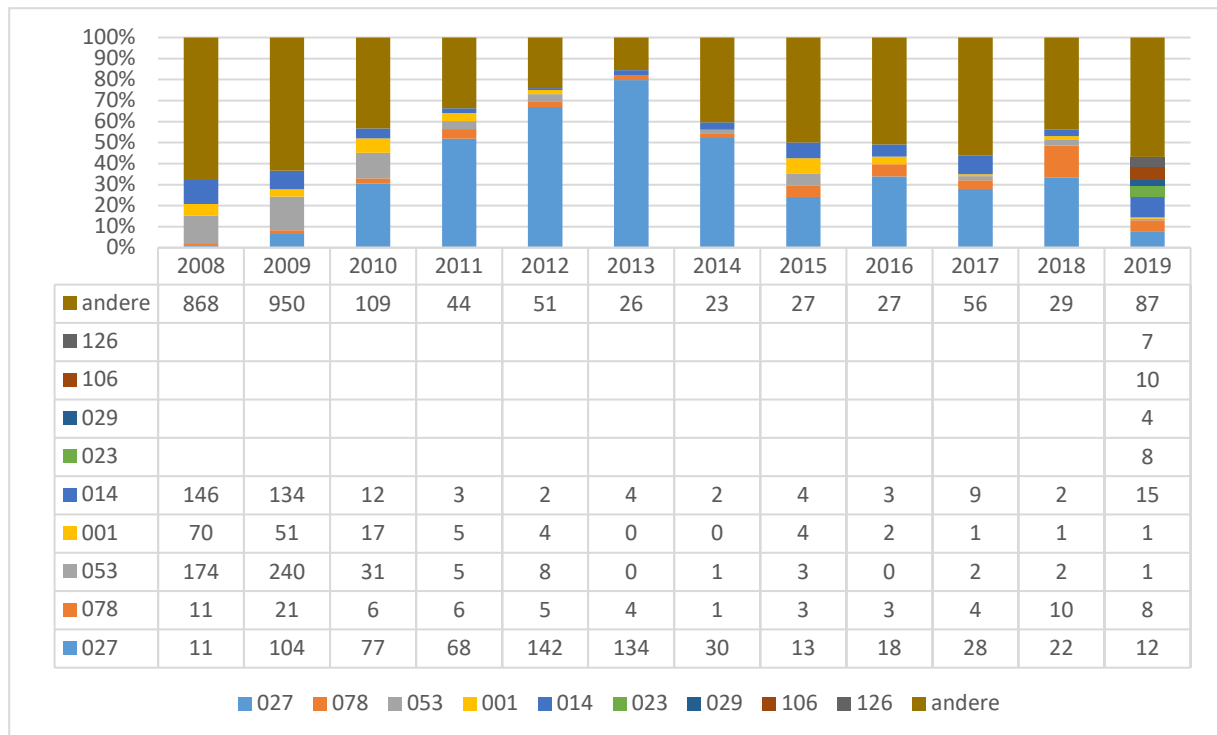


Abbildung 4- Prozentueller Anteil der am häufigsten vorkommenden Ribotypen, die in den Jahren 2008-2019 mittels PCR-Ribotyping an der Nationalen Referenzzentrale festgestellt wurden



Mittels E-Test wurde für 158 Isolate die Empfindlichkeit gegenüber fünf Antibiotika bestimmt: Metronidazol, Vancomycin, Clindamycin, Moxifloxacin und Rifampicin. Mittels Plättchendiffusionstest wurde die in vitro Empfindlichkeit gegenüber Rifaximin ermittelt. Die Interpretationskriterien sind in der Tabelle 2 aufgelistet. Alle Isolate waren in vitro empfindlich gegenüber Metronidazol und Vancomycin. Gegenüber Clindamycin wiesen 31% (n=49) der Isolate eine Empfindlichkeit bei erhöhter Exposition (= Kategorie „I“) auf und 59% zeigten eine hochgradige Resistenz (n=93). Gegenüber dem Fluorochinolon Moxifloxacin zeigten 19% (n=30) aller Isolate eine Resistenz, darunter alle 12 Isolate des PCR-RT027 (100%). Bei 12% (n=19) der getesteten 158 Isolate ließ sich eine kombinierte Resistenz gegenüber Rifampicin und Rifaximin nachweisen. Zwei Isolate zeigten eine Resistenz gegenüber Rifaximin bei gleichzeitiger Empfindlichkeit gegenüber Rifampicin, ein weiteres eine Resistenz gegenüber Rifaximin bei gleichzeitiger Empfindlichkeit bei erhöhter Exposition (= Kategorie „I“) gegenüber Rifampicin. Bei 7 (58%) der getesteten 12 Isolate des RT 027 ließ sich eine kombinierte Resistenz gegenüber Rifampicin und Rifaximin nachweisen (Abbildungen 5 und 6). Bei 61 der 179 (34%) in der Referenzzentrale untersuchten Proben konnten auch Daten zu den *C. difficile*-assoziierten Krankheitssymptomen ausgewertet werden. Risikofaktoren wie Antibiotikagabe wurden für 39 PatientInnen gemeldet. In 15 Fällen wurde über ein Rezidiv berichtet. Das häufigste Symptom war Durchfall in 58 Fällen; schwere Verläufe von CDI wurden in 37 Fällen mitgeteilt. Eine CDI ist laut Epidemiegesetz dann als schwer zu werten, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Wenn es sich um eine *C. difficile* (CD)- assoziierte Erkrankung handelt, die intensivmedizinischer Behandlung bedarf
- Wenn eine CD-assozierte Erkrankung vorliegt, die aufgrund damit verbundener Komplikationen, wie Darmperforation oder therapierefraktärer Kolitis, einer chirurgischer Behandlung bedarf
- Wenn eine CD- assoziierte Erkrankung mit letalem Ausgang vorliegt, wobei die Erkrankung in direktem oder indirektem kausalem Zusammenhang mit dem letalen Ausgang stehen kann.

Fünf PatientInnen bedurften einer intensivmedizinischen Behandlung, in vier Fällen wurde eine pseudomembranöse Kolitis und bei drei Patienten ein toxisches Megakolon diagnostiziert. Zwölf Fälle wurden als nosokomial erworben klassifiziert. Neun PatientInnen verstarben.

Laut Epidemiologischem Meldesystem (Quelle: vorläufiger Jahresbericht 2019 vom 11.02.2020) verstarben infolge einer *C. difficile* Infektion 29 PatientInnen, was bei 453 gemeldeten Fällen eine Letalität von 6% ergäbe.

Tabelle 2- Cut-off-Werte der Nationalen Referenzzentrale für Clostridioides 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</i> (40µg)***				< 38	-	≥ 38

* Interpretation: nach EUCAST 9.0 – Kriterien

** Interpretation: nach CLSI - Kriterien

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

Abbildung 5- Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 158 *C. difficile*-Isolaten.
 R: resistent; I: sensibel bei erhöhter Exposition; S: sensibel

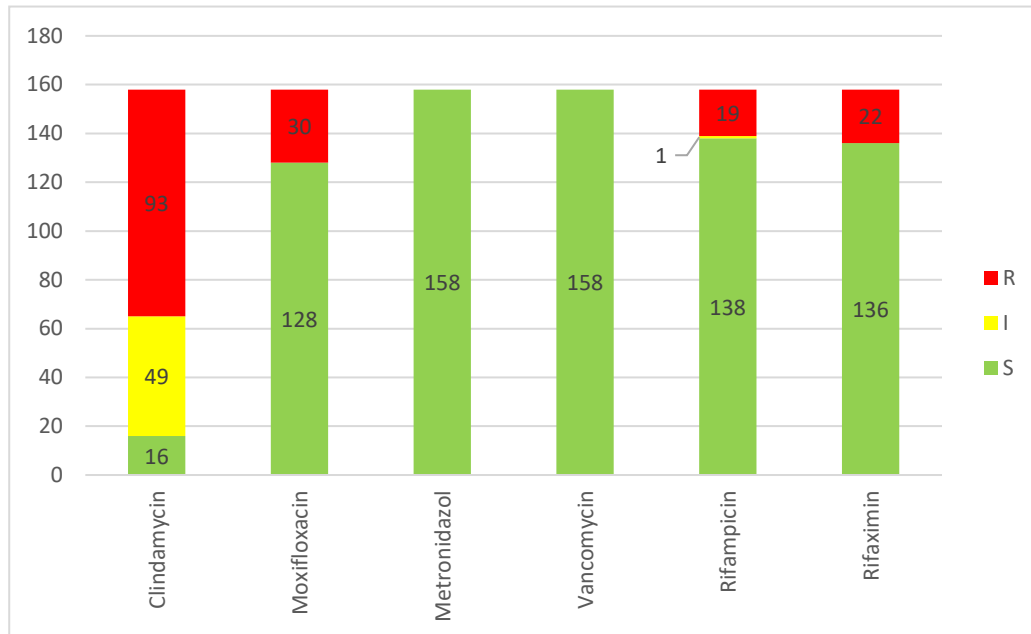
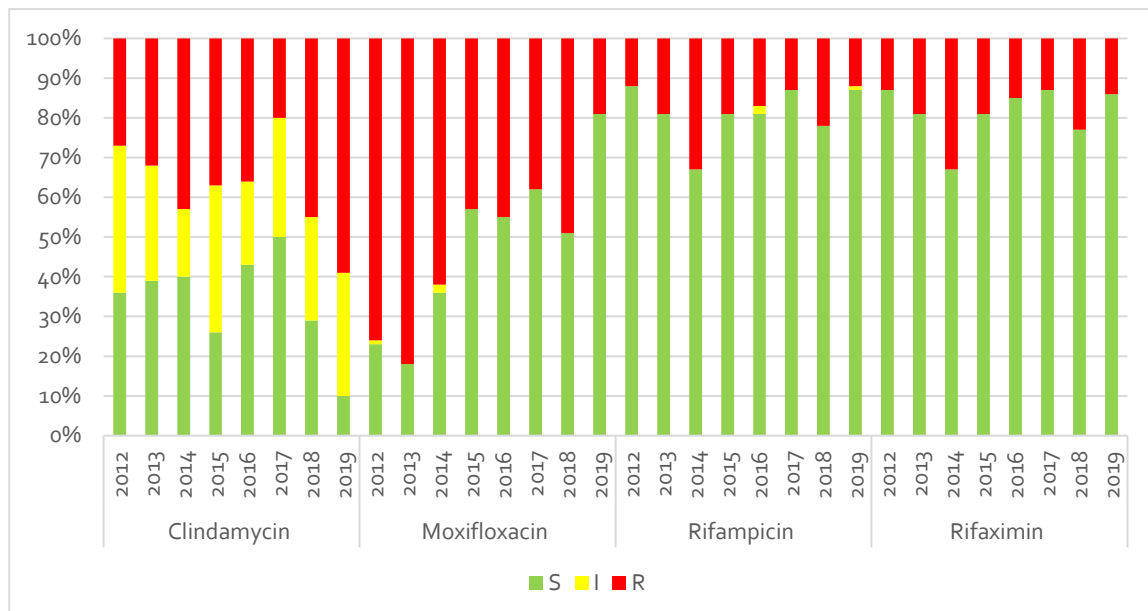


Abbildung 6- Prozentueller Anteil der Ergebnisse der in vitro Resistenztestung von *C. difficile* Isolaten des Jahres 2012 (n=212), 2013 (n=166), 2014 (n=58) 2015 (n=54) 2016 (n=53), 2017 (n=101), 2018 (n=65) und 2019 (n=158) auf vier Antibiotika (Bis dato wurden keine Resistenzen gegenüber Vancomycin oder Metronidazol dokumentiert)



Diskussion

Auffallend im Jahr 2019 war ein gehäuftes Auftreten von Ribotyp 014 (n=15, 9,6% aller ribotypisierten Einsendungen). Ribotyp 027 konnte in zwölf eingesendeten Isolaten und Stuhlproben (7,6%) nachgewiesen werden, wobei alle 12 Isolate auch positiv auf binäres Toxin testeten. Mit 6,7% aller Einsendungen liegt dieser, als hoch-virulenter Stamm bekannte Ribotyp, deutlich unter den Zahlen der vergangenen neun Jahre mit bisherigen Werten zwischen 24% und 80% (Abbildung 4).

Die meisten 027-Isolate kamen aus Wien (n=9). Der zwar leicht rückläufige, aber vergleichsweise nach wie vor hohe Anteil von 027 in Österreich bleibt besorgniserregend, da eine inhärente Fluorochinolon-Resistenz (100% der 12 getesteten Isolate) die Weiterverbreitung dieses sog. hypervirulenten Klons, der in Österreich erstmalig im Jahr 2006 nachgewiesen wurde, begünstigt [19]. Von den 141 non-027 Isolaten zeigten in vitro nur 18 (13%) 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 Fluoroquinolonen sowie des erhöhten Risikos einer epidemischen Ausbreitung von CDI, wurde in Großbritannien neben anderen Kontrollmaßnahmen auch eine Restriktion der Fluoroquinolon-Verschreibung implementiert. Diese zeigte sich hoch effizient und könnte sich in Zukunft weltweit als wichtiger Eckpfeiler für die Bekämpfung epidemischen CDI-Auftretens erweisen [21].

Von 157 typisierten Isolaten wurden 37 (24%) als positiv für das binäre Toxin getestet. Das entspricht einem deutlichen Rückgang um 29% im Vergleich zum Vorjahr (2018: 53%), wobei hier der prozentuell und absolut geringere Anteil des Ribotyps 027 an allen Einsendungen im Vergleich zum Vorjahr (Rückgang von 33% auf 7,8% bzw. von 22 Isolaten auf 12) entscheidend sein dürfte.

25 (68%) der Isolate welche binäres Toxin produzierten wiesen in vitro auch eine hochgradige Resistenz gegenüber Moxifloxacin auf. In der Gruppe der binär-Toxin-negativen Isolaten fand sich eine solche Resistenz lediglich bei 6 der 121 Stämme (5%). Das vermehrte Auftreten in Wien war bisher auf einen offensichtlich noch immer anhaltenden Ausbruch zurückzuführen [22-24]. *C. difficile*-Ausbrüche sind schwer beherrschbar und zeigen eine hohe Neigung für Übertragungen auf weitere Abteilungen und Spitäler [24-26]. In wie fern auch die aktuellen Isolate des RT-027 mit diesem Zusammenhang stehen ist noch weiter abzuklären.

In Ostösterreich war in den Jahren vor 2011 PCR-Ribotyp 053 der dominante Ribotyp; im Jahr 2011 wurde 053 nur noch bei 5 und im Jahr 2012 bei 8 Einsendungen festgestellt. Seither kam es nur noch zu einem vereinzelt auftreten dieses ursprünglich

dominierenden Ribotyps (2013: 0, 2014:1, 2015: 3, 2016:0, 2017: 2, 2018: 2). Im Jahr 2019 fand sich dieser Ribotyp lediglich bei einer Probe aus Salzburg.

Vor allem Ribotyp 014 wurde in den letzten Jahren europaweit als am häufigsten isolierter Ribotyp beschrieben, was auch für das Jahr 2019 mit 10% aller ribotypisierten Einsendungen erstmals für Österreich zutrifft [26].

Der häufige Nachweis von binärem Toxin (25% aller anzüchtbaren Isolate), könnte durch eine Vorselektion von vor Ort oft angewendeten molekularbiologischen Testsystemen (und somit kein konkretes Ausbruchsgeschehen) verursacht sein.

Die in den vorangegangenen sechs Jahren hohe Resistenzrate gegenüber Fluorochinolonen sank deutlich von 49% auf 19% (Abbildung 6). Die in vitro Resistenzrate bei Rifaximin/Rifampicin war im Vergleich zum Vorjahr ebenfalls rückläufig von 22% auf 12%.

Im Jahr 2019 wurden bei 179 Einsendungen an die Referenzzentrale neun (5%) tödlich verlaufene Erkrankungen mitgeteilt.

Aus den Diagnosen- und Leistungsberichten der österreichischen Krankenanstalten ergibt sich für das Jahr 2018 bei 6.797 Erkrankungen eine Anzahl von 338 Todesfällen (5%) mit der Haupt-oder Zusatzdiagnose: ICD 10: A04.7- Enterokolitis durch *Clostridioides 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 2018 wurden in Deutschland 2.824 schwer verlaufende *C. difficile*-Erkrankungen dokumentiert. Die Fallsterblichkeit bei diesen Verlaufsformen lag bei 31% 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 (2016: 6,28 CD-Testutilisationen/1000 Patiententage/22 Krankenanstalten; 2017: 5,54 CD-Testutilisationen/1000 Patiententage/33 teilnehmenden Krankenanstalten). Für das Jahr 2018 waren für 27 teilnehmende Krankenanstalten 6,9 CD-Testutilisationen pro 1000 Patiententage registriert worden, was für diesen Surrogatparameter für die Qualität der *C. difficile*-Diagnostik einen bisherigen Höchstwert darstellte.

Im Jahr 2019 war dieser Parameter, mit einem Mittelwert von 2,51 CD-Testutilisationen pro 1000 Patiententage in den 27 teilnehmenden Krankenhäusern, deutlich schlechter.

Danksagung

Wir bedanken uns bei den folgenden Einsendern:

KABEG, Krankenhaus Barmherzige Brüder/ St. Veit a. d. Glan, LKH Villach, LK Baden, Uniklinik Krems, LK Wiener Neustadt, LK Mödling, ZHB-Labor Linz, Labor Dr. Mustafa-Dr. Richter/ Salzburg, Kardinal Schwarzenberg Klinikum, KH Göttlicher Heiland/Salzburg, Klinikum Vöcklabruck, LKH Graz II, Medizinische Universität Innsbruck, Sozialmedizinisches Zentrum Süd- Kaiser-Franz-Josef-Spital, St. Anna Kinderspital, KH Göttlicher Heiland/Wien, Rehabilitationszentrum Meidling, Laboratorium Dr. Kosak, Labor Dr. Breuer, Traumazentrum Meidling, KH Rudolfstiftung, Traumazentrum Lorenz Böhler, KH Nord, Ihr Labor 1040/ Labor Berset

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1- Herkunft der 179 Clostridioides difficile-Proben nach Bundesländern verglichen mit den im EMS für 2019 gemeldeten Surveillance-Daten (n=453)	7
Tabelle 2- Cut-off-Werte der Nationalen Referenzzentrale für Clostridioides difficile (MHK = minimale Hemmkonzentration; HH = Hemmhofdurchmesser)	11

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1- Altersverteilung der PatientInnen von denen im Jahr 2019 C. difficile-Proben an die nationale Referenzzentrale eingesandt wurden (n=179).

8

Literaturverzeichnis

- [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 2018. März 2019;
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2018.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

Verlags- und Herstellungsort: Wien

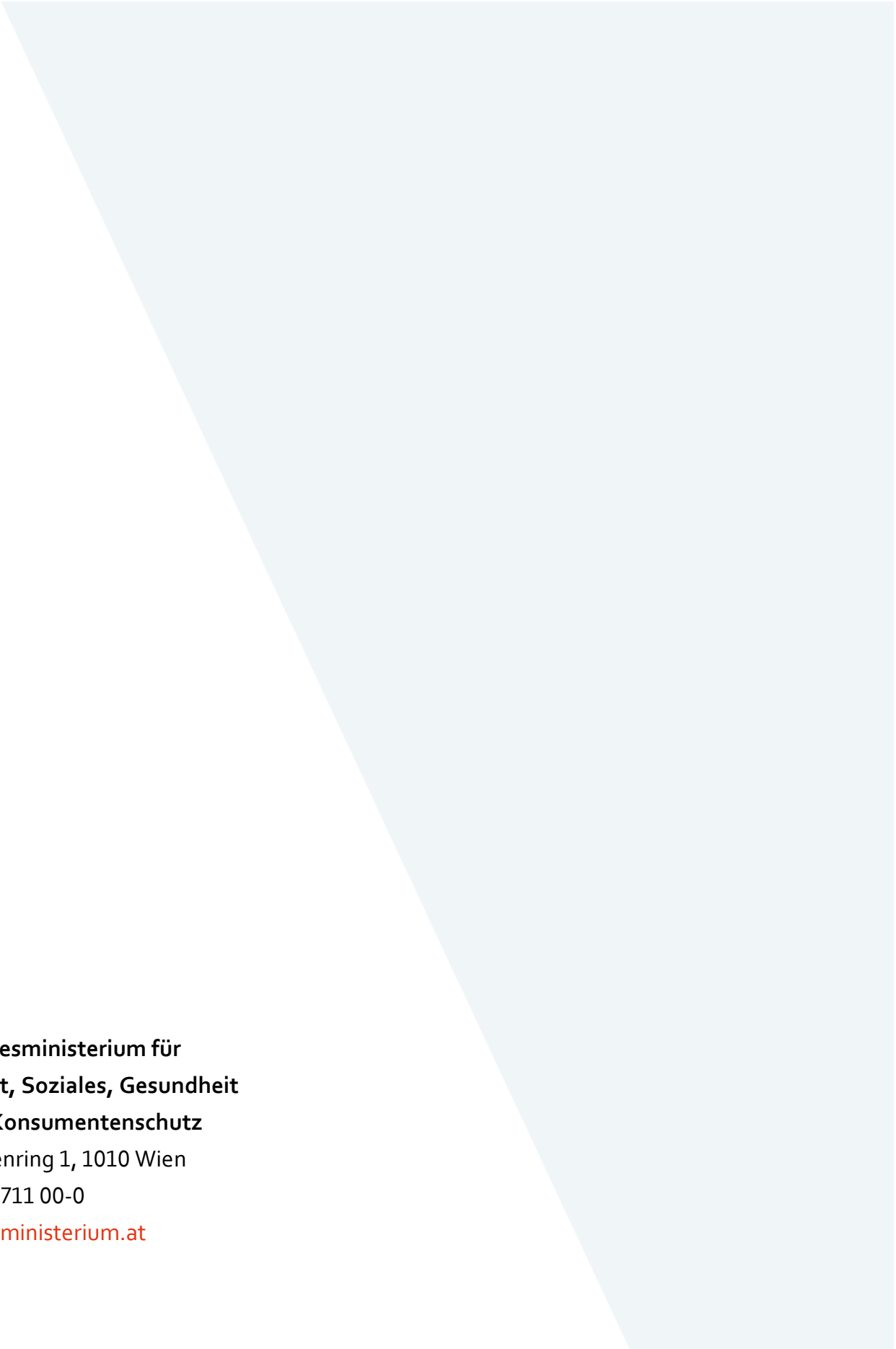
Wien, 2019

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](https://www.sozialministerium.at)