



Clostridium difficile –

Killer in Sporenform Strategien und neue Entwicklungen

Dr. med. Ch. Zinn
Zentrum für Hygiene und Infektionsprävention ZHI
Bioscientia, Ingelheim





AKTUELL

Clostridium difficile – Erreger weltweit immer stärker verbreitet



CLOSTRIDIUM DIFFICILE

İnsanlarda hastalığa sebep olan patojenlere ilişkin bilgiler – Hijyen korur!

المطثية العسيرة

معلومات حول مسببات الأمراض لدى الإنسان
– النظافة وقاية

КЛОСТРИДИУМ ДИФФИЦИЛЕ

Информация о возбудителях заболеваний у людей
– гигиена защищает!

Gastrointestinale Infektionen - Infektiöse Diarrhöen

- Weltweit vierthäufigste Todesursache
- Salmonellen, Campylobacter
 - = häufigste bakterielle Erreger
- Noroviren, Rotaviren
 - = häufigste virale Erreger
- *Clostridium difficile*
 - = häufigster nosokomialer Erreger (vor MRSA!)
- Clostridium difficile assoziierte Diarrhö (CDAD)
 - = Clostridium difficile Infektion (CDI)

Meldefälle des RKI im Verlauf

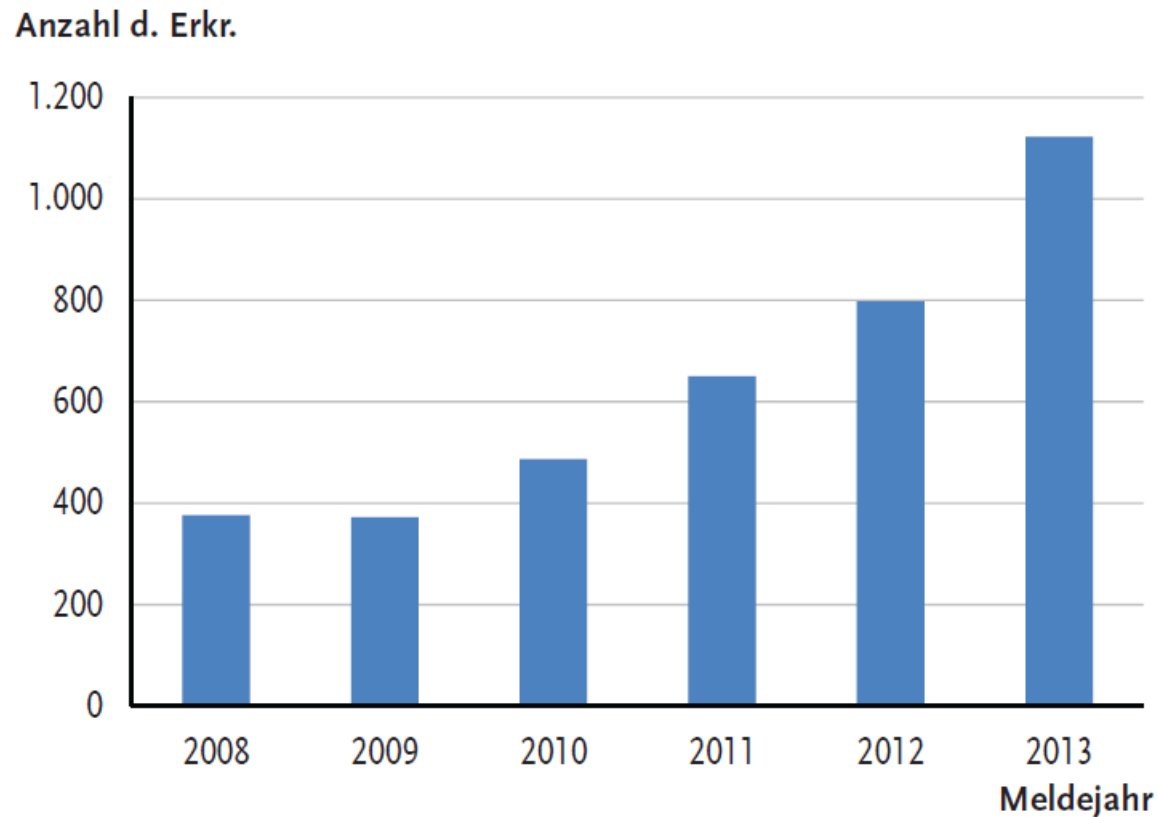
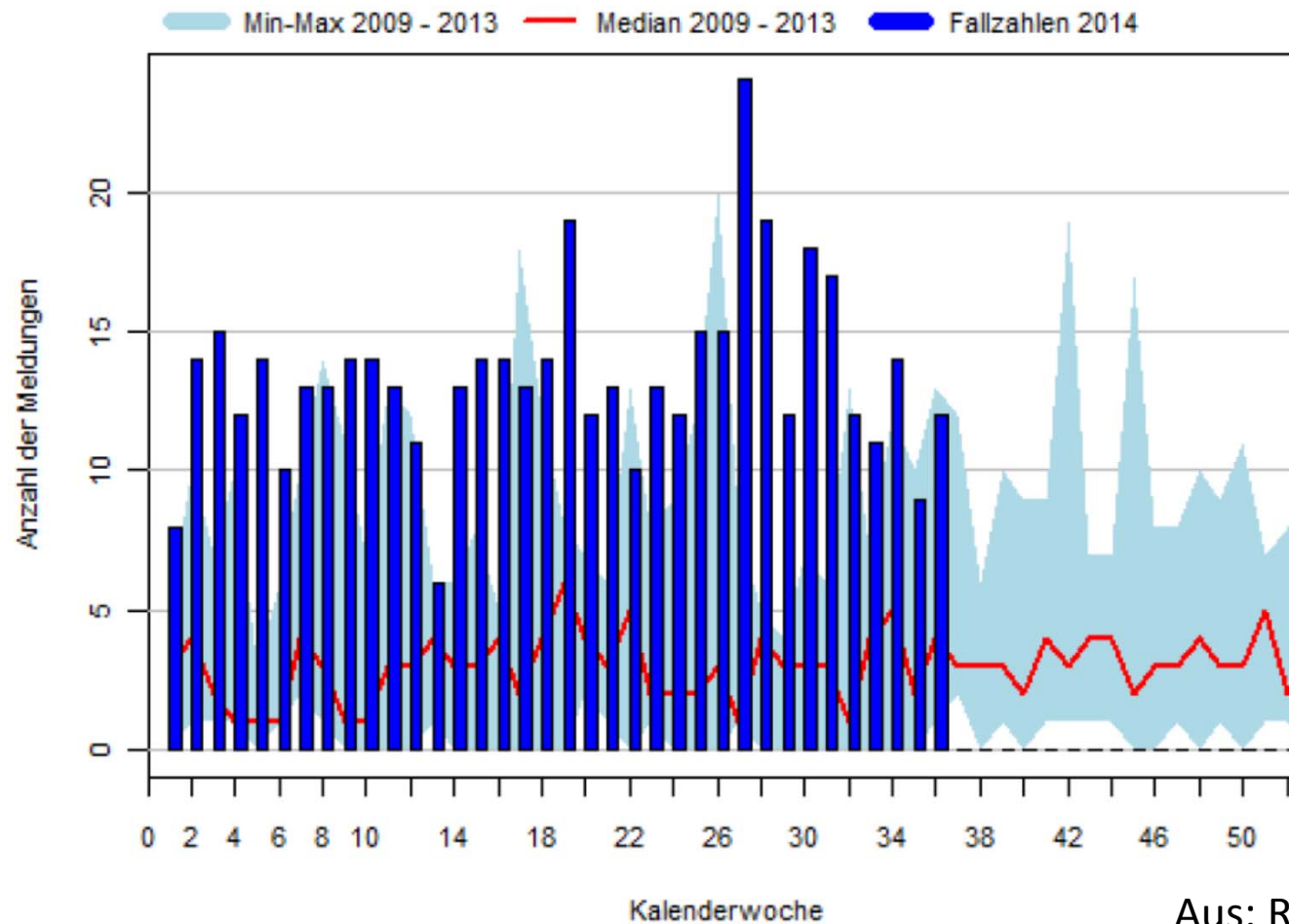


Abb. 2: Übermittelte *Clostridium-difficile*-Infektionen mit schwerem Verlauf nach Meldejahr, Deutschland (ohne Sachsen), 2008 bis 2013

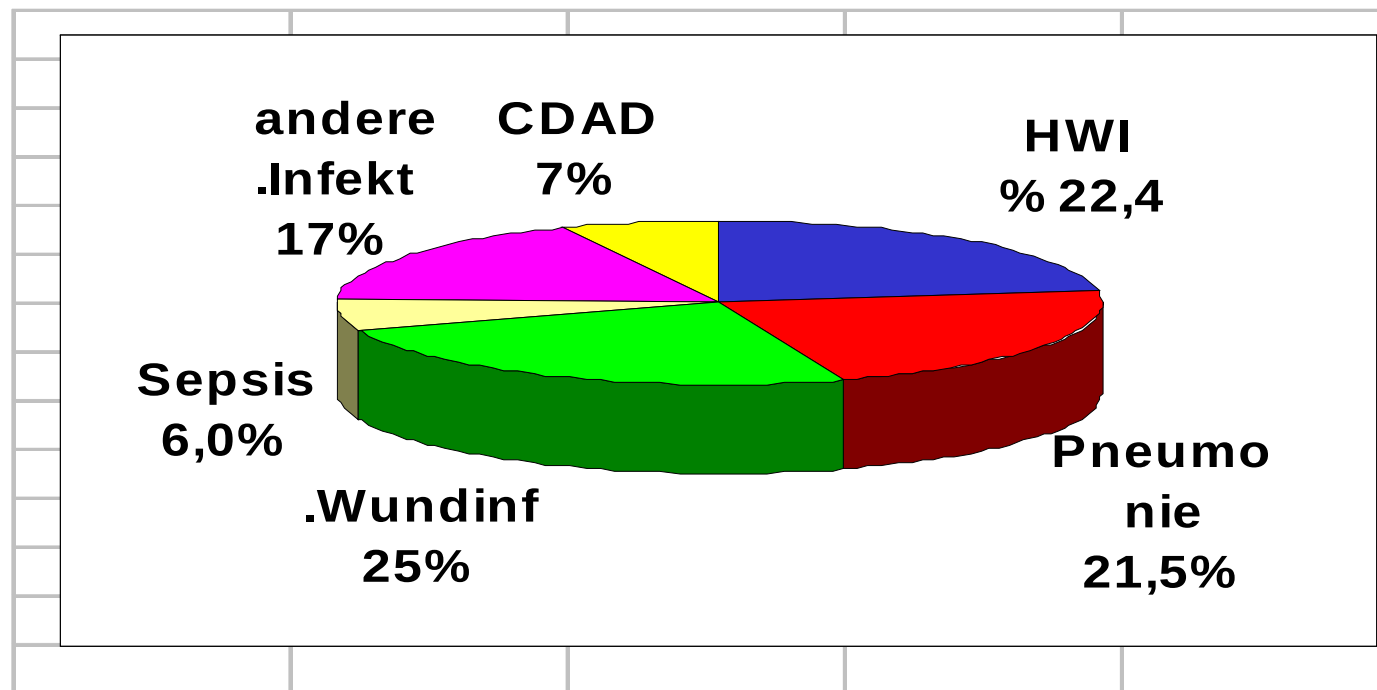
Aus: RKI Epid Bull 27/14

Vergleich der monatlichen Meldungen 2014 zu den Vorjahren



Aus: RKI Epid Bull 25/14

Nosokomialen Infektionen (NRZ Prävalenz-Studie, 2012)





Altersverteilung der dem RKI übermittelten Fälle 2013

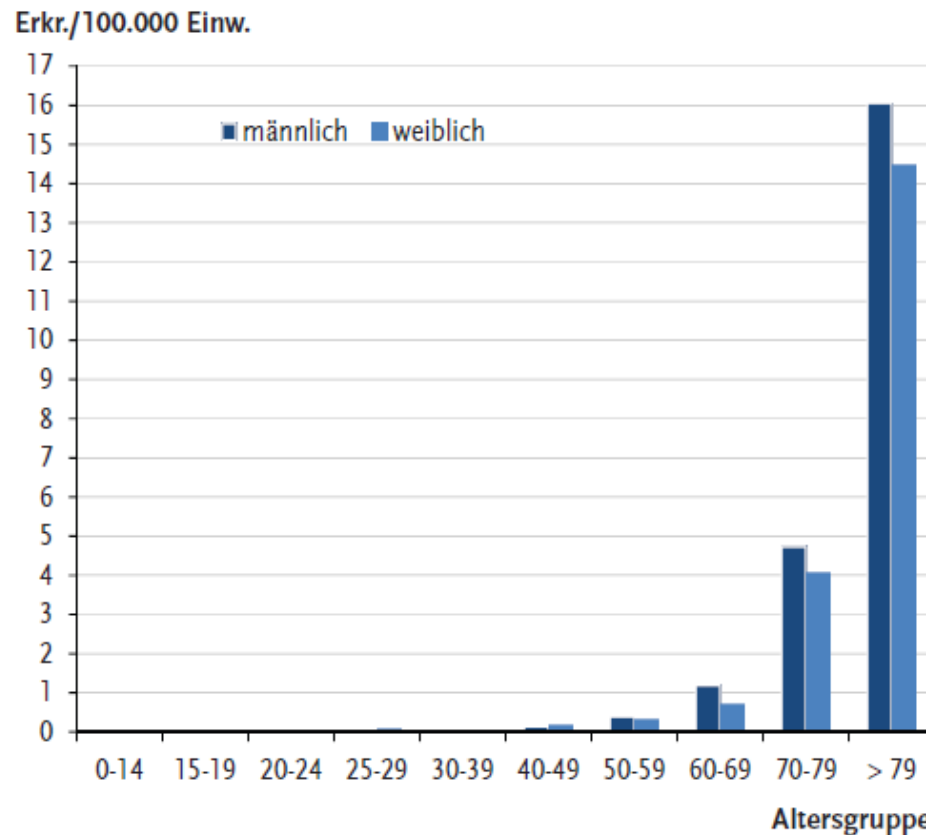


Abb. 5: Übermittelte *Clostridium-difficile*-Infektionen mit schwerem Verlauf pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Deutschland (ohne Sachsen), 2013 (n = 1.119)

Aus: RKI Epid Bull 27/14





Zunahme der Fallzahl sowie der Fallschwere in Deutschland

	2000	2011
Schwere gastrointestinale Infektionen	128.000	282.000
Stat. Aufnahme wg. C. diff.-Infektion	1.300	28.200

Zeitschrift für Gastroenterologie (2014; 52: 549–557).

C. difficile – Kolonisation



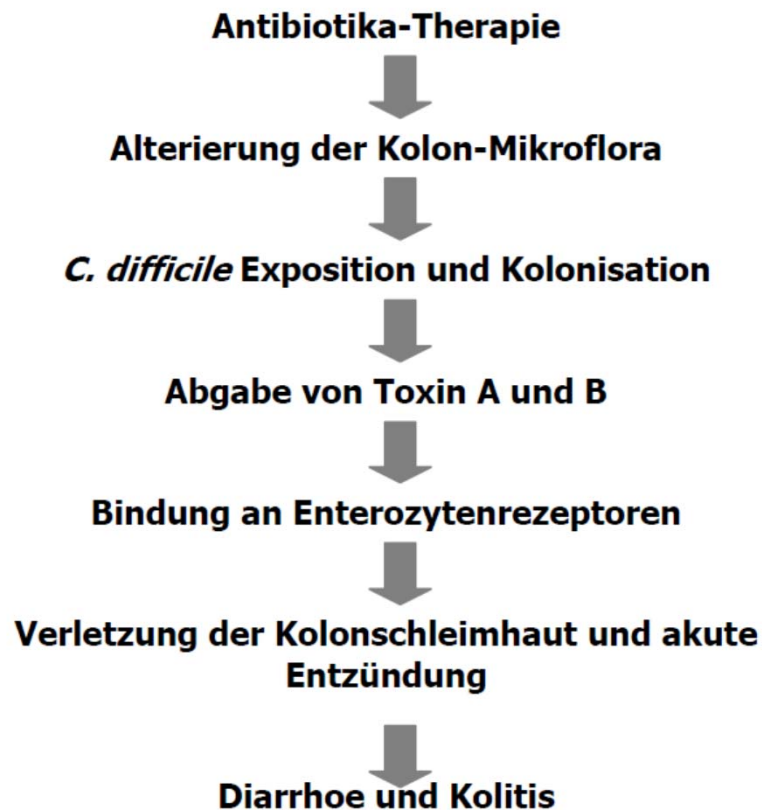
gesunde, asymptomatische Träger

- Erwachsene außerhalb der Klinik: bis 3%
- Länger als 1 Woche in der Klinik: ca. 20% (16-35 %)
- Gesunde Neugeborene: > 50%

→ Asymptomatische Träger sind 2-5 x häufiger als symptomatische Patienten

→ Asymptomatische Träger haben ein signifikant **geringeres** Risiko für CDI

Pathogenese der CDI



Auslösende Antibiotika

häufig

- ❖ Fluorchinolone
- ❖ Cephalosporine
- ❖ Clindamycin
- ❖ Penicillin

gelegentlich

- ❖ Makrolide
- ❖ Trimetoprim
- ❖ Sulfonamide

selten

- ❖ Aminoglykoside
- ❖ Tetrazyklin
- ❖ Chloramphenicol

Abb. 3: Pathogenese der CDAD.

aus: Ackermann, 'Der Mikrobiologe' 2004

aus: Markus P.M., 'coloproctology' 2012

Pseudomembranöse Kolitis PMK



aus: S. A. Geller, persönliche Sammlung

C. difficile – Träger

- Im Verlaufe der Hospitalisation steigt die C. difficile-Trägerrate auf ca. 20% an
- In 80-100% ging eine AB-Therapie voraus
- asymptomat. Träger → Reservoir
→ häufig Endemie
- Risikofaktoren → Ausbruch



Nosokomiale CDI- Risikofaktoren

- Antibiotika > 10 Tage (innerhalb von 8 Wochen)
- Alter > 65 Jahre
- Lange Krankenhausverweildauer
- Unterbringung mit einem symptomatischen C. difficile-Patienten im gleichen Zimmer
- Intensivstation (Protonenpumpeninhibitor PPI)

andere:

- Malignom, Chemotherapie, Immunsuppression, Sondenernährung, abdominale Operationen

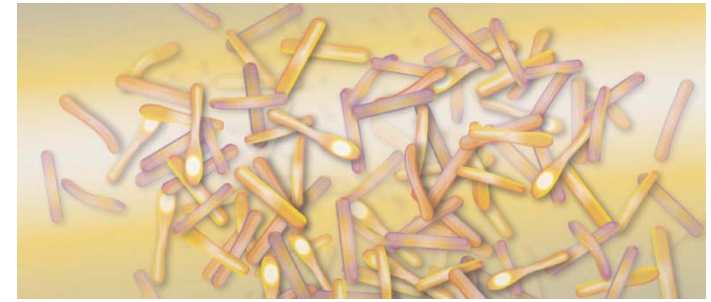


C. difficile – Übertragung



- Fäkal-orale Übertragung
- **Hände des Personals!** (Farr 2004)
- **Flächen, Gegenstände** (9 - 51% ! der Flächen!)
- Kontamination von Steckbecken, Toiletten, Thermometer, Bettgestell, Fußboden, Endoskope
- Je stärker das Krankheitsbild ausgeprägt, desto größer die Umgebungskontamination
- Reservoir (Sympt. + asymptom. Patienten)

Problem: Sporen!!!!



- Sind alkoholresistent
- Weichen durch alkoholische Desinfektionsmittel auf und entfalten hierdurch besondere Virulenz! Vegetative Form aber auf Desinfektionsmittel empfindlich!
- Auf unbelebten Flächen bis zu 5 Monate haltbar!
- Bei symptomatischen Pat. 50 % der Umgebung kontaminiert! (asymptomatisch 29 %)*
- Endoskop-Aufbereitung ?!?

*Worsley M (1998) J Antimicrob Chemotherap 41, Suppl. C, 59-66

Händehygiene



- **Zuerst alkoholische Händedesinfektion (Einwirkzeit!!)**
- **Dann gründliches Händewaschen mit Seife (mechanische Reinigung)**
- **Einmalhandschuhe bevorzugt einsetzen**

Wann?

Nach direktem Pat. Kontakt

Nach Ausziehen der Handschuhe

Nach Verlassen des Zimmers



Hygienische Maßnahmen beim Patienten

- Isolation mit eigener Nasszelle
 - Aufklärung und Anleitung der Patienten und Besucher zur Händehygiene
 - Patientenbezogenes Untersuchungsmaterial,
z. B. Stethoskop, Thermometer, RR-Manschette, Pflegemittel
 - Wenn möglich immer Einmalprodukte verwenden
 - Kittelpflege
- 
- 

Worsley M (1998) J Antimicrob Chemotherap 41, Suppl. C, 59-66

Erfolg durch Konsequenz

Im Oktober 2004 plötzlich 3,5-fach höhere Inzidenz von CDAD.

Kontrollmaßnahmen:

- Isolierung von $\oplus$ Patienten
- Handschuhe, Extrakittel
- Flächendesinfektion
- Hände waschen (!)



Abfall der Inzidenz ($p < 0,0001$),
Kontrolle des Ausbruchs

Antibiotika-Strategie wurde nicht geändert

Salgado et al., Am. J. Infect. Control 2009, 37: 458-64.

TABELLE 2**Überblick zu den hygienischen Maßnahmen bei toxinbildenden *C. difficile* in Anlehnung an die Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts zu Hygienemaßnahmen bei Patienten mit Durchfällen aufgrund von toxinbildenden *C. difficile*****Isolierungs- und Präventionsmaßnahmen**

Räumliche Unterbringung	Einzelunterbringung in einem Zimmer mit eigener Nasszelle ist unbedingt anzustreben bei Patienten mit schwerer Symptomatik oder Inkontinenz
	Kohortenisolierung bei gleichem Erregertyp ist möglich
Barrieremaßnahmen	Schulung des Personals durchführen
	Schutzkittel und Einweghandschuhe vor engem Patientenkontakt und Kontakt zu erregerehaltigem Material anlegen
	Sorgfältige Händehygiene (insbesondere Händewaschen) nach direktem Patientenkontakt durchführen
Desinfektion und Reinigung von Flächen	Tägliche Scheuerwischdesinfektion der patientennahen (Hautkontakt-)Flächen durchführen
	Bei Bedarf sind die Flächen auszudehnen
Aufbereitung von Medizinprodukten	Medizinprodukte wie z. B. Stethoskop, Thermometer patientenbezogen verwenden
	Gebrauchte Medizinprodukte im geschlossenen Behälter transportieren
	Zur Aufbereitung möglichst thermische Desinfektionsverfahren anwenden
	Geschirr in geschlossenen Behältnissen zur Spülmaschine transportieren
	Wäsche mit desinfizierendem Waschverfahren reinigen
	Für Betten und Matratzen wischdesinfizierbare Überzüge verwenden
Schlussdesinfektion	Desinfektion aller Flächen
Abfallentsorgung	Entsprechend gewöhnlichem Krankenhausabfall

Ärzteblatt 2007



C. difficile Ribotyp 027 (hypervirulent)

- Seit März 2003 CDI-Anstieg (5-20x) in USA/Kanada
- Schwere Verläufe, höhere Mortalität (3-5x), mehr Komplikationen
- erhöhte Toxinproduktion
(16 x A, 32 x B, binäres Toxin)

Pia Pannewick, Ludwig Sedlacek, Ralf-Peter Vonberg*

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule
Hannover, Hannover

Nosokomiale Ausbrüche durch *Clostridium difficile* und Noroviren – Ergebnisse eines systematischen Reviews

Nosocomial outbreaks caused by *Clostridium difficile* and
Norovirus – results of a systematic review

HygMed 2014, 39-46

Altersverteilung der im Ausbruch Erkrankten

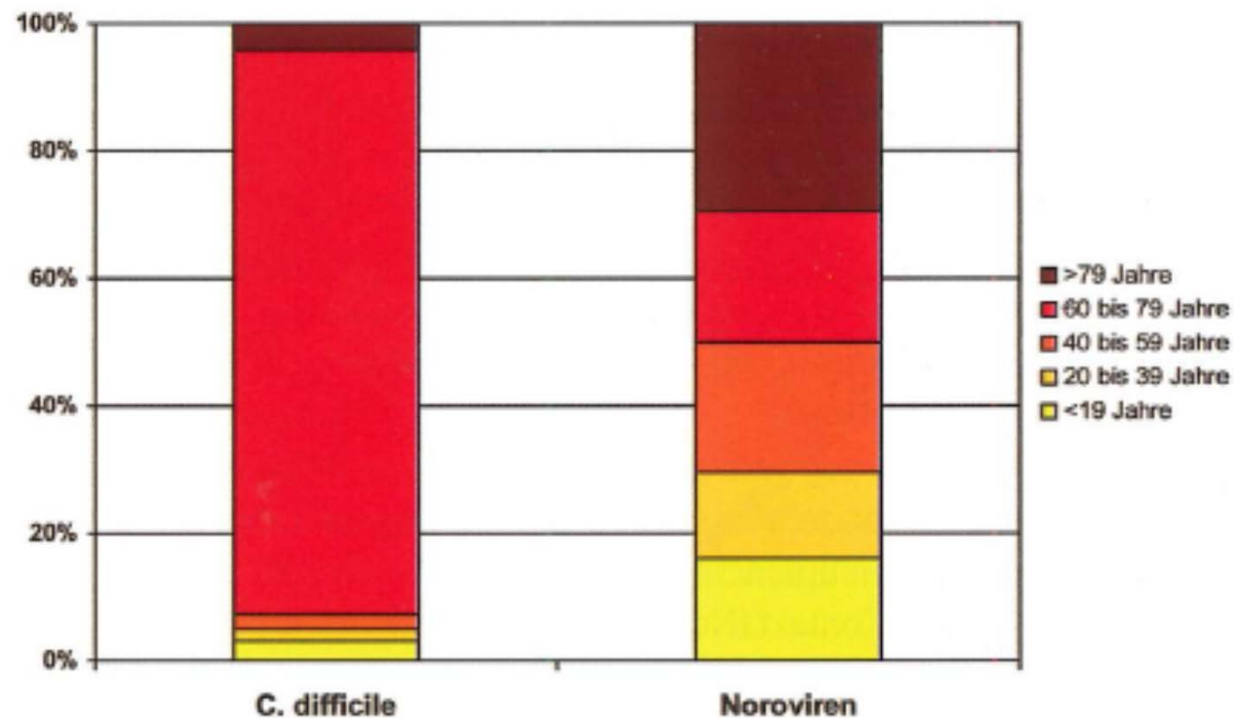


Abbildung 1: Altersverteilung der betroffenen Patienten in Ausbrüchen durch *C. difficile* und Noroviren.

aus: Pannewick et al., HygMed 2014

Vergleich der ergriffenen Maßnahmen in der Ausbruchssituation

Tabelle 1: Signifikante Unterschiede im Vergleich von Ausbrüchen durch *C. difficile* und Noroviren.

	<i>C. difficile</i> (n=49)	Norovirus (n=50)	p-Wert
Letalität	393/6.688 (5,9 %)	18/4.197 (0,4 %)	<0,001
Isolation (Einzelzimmer oder Kohorte)	31 (63,3 %)	49 (98,0 %)	<0,001
Anpassung der Händehygienemaßnahmen	25 (51,0 %)	46 (92,0 %)	<0,001
Änderungen im Personalschlüssel	3 (6,1 %)	26 (52,0 %)	<0,001
Vollständige Schließung der Station	7 (14,3 %)	18 (36,0 %)	<0,05
Screening von Personal	3 (6,1 %)	12 (24,0 %)	<0,05

Aus: Pannewick et al., HygMed 2014

Meldepflicht bei schwer verlaufenden *C. difficile* Infektionen CDI

Durch den behandelnden Arzt:

Nach §6 Abs.1 Nr. 5a IfSG

- Aufnahme schwerer Verlauf
- Intensivpflichtige CDI
- OP-pflichtige CDI
- Tod nach/infolge CDI
- Nachweis von Ribotyp O27

plus

- namentliche Meldepflicht gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 2 b IfSG (gehäuftes Auftreten von akuter infektiöser Gastroenteritis)
- nichtnamentliche Meldepflicht gemäß § 6 Abs. 3 IfSG (gehäuftes Auftreten von nosokomialen Erkrankungen).

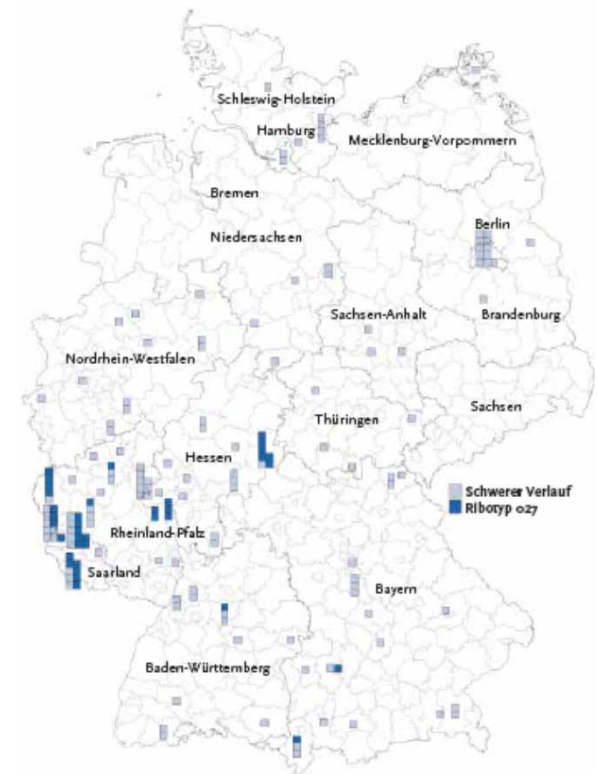


Abb. 1: Dem RKI übermittelte Fälle schwerverlaufender CDAD, 01.01.2007–31.03.2008, Deutschland



Diagnostik bei V. a. C. difficile-Infektion

- Diarrhoe:
 - 3 oder mehr ungeformte Stühle/24 h
(oder eine wesentliche Veränderung von Stuhlfrequenz und Konsistenz)
- nur aus ungeformtem Stuhl
- bis zu drei Proben
- gekühlt lagern!!!, nicht einfrieren
- Testung nach max. 24h

Alcala et al. (2012): bis zu 75% der Diagnose C. diff nicht erkannt bzw. fehldiagnostiziert

G(L)DH	75%	Clostridium difficile
positiv	negativ	Chron. Kolonisation/ falsch negatives Toxin
	positiv	floride Infektion durch C. diff
negativ		Besiedelung unwahrscheinlich

Kultur/PCR zur Typisierung oder Resistenztestung bei schweren/rezidivierenden Verläufen

Tabelle 1: Mikrobiologische Methoden zum Nachweis von *C. difficile*

Häufig verwendete Methoden	Zeitbedarf Eigenschaften	Bemerkung
Anaerobe Kultur auf Selektivmedien, z.B. Cycloserine, Cefoxitin, Fructose (CCFA, CLO)	3-7 Tage Hohe Sensitivität Hohe Spezifität	Goldstandard. Bestätigungstest für die Infektion mit klinisch relevanten Stämmen durch Nachweis der Toxinproduktion (Toxigene Kultur). Weitere genotypische und phänotypische Charakterisierung möglich (z.B. schwere bzw. rezidivierende Fälle, nosokomiale Ausbrüche)
Toxin A/B Antigen Tests (EIA)*	1-3 Stunden Hohe Spezifität Geringe Sensitivität	Wenig sensibler Nachweis der toxischen Infektion. Aufgrund geringer Sensitivität kann der Toxin EIA <u>nicht</u> mehr als isolierter Suchtest empfohlen werden.
Glutamat Dehydrogenase (GLDH) Antigen Test (EIA)	1-3 Stunden Hohe Sensitivität für <i>C. difficile</i> Toxinnachweis fehlt	Suchtest für die <i>C. difficile</i> Infektion. Unterscheidung von toxischen und nicht-toxischen Stämmen durch Zusatztests notwendig (z.B. Toxin EIA, PCR, Kultur).
Toxin PCR	2-24 Stunden Hohe Sensitivität Hohe Spezifität	Sensibler Direktnachweis der toxischen Infektion. Durch den Nachweis charakteristischer Gene (Multiplex PCR) ist bereits häufig eine limitierte Subtypisierung möglich (z.B. Hinweis für Ribotyp 027).

Quelle: Referenzlabor Prof. Herrmann, Universität Homburg

...und das ist Cliff-- Diff-Cliff!



Using a dog's superior olfactory sensitivity to identify *Clostridium difficile* in stools and patients: proof of principle study



OPEN ACCESS

Marije K Bomers *consultant*¹, Michiel A van Agtmael *consultant*¹, Hotsche Luik *canine trainer and psychologist*², Merk C van Veen *resident*³, Christina M J E Vandenbroucke-Grauls *professor*⁴, Yvo M Smulders *professor*¹



Cliff has been trained to sniff out the bacteria *clostridium difficile*



Aber die Entwicklungen gehen weiter

„Geruchskomponenten lassen Patient mit *C. difficile*-Erkrankung erkennen“
Die „elektrische“ Nase identifiziert sogar unterschiedliche Typen von *C. difficile*

MEETING NEWS COVERAGE



Stool volatile organic compounds identified patients with *C. difficile*-associated diarrhea

September 19, 2014

WASHINGTON, D.C. — Stool volatile organic compound analysis differentiated between patients with and without *Clostridium difficile*-associated diarrhea, according to data presented at ICAAC 2014.

Electronic nose also identifies unique strain of *C. diff*

Optionen für die antibiotische Therapie von Clostridium difficile-Infektionen

Antibiotische Standardtherapie bei CDI

Metronidazol 3 x 500 mg/d p.o. (i.v. Therapie möglich)

Dauer (Tage)

10-14

Kommentar

Einsatz bei leichter bis mittelschwerer Infektion. schlechtere Wirkung der i.v.-Therapie

Vancomycin 4 x 125-250 mg/d p.o.

10-14

Einsatz bei schwerer Infektion und primär bei Schwangeren und Metronidazol-Unverträglichkeit;

Teicoplanin 2 x 100-400 mg/d p.o.

10

Therapieoption

Fidaxomicin 2 x 200 mg/d p.o.

10

Therapieoption mit geringerer Beeinflussung des intestinalen Mikrobioms, Einsatz bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko

Antibiotische Therapie der rekurrenden CDI

Dauer (Tage)

Kommentar

Bei erstem Rezidiv

Vancomycin 4 x 250-500 mg/d p.o.

10-14

Therapieoption

Fidaxomicin 2 x 200 mg/d p.o.

10

Therapieoption

Ab dem zweiten Rezidiv

Fidaxomicin 2 x 200 mg/d p.o.

10-14

Therapieoption

Vancomycin „pulse&taper“
4 x 500 mg/d p.o.

81

Aufwendiges Therapieschema, auf Compliance achten

4 x 250 mg p.o. jeden 2. Tag

4 x 250 mg p.o. jeden 3. Tag

4 x 250 mg p.o. jeden 4. Tag

4 x 250 mg p.o. jeden 5. Tag

danach 4 x 250 p.o. an den Tagen 47, 54, 62,
71 und 81

Vancomycin 4 x 250-500 mg/d p.o., anschließend
Rifaximin 3 x 400 mg/d p.o.

10 (Vancomycin) +
14 (Rifaximin)

Im Jahr 2013 waren 19 Prozent von 165 an der AGES getesteten Isolaten gegenüber Rifaximin in-vitro resistent.

Tab. 1

aus: Allerberger et al., 3/2014



Rezidivrisiko für CDI



Begünstigende Faktoren:

- Alter
- Fluorchinolon-Therapie
- Cephalosporin-Therapie
- Protonenpumpen-Inhibitoren PPI
- (Metronidazol in USA)

Herbert et al. 2013



Neue alte Therapieansätze !

Surgery 1958 Nov;44(5):854-9.

Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis.

EISEMAN B, SILEN W, BASCOM GS, KAUVAR AJ.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 31, 2013

VOL. 368 NO. 5

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*

Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D.,
Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D.,
Joep F.W.M. Bartelsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D., Peter Speelman, M.D., Ph.D.,
Marcel G.W. Dijkgraaf, Ph.D., and Josbert J. Keller, M.D., Ph.D.



Fäkale Bakterientherapie

Der Stuhl eines Gesunden (ohne ansteckende Krankheiten oder Würmer) wird mit Kochsalzlösung verquirlt. Die Lösung enthält Milliarden nützlicher Darmbakterien.

Zugang durch die Nase

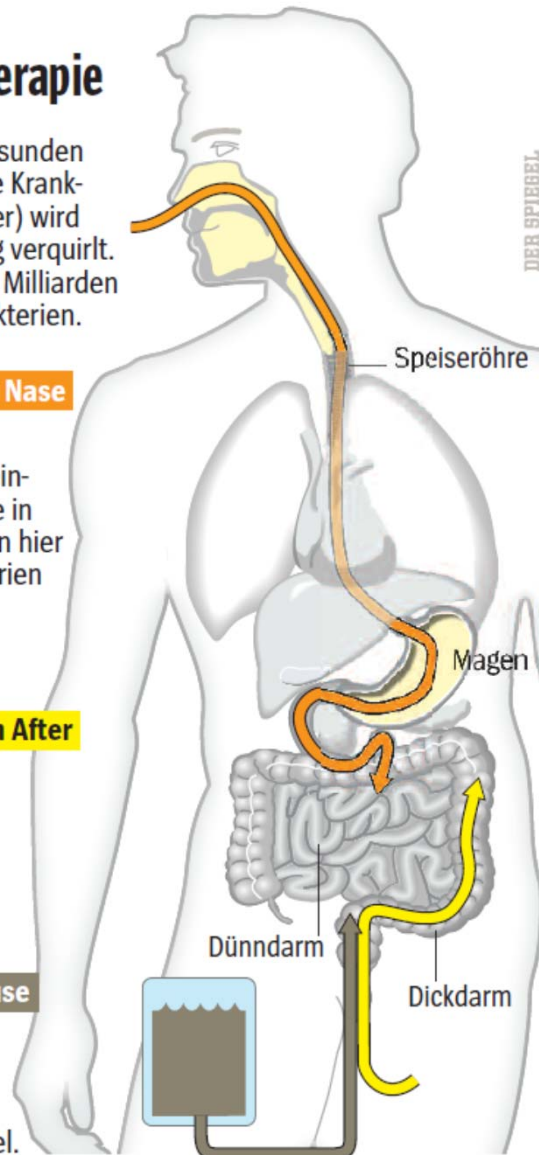
Der Arzt spült die Lösung über eine eingeschobene Sonde in den Dünndarm. Von hier wandern die Bakterien in den Dickdarm.

Zugang durch den After

Der Arzt flößt die Lösung durch ein Darmrohr in den Dickdarm.

Einlauf für zu Hause

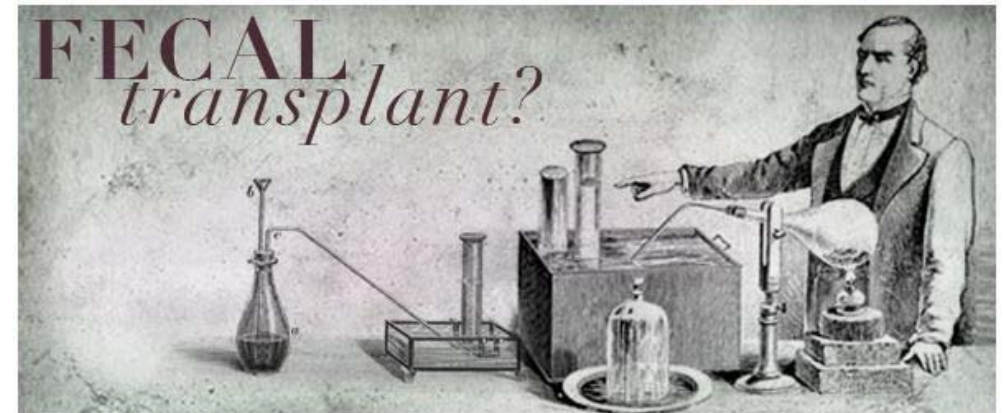
Der Patient verabreicht sich die Lösung selbst mit einem Einlaufbeutel.



DER SPIEGEL 10/2011

FMT

Fäkale Mikrobiota Transplantation



Dr. Mark Davis, ND, Chairperson Fecal
Microbiota Transplant Committee
Mai 2014



BIOSCIENTIA
ZHI – ZENTRUM FÜR HYGIENE

Weiterentwicklung: Stuhltransplantation mittels Aufbereitungen in Kapseln

Fecal Transplant Pill Knocks Out Recurrent C. diff Infection, Study Shows

Other Research Shows Treatment Leads to High Patient Satisfaction



Impfung gegen C. difficile in der Phase III-Prüfung

Ärzte Zeitung online, 26.03.2014 14:37

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

Impfstoff in Phase III

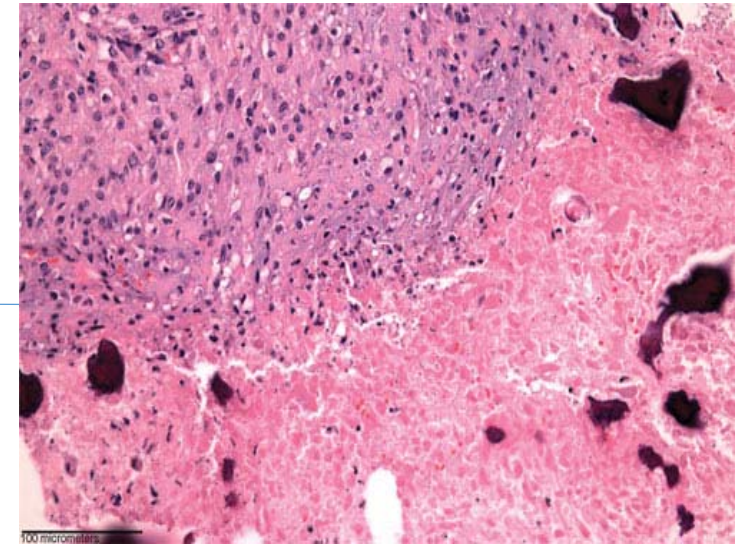
Das Uniklinikum Hamburg-Eppendorf sucht Probanden für eine Studie. Sie sollten älter als 50 Jahre sein und in den letzten 12 Monaten mindestens zweimal stationär im Krankenhaus in Behandlung gewesen sein sowie Antibiotika erhalten haben.

HAMBURG. Das Studienzentrum "Bernhard Nocht Centre for Clinical Trials" (BNCCT) des Uniklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) überprüft einen Impfstoff gegen das Bakterium Clostridium difficile, das ja nach einer Antibiotikatherapie schwerste Durchfallerkrankungen auslösen kann.

Internationale Multicenterstudie unter Einschluss von 15.000 Patienten, Ergebnisse 2016 zu erwarten

Clostridium novyi

15.08.14 | Tumorthherapie



Bakterien können Krebs von innen zerstören

Bakterien sollen Tumore entern, sich dort teilen und Tumore schrumpfen lassen. Nach einem Versuch an Ratten und Hunden hat das Verfahren auch schon bei einer menschlichen Patientin angeschlagen. *Von Anja Garms*

US-Forscher testen, wie sich bestimmte Bakterien in der Bekämpfung von Krebs (Link: <http://www.welt.de/themen/krebs/>) einsetzen lassen. Die Wissenschaftler versuchten sich an Ratten, Hunden und bei einer menschlichen Krebspatientin. Die Ergebnisse seien ermutigend, auch wenn noch weitere Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit des Verfahrens nötig seien, berichten die Wissenschaftler im Fachmagazin "Science Translational Medicine".

Clostridium ramosum

aerzteblatt.de

MEDIZIN

Darmbakterium fördert die Entstehung von Übergewicht

Donnerstag, 2. Oktober 2014

Foto: Fotolia/Mirko Raatz



Clostridium ramosum Gram Färbung /DIfE

Clostridium ramosum Promotes High-Fat Diet-Induced Obesity in Gnotobiotic Mouse Models

Anni Woting,^a Nora Pfeiffer,^a Gunnar Loh,^a Susanne Klaus,^b Michael Blaut^a

Department of Gastrointestinal Microbiology^a and Group of Physiology of Energy Metabolism,^b German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke, Nuthetal, Germany

Weitere Infos:

<http://www.mre-rhein-main.de/informationflyer.php>



Das MRE-Netz Rhein-Main e.V. ist ein Zusammenschluss von Gesundheitsämtern, Krankenhäusern und anderen Akteuren im Gesundheitswesen im Rhein-Main-Gebiet.

Informationen
für Patienten
und Angehörige



Wann soll behandelt werden?

Eine Behandlung von *C. diff.* im Darm ohne Krankheitssymptome ist weder sinnvoll noch möglich. Bei Verdacht auf eine Darminfektion durch *Clostridium difficile* wird Ihr Arzt versuchen, zunächst alle Antibiotika abzusetzen. (Bitte setzen Sie Antibiotika nicht auf eigene Faust ab!) Bei schwererem Verlauf der Erkrankung wird Ihr Arzt Sie mit speziellen, gegen diesen Erreger wirksamen Antibiotika behandeln. Eine häufige Komplikation stellt das Wiederauftreten von Krankheitssymptomen nach jedem Absetzen der gegen *Clostridium difficile* gerichteten Antibiotikabehandlung dar.

Welche Ziele werden angestrebt und wie werden diese erreicht?

Die wichtigsten Ziele sind die Verhütung schwerer Infektionen mit *C. diff.* und die Verhinderung der Weiterverbreitung.

Da anfällige Menschen den Erreger häufig schon unbemerkt tragen, gilt es, eine starke Vermehrung von *Clostridium difficile* im Darm – insbesondere aufgrund der abtötenden Wirkung von Antibiotika auf andere Darmbakterien – zu verhindern. Der Einsatz von Antibiotika „nur dann wenn nötig“ ist also eine wichtige Maßnahme, um schwere Infektionen mit *Clostridium difficile* zu verhüten.

In Krankenhäusern sowie in Alten-/Pflegeheimen und in Behinderteneinrichtungen, aber auch zu Hause ist die korrekte Händehygiene die wichtigste und gleichzeitig einfachste Maßnahme zur Verhinderung der Weiterverbreitung der Erreger.

Weitere Informationen erhalten Sie

- telefonisch beim MRE-Netz Rhein-Main unter **069-212-4 88 84**
- per E-Mail unter mre-rhein-main@stadt-frankfurt.de
- im Internet unter www.mre-rhein-main.de



Überreicht durch:



Stand 08/2015

Clostridium difficile

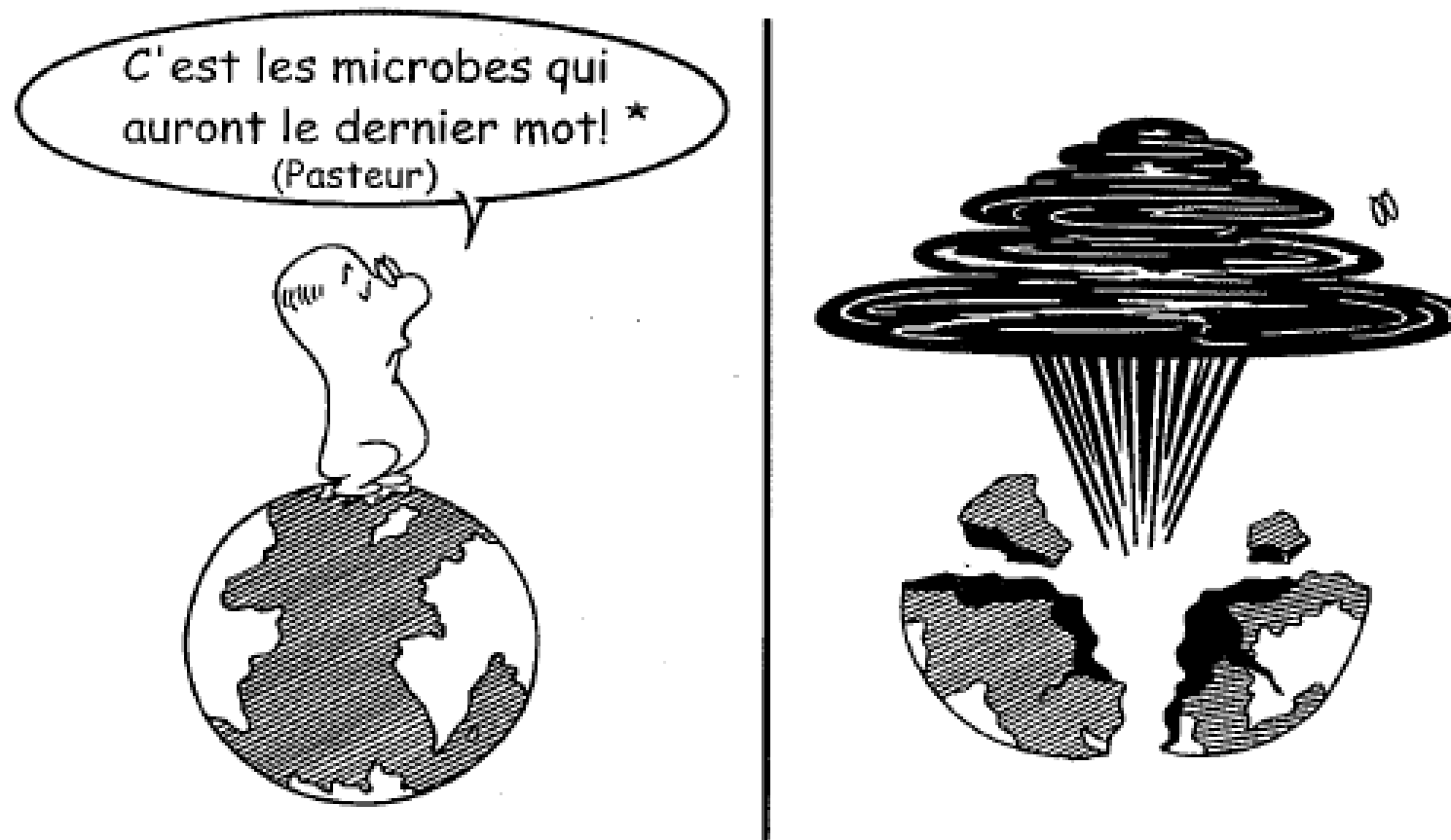


Was haben wir gelernt, was kommt auf uns zu?

- Hygiene vor Ort (Hände, Flächen) !!!!!
- Suffiziente Diagnostik
- Erreger mit höherer Pathogenität und Resistenz
- **P R Ä V E N T I O N**
- Vorsicht mit Antibiotika-Therapien,

wenn: selektiv!

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



* "Die Mikroben werden das letzte Wort haben."



BIOSCIENTIA
ZHI – ZENTRUM FÜR HYGIENE