



Nationale Referenzzentrale für Diphtherie – Labor



Jahresbericht 2024

Dr. Stefanie Schindler

01.06.2025

Inhalt

Einleitung.....	5
Ergebnisse.....	6
Einsendungen gesamt	6
Fälle gesamt.....	9
Resistenztestung.....	9
<i>C. diphtheriae</i>	9
<i>C. ulcerans</i>	13
Diskussion	13
Situation in Österreich	13
Situation in Europa.....	14
Kontroll- und Präventionsmaßnahmen	16
Therapeutische Herausforderungen und Aspekte	16
Diagnostische Herausforderungen und Aspekte	17
Erregerspektrum der Diphtherie.....	18
Ansprechpersonen.....	20
Danksagung	21
Tabellenverzeichnis	22
Abbildungsverzeichnis	23
Literaturverzeichnis.....	24

Zusammenfassung

Im Jahr 2024 wurden an der Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie – Labor 112 Proben untersucht. In 33 Proben wurde *Corynebacterium (C.) diphtheriae* und in sieben Proben *Corynebacterium (C.) ulcerans* identifiziert. Vier dieser Isolate (alle *C. ulcerans*) zeigten einen positiven Toxingennachweis mittels PCR, drei davon wurden mittels Elek-Test positiv getestet. Es konnten 2024 keine toxigenen *C. diphtheriae*-Stämme identifiziert werden. Bei einem *C. ulcerans*-Isolat wurde eine Resistenz gegen Erythromycin festgestellt. Bei diesem handelte sich um einen toxigenen Stamm. Es wurde keine kombinierte Resistenz gegenüber Penicillinen und Makroliden festgestellt. Im Vergleich zum Jahr 2022 ist in Österreich sowohl die Zahl der eingesendeten Proben als auch die Anzahl der nachgewiesenen Toxin-produzierenden Corynebakterien weiterhin auf einem niedrigen Niveau, wie auch schon im vergangenen Jahr.

Summary

In 2024, 112 samples were examined at the National Reference Center for Diphtheria – Laboratory. *Corynebacterium (C.) diphtheriae* was identified in 33 samples and *Corynebacterium (C.) ulcerans* in seven samples. Four of these isolates (all *C. ulcerans*) tested positive for tox-gene through PCR and three tested positive for toxin production through Elek test. No toxigenic *C. diphtheriae* strains were identified in 2024. Resistance to erythromycin was found in one *C. ulcerans* isolate, which was a toxigenic strain. No combined resistance to penicillins and macrolides was detected. Compared to 2022, both the number of submitted samples and the number of detected toxin-producing corynebacteria in Austria remain at a low level, as in the previous year.

Einleitung

Corynebakterien sind grampositive, fakultativ anaerobe, nicht sporenbildende, irregulär geformte (keulenförmige) Stäbchenbakterien („Coryne“ von griechisch κορύνη korýnē, deutsch „Keule“). 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 andere Spezies, wie *C. ulcerans* und *C. pseudotuberculosis*, Ursache einer Diphtherie sein.

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 adhärenen Membran/Pseudomembran; klassisch respiratorische Diphtherie mit Erkrankung der oberen Atemwege mit Vorliegen einer adhärenen 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 Ländern des Globalen Nordens 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 Abstriche vorzugsweise darunter entnommen werden (Cave: Blutungsgefahr). Nach Identifikation von potenziell Toxin-produzierenden Corynebakterien

ist der Nachweis des Toxin-Gens bzw. 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).

Die Prävention der Diphtherie erfolgt gemäß dem österreichischen Impfplan bereits im Kindesalter durch eine aktive Immunisierung mit einem Toxoid-Impfstoff (inaktiviertes Diphtherietoxin). Nach Abschluss der Grundimmunisierung sind zwei Auffrischungsimpfungen vorgesehen. Anschließend erfolgen regelmäßige Auffrischungsimpfungen im Erwachsenenalter. Die Impfung führt zu keiner sterilen Immunität (1).

Ergebnisse

Einsendungen gesamt

Im Jahr 2024 erfolgten 112 Einsendungen zur Diphtherie-Diagnostik an die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie – Labor (Einsendung 2024 nach Auftragsdatum), von denen vier Einsendungen von Tieren und 108 von Menschen stammten.

Die vier Einsendungen von Tieren waren Nasen-/Rachenabstriche, in welchen keine potenziell Toxin-produzierenden Corynebakterien gefunden werden konnten.

Die 108 humanmedizinischen Einsendungen stammten von 73 Patientinnen und Patienten. Bei 39 dieser Einsendungen handelte es sich um Reinkulturen/Isolate von potenziell Toxin-produzierenden Corynebakterien, bei 73 Einsendungen handelte es sich um Primärmaterial (beide in Folge zusammengefasst als „Proben“ bezeichnet). Bei den meisten Proben handelte es sich um Nasen-/Rachenabstriche bzw. Isolate aus diesen (64 Proben), gefolgt von Wundabstrichen/Gewebe bzw. Isolaten aus diesen (30 Proben), respiratorischen

Sekreten bzw. Isolate aus diesen (drei Proben) sowie ein Isolat aus Blutkultur. Von zehn Proben ist der Materialursprung unbekannt.

In insgesamt 40 Proben wurden potenziell Toxin-produzierenden Corynebakterien nachgewiesen: In sieben Proben wurde *C. ulcerans*, in 33 Proben *C. diphtheriae* identifiziert (davon sieben *C. diphtheriae* biovar *gravis*, 24 *C. diphtheriae* biovar *mitis* und zwei *C. diphtheriae* biovar *belfanti*). In den übrigen 72 Proben konnte keine potenziell Toxin-produzierenden Corynebakterien nachgewiesen werden.

Von allen Proben mit Nachweis von potenziell Toxin-produzierenden Corynebakterien wurde ein Toxingen-Nachweis mittels PCR durchgeführt, der bei vier Proben ein positives (alle *C. ulcerans*), bei 35 Proben ein negatives (33 *C. diphtheriae*, 2 *C. ulcerans*) und bei einer Probe (*C. ulcerans*) ein unschlüssiges Ergebnis (Mehrfacheinsendung) brachte. Bei drei der vier Proben mit positivem Toxingen-Nachweis zeigte sich im Elek-Immunpräzipitationstest ein positiver Nachweis der Toxinproduktion. Es handelte sich um Toxin-produzierende *C. ulcerans* Stämme. Bei einer Probe mit positivem Toxingen-Nachweis handelte es sich um eine Mehrfacheinsendung, bei welcher kein Elek-Immunpräzipitationstest durchgeführt wurde.

Eine grafische Darstellung der Anzahl der Probeneinsendungen in den Jahren 2010-2024 an die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie – Labor sowie die Aufschlüsselung der jeweiligen Anzahl an positiv auf Toxin-produzierende Corynebakterien getesteten Proben, sind in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellt.

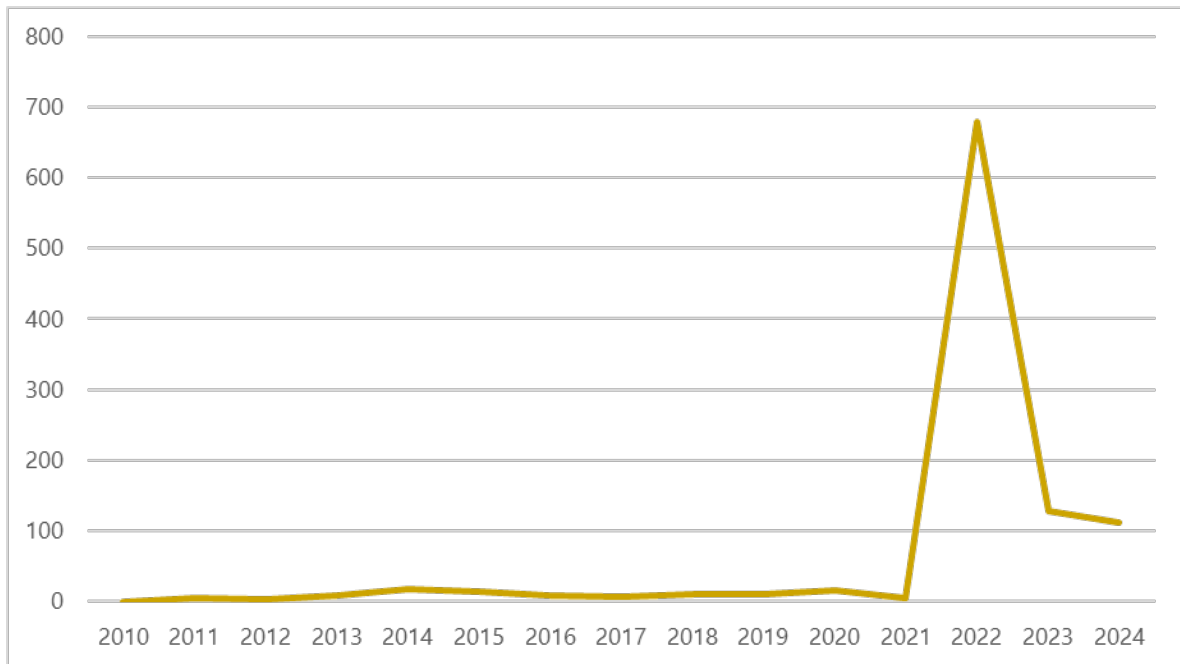


Abbildung 1: Gesamtanzahl der Proben, die in den Jahren 2010-2024 jeweils an die Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie – Labor eingesandt wurden.

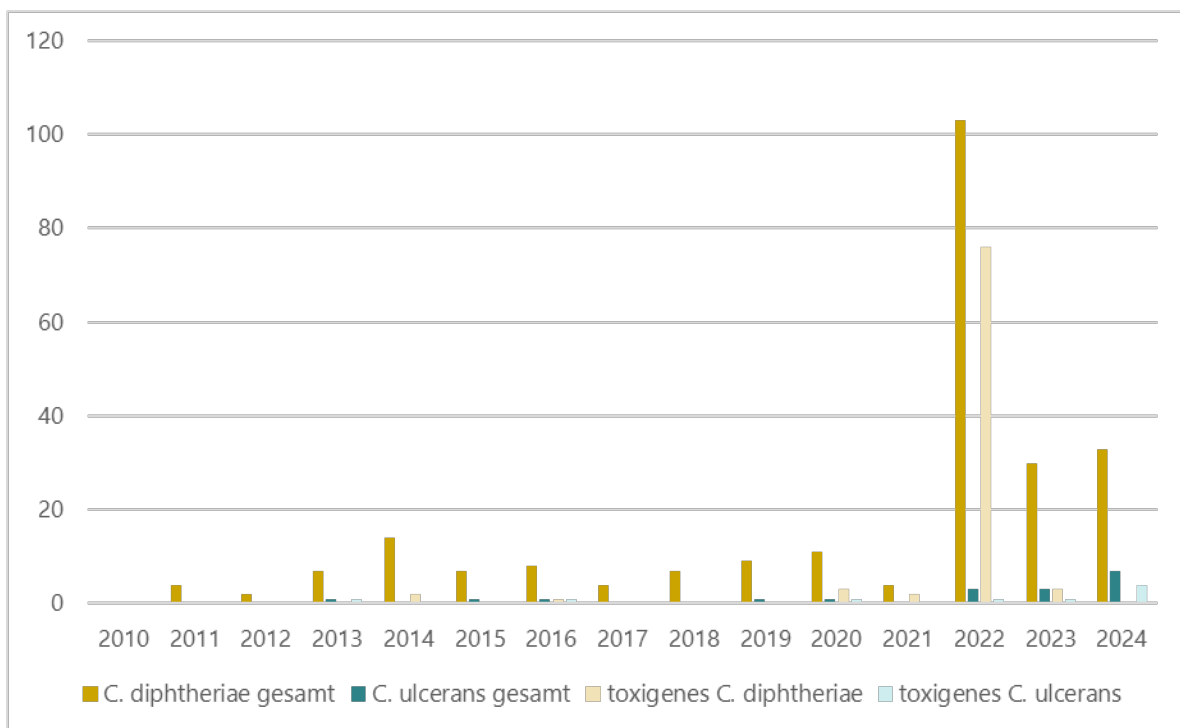


Abbildung 2: Anzahl der Proben, die in den Jahren 2010-2024 an die Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie – Labor eingesandt wurden, in denen *C. diphtheriae* und *C. ulcerans* nachgewiesen wurde. Jeweils aufgeschlüsselt nach Gesamtanzahl und Nachweis von toxigenen (Toxin-produzierenden) Isolate.

Fälle gesamt

Die drei Proben, bei welchen Toxin-produzierende Corynebakterien nachgewiesen werden konnten, entstammen von drei Patientinnen und Patienten. Gemäß der gültigen Falldefinition wurden davon alle drei als bestätigte Fälle klassifiziert und gemeldet (2).

Bei allen Fällen konnte ein Toxin-produzierendes *C. ulcerans* identifiziert werden. Von den drei Fällen präsentierten sich zwei mit dem Bild einer Hautdiphtherie (alle durch *C. ulcerans*) sowie einer mit klassisch respiratorischer Diphtherie (durch *C. ulcerans*).

Einer der Patient:innen war männlich, zwei waren weiblich. Die Patient:innen waren im Alter von 31 bis 76 Jahre (Median: 73 Jahre, Mittelwert 60 Jahre). Es war ein Todesfall zu verzeichnen.

Resistenztestung

Von allen 40 potenziell Toxin-produzierenden Corynebakterien-Stämmen erfolgte an der Nationale Referenzzentrale für Diphtherie – Labor eine Resistenztestung. Es wurde von allen Stämmen die minimale Hemmkonzentration (MHK) gegenüber Penicillin, Amoxicillin, Clindamycin, Ciprofloxacin, Doxycyclin, Linezolid, Rifampicin, Erythromycin, Azithromycin und Clarithromycin mittels E-Test (Biomerieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich) ermittelt. Seit Herbst 2022 existieren Spezies-spezifische Breakpoints des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (3) für *C. diphtheriae* und *C. ulcerans*, welche für die Interpretation der Empfindlichkeit in der jeweils gültigen Version herangezogen werden. Für Clarithromycin und Azithromycin existieren weiterhin keine klinischen Breakpoints, weshalb von diesen Substanzen nur die MHK ermittelt wird. Zur Analyse der Resistenzlage wurde jeweils nur das Erstisolat (definiert als erste Ersteinsendung innerhalb eines Monats, unabhängig vom Materialursprung) je Patient:in miteinbezogen. Es wurden nur Isolate humanen Ursprungs analysiert.

C. diphtheriae

Zur besseren Übersicht der aktuellen Resistenzlage erfolgt die Darstellung der Empfindlichkeit mit Interpretation jeweils für alle identifizierten *C. diphtheriae*-Isolate sowie

getrennt für toxische und nicht toxische Stämme, wobei im Jahr 2024 keine toxische *C. diphtheriae*-Isolate identifiziert wurden.

Es wurden insgesamt 31 *C. diphtheriae*-Isolate in die Analyse miteinbezogen. Bei keinem Isolat konnte eine phänotypische Resistenz gegenüber Penicillin festgestellt werden, alle Isolate zeigten eine Sensibilität bei erhöhter Exposition gemäß EUCAST. Gegenüber Amoxicillin und Linezolid zeigten alle Isolate eine Sensibilität in Standarddosierung. Bei je vier Isolaten konnte eine phänotypische Resistenz gegenüber Erythromycin und Clindamycin, festgestellt werden, es handelt sich bei allen um nicht-toxische Stämme. Bei je einem Isolat konnte eine phänotypische Resistenz gegenüber Doxycyclin, Ciprofloxacin und Rifampicin festgestellt werden. Bei keinem der Isolate konnte eine kombinierte Resistenz gegenüber der Substanzklassen Penicilline und Makrolide festgestellt werden. Die Ergebnisse der Resistenztestung sind in Tabelle 1 und Abbildung 3 zu finden.

Tabelle 1: Auflistung der Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 22 *C. diphtheriae*-Isolaten humanen Ursprungs aus dem Jahr 2024 – gesamt und aufgeteilt nach Toxingen-Status; Interpretation gemäß klinischen Breakpoints des EUCAST Version 14.0; R = Resistent, I = sensibel bei erhöhter Exposition, S = sensibel in Standarddosierung.

		S	I	R
Penicillin	<i>Toxigen</i>	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
	<i>Nicht-toxigen</i>	0,0% (0)	100,0% (31)	0,0% (0)
	<i>Gesamt</i>	0,0% (0)	100,0% (31)	0,0% (0)
Erythromycin	<i>Toxigen</i>	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
	<i>Nicht-toxigen</i>	87,1% (27)	0,0% (0)	12,9% (4)
	<i>Gesamt</i>	87,1% (27)	0,0% (0)	12,9% (4)
Amoxicillin	<i>Toxigen</i>	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
	<i>Nicht-toxigen</i>	100,0% (31)	0,0% (0)	0,0% (0)
	<i>Gesamt</i>	100,0% (31)	0,0% (0)	0,0% (0)
Ciprofloxacin	<i>Toxigen</i>	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
	<i>Nicht-toxigen</i>	0,0% (0)	96,8% (30)	3,2% (1)
	<i>Gesamt</i>	0,0% (0)	96,8% (30)	3,2% (1)
Linezolid	<i>Toxigen</i>	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
	<i>Nicht-toxigen</i>	100,0% (31)	0,0% (0)	0,0% (0)
	<i>Gesamt</i>	100,0% (31)	0,0% (0)	0,0% (0)
Clindamycin	<i>Toxigen</i>	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
	<i>Nicht-toxigen</i>	87,1% (27)	0,0% (0)	12,9% (4)
	<i>Gesamt</i>	87,1% (27)	0,0% (0)	12,9% (4)
Rifampicin	<i>Toxigen</i>	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
	<i>Nicht-toxigen</i>	96,8% (30)	0,0% (0)	3,2% (1)
	<i>Gesamt</i>	96,8% (30)	0,0% (0)	3,2% (1)
Doxycyclin	<i>Toxigen</i>	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
	<i>Nicht-toxigen</i>	96,8% (30)	0,0% (0)	3,2% (1)
	<i>Gesamt</i>	96,8% (30)	0,0% (0)	3,2% (1)

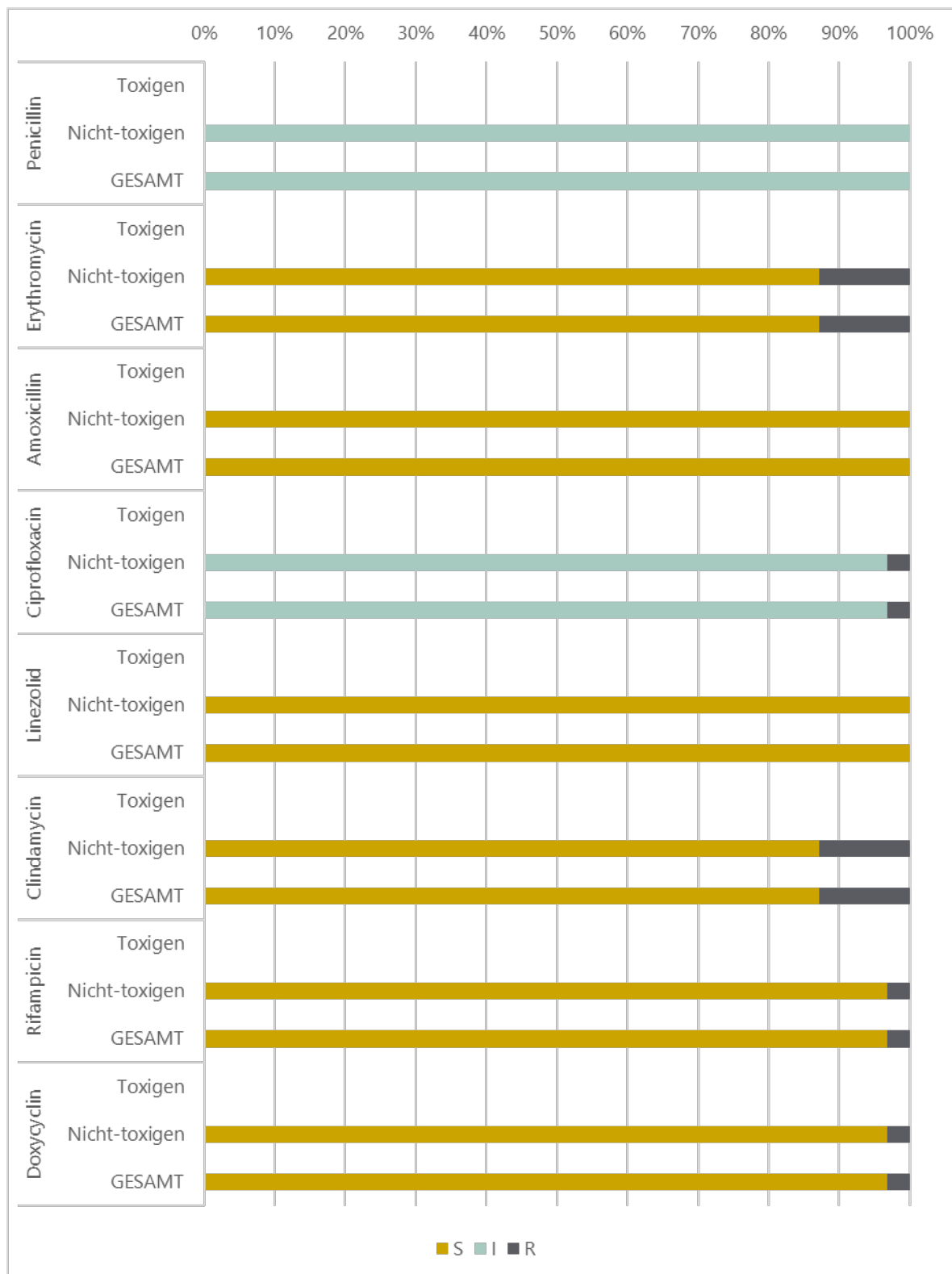


Abbildung 3: Grafische Darstellung der Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 22 *C. diphtheriae*-Isolaten aus dem Jahr 2024 – gesamt und aufgeteilt nach Toxingens-Status; Interpretation gemäß klinischen Breakpoints des EUCAST Version 13.0. R = Resistent; I = sensibel bei erhöhter Exposition; S = sensibel in Standarddosierung (Gesamt: n = 31, toxigen: n = 0, nicht-toxigen: n = 31).

C. ulcerans

Bei den fünf *C. ulcerans*-Isolaten, welche in die Resistenzanalyse miteinbezogen wurden, handelte es sich um drei toxische und zwei nicht-toxische Isolate. Es zeigte sich bei allen Isolaten (100,0 %), wie für diese Spezies üblich, eine phänotypische Resistenz gegenüber Clindamycin. Bei einem Isolat (toxisch) zeigte sich zudem eine Resistenz gegenüber Erythromycin. Gegenüber allen anderen getesteten Substanzen zeigte sich eine Sensibilität.

Diskussion

Situation in Österreich

Nach fast 20 Jahren ohne Diphtherie-Fälle wurden 2014 in Österreich wieder zwei Fälle von Hautdiphtherie registriert (4). In den folgenden Jahren traten vereinzelt weitere Fälle auf, meist nach Aufenthalten in Endemiegebieten. Auch die Gesamtzahl der Einsendungen an die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie – Labor nahmen stetig zu. Seit 2018 ist zudem auch wieder eine kontinuierliche Zunahme von *C. diphtheriae*-Isolaten unter den eingesendeten Proben zu beobachten, jedoch blieben Toxin-bildende Stämme bis 2022 selten (siehe Abbildung 2).

Im Mai 2022 trat erstmals seit 1993 wieder ein Fall von respiratorischer Diphtherie auf, der tödlich endete (5). Nach diesem ersten Fall einer respiratorischen Diphtherie wurden im Jahresverlauf 2022 weitere Diphtherie-Fälle in Österreich registriert: Insgesamt wurden 2022 in Österreich 62 Diphtherie-Fälle registriert, die meisten im vierten Quartal (6). Ein ähnlicher Anstieg wurde auch in anderen EU-/EWR-Ländern und im Vereinigten Königreich beobachtet (7), siehe unten.

Zur näheren Untersuchung und Eindämmung des Ausbruches in Europa analysierte ein europaweites Konsortium retrospektiv die genetische Verwandtschaft und Resistenzdaten von 363 Isolaten Toxigen-tragender *C. diphtheriae*-Stämmen, welche 2022 in Europa in Zusammenhang mit Einrichtungen für Migrantinnen und Migranten detektiert wurden. Es zeigte sich 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 Einrichtungen für Migrantinnen und Migranten (8). Auch in Österreich gab es einen epidemiologischen Zusammenhang zu Einrichtungen für Migrantinnen und Migranten. Im Jahr 2023 traten dann noch drei weitere Diphtherie-Fälle durch toxische *C. diphtheriae*-Stämme auf, welche auf Basis der cgMLST Analyse eine enge genetische Verwandtschaft zu den Isolaten aus dem Jahr 2022 (Daten nicht abgebildet) aufwiesen und demnach dem Ausbruch zugeordnet werden können. Im Jahr 2024 trat kein einziger Diphtherie-Fall durch *C. diphtheriae* auf.

Auch wenn die Anzahl der Diphtherie-Fälle 2023 und 2024 wieder stark zurückgegangen ist, ist die Anzahl der jährlichen Probeneinsendungen weiterhin sehr hoch und deutlich über dem Niveau vor dem Jahr 2022 (siehe Abbildung 1). Diese Tatsache ist sicherlich auf ein erhöhtes Bewusstsein unter den Kliniker:innen und in den Laboratorien für diese Erkrankung bzw. diese Erregergruppe zurückzuführen.

Auffallend war, dass alle Diphtherie-Fälle im Jahr 2024 durch *C. ulcerans* ausgelöst wurden. *C. ulcerans* gilt als vorrangig zoonotische Spezies, die vor allem durch engen Kontakt mit infizierten Haus- oder Nutztieren sowie durch den Verzehr nicht pasteurisierter, kontaminierter Milchprodukte auf den Menschen übertragen werden kann. Neben der Hautdiphtherie kann eine Infektion mit Toxin-produzierendem *C. ulcerans* auch zum Bild der klassisch respiratorischen Diphtherie führen, was im Jahr 2024 auch bei einem Fall vorlag.

Fälle von Infektionen mit *C. ulcerans* betreffen im Gegensatz zu den Diphtherie-Fällen durch toxische *C. diphtheriae* in den Jahren 2022 und 2023 Personen mit anderem demographischem bzw. epidemiologischem Hintergrund (keine Migrant:innen oder Reiserückkehrer:innen, sondern oftmals Personen ohne Reiseanamnese und auch ältere Menschen). Kliniker:innen müssen daher die Diphtherie, bei einer entsprechenden Klinik, auch in dieser Personengruppe als Differenzialdiagnose in Betracht ziehen, um rasch eine wirksame Therapie einzuleiten und schwerwiegende systemische Komplikationen der Erkrankung zu verhindern.

Situation in Europa

Im Jahr 2024 wurden (Stand: 30.05.2025) 52 Fälle von Diphtherie verursacht durch *Corynebacterium diphtheriae* im EU-/EWR-Raum berichtet. Die meisten Fälle entfielen auf Deutschland (30), gefolgt von Tschechien (8), Belgien (6), Lettland (4) und Norwegen (4).

Zehn dieser Fälle wurden als importiert klassifiziert. Zwei Todesfälle wurden gemeldet – einer in Deutschland (klinische Präsentation nicht verfügbar), der andere in Lettland mit respiratorischem Verlauf.

Im Jahr 2023 und bis zum 12. Februar 2024 wurden 170 Diphtherie-Fälle im EU-/EWR-Raum über TESSy gemeldet. Die Fälle traten in Deutschland (117), den Niederlanden (14), Belgien (12), Tschechien (7), Slowenien (4), Lettland (3), Norwegen (4), Schweden (3), Luxemburg (2), der Slowakei (2) und Spanien (2) auf. 130 dieser Fälle wurden durch *Corynebacterium diphtheriae* verursacht, die restlichen 40 durch *Corynebacterium ulcerans* (9). Insgesamt wurden damit im Jahr 2023 weniger Diphtherie-Fälle gemeldet als im Vorjahr, was auf einen allgemeinen Rückgang der Fallzahlen hindeutet. In einigen Ländern, wie zum Beispiel Deutschland, wurde jedoch kein so deutlicher Rückgang beobachtet wie etwa in Österreich. Die Gründe hierfür sind bislang unklar.

Zum Vergleich: Im Jahr 2022 wurden im EU-/EWR-Raum insgesamt 359 Diphtherie-Fälle an das ECDC gemeldet, verursacht durch *C. diphtheriae* (n = 318) und *C. ulcerans* (n = 11) (10).

In den Jahren vor 2022 wurden zwischen 2017 und 2021 wurden durchschnittlich jährlich 55 Fälle gemeldet. 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.

Es wurden zuletzt vor allem Fälle von Hautdiphtherie (11, 12), aber auch respiratorischer Diphtherie in Europa gemeldet: Im Jahr 2016 verlief in Belgien ein Fall von respiratorischer Diphtherie bei einem 3-jährigen nicht geimpften Kind tödlich (13). Im Jahr 2015 war ein tödlicher Fall von respiratorischer Diphtherie bei einem 6-jährigen nicht geimpften Kind in Spanien dokumentiert worden (14).

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 (15), hat die Anzahl der Fälle, die auf *C. diphtheriae* zurückzuführen sind im letzten Jahrzehnt – vor dem Jahr 2022 – wieder zugenommen (16-18).

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 (19). Zu diesem Zweck wurde von Seiten des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz im Jahr 2022 eine Standardverfahrensanleitung (SVA) für die Gesundheitsbehörden in Österreich erstellt (7).

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 Gesamtprevalenz 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 (7).

Therapeutische Herausforderungen und Aspekte

Zur Behandlung von Diphtherie kommt gemäß Leitlinien Diphtherie-Antitoxin (DAT) in bestimmten Fällen zum Einsatz (20). In Österreich fungiert die 4. Medizinische Abteilung mit Infektions- und Tropenmedizin der Klinik Favoriten als Nationale Auskunftsstelle zum Diphtherie-Antitoxin und bevorratet dieses für Notfälle. Dadurch ist sichergestellt, dass DAT in Österreich stets zur Verfügung steht.

Neben dem DAT ist die antibiotische Therapie eine wichtige Säule der Therapie (21). Die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie – Labor überwacht daher die Resistenzdaten. Im Jahr 2022 galt besonderes Augenmerk auf die Resistenzentwicklung aller Toxin-produzierenden *C. diphtheriae*-Stämme gegenüber 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). Im Jahr 2023 konnten unter den Toxin-produzierenden *C. diphtheriae*-Stämmen keine gegenüber Penicillinen und/oder Makroliden resistenten Isolate detektiert werden (siehe auch Abbildung 3 und Tabelle 1), im Jahr 2024 konnten keine Toxin-produzierenden *C. diphtheriae*-Stämme gefunden werden, bei den *C. ulcerans*-Stämmen zeigte sich ein Isolat mit Erythromycin-Resistenz.

Die Resistenzraten müssen jedenfalls 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

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 (22), weshalb hier der Verdacht auf Basis von epidemiologischen Informationen durch eine genaue Anamnese gestellt werden muss. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf Personengruppen mit erhöhtem Risiko gelegt werden, wie z. B. Menschen mit prekären Lebensverhältnissen (etwa Obdachlosigkeit), Personen mit intravenösem Drogenkonsum, Menschen mit eingeschränktem Zugang zum Gesundheitssystem (z. B. aufgrund von Migration), Reiserückkehrer:innen sowie Personen mit engem Kontakt zu Heim- oder Wildtieren oder mit regelmäßigem Konsum von Rohmilchprodukten. Die Hautdiphtherie tritt zudem häufig als Koinfektion mit *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* und gemeinsam mit Skabies auf.

In den meisten mikrobiologischen Laboratorien im EU-/EWR-Raum werden Nasen-/Rachenabstriche in der täglichen Routine im Regelfall nicht mehr mittels Selektiv- oder Indikatornährmedien (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.

Bei Identifikation potenziell Toxin-produzierender Corynebakterien ist es essenziell einen Toxingen-Nachweis mittels PCR durchzuführen. Diese Untersuchung wird von Seiten der Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie – Labor kostenlos angeboten. Während der Toxingen-Nachweis mittels PCR und MALDI-TOF-Massenspektrometrie zum Erregernachweis 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.

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 (22). 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.

Erregerspektrum der Diphtherie

Zu den potenziell Toxin-produzierenden Corynebakterien gelten *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* und *Corynebacterium pseudotuberculosis*, da sie in der Lage sind, Diphtherie-Toxin zu produzieren (22).

In den letzten Jahren haben Forschungen bedeutende Fortschritte in der Phylogenie und der damit verbundenen Taxonomie von Corynebakterien erzielt. So zeigen neuere phylogenetische Analysen, dass *Corynebacterium diphtheriae* biovar belfanti einen klar abgegrenzten Zweig bildet, der sich deutlich von den Stämmen der Biovare mitis und gravis unterscheidet. Aufgrund dieser Erkenntnisse schlagen Wissenschaftler:innen vor, die bisher als *C. diphtheriae* biovar belfanti bekannten Stämme in *Corynebacterium belfantii* sp. nov. umzubenennen (23).

Ähnliche Entdeckungen wurden auch bei *C. ulcerans* gemacht: In Deutschland wurden 34 *Corynebacterium*-Stämme aus Lymphknotenabszessen von Wildschweinen und Rehen isoliert und analysiert. Genomsequenzierungen und biochemische Untersuchungen zeigten, dass diese Stämme eine neue Art repräsentieren, die als *Corynebacterium silvaticum* sp. nov. vorgeschlagen wird (23).

Während *C. diphtheriae* ausschließlich von Mensch zu Mensch übertragen wird, ist bei *C. ulcerans* ein tierisches Reservoir vorhanden. Im Jahr 2011 ist das erste Mal eine molekularbiologische Bestätigung einer erfolgten Übertragung von einem Toxin-produzierenden *C. ulcerans* vom Haustier auf den Menschen gelungen (24). Im Jahr 2014 wurde in Frankreich ein tödlicher Fall von Wunddiphtherie verursacht von *C. ulcerans* bei einer 80-jährigen Patientin mit unklarem Impfstatus registriert. Auch in diesem Fall konnte die Übertragung von einem Tier auf den Menschen nachgewiesen werden (25).

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 (26).

Ansprechpersonen

Dr.ⁱⁿ Stefanie Schindler

Dr.ⁱⁿ Sonja Pleininger, MSc

Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Wien

Währingerstraße 25a

A-1090 Wien

Telefon: 050555-37111

E-Mail: referenzzentralen.wien@ages.at

Danksagung

Wir danken allen unseren Einsenderinnen und Einsendern. Zudem möchten wir uns bei allen Kolleginnen und Kollegen der 4. Medizinischen Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Klinik Favoriten sowie bei allen beteiligten Gesundheitsbehörden und dem Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 22 <i>C. diphtheriae</i> -Isolaten humanen Ursprungs aus dem Jahr 2024 – gesamt und aufgeteilt nach Toxingen-Status; Interpretation gemäß klinischen Breakpoints des EUCAST Version 14.0; R = Resistent, I = sensibel bei erhöhter Exposition, S = sensibel in Standarddosierung.....	11
---	----

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesamtanzahl der Proben, die in den Jahren 2010-2024 jeweils an die Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie – Labor eingesandt wurden.	8
Abbildung 2: Anzahl der Proben, die in den Jahren 2010-2024 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) Isolate.	8
Abbildung 3: Grafische Darstellung der Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 22 <i>C. diphtheriae</i> -Isolaten aus dem Jahr 2024 – gesamt und aufgeteilt nach Toxingen-Status; Interpretation gemäß klinischen Breakpoints des EUCAST Version 13.0. R = Resistent; I = sensibel bei erhöhter Exposition; S = sensibel in Standarddosierung (Gesamt: n = 31, toxischen: n = 0, nicht-toxischen: n = 31).	12

Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) (Hg.); Impfplan Österreich 2024/2025 Version 1.1 vom 18.12.2024.
2. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) (Hg.); Jahresbericht meldepflichtiger Krankheiten 2024 vom 22. April 2025.
3. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 13.0, 2023.
4. Huhulescu S, Hirk S, Zeinzinger V, Hasenberger P, Skvara H, Mullegger R, et al. Letter to the editor: cutaneous diphtheria in a migrant from an endemic country in east Africa, Austria May 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(26).
5. Traugott MT, Pleininger S, Inschlag-Tisch S, Eder B, Seitz T, Merrelaar A, et al. A case of fulminant respiratory diphtheria in a 24-year-old Afghan refugee in Austria in May 2022: a case report. *Infection.* 2023;51(2):489-95.
6. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) (Hg.); Jahresbericht meldepflichtiger Krankheiten 2022, vom 06. Oktober 2023.
7. 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.
8. Hoefer A, Seth-Smith H, Palma F, Schindler S, Freschi L, Dangel A, et al. Phenotypic and genomic analysis of a large-scale *Corynebacterium diphtheriae* outbreak among migrant populations in Europe. *medRxiv.* 2023:2023.11.10.23297228.
9. Weekly Communicable Disease Threats Report, Week 7, 11–17 February 2024, European Centre for Disease Prevention and Control, Solna, Sweden.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
11. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Diphtheria cases in Europe – 18 Aug 2023. ECDC: 2023.
12. 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.
13. Levi LI, Barbut F, Chopin D, Rondeau P, Lalande V, Jolivet S, et al. Cutaneous diphtheria: three case-reports to discuss determinants of re-emergence in resource-rich settings. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1):2300-2.

14. Alberto C, Osdoit S, Villani AP, Bellec L, Belmonte O, Schrenzel J, et al. Cutaneous ulcers revealing diphtheria: A re-emerging disease imported from Indian Ocean countries? *Ann Dermatol Venereol*. 2021;148(1):34-9.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. A fatal case of diphtheria in Belgium, 24 March 2016. Stockholm: ECDC, 2016.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. A case of diphtheria in Spain, 15 June 2015. Stockholm: ECDC, 2015.
17. Wagner KS, White JM, Lucenko I, Mercer D, Crowcroft NS, Neal S, et al. Diphtheria in the postepidemic period, Europe, 2000-2009. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(2):217-25.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2021.
19. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Diphtheria cases in Europe – 18 Aug 2023. ECDC: 2023.
20. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK); Diphtherie: Personenbezogene Kontroll- und Präventionsmaßnahmen, Eine Standardverfahrensanleitung (SVA) für die Gesundheitsbehörden in Österreich, Version 2.0, Februar 2023.
21. Wagner A, Jasinska J, Schmid D, Kundi M, Wiedermann U. Lack of seroprotection against diphtheria in the Austrian population, in light of reported diphtheria cases in Europe, 2022. *Euro Surveill*. 2023;28(17).
22. Luis F Barroso, MD, P Samuel Pegram, MD, FACP. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of diphtheria. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (letzter Zugriff: 01.09.2024).
23. WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections. World Health Organization, 2021.
24. Dazas M, Badell E, Carmi-Leroy A, Criscuolo A, Brisse S. Taxonomic status of *Corynebacterium diphtheriae* biovar Belfanti and proposal of *Corynebacterium belfantii* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2018;68(12):3826-31.
25. Dangel A, Berger A, Rau J, Eisenberg T, Kämpfer P, Margos G, et al. *Corynebacterium silvaticum* sp. nov., a unique group of NTTB corynebacteria in wild boar and roe deer. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020;70(6):3614-24.
26. Epidemiologisches Bulletin 27/2011. Diphtherie: Erkrankung durch toxische *Corynebacterium ulcerans* nach Katzenkontakt – Fallbericht Epidemiologisches Bulletin 27/2011. .



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, Juni 2025