

Nationale Referenzzentrale für Diphtherie – Labor

Jahresbericht 2022

Wien, 2023

Impressum

Medieninhaber:in und Herausgeber:in:

Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK),
Stubenring 1, 1010 Wien

Verlags- und Herstellungsort: Wien

Druck: BMSGPK

Wien, 2023. Stand: 25. August 2023

Copyright und Haftung:

Ein auszugsweiser Abdruck ist nur mit Quellenangabe gestattet, alle sonstigen Rechte sind ohne schriftliche Zustimmung des Medieninhabers unzulässig. Dies gilt insbesondere für jede Art der Vervielfältigung, der Übersetzung, der Speicherung auf Datenträgern zu kommerziellen Zwecken, 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) ist als Quellenangabe anzugeben: Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) (Hg.); Titel der jeweiligen Publikation, Erscheinungsjahr.

Es wird darauf verwiesen, dass alle Angaben in dieser Publikation trotz sorgfältiger Bearbeitung ohne Gewähr erfolgen und eine Haftung des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) 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 vorgehen

Bestellinfos: Diese und weitere Publikationen sind kostenlos über das Broschürenservice des Sozialministeriums unter www.sozialministerium.at/broschuerenservice sowie unter der Telefonnummer 01 711 00-86 25 25 zu beziehen.

Inhalt

Jahresbericht 2022	5
Zusammenfassung.....	5
Summary.....	5
Einleitung.....	6
Ergebnisse.....	7
Einsendungen gesamt	7
Fälle gesamt	10
Resistenztestung	11
Pan-europäische Analyse mikrobiologischer und molekularbiologischer Aspekte	13
Diskussion.....	14
Situation in Österreich	14
Situation im restlichen EU-/EWR-Raum.....	15
Vermehrtes Auftreten von Fällen mit <i>C. diphtheriae</i> mit Zusammenhang zu Einrichtungen für Migrantinnen und Migranten in Europa 2022.....	16
Risikobewertung, Kontroll- und Präventionsmaßnahmen	18
Therapeutische Herausforderungen und Aspekte.....	19
Diagnostische Herausforderungen und Aspekte	19
Erregerspektrum der Diphtherie.....	20
Danksagung	22
Abbildungsverzeichnis	24
Literaturverzeichnis	25

Ansprechpersonen:

Dr. Sonja Pleininger, MSc

Dr. Stefanie Schindler

Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungsgesundheit (AGES)

Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene Wien

Währingerstraße 25a

A-1090 Wien

Telefon: 050555 37111

E-Mail: humanmed@ages.at

Jahresbericht 2022

Zusammenfassung

Im Jahr 2022 wurden an der Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie – Labor 680 Proben untersucht. In 75 dieser Proben wurde ein Toxin-produzierendes *C. diphtheriae*, in einer Probe ein Toxin-produzierendes *C. ulcerans* nachgewiesen. Diese Proben entstammten von 72 Patientinnen und Patienten. Gemäß der gültigen Falldefinition wurden davon 11 Patient:innen als asymptomatische Keimträger:innen und 61 als bestätigte Fälle klassifiziert und ins EMS gemeldet. Hinzu kommt ein wahrscheinlicher Fall.

Summary

In 2022, 680 samples were analyzed at the National Reference Center for Diphtheria – Laboratory. A toxin-producing *C. diphtheriae* was detected in 75 of these samples and a toxin-producing *C. ulcerans* in one sample. These samples came from 72 patients. According to the case definition, 11 patients were classified reported to the EMS as asymptomatic carriers and 61 as confirmed cases and. In addition, there was a probable case.

Einleitung

Corynebakterien sind grampositive, fakultativ anaerobe, nicht sporenbildende, irregulär geformte (keulenförmige) Stäbchenbakterien (griech. "coryne"). Die meisten Vertreter dieser Gruppe sind opportunistische Keime (d. h. nur unter speziellen Bedingungen "krankmachend"). Die größte klinische Bedeutung hat *Corynebacterium (C.) diphtheriae*, der klassische Erreger der Diphtherie, wobei nur Toxin-produzierende Stämme eine Diphtherie verursachen können. Neben *C. diphtheriae* können auch *C. ulcerans* und *C. pseudotuberculosis* Ursache einer Diphtherie sein. Aufgrund morphologischer und biochemischer Eigenschaften wird *C. diphtheriae* zudem in vier Biovare eingeteilt: gravis, intermedius, mitis und belfanti.

Die Übertragung erfolgt hauptsächlich über die Luft (aerogen) in Form von Tröpfchen oder durch direkten Kontakt mit respiratorischen Sekreten oder Wundexsudaten. Auch Erbrochenes oder kontaminierte Lebensmittel (Rohmilch) bzw. Gegenstände können eine Rolle bei der Übertragung spielen.

Das klinische Bild der Diphtherie wird in erster Linie durch die Wirkung des Diphtherietoxins verursacht. Je nach Lokalisation wird die Diphtherie in unterschiedliche Formen eingeteilt: Hautdiphtherie (Hautläsion), Respiratorische Diphtherie (milde respiratorische Diphtherie mit Erkrankung der oberen Atemwege ohne Vorliegen einer adhärennten Membran/Pseudomembran; klassisch respiratorische Diphtherie mit Erkrankung der oberen Atemwege mit Vorliegen einer adhärennten Membran/Pseudomembran) und sonstige Diphtherie (Läsion der Augenbindehaut oder der Schleimhäute).

Die Diphtherie, insbesondere die klassisch respiratorische Form der Diphtherie, ist eine oft schwer verlaufende Infektionskrankheit, die ohne adäquate Therapie letal enden kann. In den entwickelten Ländern ist die Inzidenz der Erkrankung sehr niedrig. Die Diphtherie ist in vielen Regionen der Welt, einigen Länder Afrikas, Asiens, des Südpazifiks und Osteuropas, endemisch.

Die diagnostische Methode der Wahl ist die Anzucht des Erregers aus klinischem Untersuchungsmaterial. Zur Untersuchung eignen sich bei Verdacht auf respiratorische Diphtherie Abstriche aus dem Oro-/Nasopharynx bzw. bei Verdacht auf Hautdiphtherie von (Schleim)Hautläsionen, wobei Abstriche von mehreren Bereichen die Sensitivität erhöhen. Alternativ können auch Gewebestücke eingesandt werden. Beim Vorliegen einer

Pseudomembran sollten Proben vorzugsweise darunter entnommen werden (Cave: Blutungsgefahr). Nach Identifikation von potenziell Toxin-produzierenden Corynebakterien ist der Nachweis der Toxinproduktion für die Diagnosesicherung erforderlich. Beide Untersuchungsschritte werden an der Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie – Labor durchgeführt.

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Diphtherie soll neben der Probennahme zur Diagnosesicherung so früh wie möglich eine Therapie eingeleitet werden. Diese besteht sowohl aus einer antibiotischen Therapie als auch – im Falle einer respiratorischen Diphtherie sowie in Einzelfällen bei Hautdiphtherie mit Vorliegen großer Hautläsionen – einer Therapie mit Diphtherieantitoxin (DAT). Seit 2016 ist die 4. Med. Abteilung mit Infektions- und Tropenmedizin der Klinik Favoriten (Kundratstraße 3, 1100 Wien) als Nationale Auskunftsstelle bezüglich der Verfügbarkeit von Diphtherieantitoxin in Österreich und bevorratet dieses für Notfälle.

Die Prävention der Erkrankung beginnt entsprechend dem österreichischem Impfplan im Kindesalter und besteht aus einer aktiven Immunisierung mit einem Toxoid-Impfstoff (inaktiviertes Diphtherietoxin). Nach der Grundimmunisierung soll alle zehn Jahre eine Auffrischungsimpfung erfolgen, ab dem vollendeten 60. Lebensjahr alle fünf Jahre (Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) (Hg.); Impfplan Österreich 2023, Version 1.1 vom 23. Dezember 2022). Die Impfung erzeugt keine sterile Immunität.

Ergebnisse

Einsendungen gesamt

Im Jahr 2022 erfolgten 680 Einsendungen zur Diphtherie-Diagnostik an die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie – Labor (Einsendung 2022 nach Auftragsdatum). Die 680 Einsendungen stammten von 422 Patientinnen und Patienten.

Bei 76 Einsendungen handelte es sich um Reinkulturen/Isolate von potenziell Toxin-produzierenden Corynebakterien, bei 604 Einsendungen handelte es sich um Primärmaterial (beide in Folge zusammengefasst als „Proben“ bezeichnet). Bei den meisten Proben handelte es sich um Nasen-/Rachenabstrichen (551 Proben) bzw. Isolate aus diesem, gefolgt von Wundabstrichen (98 Proben) und respiratorischem Sekret (6

Proben). Von 25 Proben ist der Materialursprung unbekannt. Die Anzahl der Einsendungen nahm im Jahresverlauf zu: Während im ersten Quartal nur drei Proben eingesandt wurden, steigerte sich die Anzahl im zweiten Quartal auf 13 Einsendungen, im dritten Quartal auf 110 Einsendungen und erreichte mit 554 Einsendungen ihren Höhepunkt im vierten Quartal.

In insgesamt 574 Proben konnten keine potenziell Toxin-produzierenden Corynebakterien nachgewiesen werden. In 106 Proben wurden potenziell Toxin-produzierenden Corynebakterien nachgewiesen: In drei Proben wurde *C. ulcerans*, in 103 Proben *C. diphtheriae* identifiziert (davon 38 *C. diphtheriae* biovar *gravis*, 59 *C. diphtheriae* biovar *mitis*, von acht Proben wurde der Biovar nicht näher bestimmt).

Von diesen 106 Proben wurde bei 91 ein Toxingen-Nachweis mittels PCR durchgeführt, der bei 76 Proben ein positives (75 *C. diphtheriae*, 1 *C. ulcerans*) und bei 15 Proben ein negatives (13 *C. diphtheriae*, 2 *C. ulcerans*) Ergebnis brachte. Bei den übrigen 15 dieser 106 Proben handelte es sich um Doppeleinsendungen (definiert als Einsendungen von Proben desselben Materialursprungs innerhalb eines Monats), bei welchen auf eine weitere Toxingen-Testung verzichtet werden konnte. Bei allen 76 Proben mit positivem Toxingen-Nachweis zeigte sich im Elek-Immunpräzipitationstest ein positiver Nachweis der Toxinproduktion. Bei 75 Proben handelte es sich um ein Toxin-produzierendes *C. diphtheriae*, bei einer Probe um ein Toxin-produzierendes *C. ulcerans*.

Bei einer Probe konnte die Spezies *C. diphtheriae* und das Toxingen mittels molekularbiologischer Methoden (PCR) aus dem Primärmaterial nachgewiesen bzw. identifiziert werden. Mittels kultureller Methoden konnten Toxin-produzierenden Corynebakterien jedoch nicht angezüchtet werden, weshalb keine Bestätigung der Toxinproduktion mittels Elek-Immunpräzipitationstest erfolgen konnte.

Eine grafische Darstellung aller Proben, welche in den Jahren 2010-2022 an die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie-Labor eingesendet wurden sowie die Aufschlüsselung der jeweiligen Anzahl an positiv auf Toxin-produzierende Corynebakterien getesteten Proben, ist in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 1: Gesamtanzahl der Proben, die in den Jahren 2010-2022 jeweils an die Nationalen Referenzzentralen für Diphtherie – Labor gesandt wurden

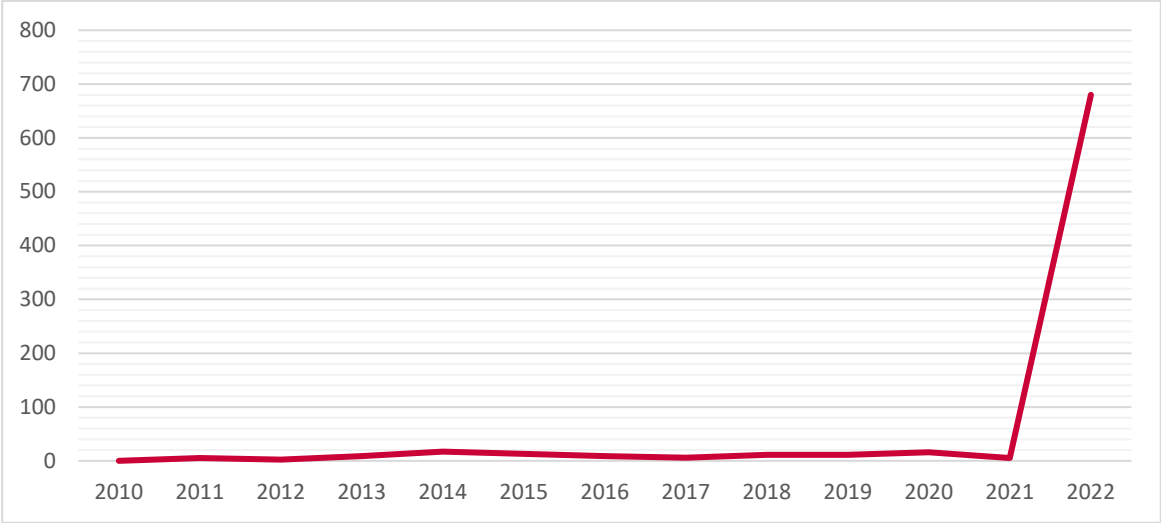
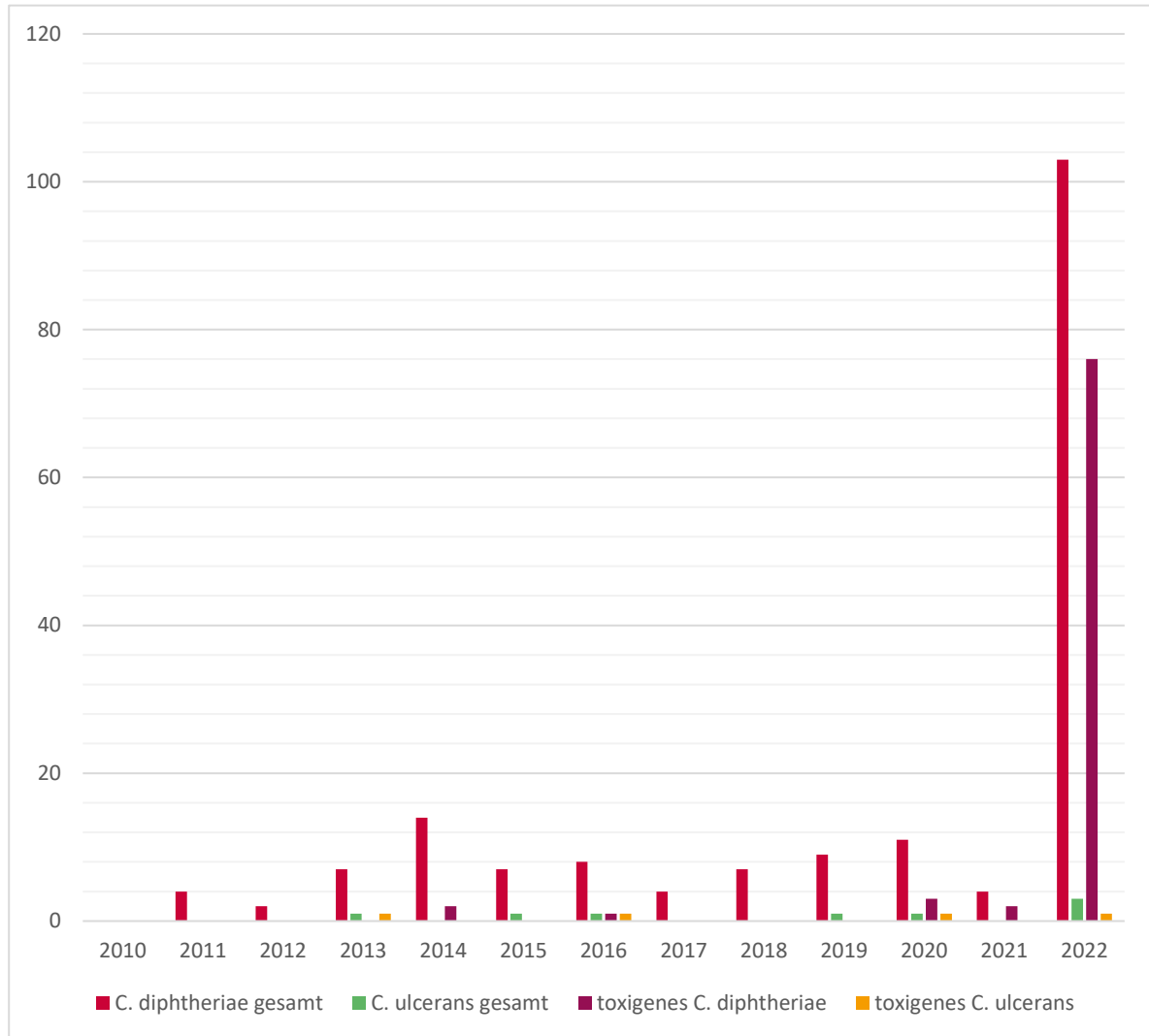


Abbildung 2: Anzahl der Proben, die in den Jahren 2010-2022 an die Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie – Labor eingesandt wurden, in denen *C. diphtheriae* und *C. ulcerans* nachgewiesen wurde. Jeweils aufgeschlüsselt nach Gesamtanzahl und Nachweis von toxischen (Toxin-produzierenden) Isoalte.



Fälle gesamt

Die 76 Proben, bei welchen Toxin-produzierende Corynebakterien nachgewiesen werden konnten, entstammen von 72 Patientinnen und Patienten. Gemäß der gültigen Falldefinition wurden davon 11 Patient:innen als asymptomatische Keimträger:innen und 61 als bestätigte Fälle klassifiziert und ins EMS gemeldet. Hinzu kommt ein wahrscheinlicher Fall, welcher die klinischen und epidemiologischen Kriterien der Diphtherie erfüllte, jedoch nicht laborbestätigt werden konnte (molekularbiologischer

Nachweis des Toxingens, Elek-Test aufgrund fehlenden kulturellen Wachstums nicht durchführbar; siehe oben unter „**Einsendungen gesamt**“).

Bei 71 Patient:innen (11 asymptomatische Keimträger:innen, 60 bestätigte Fälle) konnte ein Toxin-produzierendes *C. diphtheriae*, bei einer:inem Patientin:Patienten (bestätigter Fall) ein Toxin-produzierendes *C. ulcerans* identifiziert werden.

Von den 62 Fällen zeigten mit 42 die meisten Patient:innen das Bild einer Hautdiphtherie (41 Fälle durch *C. diphtheriae*, ein Fall durch *C. ulcerans*), weitere zehn die Form der milden respiratorischen Diphtherie, acht eine klassisch respiratorische Diphtherie und zwei Patient:innen hatten eine kombinierte Symptomatik aus Hautläsion und Erkrankung der oberen Atemwege (alle durch *C. diphtheriae*).

Von allen Fällen war mit (58) die Mehrheit der Patient:innen männlich, vier waren weiblich. Die Patient:innen waren im Alter von 14 bis 91 Jahre (Median: 22 Jahre, Mittelwert 24 Jahre). Es war ein Todesfall zu verzeichnen (Traugott MT).

Resistenztestung

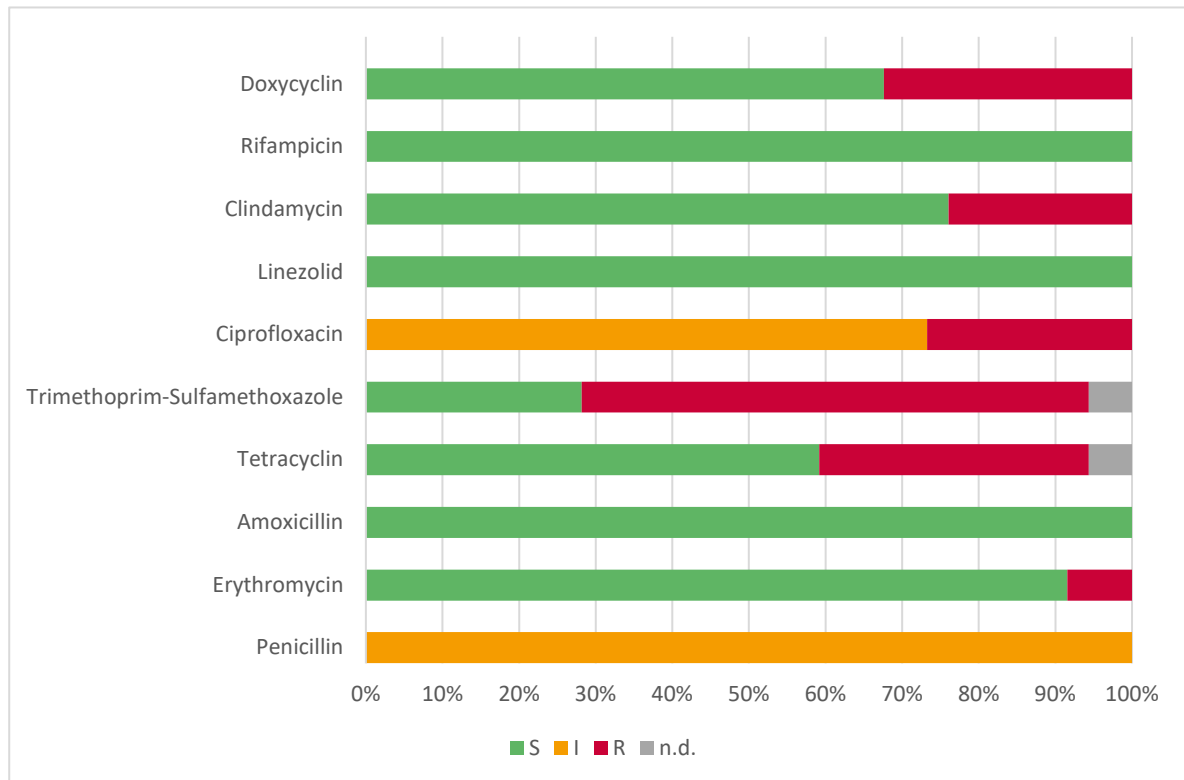
Von allen kulturell identifizierten potenziell Toxin-produzierende Corynebakterien-Stämmen erfolgte an der Nationale Referenzzentrale für Diphtherie – Labor eine Resistenztestung. Es wurde von allen Stämmen die Empfindlichkeit gegenüber Penicillin, Linezolid, Clindamycin, Rifampicin und Doxycyclin und von einzelnen Stämmen zusätzlich gegenüber Amoxicillin, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Ciprofloxacin, Vancomycin, Tetracyclin, Doxycyclin, Erythromycin, Azithromycin und Clarithromycin mittels E-Test (Biomerieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich) ermittelt. Bis zur Vorveröffentlichung der klinischen Breakpoints des European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Version 13.0 (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters) im Herbst 2022 existierten keine gültigen Spezies-spezifischen Breakpoints des EUCAST für *C. diphtheriae* und *C. ulcerans*. Aufgrund dessen erfolgte bis dahin die Interpretation der in vitro-Sensibilität bzw. Resistenz gemäß den Empfehlungen des WHO Laboratory Manual 2021 (WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections. World Health Organization). Für Vancomycin, Clarithromycin und Azithromycin existieren weiterhin keine klinischen Breakpoints, weshalb von diesen Substanzen nur die minimale Hemmkonzentration (MHK) ermittelt wurde.

Zur besseren Übersicht der aktuellen Resistenzlage erfolgte retrospektiv eine Auswertung der Empfindlichkeit mit Interpretation gemäß den aktuell gültigen klinischen Breakpoints des EUCAST Version 13.0. Aufgrund der großen Bedeutung erfolgte die Analyse für alle Toxin-produzierenden *C. diphtheriae*-Isolate. Es konnte bei keinem der insgesamt 71 *C. diphtheriae*-Isolate eine phänotypische Resistenz gegenüber Penicillin festgestellt werden, alle Isolate zeigten eine Sensibilität bei erhöhter Exposition gemäß EUCAST. Auch in der phänotypischen Resistenztestung gegenüber Amoxicillin zeigten sich Isolate sensibel in Standarddosierung. Bei insgesamt sechs (8,5 %) Isolaten konnte eine phänotypische Resistenz gegenüber Erythromycin festgestellt werden. Hohe Resistenzraten konnten auch gegenüber Clindamycin (23,9 %), Doxycyclin (32,4 %), Tetracyclin (35,2 %), Ciprofloxacin (26,8 %) und Trimethoprim-Sulfamethoxazole (66,2 %) festgestellt werden. Die Ergebnisse der Resistenztestung sind in Abbildung 3 und Tabelle 1 zu finden. In diese Analyse wurde jeweils nur das Erstisolat (definiert als erste Ersteinsendung innerhalb eines Monats, unabhängig vom Materialursprung) je Patient:in miteinbezogen.

Tabelle 1: Auflistung der Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 71 Toxin-produzierenden *C. diphtheriae*-Isolaten aus dem Jahr 2022; Interpretation gemäß klinischen Breakpoints des EUCAST Version 13.0. R = Resistent; I = sensibel bei erhöhter Exposition; S = sensibel in Standarddosierung, n.d. = Empfindlichkeitstestung nicht durchgeführt, (n = 71)

	S	I	R	n.d.
Penicillin	0 (0 %)	71 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Erythromycin	65 (91,5 %)	0 (0 %)	6 (8,5 %)	0 (0 %)
Amoxicillin	71 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Tetracyclin	42 (59,2 %)	0 (0 %)	25 (35,2 %)	4 (5,6 %)
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	20 (18,2 %)	0 (0 %)	47 (66,2 %)	4 (5,6 %)
Ciprofloxacin	0 (0 %)	52 (73,2 %)	19 (26,8 %)	0 (0 %)
Linezolid	71 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Clindamycin	54 (76,1 %)	0 (0 %)	17 (23,9 %)	0 (0 %)
Rifampicin	71 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Doxycyclin	48 (67,6 %)	0 (0 %)	23 (32,4 %)	0 (0 %)

Abbildung 3: Grafische Darstellung der Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 71 Toxin-produzierenden *C. diphtheriae*-Isolaten aus dem Jahr 2022; Interpretation gemäß klinischen Breakpoints des EUCAST Version 13.0. R = Resistent; I = sensibel bei erhöhter Exposition; S = sensibel in Standarddosierung, n.d. = Empfindlichkeitstestung nicht durchgeführt, (n = 71).



Pan-europäische Analyse mikrobiologischer und molekularbiologischer Aspekte

Steigende Diphtherie-Fallzahlen waren 2022 nicht nur in Österreich, sondern in vielen weiteren Ländern des EU-/EWR-Raums und dem Vereinigten Königreich zu vermelden (vgl. Diskussion).

Ein rascher Austausch aller erhobenen mikrobiologischen und molekularbiologischen Daten, koordiniert durch das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC), konnte zeigen, dass die steigenden Fallzahlen auf einen mehrere Länder betreffenden Ausbruch von *C. diphtheriae* zurückzuführen sind. Betroffen waren besonders Personen, die in Zusammenhang mit Einrichtungen für Migrantinnen und Migranten standen (Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control).

Increase of reported diphtheria cases due to *Corynebacterium diphtheriae* among migrants in Europe – 6 October 2022. ECDC: 2022).

Zur näheren Untersuchung und Eindämmung des Ausbruches wurde daraufhin ein europaweites Konsortium gegründet, welchem auch die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie – Labor angehört. Es fand eine Analyse aller Diphtherie-Fälle im Zeitraum vom 1. Januar bis 30. November 2022, welche in Zusammenhang mit Einrichtungen für Migrantinnen und Migranten standen, statt. Dabei wurden retrospektiv insgesamt 363 Isolate von Toxin-Gen-tragenden *C. diphtheriae*-Stämmen von 362 Patient:innen mit folgender geografischer Verteilung in die Analyse eingeschlossen: Deutschland (118), Österreich (66), Vereinigtes Königreich (59), der Schweiz (52), Frankreich (30), Belgien (21), Norwegen (8), den Niederlanden (5), Italien (3) und Spanien (1). Davon lebten etwa 95 % in einer Einrichtung für Migrant:innen, meldeten eine kürzliche Ankunft im Meldeland oder hatten enge Verbindungen zu Einrichtung für Migrant:innen. Bei den meisten Fällen handelte es sich um Hautdiphtherie, es traten jedoch auch Fälle von respiratorischer Diphtherie auf (Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Diphtheria cases in Europe – 18 Aug 2023. ECDC: 2023.).

Die Analyse der genetischen Verwandtschaft und der Antibiotika-Empfindlichkeitstestungen zeigte ein gleichzeitiges Auftreten von drei unterschiedlichen Sequenztypen (ST377 [n = 125], ST384 [n = 74] und ST574 [n = 131]) in mehreren Ländern mit stark verwandten Isolaten, welche in neun der zehn Meldeländern auftraten. Innerhalb des Sequenztyps ST377 trat zudem ein Subcluster mit 17 Isolaten auf, welches ein besorgniserregendes antimikrobielles Resistenzprofil gegenüber First-Line-Antibiotika (Makrolide) aufwies, die bei der Behandlung von Diphtherie eingesetzt werden (Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Diphtheria cases in Europe – 18 Aug 2023. ECDC: 2023.). Stämme dieses Subclusters konnten auch in Österreich identifiziert werden.

Diskussion

Situation in Österreich

Nach fast 20 Jahren ohne einen einzigen gemeldeten Diphtherie-Fall sind im Jahr 2014 in Österreich wieder zwei Fälle von Hautdiphtherie registriert worden (Huhulescu S, Hirk S, Zeinzinger V, Hasenberger P, Skvara H, Mullegger R, Allerberger F, Indra A. Letter to the

Editor: Cutaneous diphtheria in a migrant from an endemic country in east Africa, Austria May 2014 Euro Surveill. 2014 Jul 3;19(26). pii: 20845.). In den darauffolgenden Jahren sind vereinzelte Fälle von Hautdiphtherie in Österreich gemeldet worden, bei einem Großteil dieser Fälle ergab die Reiseanamnese einen kürzlichen stattgehabten Aufenthalt in Diphtherie-Endemiegebieten.

Auch in Bezug auf die Gesamtanzahl der Proben-Einsendungen an die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie – Labor konnte in den letzten zehn Jahren eine leichte Zunahme festgestellt werden. Seit 2018 ist zudem auch wieder eine kontinuierliche Zunahme von *C. diphtheriae*-Isolaten unter den eingesendeten Proben zu beobachten. Der Anteil von Toxin-bildenden Stämmen blieb bis zum Jahr 2022 allerdings auf einige wenige Fälle beschränkt (vgl. Abbildung 2).

Im Mai 2022 trat dann erstmalig wieder ein Fall einer respiratorischen Diphtherie auf, nachdem diese Form der Diphtherie zuletzt 1993 in Österreich registriert worden ist. Der Fall betraf einen 24-jährigen Mann aus Afghanistan der sich zunächst mit Halsschmerzen, später mit dem Bild einer Erkrankung der oberen Atemwege mit Vorliegen von Pseudomembranen präsentierte. Der fulminante Krankheitsverlauf der Diphtherie-Erkrankung endete für diesen Patienten letal. Es konnte bei diesem Patienten ein Toxin-bildendes *C. diphtheriae* im Nasen-/Rachenabstrich und respiratorischem Sekret nachgewiesen werden (Traugott MT).

Nach diesem ersten Fall einer respiratorischen Diphtherie wurden im Jahresverlauf 2022 weitere Diphtherie-Fälle in Österreich registriert, wobei die meisten Fälle im vierten Quartal auftraten. Mit 62 Fällen (61 bestätigte Fälle, ein wahrscheinlicher Fall) konnten in Österreich im Jahr 2022 somit so viele Diphtherie-Fälle wie seit mehreren Jahrzehnten nicht mehr registriert werden. Ein ähnliches Bild zeigte sich auch in vielen weiteren Ländern des EU-/EWR-Raumes und dem Vereinigten Königreich (siehe unten) (Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of reported diphtheria cases due to *Corynebacterium diphtheriae* among migrants in Europe – 6 October 2022. ECDC: 2022).

Situation im restlichen EU-/EWR-Raum

Nachdem eine retrospektive Analyse der zwischen 2000-2009 im europäischen Raum gemeldeten Daten eine kontinuierliche Abnahme der Inzidenz der Erkrankungsfälle durch Toxin-produzierende *C. diphtheriae*-Stämme und eine Zunahme der Fälle von Infektionen

mit Toxin-bildenden Stämme von *C. ulcerans* ergab (Wagner KS), hat die Anzahl der Fälle, die auf *C. diphtheriae* zurückzuführen sind im letzten Jahrzehnt wieder zugenommen (European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2021) (Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Diphtheria cases in Europe – 18 Aug 2023. ECDC: 2023.) (Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of reported diphtheria cases due to *Corynebacterium diphtheriae* among migrants in Europe – 6 October 2022. ECDC: 2022).

Im Zeitraum 2016–2020 wurden im EU-/EWR-Raum und im Vereinigten Königreich insgesamt 260 Diphtherie-Fälle gemeldet, darunter 128 Fälle von *C. diphtheriae* und 131 Fälle von *C. ulcerans*. Es wurden sechs Todesfälle verzeichnet (Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of reported diphtheria cases due to *Corynebacterium diphtheriae* among migrants in Europe – 6 October 2022. ECDC: 2022). Zwischen 2017 und 2021 wurden durchschnittlich jährlich 55 Fälle gemeldet (Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Diphtheria cases in Europe – 18 Aug 2023. ECDC: 2023.).

Auch außerhalb von Österreich wurde vor allem das Auftreten von Hautdiphtherie-Fällen berichtet (Levi LI) (Alberto C). Es wurden jedoch auch respiratorische Fälle berichtet: Im Jahr 2016 verlief in Belgien ein Fall von respiratorischer Diphtherie bei einem 3-jährigen nicht geimpften Kind tödlich (European Centre for Disease Prevention and Control. A fatal case of diphtheria in Belgium, 24 March 2016. Stockholm: ECDC, 2016). Im Jahr 2015 war ein tödlicher Fall von respiratorischer Diphtherie bei einem 6-jährigen nicht geimpften Kind in Spanien dokumentiert worden (European Centre for Disease Prevention and Control. A case of diphtheria in Spain, 15 June 2015. Stockholm: ECDC, 2015). In Venezuela und im Jemen wurde 2017 über epidemisches Auftreten von Diphtherie mit mehreren Hundert Fällen berichtet (European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria outbreaks in Yemen and Venezuela. <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/diphtheria-outbreaks-yemen-and-venezuela>).

Vermehrtes Auftreten von Fällen mit *C. diphtheriae* mit Zusammenhang zu Einrichtungen für Migrantinnen und Migranten in Europa 2022

Nach dem ersten Fall einer respiratorischen Diphtherie in Österreich im Mai 2022 wurden in weiterer Folge im Jahresverlauf auch aus mehreren anderen Ländern des EU-/EWR-Raum und dem Vereinigten Königreich vermehrt Fälle von Diphtherie mit *C. diphtheriae*

gemeldet. Insgesamt wurden im Jahr 2022 insgesamt 224 bestätigte Diphtheriefälle gemäß EU-Falldefinition über das Europäische Überwachungssystem aus EU-/EWR-Ländern gemeldet (Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Diphtheria cases in Europe – 18 Aug 2023. ECDC: 2023.).

Betroffen waren in allen Ländern vor allem Personen mit Zusammenhang zu Einrichtungen für Migrantinnen und Migranten. Von den meisten Fällen war erhebbar, dass diese kurz vor dem Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs in den EU-/EWR-Raum einreisten. Einzelne lebten schon länger in den Meldeländern und Informationen über die Reisegeschichte dieser Fälle sind begrenzt (Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Diphtheria cases in Europe – 18 Aug 2023. ECDC: 2023.) (Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of reported diphtheria cases due to *Corynebacterium diphtheriae* among migrants in Europe – 6 October 2022. ECDC: 2022). In einer Analyse der bis zum 26. September an das ECDC gemeldeten Fälle lagen Informationen von 64 der insgesamt 92 Fälle zur Staatsangehörigkeit oder zum Herkunftsland vor. Es handelte sich bei den meisten Fällen um Personen auf Afghanistan (n = 38), gefolgt von Syrien (n = 17), Marokko (n = 2), Tunesien (n = 2), Bangladesch (n = 1), Indien (n = 1), Libyen (n = 1) und der Türkei (n = 1) und einem EU-/EWR-Land (Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of reported diphtheria cases due to *Corynebacterium diphtheriae* among migrants in Europe – 6 October 2022. ECDC: 2022).

Zur näheren Untersuchung und Eindämmung des Ausbruches wurde daraufhin ein europaweites Konsortium gegründet, welchem auch die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie – Labor angehört. Es fand eine Analyse aller Diphtherie-Fälle im Zeitraum vom 1. Januar bis 30. November 2022, welche in Zusammenhang mit Einrichtungen für Migrantinnen und Migranten standen, statt.

Die retrospektive Analyse der genetischen Verwandtschaft und der Antibiotika-Empfindlichkeitstestungen von 363 Isolaten Toxingen-tragender *C. diphtheriae*-Stämmen zeigte ein gleichzeitiges Auftreten von drei unterschiedlichen Sequenztypen in mehreren Ländern mit stark verwandten Isolaten. Die enge genetische Verwandtschaft innerhalb der einzelnen Cluster unterstützt die Hypothese einer kürzlich stattgefundenen Infektion, höchstwahrscheinlich auf der Migrationsroute und/oder innerhalb von Migrationseinrichtungen (Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Diphtheria cases in Europe – 18 Aug 2023. ECDC: 2023.).

Von den 62 Diphtherie-Fällen in Österreich 2022 hatten 60 Fälle (59 bestätigte Fälle, 1 wahrscheinlicher Fall) einen epidemiologischen Zusammenhang zu Einrichtungen für Migrantinnen und Migranten, genauso wie die 11 asymptomatischen Keimträger:innen und sind somit diesem pan-europäischen Fällen zuzuordnen.

Bei den übrigen Fällen wurde in einem Fall die Erkrankung durch *C. ulcerans* verursacht. Der zweite Fall betraf eine Patientin aus Österreich bei welcher ein Toxin-produzierendes *C. diphtheriae* identifiziert wurde, welches auf Basis molekularbiologischer Untersuchungen nicht in enger Verwandtschaft mit den Isolaten mit Zusammenhang zu Einrichtungen für Migrantinnen und Migranten hatte, auch ein epidemiologischer Zusammenhang bestand nicht.

Risikobewertung, Kontroll- und Präventionsmaßnahmen

Zur Eindämmung einer weiteren Verbreitung der Erkrankung spielen neben der Erhebung des Impfstatus von Risikogruppen und Impfangebote für diese vor allem personenbezogene Kontroll- und Präventionsmaßnahmen eine wichtige Rolle (Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of reported diphtheria cases due to *Corynebacterium diphtheriae* among migrants in Europe – 6 October 2022. ECDC: 2022). Zu diesem Zweck wurde von Seiten des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz eine Standardverfahrensanleitung (SVA) für die Gesundheitsbehörden in Österreich erstellt (Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK); Diphtherie: Personenbezogene Kontroll- und Präventionsmaßnahmen, Eine Standardverfahrensanleitung (SVA) für die Gesundheitsbehörden in Österreich, 2022.).

Von Seiten des ECDC erfolgte eine Risikobewertung, welche das Risiko dieses vermehrten Auftretens von Krankheitsfällen für die breitere EU-/EWR-Bevölkerung als sehr gering einschätzte, wobei Sekundärinfektionen nicht ausgeschlossen werden können und besonders bei ungeimpften oder immunsupprimierten Personen eine schwere klinische Erkrankung auftreten kann. Daher wurde das Risiko für ungeimpften oder immunsupprimierten Personen, welche einen Zusammenhang zu Einrichtungen für Migrantinnen und Migranten oder ähnlichen Umgebungen haben, als moderat eingestuft. Ein niedriges Risiko wurde für vollständig geimpfte Personen in diesen Settings attestiert (Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of reported diphtheria cases due to *Corynebacterium diphtheriae* among migrants in Europe – 6 October 2022. ECDC: 2022).

In einer aktuellen Studie der Medizinischen Universität Wien wurde die Prävalenz der Seroprotektion gegen Diphtherie und Tetanus retrospektiv bei 10.247 Österreicher:innen erhoben. Es fand sich eine Gesamtprävalenz der Seroprotektion gegen Diphtherie von nur 63,96 % (95 %-KI: 62,82–65,09) und gegen Tetanus von 95,99 % (95 %-KI: 95,43–96,48). Auf die Notwendigkeit der Sensibilisierung für regelmäßige Auffrischungsimpfungen als Kombination gegen Diphtherie, Tetanus und Keuchhusten wurde hingewiesen (Wagner A).

Therapeutische Herausforderungen und Aspekte

Auf Basis aktueller Leitlinien wurden 2022 in Österreich einige Patient:innen mit Diphtherie-Antitoxin behandelt. Die Abwicklung erfolgte über die 4. Medizinische Abteilung mit Infektions- und Tropenmedizin der Klinik Favoriten in ihrer Funktion als Nationale Auskunftsstelle zum Diphtherie-Antitoxin.

In der Beurteilung der Resistenzdaten aller Toxin-produzierenden *C. diphtheriae*-Stämme aus dem Jahr 2022 galt besonderes Augenmerk auf die wichtigen First-Line-Antibiotika aus der Gruppe der Penicilline und Makrolide. Es konnten keine Resistenzen gegenüber Penicillin und Amoxicillin gefunden werden, jedoch waren 8,5 % der Isolate resistent gegenüber Erythromycin (für Azithromycin und Clarithromycin existieren keine klinischen Grenzwerte gemäß EUCAST). Diese Resistenzraten müssen weiter im Auge behalten werden, insbesondere in Hinblick auf die Auswahl der empirischen Therapie bei Verdacht auf Diphtherie. Bei der Antibiotikaauswahl der Postexpositionsprophylaxe von Kontaktpersonen soll jedenfalls das Antibiogramm des Indexfalles berücksichtigt werden.

Diagnostische Herausforderungen und Aspekte

In den meisten mikrobiologischen Laboratorien im EU-/EWR-Raum werden Nasen-/Rachenabstriche in der täglichen Routine im Regelfall nicht mehr mittels Selektiv- oder Indikator Nährmedien (z. B. Hoyle Agar) auf potenziell Toxin-produzierende Corynebakterien untersucht. Lediglich auf spezielle Anforderung hin wird gezielt nach diesen gesucht. Aus diesem Grund ist es unerlässlich, dass das durchführende mikrobiologische Labor bei klinischem Verdacht auf Diphtherie vorab informiert wird.

Während die klassische Form der respiratorischen Diphtherie mit dem Auftreten von spezifischen Symptomen (Erkrankung der oberen Atemwege mit (Pseudo-)Membranen, Lymphadenopathie usw.) einhergeht, ist eine Hautdiphtherie klinisch kaum von anderen Pyodermien bzw. superinfizierten/chronischen Wunden und Verletzungen zu

unterscheiden, weshalb hier der Verdacht auf Basis von epidemiologischen Informationen durch eine genaue Anamnese gestellt werden muss. Besonderes Augenmerk soll hier auf Personen (Migrant:innen und Reiserückkehrer:innen) aus Endemiegebieten gelegt werden. Die Hautdiphtherie tritt zudem häufig als Koinfektion mit *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* und gemeinsam mit Skabies auf.

Von Seiten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde im Jahr 2021 eine neue überarbeitete Version des WHO-Laborhandbuchs für die Diagnose von Diphtherie und anderen verwandten Infektionen herausgegeben (WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections. World Health Organization). In diesem werden Methoden zu Anzucht und Identifizierung, Toxin-Nachweis, Resistenztestung und molekularbiologischer Typisierung sowie serologische Testungen und Qualitätsmanagement behandelt und es dient als Leitlinie für mikrobiologische Laboratorien.

Während die MALDI-TOF-Massenspektrometrie zum Erregernachweis und der Toxingen-Nachweis mittels PCR an der Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie – Labor bereits seit den Jahren 2011/2012 routinemäßig zum Einsatz kommen, wurden Toxingen-positive Isolate zur Testung der Toxinproduktion mittels Elek-Immunpräzipitationstest bisher an das WHO Collaborating Centre for Diphtheria and Streptococcal Infections (UK Health Security Agency, London) weitergeleitet. Im Zuge des hohen Probenaufkommens im Jahr 2022 entschied man sich schließlich dazu, die Diagnostik der Toxinproduktion mittels Elek-Immunpräzipitationstest an der Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie – Labor zu implementieren und das Verfahren konnte im Herbst 2022 in die Routinediagnostik aufgenommen werden. Es besteht weiterhin eine enge Kooperation mit dem WHO Collaborating Centre for Diphtheria. An allen bisherigen externen Qualitätssicherungstests zur Diphtherie-Diagnostik, welche von UK NEQAS organisiert werden, hat die Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie – Labor erfolgreich teilgenommen.

Erregerspektrum der Diphtherie

Während *C. diphtheriae* ausschließlich von Mensch zu Mensch übertragen wird, ist bei *C. ulcerans* auch ein tierisches Reservoir möglich. Im Jahr 2011 ist das erste Mal eine molekularbiologische Bestätigung einer erfolgten Übertragung von einem Toxinproduzierenden *C. ulcerans* vom Haustier auf den Menschen gelungen (Epidemiologisches Bulletin 27/2011. Diphtherie: Erkrankung durch toxigene *Corynebacterium ulcerans* nach Katzenkontakt – Fallbericht Epidemiologisches Bulletin 27/2011). Im Jahr 2014 wurde in

Frankreich ein tödlicher Fall von Wunddiphtherie verursacht von *C. ulcerans* bei einer achtzigjährigen Patientin mit unklarem Impfstatus registriert. Auch in diesem Fall konnte die Übertragung von einem Tier auf den Menschen nachgewiesen werden (S. Vandentorren, N. Guiso, E. Badell, P. Boisrenoult, M. Micaelo, G. Troché, et al. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* in a fatal human case and her feline contacts, France, March 2014. *Euro Surveill*, 19 (2014), p. 20910).

Neben den Toxin-bildenden Corynebakterien, den Erregern der Diphtherie, werden seit den späten 1990er Jahren in mehreren Ländern auch nicht-Toxin-produzierende Stämme von *C. diphtheriae* zunehmend als Ursache für schwere invasive Erkrankungen, wie Endokarditis, Fremdkörperinfektion, Gelenkinfektion und Bakteriämie, beschrieben. Alkoholismus, Obdachlosigkeit, intravenöser Drogenkonsum oder Zahnkaries gelten hier als Risikofaktoren (Lenger AU, Szell M, Asboth F, Parth E, Janata O. Case Report and Review of the Literature: Invasive Infection caused by non toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* ssp. *gravis* – Spondylodiscitis. Poster, 8. Österreichischer Infektionskongress 2-5 April 2014) (Zakikhany K, Neal S, Efstratiou A. Emergence and molecular characterisation of non-toxigenic *tox* gene-bearing *Corynebacterium diphtheriae* biovar *mitis* in the United Kingdom, 2003–2012. *Euro Surveill*. 2014;19(22):pii=20819.).

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen unseren Einsenderinnen und Einsendern.

Weiters möchten wir uns besonders bei allen Kolleginnen und Kollegen der 4. Medizinische Abteilung mit Infektions- und Tropenmedizin der Klinik Favoriten sowie allen beteiligten Gesundheitsbehörden und des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 71 Toxinproduzierenden <i>C. diphtheriae</i> -Isolaten aus dem Jahr 2022; Interpretation gemäß klinischen Breakpoints des EUCAST Version 13.0. R = Resistent; I = sensibel bei erhöhter Exposition; S = sensibel in Standarddosierung, n.d. = Empfindlichkeitstestung nicht durchgeführt, (n = 71)	12
--	----

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Gesamtanzahl der Proben, die in den Jahren 2010-2022 jeweils an die Nationalen Referenzzentralen für Diphtherie – Labor gesandt wurden	9
Abbildung 2: Anzahl der Proben, die in den Jahren 2010-2022 an die Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie – Labor eingesandt wurden, in denen <i>C. diphtheriae</i> und <i>C. ulcerans</i> nachgewiesen wurde. Jeweils aufgeschlüsselt nach Gesamtanzahl und Nachweis von toxischen (Toxin-produzierenden) Isoaltele.	10
Abbildung 3: Grafische Darstellung der Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 71 Toxin-produzierenden <i>C. diphtheriae</i> -Isolaten aus dem Jahr 2022; Interpretation gemäß klinischen Breakpoints des EUCAST Version 13.0. R = Resistent; I = sensibel bei erhöhter Exposition; S = sensibel in Standarddosierung, n.d. = Empfindlichkeitstestung nicht durchgeführt, (n = 71).	13

Literaturverzeichnis

European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2021. (n.d.).

Alberto C, O. S. (n.d.). Cutaneous ulcers revealing diphtheria: A re-emerging disease imported from Indian Ocean countries? *Ann Dermatol Venereol.* 2021 Mar;148(1):34-39. doi: 10.1016/j.annder.2020.04.024. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32631628.

Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) (Hg.); Impfplan Österreich 2023, Version 1.1 vom 23. Dezember 2022 . (n.d.).

Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK); Diphtherie: Personenbezogene Kontroll- und Präventionsmaßnahmen, Eine Standardverfahrensanleitung (SVA) für die Gesundheitsbehörden in Österreich, 2022. (n.d.).

Epidemiologisches Bulletin 27/2011. Diphtherie: Erkrankung durch toxische *Corynebacterium ulcerans* nach Katzenkontakt – Fallbericht Epidemiologisches Bulletin 27/2011. (n.d.).

European Centre for Disease Prevention and Control. A case of diphtheria in Spain, 15 June 2015. Stockholm: ECDC, 2015. (n.d.).

European Centre for Disease Prevention and Control. A fatal case of diphtheria in Belgium, 24 March 2016. Stockholm: ECDC, 2016. (n.d.).

European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria outbreaks in Yemen and Venezuela. <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/diphtheria-outbreaks-yemen-and-venezuela>. (n.d.).

(n.d.). *Huhulescu S, Hirk S, Zeinzinger V, Hasenberger P, Skvara H, Mullegger R, Allerberger F, Indra A. Letter to the Editor: Cutaneous diphtheria in a migrant from an endemic country in east Africa, Austria May 2014 Euro Surveill. 2014 Jul 3;19(26). pii: 20845.*

Lenger AU, Szell M, Asboth F, Parth E, Janata O. Case Report and Review of the Literature: Invasive Infection caused by non toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* ssp. *gravis* – Spondylodiscitis. Poster, 8. Österreichischer Infektionskongress 2-5 April 2014. (n.d.).

Levi LI, B. F. (n.d.). Cutaneous diphtheria: three case-reports to discuss determinants of re-emergence in resource-rich settings. *Emerg Microbes Infect.* 2021 Dec;10(1):2300-2302. doi: 10.1080/22221751.2021.2008774. PMID: 34792439; PMCID: PMC8654395.

S. Vandentorren, N. Guiso, E. Badell, P. Boisrenoult, M. Micaelo, G. Troché, et al. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* in a fatal human case and her feline contacts, France, March 2014. *Euro Surveill*, 19 (2014), p. 20910. (n.d.).

(n.d.). *Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Diphtheria cases in Europe – 18 Aug 2023. ECDC: 2023.*

(n.d.). *Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of reported diphtheria cases due to *Corynebacterium diphtheriae* among migrants in Europe – 6 October 2022. ECDC: 2022.*

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, v. 1. (n.d.).

Traugott MT, P. S.-T.-K. (n.d.). A case of fulminant respiratory diphtheria in a 24-year-old Afghan refugee in Austria in May 2022: a case report.

Wagner A, J. J. (n.d.). Lack of seroprotection against diphtheria in the Austrian population, in light of reported diphtheria cases in Europe, 2022. *Euro Surveill*. 2023 Apr;28(17):2300206. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.17.2300206. PMID: 37103786; PMCID: PMC10283473.

Wagner KS, W. J.-2. (n.d.).

WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections. World Health Organization, 2. (n.d.).

Zakikhany K, Neal S, Efstratiou A. Emergence and molecular characterisation of non-toxigenic tox gene-bearing *Corynebacterium diphtheriae* biovar mitis in the United Kingdom, 2003–2012. *Euro Surveill.* 2014;19(22):pii=20819. (n.d.).

Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz

Stubenring 1, 1010 Wien

+43 1 711 00-0

post@sozialministerium.at

sozialministerium.at