



Nationale Referenzzentrale für Clostridioides difficile

Jahresbericht 2023

Julia Reichl, MSc; Dr. Florian Heger, MSc; PD Mag. Dr. Alexander

14.05.2024

Inhalt

Inhalt.....	2
Zusammenfassung	3
Summary.....	3
Einleitung.....	4
Ergebnisse	6
Diskussion.....	12
Danksagung.....	16
Tabellenverzeichnis.....	17
Abbildungsverzeichnis.....	18
Literaturverzeichnis.....	19

Zusammenfassung

Im Jahr 2023 wurden an die österreichische Referenzzentrale für *Clostridioides difficile* 136 Einsendungen übermittelt (37 Kulturisolate, 99 Stuhlproben). Zeitgleich wurden in das epidemiologische Meldesystem (EMS) 511 Fälle schwer verlaufender *C. difficile*-Infektionen eingemeldet. Der hochvirulente PCR-Ribotyp 027 fand sich bei 4 (3,6%) der 112 typisierten Isolate des Jahres 2023. Im Jahr 2023 wurden der Referenzzentrale 3 tödlich verlaufene *C. difficile*-Infektion gemeldet. Die in vitro-Resistenztestung von 108 Isolaten zeigte, dass 19% gegenüber Moxifloxacin resistent waren, 11% waren gegenüber Rifampicin resistent.

Summary

In the year 2023 a total of 136 samples (37 culture isolates and 99 stool samples) were sent to the Austrian National Reference centre for *Clostridioides difficile*. PCR-ribotype 027 accounted for 4 (3,6%) of the 112 isolates typed. Fatal outcome was reported for 3 of the cases. In vitro-susceptibility testing was performed on 108 isolates; 19% were resistant to moxifloxacin and 11% resistant to rifampicin.

Einleitung

Clostridioides difficile [bis 2016: *Clostridium 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 und/oder B, aber auch das sogenannte binäre Toxin (CDT) zu produzieren [5].

Man geht davon aus, dass 0 bis 15% der Erwachsenen und bis zu 90% der Säuglinge mit *C. difficile* kolonisiert sind, ohne dass Krankheitssymptome auftreten [5,6, 38]. 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 Patient:innen kann die Besiedelungsrate wesentlich höher sein, je nach Dauer des Krankenhausaufenthaltes und nach Art des Kontaktes mit besiedelten oder erkrankten Bettnachbarn wurden Prävalenzen zwischen 3 und 21% beschrieben, wobei bei Krankenhausaufenthalten über 4 Wochen die Kolonisationsrate bei bis zu 50% lag [39]. Die gastrointestinale Besiedelungsrate bei Krankenhauspersonal (HCWs) ist mit 4,2% beschrieben, wobei bei Personal, das in direkten Kontakt mit CDI Patienten ist, bei 24% *C. difficile* Sporen auf den Händen nachweisbar waren. Wurde beim Patientenkontakt auf die Verwendung von Einmalhandschuhen verzichtet, lag die Kontaminationsrate der Hände sogar bei bis zu 59% [8,39]. Dieser Umstand betont einmal mehr den Wert korrekter Händehygiene: Verwendung von Einmalhandschuhen bei Patientenkontakt und anschließende Händedesinfektion gefolgt von Handwaschung [40]. *C. difficile*-Infektion ist nach wie vor bei weitem die häufigste bakterielle Ursache der nosokomialen Gastroenteritis in der EU und der USA sowie der am häufigsten isolierte Erreger bei nosokomial erworbenen Infektionen (HAIs) in den USA, noch häufiger als Infektionen mit MRSA [9, 41].

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), zusammen mit Carbapenemase-bildenden Bakterien, MDR-Gonokokken und *Candida auris*, als die derzeit wichtigste Resistenz-Bedrohung eingestuft [14]. In den USA verursacht die CDI 15,4% der nosokomialen Infektionen und ist verantwortlich für 12.800 Todesfälle im Jahr [14, 41]. In Europa verursacht *C. difficile* circa 190.000 Infektionen pro Jahr und ist verantwortlich für etwa 4,8% aller nosokomialen Infektionen und für 54,6% 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 2023 wurden 136 *C. difficile*-Proben an die Referenzzentrale gesandt; davon 37 Reinkulturen und 99 native Stuhlproben. Davon stammen 73 von weiblichen und 63 Einsendungen von männlichen Patienten. Die meisten Einsendungen kamen aus Wien (n=101). 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 14 Einsendungen (11 native Stuhlproben, 3 Tupferisolate) nicht kultivierbar. Abbildung 2 illustriert die Anzahl der stationären Aufenthalte bedingt durch *C. difficile*-Erkrankungen registriert in Österreich zw. 1997-2022, wobei die Daten für 2020 und 2023 nicht verfügbar sind [Quelle: Diagnosen- und Leistungsberichten der österreichischen Krankenanstalten].

Der am häufigsten isolierte PCR-Ribotyp war der Stamm 014 (n=16), der bereits in den Jahren (2019-2021) am häufigsten isoliert werden konnte. Die Ribotypen 005 und 181 konnten jeweils 7-mal isoliert werden, die Ribotypen 012, 023 und 126 jeweils 5 mal, gefolgt vom Ribotyp 029 (n=4) (Abbildung 3). Der vor 2019 am häufigsten isolierte und als hypervirulenter Stamm bezeichneten PCR-Ribotypen 027 konnte ebenfalls in 4 Isolaten nachgewiesen werden. Der 2022 am häufigsten isolierte Ribotyp 078 (n=23) konnte im Jahr 2023 nur in 2 Isolaten nachgewiesen werden. Eine prozentuelle Darstellung der Ribotypenverteilung der Jahre 2008-2023 findet sich in Abbildung 4. Binärtoxin-positiv waren 23 von 122 anzüchtbaren Isolaten und gehörten zu folgenden Ribotypen: 181 (n=7), 023 (n=4), 126 (n=5), 027 (n=4), 078 (n=2) und 033 (n=1).

Tabelle 1: Herkunft der 136 *C. difficile*-Proben nach Bundesländern verglichen mit den im EMS für 2023 gemeldeten Surveillance-Daten (n=511).

Bundesland	Anzahl Proben Referenzzentrale	Anzahl EMS-Meldungen ^a
Wien	101	254
Niederösterreich	14	153
Burgenland	1	18
Salzburg	8	7
Kärnten	4	5
Vorarlberg	0	1
Steiermark	5	66
Tirol	1	5
Oberösterreich	2	2
Gesamt	136	511

a) *C. difficile*: beinhaltet möglicherweise auch Fälle von CDI ohne schweren Verlauf

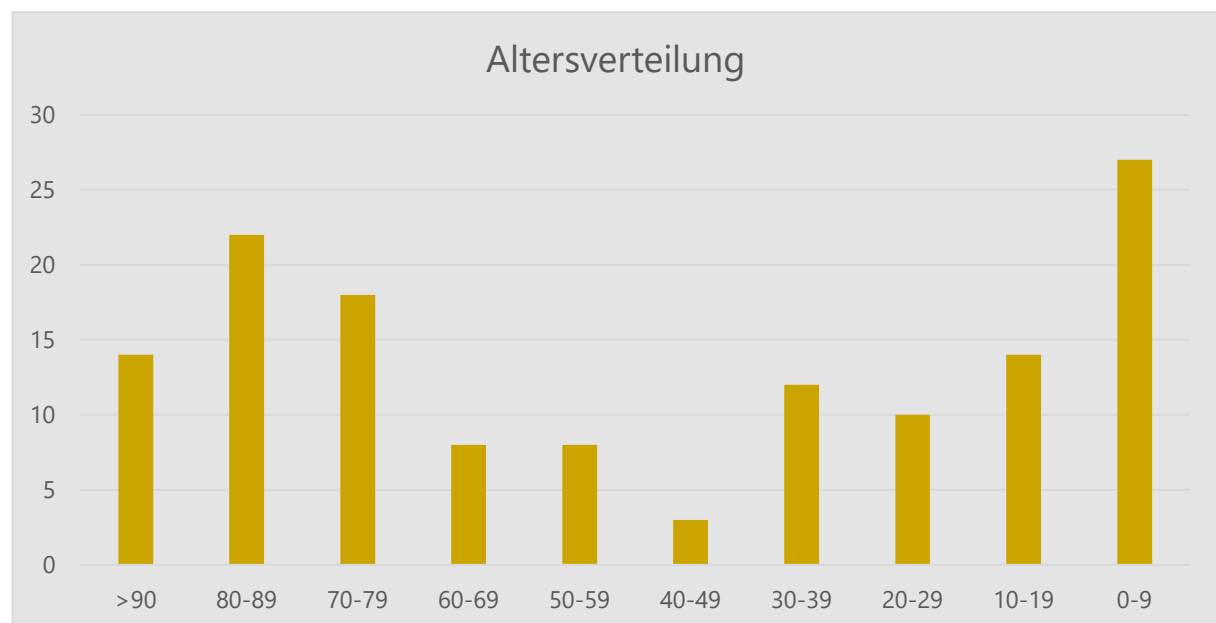


Abbildung 1: Altersverteilung der Patient:innen von denen im Jahr 2023 *C. difficile*-Proben an die nationale Referenzzentrale eingesandt wurden (n=136).

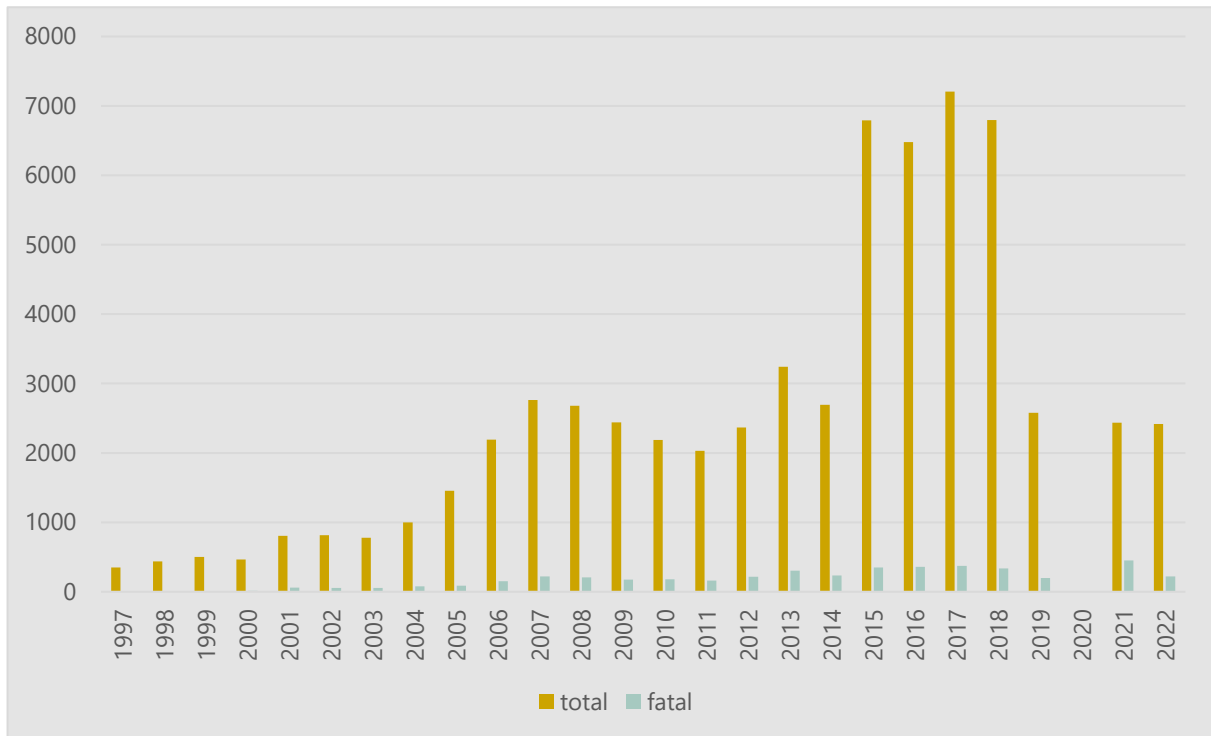


Abbildung 2: *C. difficile* in Österreich: Anzahl der Fälle 1997-2022. Datenquelle: Diagnosen- und Leistungsberichte der österreichischen Krankenanstalten. Die Tabelle enthält die Anzahl stationärer KH- Aufenthalte mit den jeweiligen Haupt- und Zusatzdiagnosen.

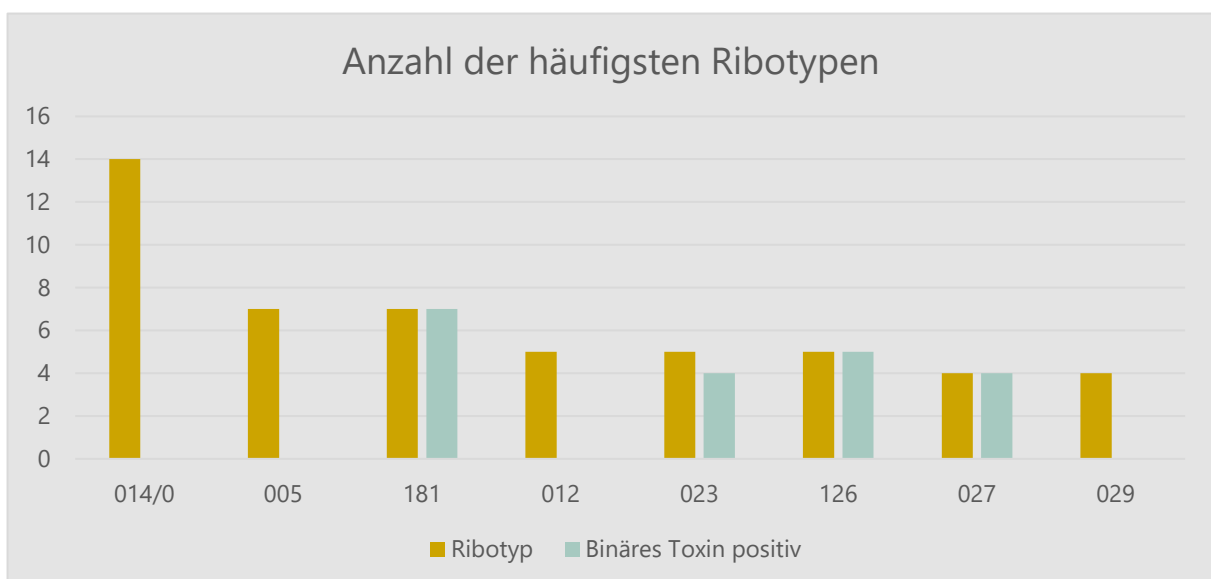


Abbildung 3: Anzahl der in der Referenzzentrale im Jahr 2023 mittels PCR-Ribotyping am häufigsten typisierten *C. difficile*-Isolate (n=112). Binär-Toxin positive Ribotypen sind mit hellgrüner Farbe hervorgehoben.

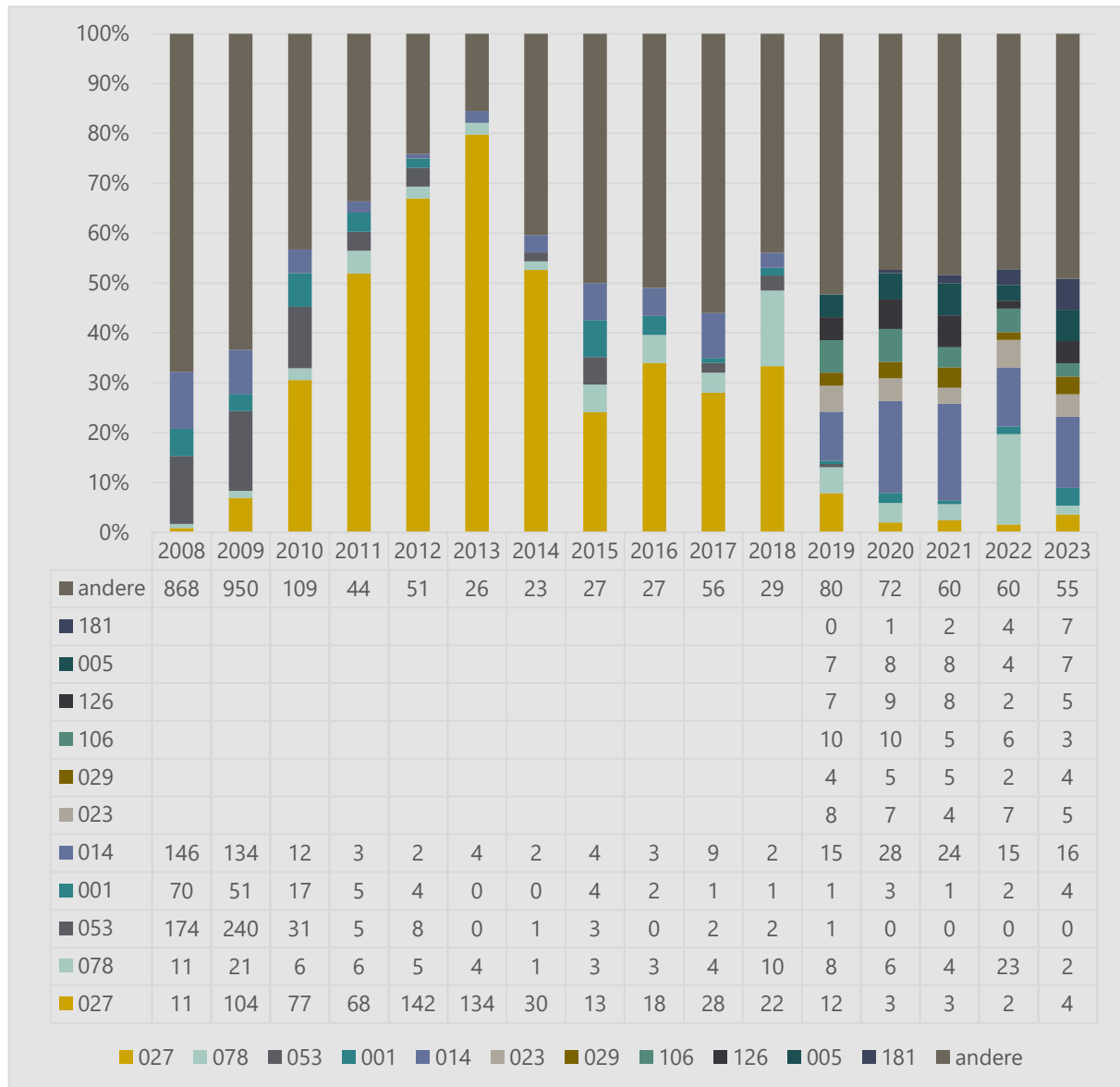


Abbildung 4: Prozentueller Anteil der am häufigsten vorkommenden Ribotypen, die in den Jahren 2008-2023 mittels PCR-Ribotyping an der Nationalen Referenzzentrale festgestellt wurden.

Mittels E-Test wurde die Empfindlichkeit gegenüber fünf Antibiotika bei 108 Isolaten bestimmt: Metronidazol, Vancomycin, Clindamycin, Moxifloxacin und Rifampicin. Die Testung von Rifaximin wurde im Jahr 2020 eingestellt. Mit 2024 ist nur noch eine Testung entspr. EUCAST von Vancomycin, Fidaxomycin und Metronidazol mittels Agardilution vorgesehen. 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 Empfindlichkeit bei erhöhter Exposition auf und 58% zeigten eine hochgradige Resistenz (63 von 108). Die Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin konnte bei einem Isolat nicht ermittelt werden. Gegenüber dem Fluorochinolon Moxifloxacin zeigten 19% der Isolate eine Resistenz. Die 4 Isolate vom PCR-RT027 wiesen eine in vitro Resistenz gegenüber Clindamycin und Moxifloxacin auf, gegenüber Rifampicin waren drei von vier Isolaten resistent. Bei 12 (11%) der getesteten 108 Isolate ließ sich eine Resistenz gegenüber Rifampicin nachweisen. Die Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung der 108 getesteten Isolate sind in Abbildung 5 dargestellt, ein Vergleich mit den Daten der Vorjahre findet sich in Abbildung 6.

Bei 79 der 136 in der Referenzzentrale untersuchten Proben konnten auch Daten zu den *C. difficile*-assoziierten Krankheitssymptomen ausgewertet werden. Risikofaktoren wie Antibiotikagabe wurden für 29 PatientInnen gemeldet. In 4 Fällen wurde über ein Rezidiv berichtet, 3 Fälle wurden als nosokomial eingestuft, in einem Fall wurde die vorhergegangene Gabe von Antazida gemeldet. Das häufigste Symptom war Durchfall in 32 Fällen; schwere Verläufe von CDI wurden in 32 Fällen (24%) mitgeteilt. In einem Fall wurde von einem toxischen Megakolon berichtet.

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.

Insgesamt wurden der Referenzzentrale 3 Todesfälle durch eine Infektion mit *C. difficile* gemeldet.

Laut Epidemiologischem Meldesystem (Quelle: vorläufiger Jahresbericht 2023 vom 04.03.2024) verstarben infolge einer *C. difficile* Infektion 10 PatientInnen, was bei 511 gemeldeten Fällen eine Letalität von 2% ergäbe.

Tabelle 2: Cut-off-Werte der Nationalen Referenzzentrale für *C. difficile* (MHK = minimale Hemmkonzentration; HH = Hemmhofdurchmesser). * entspr. EUCAST, ** entspr. CLSI, *** intern validierte breakpoints der Referenzzentrale

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

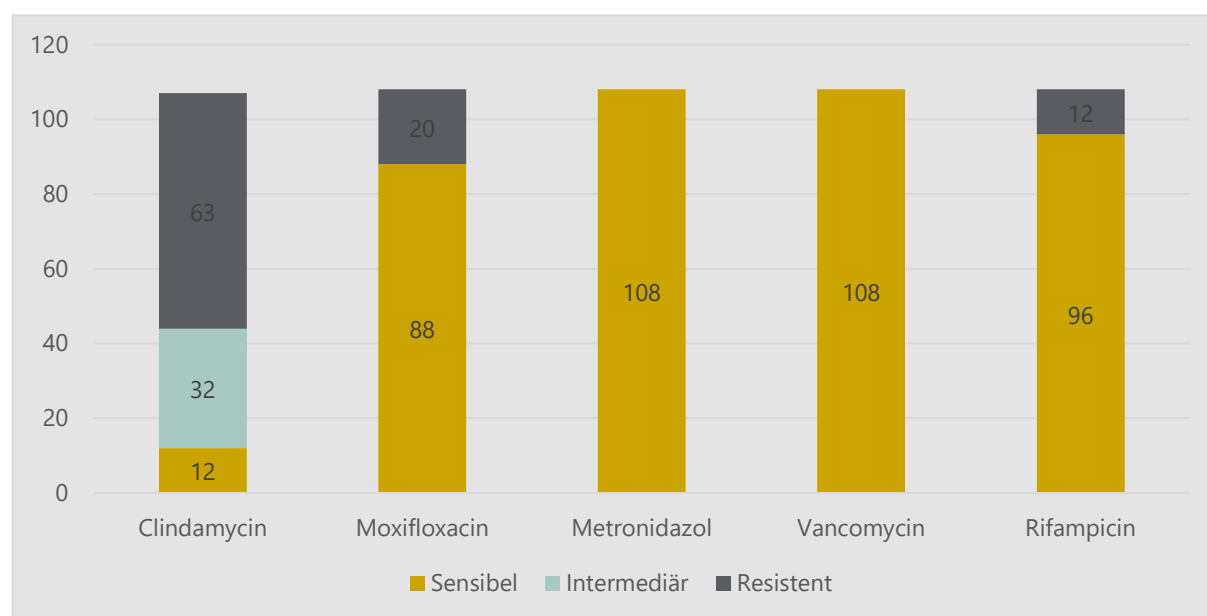


Abbildung 5: Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 108 *C. difficile*-Isolaten. R: resistent; I: sensibel bei erhöhter Exposition; S: sensibel

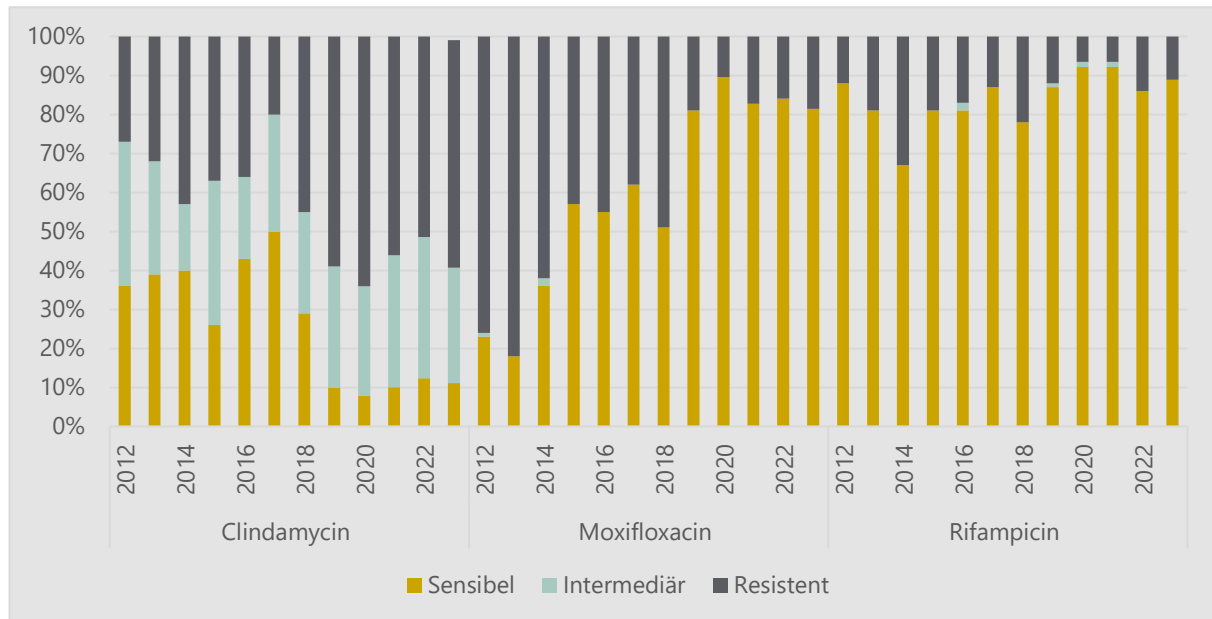


Abbildung 6: Prozentueller Anteil der Ergebnisse der in vitro Resistenztestung von *C. difficile* Isolaten des Jahres 2012 (n=212), 2013 (n=166), 2014 (n=58) 2015 (n=54) 2016 (n=53), 2017 (n=101), 2018 (n=65), 2019 (n=158), 2020 (n=153), 2021 (n=139), 2022 (n=139) und 2023 (n=108) auf drei Antibiotika. Bis dato wurden keine Resistenzen gegenüber Vancomycin oder Metronidazol dokumentiert.

Diskussion

Der in den Jahren 2019 bis 2021 am stärksten vertretene Ribotyp 014/0 war im Jahr 2023 erneut der am häufigsten isolierte Ribotyp (n=14). Einzig im Jahr 2022 war Ribotyp 078 der häufigste gefundene Ribotyp in Österreich (n=23), der zudem ausschließlich aus Wiener Einsendungen isoliert werden konnte. Dieser wurde im Jahr 2023 nur in 2 Isolaten (Wien und Niederösterreich) nachgewiesen. Das kann als Hinweis auf einen abklingenden Ausbruch dieses Ribotyps gedeutet werden.

Die 4 an die Referenzzentrale eingesendeten Isolat vom Ribotyp 027 testeten positiv auf binäres Toxin. Mit 2,9% aller Einsendungen liegt die Anzahl dieses, als hoch-virulenter Stamm bekannten Ribotyps, höher als im Vorjahr (1,4%) aber dennoch weiterhin deutlich unter den Zahlen der vorangegangenen neun Jahre, in denen der Ribotyp 027 24% bis 80% aller Einsendungen ausmachte (Abbildung 4). Drei der 027-Isolate aus dem Jahr 2023 kamen aus Wien, eines wurde aus Niederösterreich eingesandt. Alle vier Isolate wiesen eine Resistenz

gegenüber Moxifloxacin auf, drei Isolate waren zusätzlich resistent gegenüber Rifampicin. Von den 108 non-027 Isolaten zeigten in vitro 16 (14,8%) eine Moxifloxacin-Resistenz, was einer leichten Reduktion im Vergleich zum Vorjahreswert (16%) entspricht. Die Resistenzrate aller auf Moxifloxacin getesteten Isolate lag im Jahr 2023 somit bei 19% und ist damit tendenziell abnehmend (Abbildung 6).

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 Fluorquinolon-Verschreibung implementiert. Diese war hoch effizient und könnte sich weltweit als wichtiger Eckpfeiler für die Bekämpfung epidemischen CDI-Auftretens erweisen [21]. Auch das Robert Koch Institut wies darauf hin, dass „eine alleinige Änderung des Hygieneregimes ohne begleitende Korrektur des Antibiotika-Verschreibungsverhaltens hier nicht erfolgreich ist“ [20].

Von 112 typisierten Isolaten wurden 23 (20,5%) als positiv für binäres Toxin getestet, was im Vergleich zu 2022 (29,9%) eine deutliche Reduktion darstellt. Die meisten dieser Isolate konnten 2023 dem Ribotyp 181 (n=7) zugeordnet werden.

Der häufige Nachweis von binärem Toxin (20,5% aller typisierten Isolate), könnte durch eine Vorselektion von vor Ort oft angewendeten molekularbiologischen Testsystemen (und somit kein konkretes Ausbruchsgeschehen) verursacht sein.

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, 2019: 1). Im Jahr 2023 fand sich, ebenso wie in den letzten drei Jahren (2020-2022), dieser Ribotyp in keiner der eingesendeten Proben mehr.

Vor allem Ribotyp 014 wurde in den letzten Jahren europaweit als am häufigsten isolierter Ribotyp beschrieben [26], was in Österreich mit einer Häufigkeit von 10% in 2019, 18% in 2020 und 17% in 2021 auch beobachtet werden konnte. Im Jahr 2022 sank der Anteil an Ribotyp 014 Stämmen auf 13% aller eingesandten Isolate, was den Ribotyp 014 zum zweithäufigsten Ribotyp im Jahr 2022 in Österreich machte. Auch hierfür könnte ein möglicher kurz anhaltender Ausbruch des Ribotyps 078 die Ursache sein. Im Jahr 2023 wurde der Ribotyp 014 insgesamt in 16 Proben (014: n=1; 014/0: n=14; 014/2: n=1) nachgewiesen, was 14% aller typisierten Isolate entspricht.

Vor kurzem hat die UK Health Security Agency die ECDC über das Auftreten eines neuen Clostridioides difficile Ribotypen (Ribotyp 955) in Großbritannien innerhalb der letzten zwei

Jahre informiert. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung konnte dieser Ribotyp in Großbritannien 48 Patient:innen-Isolaten zugeordnet werden, wobei daraus zwei große Krankenhauscluster, aber auch einzelne sporadisch auftretende Fälle identifiziert werden konnten. Ribotyp 955 wird aktuell als hochvirulenter, Toxin-produzierender Ribotyp eingeschätzt, der schwere Krankheitsverläufe verursacht, mit einer hohen Letalität assoziiert ist und nahe mit Ribotyp 027 verwandt sein dürfte. Bisher konnte in Österreich noch kein Isolat des Ribotyps 955 nachgewiesen werden.

Im Jahr 2023 wurden bei 136 Einsendungen der Referenzzentrale 3 tödlich verlaufende Erkrankungen (2,2%) mitgeteilt, nachdem im Jahr 2022 insgesamt 4 Todesfälle an die Referenzzentrale gemeldet wurde. Aus den Diagnosen- und Leistungsberichten der österreichischen Krankenanstalten ergibt sich jedoch für das Jahr 2022 bei 2.419 Erkrankungen eine Anzahl von 223 Todesfällen (9,2%) mit der Haupt- oder Zusatzdiagnose: ICD 10: A04.7- *Enterokolitis durch Clostridium difficile*. Der Bericht für das Jahr 2023 war zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch nicht verfügbar.

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, deren 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 2020 wurden in Deutschland 1.595 schwer verlaufende *C. difficile*-Erkrankungen dokumentiert. Die Fallsterblichkeit bei diesen Verlaufsformen lag bei 19% und bleibt damit mit Abstand 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 ist eher von einem underreporting der Todesfälle, als auch einer unzureichenden Einsendung von Isolaten an die Nationale Referenzzentrale auszugehen.

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. In den Jahren 2020 und 2021 sank der Parameter wieder auf 5,94 bzw. 5,97 CD-Testutilisationen pro 1000 Patiententage in 34 bzw. 40 teilnehmenden Krankenanstalten. Im Jahr 2022 lag der Wert bei 6,7 in 32 teilnehmenden Krankenanstalten. 2023 blieben die CD-Testutilisationen pro 1000 Patiententage in 39 Krankenanstalten mit 6,34 nahezu unverändert zum Vorjahr.

In den vergangenen Jahren wurden unter Koauthorschaft der Nationalen Referenzzentrale für *C. difficile* fünf Beiträge in Fachzeitschriften veröffentlicht [33-37].

Danksagung

Wir bedanken uns bei den folgenden Einsendern:

AUVA Traumazentrum Wien Meidling; AUVA Traumazentrum Wien Brigittenau;
Bezirkshauptmannschaft Innsbruck (Gesundheitsreferat); Dr. Kraus Brigitte GmbH; Ihr Labor
1040 Wien; IKM - Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie Steiermärkische
Krankenanstalten; Klinik Favoriten Wien; Klinik Floridsdorf Wien; Klinikum Klagenfurt am
Wörthersee; Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt; Labor Dr. Breuer Wien;
Landeskrankenhaus Baden-Mödling/Standort - Baden; Landeskrankenhaus Horn; LKH - Univ. Klinikum
Graz; Med. Universität Wien - Zentrum für Gerichtsmedizin; Medilab Dr. Mustafa/Dr. Richter
Salzburg; Pilzambulanz Schlüsselgasse; SALK Gemeinnützige Salzburger Landeskliniken
Betriebsges.m.b.H.; Salzkammergut-Klinikum Landeskrankenhaus Vöcklabruck; St. Anna
Kinderspital Wien; Stmk. Krankenanstaltenges.m.b.H. LKH Hochsteiermark Standort Leoben;
Vinzenz Pathologieverbund Inst. f. Klin. Pathologie Standort Ried

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Herkunft der 136 <i>C. difficile</i> -Proben nach Bundesländern verglichen mit den im EMS für 2023 gemeldeten Surveillance-Daten (n=511).	7
Tabelle 2: Cut-off-Werte der Nationalen Referenzzentrale für <i>C. difficile</i>	11

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der PatientInnen von denen im Jahr 2023 *C. difficile*-Proben an die nationale Referenzzentrale eingesandt wurden (n=136)..... 7

Abbildung 2: *C. difficile* in Österreich: Anzahl der Fälle 1997-2022. Datenquelle: Diagnosen- und Leistungsberichte der österreichischen Krankenanstalten.. 8

Abbildung 3: Anzahl der in der Referenzzentrale im Jahr 2023 mittels PCR-Ribotyping am häufigsten typisierten *C. difficile*-Isolate (n=112)..... 8

Abbildung 4: Prozentueller Anteil der am häufigsten vorkommenden Ribotypen, die in den Jahren 2008-2023 mittels PCR-Ribotyping an der Nationalen Referenzzentrale festgestellt wurden..... 9

Abbildung 5: Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 108 *C. difficile*-Isolaten..... 11

Abbildung 6: Prozentueller Anteil der Ergebnisse der in vitro Resistenztestung von *C. difficile* Isolaten 12

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
- [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] CDC (2019) Antibiotic Resistance Threats in the United States. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC

- [15] ECDC Clostridioides (Clostridium) difficile infections. Annual Epidemiological Report for 2016-2017. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/clostridioides-clostridium-difficile-infections.pdf> (abgerufen am 09.02.2023)
- [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 2022 (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 2020. März 2021; https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2020.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 15.02.2023)
- [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>
- [38] Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, Riley TV, Paterson DL, Foster NF, Huber CA, Clements AC (2015) Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications. *BMC Infect Dis*; 14;15:516.
- [39] Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, Kong LY, Péchiné S, Wilcox MH, Kuijper EJ (2018) Understanding *Clostridium difficile* Colonization. *Clin Microbiol Rev*; 14;31(2):e00021-17.

[40] Kampf G (2008) Clostridium difficile- was ist für eine effektive Desinfektion zu beachten?. Hyg Med; 33(4)

[41] Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, et al. (2018) Changes in Prevalence of Health Care–Associated Infections in U.S. Hospitals. NEJM; 379:1732-1744



GESUNDHEIT FÜR MENSCH, TIER & PFLANZE

www.ages.at

Eigentümer, Verleger und Herausgeber: AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH, Spargelfeldstraße 191 | 1220 Wien | FN 223056z © AGES, Mai 2024