



Epidemiologisches Bulletin

22. Februar 2018 / Nr. 8

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Corynebacterium ulcerans – ein Emerging Pathogen?

Daten des Konsiliarlabors für Diphtherie 2011–2016

Einleitung

Diphtherietoxin (DT)-produzierende Stämme der drei *Corynebacterium* (*C.*) spp., *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* und *C. pseudotuberculosis* können Diphtherie und diphtherieähnliche Erkrankungen beim Menschen auslösen. Das DT-kodierende *tox*-Gen ist auf einem Prophagen lokalisiert. Die lokalen (Rachendiphtherie, Pseudomembranbildung, Pharyngitis, Hautdiphtherie) und systemischen (Schädigungen von Herzmuskelzellen bzw. des peripheren Nervensystems mit neurologischen Ausfällen und Lähmungen) Symptome werden durch die toxische Wirkung des DT verursacht. Während in der Prävakzine-Ära und heute noch in Ländern mit inadäquaten Impfquoten hauptsächlich *C. diphtheriae* für Diphtherie-Erkrankungen verantwortlich war bzw. ist, wird in den letzten Jahren v. a. in Industrienationen zunehmend *C. ulcerans* als Erreger diphtherieähnlicher Erkrankungen beim Menschen beschrieben. *Corynebacterium ulcerans* ist im Gegensatz zu *C. diphtheriae* ein zoonotischer Erreger und wird üblicherweise durch Tierkontakt auf den Menschen übertragen,^{1–6} wobei vermehrt auch bei Haustieren Besiedlungen oder Infektionen mit Übertragung auf den Menschen beobachtet wurden. Eine Übertragung von Mensch-zu-Mensch konnte noch nicht eindeutig nachgewiesen werden, Fälle mit möglicher Mensch-zu-Mensch-Übertragung wurden aber beschrieben.^{1,2} Im Gegensatz zu *C. diphtheriae* wird *C. ulcerans* in Deutschland überwiegend hierzulande und nicht während eines Auslandsaufenthaltes erworben.

Methoden

Das Konsiliarlabor für Diphtherie besteht seit 1997 und ist seit 2007 am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) in Oberschleißheim angesiedelt. Vorrangige Aufgaben des Konsiliarlabors sind der Nachweis des DT-Gens bzw. einer DT-Produktion bei potenziell toxischen (*tox*-positiven) Corynebakterien sowie Hilfestellung und Beratung bei der Diagnostik. Eingesandte Stämme werden im Konsiliarlabor zunächst mittels MALDI-TOF-MS⁷ differenziert und mittels API CORYNE biotypisiert. Parallel wird bei potenziell toxischen Spezies eine *tox*-PCR zum Nachweis des DT-Gens durchgeführt. Bei *tox*-positiven Stämmen wird mithilfe des Elek-Tests unter Verwendung von Antitoxin überprüft, ob eine DT-Produktion stattfindet. In besonderen Fällen erfolgt zur Speziesbestimmung eine Sequenzierung des *rpoB*-Gens. Epidemiologische Zusammenhänge können durch Bestimmung des Sequenztyps mittels Multilokussequenztypisierung (MLST) und Ganzgenomsequenzierung (NGS) aufgeklärt werden.^{2,3,4}

Die im Folgenden vorgestellte Auswertung beinhaltet die Daten des Konsiliarlabors zu *C. ulcerans* aus den Jahren 2011–2016.

Ergebnisse

In den letzten Jahren beobachteten wir im Konsiliarlabor für Diphtherie eine deutliche Zunahme der Einsendungen zur Untersuchung auf potenziell toxi-

Diese Woche 8/2018

Corynebacterium ulcerans – ein Emerging Pathogen? Daten des Konsiliarlabors für Diphtherie 2011–2016

[Hinweis auf Veranstaltungen](#)

[Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 5. Woche 2018](#)

[Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza in der 7. KW 2018](#)



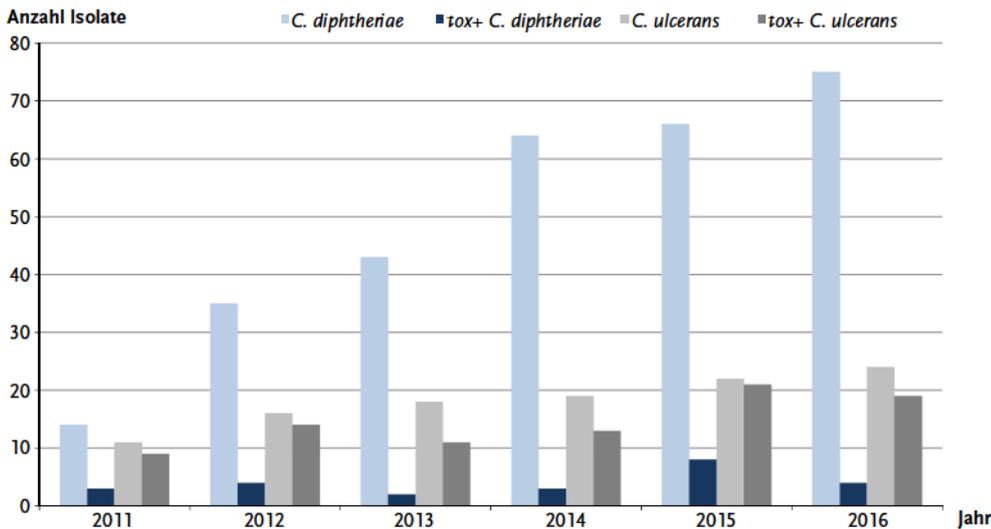


Abb. 1: Zwischen 2011 und 2016 an das Konsiliarlabor für Diphtherie eingesandte *C.-diphtheriae*-Isolate und *C.-ulcerans*-Isolate sowie Anteil *tox*-positiver Isolate

gene Corynebakterien (s. Abb. 1). Hierbei spielt vermutlich auch der mittlerweile weit verbreitete Einsatz der MALDI-TOF MS in der mikrobiologischen Diagnostik eine große Rolle, der es erlaubt, sehr schnell eine Bakterien-Speziesbestimmung von morphologisch *Corynebacterium*-verdächtigen Kolonien durchzuführen.

Es wurden von Anfang 2011 bis Ende 2016 insgesamt 582 Isolate bzw. Untersuchungsmaterialien bei Verdacht auf DT-bildende Corynebakterien ans Konsiliarlabor geschickt. Bei 110 (19%) dieser Einsendungen handelte es sich um *C. ulcerans* bzw. konnte *C. ulcerans* kulturell aus dem eingesandten Probenmaterial humaner und tierischer Proben nachgewiesen werden.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die zwischen 2011 und 2016 eingesandten *C.-ulcerans*-Isolate. Aus menschlichen Proben stammten 66 Isolate (60%). Dabei war der häufigste Isolationsort die Haut bzw. Weichteile (56 Isolate; 85%), wesentlich seltener der Mund-Rachen-Raum (sechs Isolate; 9%). In vier Fällen wurden vom Einsender keine Angaben zum Isolationsort gemacht.

Die restlichen 44 Stämme (40%) stammten von Tieren, zum Teil auch von Haustieren (neun Isolate von Hunden und vier Isolate von Katzen). Es stammten 18 Isolate von

Wildschweinen, zehn Isolate von Zoo-Ratten und jeweils ein Isolat von Fuchs, Biber und Affe. Die häufigsten Isolationsorte waren hierbei Abszesse, Nasen- und Rachenabstriche.

Bei allen eingesandten *C.-ulcerans*-Stämmen wurde eine *tox*-PCR durchgeführt. Dabei war der insgesamt hohe Anteil an *tox*-positiven Isolaten auffallend: 87 (79%) der 110 Stämme waren *tox*-positiv in der PCR. Im Vergleich: Bei den im selben Zeitraum eingesandten *C.-diphtheriae*-Stämmen (n = 297) war die *tox*-PCR nur bei 24 und somit 8% aller Stämme positiv (s. Abb. 1). Bei von Menschen stammenden *C.-ulcerans*-Isolaten liegt der Anteil an *tox*-positiven Stämmen sogar bei 85% (56 von 66 Stämmen). Bei den von Tieren stammenden *C.-ulcerans*-Isolaten betrug der Anteil an *tox*-positiven Stämmen 70% (31 von 44). Interessanterweise waren 21 (38%) humane *tox*-positive *C.-ulcerans*-Isolate im Elek-Test negativ, d. h. als sog. NTTB (*non-toxigenic tox gene-bearing*)-Stämme nicht in der Lage, detektierbar DT zu produzieren. Im Gegensatz zur Situation bei *C. diphtheriae*, die in einigen geografischen Regionen eine relativ hohe Rate von NTTB-Stämmen aufweisen können, wurden NTTB-Stämme von *C. ulcerans* bislang nur in einer Studie aus Frankreich (6/19; 31%)⁵ und in einem Fallbericht aus Dänemark⁶ beschrieben.

Das Durchschnittsalter der 52 Patienten mit Nachweis von *tox*-positiven *C. ulcerans* betrug 65 Jahre; 34 (65%) waren

	Von Menschen stammende Isolate		Von Tieren stammende Isolate	
	Gesamt	tox-positiv	Gesamt	tox-positiv
2011	5	5 (100%)	6	4 (67%)
2012	9	7 (78%)	7	7 (100%)
2013	9	6 (67%)	9	5 (56%)
2014	12	11 (92%)	7	2 (29%)
2015	15	15 (100%)	7	6 (86%)
2016	16	12 (75%)	8	7 (88%)
Summe	66	56 (85%)	44	31 (70%)

Tab. 1: Zwischen 2011 und 2016 an das Konsiliarlabor für Diphtherie eingesandte *C.-ulcerans*-Isolate und Anteil *tox*-positiv Isolate

männlich und 18 (35%) weiblich. Bei 44 Personen (85%) wurde *C. ulcerans* aus Haut- bzw. Weichteilinfektionen isoliert. Bei sechs Personen (12%) wurde *C. ulcerans* im Rachen nachgewiesen, wobei bei vier Personen klinisch eine Rachendiphtherie vorlag; in einem Fall handelte es sich um eine symptomlose Trägerin und bei einer Person fehlten Angaben zur klinischen Symptomatik. Bei den restlichen zwei Personen waren dem Konsiliarlabor Isolationsort und Symptomatik nicht bekannt. Vier Isolate stammten aus Nachuntersuchungen von Patienten mit chronischen Hauterkrankungen, bei denen *C. ulcerans* auch nach einem längeren Zeitraum (zum Teil über Monate hinweg) weiterhin im Wundabstrich nachweisbar war.

Bei zumindest neun (17%) der 52 Betroffenen bestand Kontakt zu einem Haustier (Hund und/oder Katze), bei zwei weiteren Personen wurde als berufliche Tätigkeit Arbeit auf einem Bauernhof, bei einer Person Rohmilchkonsum angegeben. In drei Fällen konnte im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung *C. ulcerans* auch bei dem Haustier eines Betroffenen nachgewiesen werden. Zweimal handelte es sich dabei um den Hund und einmal um die Katze des erkrankten Patienten. Die Identität der Isolate von Mensch und Tier wurde mittels MLST und/oder *Next Generation Sequencing* nachgewiesen.^{2,3,8} In einem Fall bestand möglicherweise eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung.² In keinem Fall wurde ein vorangegangener Auslandsaufenthalt berichtet. Dies lässt vermuten, dass alle Infektionen mit toxischen *C. ulcerans*-Stämmen in Deutschland erworben wurden.

Zusammenfassung

Die Daten des Konsiliarlabors für Diphtherie aus den Jahren 2011–2016 zeigen folgendes:

- In den letzten Jahren werden zunehmend potenziell toxische *Corynebacterium* spp. vor allem in Hautläsionen diagnostiziert. Dies ist vermutlich auf die mittlerweile breite Anwendung von MALDI-TOF MS in mikrobiologischen Laboratorien zurückzuführen.
- *C. ulcerans*-Stämme wiesen deutlich häufiger eine positive *tox*-PCR sowie einen positiven Elek-Test und somit einen höheren Anteil an toxischen Isolaten auf als *C. diphtheriae*-Stämme.
- Toxische *C. ulcerans*-Stämme wurden weitaus häufiger aus Wundinfektionen isoliert als von Personen mit klassischer Rachendiphtherie.
- Während Auslandsaufenthalte ein Risiko für Infektionen durch toxische *C. diphtheriae*-Stämme darstellen, wurden vermutlich alle Infektionen mit toxischen *C. ulcerans* in Deutschland erworben.
- Infektionen bzw. Besiedlungen mit toxischen *C. ulcerans*-Stämmen fanden sich v.a. bei Menschen im mittleren bis hohen Erwachsenenalter. Es waren 87% der Betroffenen über 50 und 67% der Betroffenen über 60 Jahre alt.
- Besiedlung und Infektion durch toxische *C. ulcerans*-Stämme bei Haustieren sowie Kontakt zu Haustieren bei menschlichen Infektionen werden zunehmend beobachtet.

- Das tierische Erregerreservoir von *C. ulcerans* ist, wie noch bis in die 1990er Jahre vermutet, nicht nur auf Rinder begrenzt (Fall- und Ausbruchsberichte von menschlichen Infektionen nach Verzehr von nicht pasteurisierter Milch), sondern weit größer als ursprünglich angenommen (Nachweis z.B. bei Hauschwein, Wildschwein, Wasserratte, Eule, Fuchs, Reh, Fischotter, Löwe, Schwertwal). Die Tiere können dabei sowohl asymptomatisch kolonisiert als auch erkrankt sein (z. B. Abszess, Ulcera etc.).
- Toxische *C. ulcerans*-Stämme können bei Menschen auf dem Boden einer chronischen Hauterkrankung sowie bei Tieren trotz antibiotischer Therapie mehrere Monate nachweisbar bleiben.

Insgesamt lässt sich die zunehmende Bedeutung von *C. ulcerans* als Erreger diphtherieähnlicher Erkrankungen in westlichen Industrienationen auch in dieser Auswertung erkennen.

Eine Ausdehnung der Meldepflicht auf alle toxischen Corynebakterien wurde bereits im Jahr 2002 vom Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) empfohlen¹⁰ und ist in Deutschland im Rahmen einer entsprechenden IfSG-Novellierung am 25. Juli 2017 in Kraft getreten. Die IfSG-Novellierung erweitert die Labor-Meldepflicht auf alle potenziell toxischen *Corynebacterium* spp. (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*) nach § 7 IfSG.

Einheitliche Empfehlungen zu Maßnahmen zur Umgebungsuntersuchung und Prophylaxe *tox*-positiver *C. ulcerans*-Erkrankungsfälle fehlen bislang. Eine Anpassung des RKI-Ratgebers für Ärzte Diphtherie ist kürzlich erfolgt. Ebenfalls verfügbar ist eine entsprechende Leitlinie von Public Health England.⁹

Eine Infektion mit Diphtherie-Erregern erzeugt nicht immer eine sichere Immunität. Nach Rekonvaleszenz sollte daher je nach dokumentiertem Impfstatus eine Grund- bzw. Erstimmunisierung (für Details s.a. die aktuellen Empfehlungen der STIKO) begonnen bzw. abgeschlossen werden oder, wenn die letzte Impfung > 5 Jahre zurückliegt, eine Auffrischimpfung gegen Diphtherie gegeben werden (s.a. Ausführungen im nächsten Abschnitt).

Das Risiko für eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung ist bei *C. ulcerans* weitaus geringer als bei *C. diphtheriae*. Dennoch ist es aufgrund der beschriebenen möglichen Mensch-zu-Mensch-Übertragungen sinnvoll, bei durch *C. ulcerans* hervorgerufenen Diphtheriefällen engen Kontaktpersonen die gleichen Maßnahmen zu empfehlen wie nach Kontakt zu einem durch *C. diphtheriae* ausgelösten Erkrankungsfall, d.h. eine antibiotische Postexpositionsprophylaxe und ggf. die aktive Immunisierung enger Kontaktpersonen. Es ist zwar ungeklärt, inwieweit eine aktive Immunisierung mit Diphtherie-Impfstoff auch vor den durch das DT von *C. ulcerans* hervorgerufenen Sympto-

men schützt, in Ermangelung eines spezifisch gegen das *C.-ulcerans*-DT (ca. 95% homolog zu *C.-diphtheriae*-DT) gerichteten Impfstoffes sollte derzeit aber der Diphtherie-Impfstoff auch zum Schutz vor einer symptomatischen *C.-ulcerans*-Erkrankung eingesetzt werden. Zusätzlich sollten bei einem durch *C. ulcerans* verursachten Diphtheriefall das große tierische Erregerreservoir sowie aufgrund historischer Daten aus der Mitte des 20. Jahrhunderts nicht pasteurisierte Rohmilch oder Rohmilch-Produkte als mögliche Infektionsquellen berücksichtigt werden. Bei einem durch Tierkontakt (insbesondere bei den Haustieren Hund/Katze) mit einem *tox*-positiven Stamm infizierten Patienten sollte stets parallel auch die Untersuchung von Nasen- und Rachenabstrichen des Tieres angestrebt werden.

Literatur

- Wagner KS, White JM, Crowcroft NS et al.: Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008: the increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. *Epidemiol Infect* 2010;138(11):1519–1530
- Konrad R, Hörmansdorfer S, Sing A: Possible human-to-human transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(8):768–771
- Meinel DM, Konrad R, Berger A et al.: Zoonotic transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* strain, Germany, 2012. *Emerg Infect Dis* 2015;21(2):356–358
- Berger A, Huber I, Merbecks SS et al.: Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* in woman and cat. *Emerg Infect Dis* 2011;17(9):1767–1769
- Bonmarin I, Guiso N, Le Flèche-Matéos A et al.: Diphtheria – a zoonotic disease in France? *Vaccine* 2009;27(31):4196–2000
- Fuursted K, Søes LM, Crewe BT et al.: Non-toxigenic *tox* gene-bearing *Corynebacterium ulcerans* in a traumatic ulcer from a human case and his asymptomatic dog. *Microbes Infect* 2015;17(10):717–9
- Konrad R, Berger A, Huber I et al.: Matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry as a tool for rapid diagnosis of potentially toxigenic *Corynebacterium* species in the laboratory management of diphtheria-associated bacteria. *Eurosurveillance* 2010;15(43)
- Mazick A, Berger A, Müller M et al.: Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* isolated from a health worker with exudative otitis externa and his pet dog – are we doing enough? 2017, In submission
- Public Health England: Public health control and management of Diphtheria (in England and Wales): guidelines 2015
- ECDC: EU Diphtheria Case Definition: Position Paper, 2002. Verfügbar unter: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=427

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei allen beteiligten technischen Mitarbeitern/innen, Wissenschaftlern/innen und ärztlichen Kollegen/innen aus Labor, Klinik und Öffentlichen Gesundheitsdiensten.

■ ^{*,**}Dr. Anja Berger | ^{**}Dr. Barbara Teutsch | ^{**}Dr. Susanne Heinzinger | ^{*,**}Prof. Andreas Sing

* Konsiliarlabor für Diphtherie am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)

**Sachgebiet Public Health Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie (LGL)

Korrespondenz: Anja.Berger@lgl.bayern.de

Vorgeschlagene Zitierweise:

Berger A, Teutsch B, Heinzinger S, Sing A: *Corynebacterium ulcerans* – ein Emerging Pathogen? Daten des Konsiliarlabors für Diphtherie 2011–2016.

Epid Bull 2018;8:83–86 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-009

Interessenkonflikt: Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Konsiliarlabor für Diphtherie

Erreger: *Corynebacterium diphtheriae*,
Corynebacterium ulcerans,
Corynebacterium pseudotuberculosis

Institution: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und
Lebensmittelsicherheit (LGL)
Veterinärstraße 2
85764 Oberschleißheim

Ansprechpartner: Prof. Dr. Dr. Andreas Sing
Telefon: 091.316 808–5814, –5162
Telefax: 091.316 808–5197
E-Mail: andreas.sing@lgl.bayern.de

Ansprechpartner: Dr. Anja Berger
Telefon: 091.316 808–5239
Telefax: 091.316 808–5130
E-Mail: anja.berger@lgl.bayern.de

Ansprechpartner: Dr. Heribert Bischoff
Telefon: 091.316 808–5267
Telefax: 091.316 808–5197
E-Mail: heribert.bischoff@lgl.bayern.de

Leistungsübersicht

- ▶ Nachweis des Diphtherietoxin-Gens mittels PCR und Elek-Test;
- ▶ Differenzierung Diphtherietoxin-Gen-positiver *Corynebacterien*-Arten mittels Sequenzierung des 16S rRNA kodierenden Gens und/oder des *rpoB*-Gens;
- ▶ ggf. Stammtypisierung mittels MLST oder NGS;
- ▶ Beratung zu Anforderungen an das Untersuchungsmaterial und Versandbedingungen.

Hinweis

Einsendung von Material nur nach vorheriger telefonischer Absprache mit dem Labor.