



Epidemiologisches Bulletin

8. März 2018 / Nr. 10

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFZEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

RKI-Ratgeber für Ärzte

Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut (RKI) erfolgt auf der Grundlage des § 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG). Praktisch bedeutsame Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten sollen aktuell und konzentriert der Orientierung dienen. Die Beiträge werden in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren (NRZ), Konsiliarlaboren (KL) sowie weiteren Experten erarbeitet. Die Erstpublikation und deutlich überarbeitete Folgeversionen werden im Epidemiologischen Bulletin und im Internet (www.rki.de/ratgeber) veröffentlicht. Eine Aktualisierung erfolgt nach den Erfordernissen, aktualisierte Fassungen ersetzen die älteren.

Diphtherie

Vollständig aktualisierte Fassung vom Januar 2018. Erstveröffentlichung im Epidemiologischen Bulletin 6/2001.

Erreger

Die Diphtherie (Hauptverlaufsformen: respiratorische Diphtherie, Hautdiphtherie) wird klassischerweise durch Diphtherie-Toxin(DT)-produzierende (toxigene) Stämme von *Corynebacterium (C.) diphtheriae* (Familie Actinomycetales, Genus *Corynebacterium*) verursacht. Corynebakterien sind fakultativ anaerobe, unbewegliche, nicht-sporulierende, unbekapselte, Katalase-positive, häufig keulenförmige, grampositive Stäbchen. Vier Biotypen von *C. diphtheriae* können anhand verschiedener biochemischer Kriterien (z.B. Kolonien-Morphologie, hämolytische Aktivität, Zuckerfermentations-Reaktionen) unterschieden werden: gravis, intermedius, mitis und belfanti. Neben dem klassischen Erreger *C. diphtheriae* sind in zunehmenden Maße toxigene Stämme der vorrangig zoonotischen Spezies *C. ulcerans* (Vorkommen in zahlreichen Tierspezies) und (sehr selten) *C. pseudotuberculosis* (Vorkommen bei Schafen und Ziegen als Erreger der Lymphadenitis caseosa) für Infektionen beim Menschen von Bedeutung. *Corynebacterium ulcerans* ist dabei vorwiegend mit dem klinischen Bild der Hautdiphtherie assoziiert, kann jedoch auch eine respiratorische Diphtherie verursachen.

Die Virulenz der Diphtherie-Erreger wird in erster Linie durch das DT bestimmt, das nur bei den drei Spezies *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* und *C. pseudotuberculosis* vorkommt. Das Gen für die Toxinbildung ist auf spezifischen Corynephasen kodiert. Nichttoxigene *C.-diphtheriae*-Stämme können die Fähigkeit DT zu erzeugen, durch Infektion mit *tox⁺*-Phagen (Phagenkonversion) erwerben. Die epidemiologische und klinische Bedeutung von nichttoxigenen Stämmen ist unklar; das beschriebene klinische Bild ist divers und reicht von Halsschmerzen bis hin zu einzelnen Fällen von schwerer Endokarditis. Die asymptomatische Trägerrate von toxigenen *C. diphtheriae* ist in Westeuropa extrem niedrig. Nichttoxigene *C. diphtheriae* werden in Westeuropa vor allem bei Wundinfektionen weit häufiger als toxigene *C. diphtheriae* nachgewiesen. Das Krankheitsspektrum der toxigenen *C. diphtheriae* reicht von asymptomatischer Haut-/Schleimhautkolonisation bis zu invasiven Infektionen mit potenziell letal verlaufenden toxinbedingten Symptomen (Herzrhythmusstörungen, Atemlähmung etc.).

Diese Woche 10/2018

RKI-Ratgeber für Ärzte
Diphtherie

Humane Infektionen mit dem
Borna Disease Virus (BoDV-1)

Aktuelle Statistik meldepflichtiger
Infektionskrankheiten
7. Woche 2018

Zur aktuellen Situation bei
ARE/Influenza in der 9. KW 2018



Vorkommen

Infektionen durch *C. diphtheriae* werden weltweit beobachtet. Mit Einführung der Diphtherie-Impfung in Säuglings- und Kinderimpfprogramme kam es zwar weltweit zu einer deutlichen Reduktion von Diphtherie-bedingter Morbidität und Mortalität, allerdings erreichten 2015 nur zwei Drittel aller Staaten eine Diphtherie-Tetanus-Peritussis-Impfquote von > 90%. Die meisten Diphtherie-Fälle traten in den vergangenen Jahren nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in subtropischen Ländern (v.a. Indien) auf, in den 1990er Jahren auch in Ländern der ehemaligen Sowjetunion. Weiterhin endemisch ist die Diphtherie in vielen Ländern Afrikas, Asiens, des Südpazifiks und Osteuropas. Oft treten die Fälle dabei in Ausbrüchen auf. Sechs Staaten weltweit erreichten 2015 nur Impfquoten bei Säuglingen von < 50%: in Europa die Ukraine, außerhalb Europas Syrien, Somalia, der Südsudan, die Zentralafrikanische Republik und Äquatorial-Guinea. Humane Infektionen mit toxischen *C. ulcerans* wurden demgegenüber insbesondere in westlichen Industrienationen beschrieben, in der Mitte des 20. Jahrhunderts vor allem nach Kontakt zu Rindern und besonders nach Verzehr von rohen Milchprodukten. Ein Großteil der seither in Deutschland beobachteten Infektionen wurde im Inland erworben und ist mit Kontakt zu Haustieren (Hund und Katze), aber auch Nutztieren (z. B. Schwein) assoziiert.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts gab es auch in Deutschland immer wieder größere Diphtherie-Epidemien, die letzte fand 1942–1945 (1943: ca. 245.000 Fälle) statt. Ein Impfstoff gegen das Diphtherie-Toxoid wurde erstmals 1925 im Deutschen Reich eingesetzt, jedoch wurde die breite Einführung der Impfung in der Zeit vor dem 2. Weltkrieg nur zögerlich umgesetzt.

In der DDR wurde eine Pflichtimpfung von Säuglingen und Kindern gegen Diphtherie 1961 eingeführt. In den nachfolgenden Jahren ging die Zahl der Fälle deutlich zurück bzw. traten keine Fälle mehr auf. In der BRD wurde die Impfung ab 1960 breit eingesetzt und 1974 von der Ständigen Impfkommission (STIKO) als Standardimpfung in den Impfkalender für Säuglinge und Kinder aufgenommen. Zwischen 1984–1990 lagen die jährlichen Fallzahlen in der BRD im einstelligen Bereich. Nach der Wiedervereinigung wurde 1991 die Diphtherie-Auffrischimpfung auch für Erwachsene empfohlen, seit 2002 als regelmäßige Auffrischimpfung (in Kombination mit Tetanus-Impfstoff) alle 10 Jahre (für aktuelle Diphtherie-Impfempfehlungen der STIKO s. Präventive Maßnahmen). Seit der Wiedervereinigung wurden weiterhin jährlich nur Einzelfälle von Diphtherie gemeldet, jedoch ließ sich seit 2010 ein Anstieg an Fällen beobachten, der v.a. auf eine Zunahme von Hautdiphtherie-Fällen zurückzuführen ist. Im Zeitraum von 2001–2016 wurden insgesamt 80 von einem toxinbildenden Corynebakterium ausgelöste Diphtherie-Fälle an das RKI übermittelt.

Aktuelle Fallzahlen zu Diphtherie und weitere epidemiologische Kenngrößen sind im aktuellen *Infektionsepidemiologischen Jahrbuch* unter www.rki.de/jahrbuch veröffentlicht. Ein vereinfachter Datenbestand der gemäß IfSG meldepflichtigen Krankheitsfälle und Erregernachweise kann mit Hilfe von SurvStat@RKI unter www.rki.de/survstat abgefragt werden.

Reservoir

Der Mensch ist das einzige Reservoir für *C. diphtheriae*. Infektionen mit toxischen *C.-diphtheriae*-Stämmen werden vor allem im Rahmen von Auslandsaufenthalten oder durch Kontakt mit Personen aus Endemiegebieten erworben. Infektionen mit nicht-toxischen Stämmen (Wundinfektionen, Sepsis) kommen in Deutschland v.a. in Verbindung mit Risikofaktoren wie Drogenabhängigkeit und Obdachlosigkeit vor.

Corynebacterium ulcerans besitzt nach dem heutigen Kenntnisstand ein sehr breites Wirtsspektrum (Zootiere, Wildtiere, Nutz- und Haustiere). Tier-zu-Mensch-Übertragungen erfolgen häufig von Hauskatze oder Haushund auf den Menschen und werden im Gegensatz zu *C.-diphtheriae*-Infektionen meist im Inland erworben. Das natürliche Reservoir für *C. pseudotuberculosis* sind Schafe und Ziegen, humane Infektionen sind sehr selten und meist durch berufliche Exposition bedingt.

Infektionsweg

Die Übertragung von *C. diphtheriae* erfolgt bei respiratorischem Befall gewöhnlich über Tröpfcheninfektion; andere mögliche Infektionswege sind der direkte Kontakt mit Hautdiphtherie-Läsionen oder infektiösen Ausscheidungen. Auch indirekte Übertragungen durch kontaminiertes Material wurden insbesondere in Ausbruchssituationen in Personengruppen mit schlechten Hygienestandards beschrieben. Laborinfektionen sind durch Arbeiten, die zur Aerosolbildung führen, ebenso möglich.

Corynebacterium ulcerans wird fast ausschließlich durch Kontakt mit infizierten oder kolonisierten Tieren (v.a. Haustiere wie Hund und Katze) – v.a. in Großbritannien beschrieben – sowie durch den Verzehr von unpasteurisierten Milchprodukten übertragen. Mensch-zu-Mensch-Übertragungen von *C. ulcerans* sind dagegen extrem selten.

Zu asymptomatischem Trägertum mit toxischen Corynebakterien kann es in der Inkubationszeit, über viele Wochen während und nach der Rekonvaleszenz und für eine unbestimmte Dauer bei Gesunden kommen. Eine Sanierung von Keimträgern kann durch eine antibiotische Behandlung erreicht werden (s. a. Therapie).

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 2–5 Tage, selten bis zu 10 Tage.

Klinische Symptomatik

Das klinische Bild der akuten Diphtherie wird vor allem durch die lokale oder systemische Wirkung des DT bewirkt. Je nach Manifestationslokalisation werden hauptsächlich zwei Formen der Diphtherie unterschieden: respiratorische Diphtherie und Hautdiphtherie. Sehr selten kann es auch zu einer Infektion von Schleimhäuten außerhalb des Respirationstrakts kommen.

Respiratorische Diphtherie

Unter der respiratorischen Diphtherie werden klinische Manifestationen in folgenden Lokalisationen zusammengefasst: Pharynx, Tonsillen, Larynx und Nase. Die Erkrankungslokalisationen können auch ineinander übergehen.

Die klassische respiratorische Diphtherie der Tonsillopharyngeal-Region (**Tonsillen-/Rachendiphtherie**) beginnt meist allmählich mit Halsschmerzen, Temperaturen bis zu 39 °C und Schluckbeschwerden. Später kommt es zu Heiserkeit, Stridor, Gaumensegellähmungen und Schwellungen der vorderen Halslymphknoten. Es entsteht klassischerweise innerhalb von 2–3 Tagen eine Tonsillitis/Pharyngitis mit **grau-weißen oder bräunlichen Pseudomembranen**, die oft die Tonsillen überschreiten und sich auf Gaumen und Uvula, unter Umständen auch bis zum Kehlkopf, ausbreiten können. Die Beläge sind meist blutig tingiert und haften fest. Bei dem Versuch, die Membranen zu entfernen, kommt es häufig zu Blutungen. Als charakteristisch wird ein süßlicher *Foetor ex ore* beschrieben.

Die vor allem bei Kindern auftretende **Kehlkopfdiphtherie** tritt entweder als Primäraffektion oder als Ausweitung einer Rachendiphtherie auf und ist durch zunehmende Heiserkeit bis hin zur Aphonie, bellenden (kruppösen) Husten, Dyspnoe mit inspiratorischen Stridor, Zyanoseanfällen, ausgeprägte Unruhe und Ängstlichkeit, Blässe, Stupor oder Koma gekennzeichnet. Durch Verlegen der Luftwege kann es zum Erstickungstod kommen („Würgeengel der Kinder“). Wie auch bei der Rachendiphtherie können sich häufig beidseitig teigige Ödeme entwickeln, die von den Lymphknoten des Kieferwinkels ausgehend auf Ohr, Kinn, Hals und Nacken übergreifen (sog. Caesarenhals).

Bei Patienten mit der mittlerweile sehr seltenen, aufgrund der geringen DT-Absorption gewöhnlich mild und eher chronisch verlaufenden **nasalen Diphtherie**, zeigt sich ein erst seröser, später auch blutiger ein- oder beidseitiger Ausfluss aus der Nase bei wenig reduziertem Allgemeinbefinden. Häufig entstehen weißliche pseudomembranöse Flecken am Nasenseptum. Insbesondere Säuglinge und Kleinkinder sind betroffen.

In Populationen mit hoher Impfquote machen abgeschwächte Krankheitsverläufe (sog. nicht-klassische respiratorische Diphtherie), die klinisch einer Streptokokken-Angina bzw. einer bakteriellen Pharyngitis ohne Pseudomembranbildung ähneln, bei weitem den Großteil der diagnostizierten Diphtherie-Fälle aus. Diese milden Verläufe betreffen vor allem nicht vollständig grundimmunisierte Personen bzw. aufgrund nachlassender Immunität Personen mit nicht erfolgter oder zu lange zurückliegender Booster-Impfung.

Haut- oder Wunddiphtherie

Die Haut- oder Wunddiphtherie führt – insbesondere nach einem Bagatelltrauma oder nach Insektenstich – auf Haut und Schleimhaut zu schmierigen Belägen. In der Regel handelt es sich bei den sich häufig an den unteren Extremitäten befindlichen Ulzerationen um Mischinfektionen mit A-Streptokokken und/oder Staphylokokken. Hautinfektionen mit toxischen *C.-diphtheriae*-Stämmen werden häufig in den Tropen oder Subtropen erworben. Im Rahmen einer Hautdiphtherie wird durch toxische *C.-diphtheriae*-Stämme in der Regel (bei einer Läsionsgröße unter 2 cm²) nur sehr wenig DT freigesetzt, so dass toxische Erscheinungen extrem selten sind. Patienten mit Wunddiphtherie können allerdings gelegentlich eine Infektionsquelle für eine Rachendiphtherie bei sich selbst bzw. bei engen Kontaktpersonen darstellen. Im Gegensatz zu den importierten, Hautdiphtherie verursachenden toxischen Stämmen wird die große Mehrzahl der in westlichen Industriestaaten erworbenen *C.-diphtheriae*-Hautinfektionen durch nicht-toxische Stämme verursacht und sind häufig mit geringen Hygienestandards assoziiert (Obdachlosigkeit, Alkohol- oder Drogenabusus).

Komplikationen

Neben den lokal begrenzten Formen kann es nach Ausbreitung von DT über den Blutweg zu einer toxischen Diphtherie mit schweren systemischen Symptomen kommen. Diese entwickelt sich meist ausgehend von einer Rachendiphtherie, kann aber auch primär entstehen. Das in die Zellen aufgenommene DT kann zu schweren Schädigungen der betroffenen Zellen führen, am häufigsten kommt es zur Myokarditis und einer demyelinisierenden peripheren Neuritis. Eine Myokarditis manifestiert sich häufig mit Arrhythmien sowie Zeichen kardiovaskulärer Dysregulation bis hin zum kardiogenen Schock. Der plötzliche Herztod kann auch schon früh im Erkrankungsverlauf (häufig am 8.–10. Krankheitstag, aber auch erst nach 4–6 Wochen) u. a. bei geringfügiger Belastung auftreten (daher konsequente Bettruhe erforderlich). Im Rahmen der Neuritis kann es zu Lähmungen von Kopf-, Gesichts-, Rumpf- und Atemmuskulatur kommen. Typisch ist dabei die Gaumensegelparese, die am häufigsten in der 3. Erkrankungswoche auftritt und zu nälender Sprache und Schluckbeschwerden führt. Alle neurologischen Symptome sind nach unterschiedlicher Rekonvaleszenzzeit reversibel.

Die **Letalität** der respiratorischen Diphtherie liegt bei 5–10 %. Bei Kindern < 5 Jahren und Erwachsenen > 40 Jahren kann sie 20–40 % betragen. Die Prognose der toxischen Wirkungen ist, wenn sie überstanden sind, gut. Eine überstandene Erkrankung bewirkt keine lang anhaltende Immunität.

Dauer der Ansteckungsfähigkeit

Ansteckungsfähigkeit besteht, solange der Erreger in Sekreten und Wunden nachweisbar ist. In der Regel betrifft dies bei Unbehandelten einen Zeitraum von 2–4 Wochen. Patienten mit chronischen Hautläsionen (z. B. Ulcera im Rahmen einer Diabeteserkrankung oder chronisch venöser Insuffizienz) können 6 Monate und länger mit dem Erre-

ger kolonisiert sein. Eine wirksame antibiotische Therapie führt normalerweise nach 48–96 Stunden zur Beendigung der Erregerausscheidung. Lokal antiseptische Maßnahmen können die Sanierung chronischer Wundinfektion/Kolonisation unterstützen.

Diagnostik

1. Differenzialdiagnostik

Als Differenzialdiagnosen einer respiratorischen Diphtherie (klassisch oder nicht-klassisch) kommen u. a. in Betracht: Streptokokken-induzierte oder virale Pharyngitis und Tonsillitis, Angina (vor allem Angina Plaut-Vincenti), infektiöse Mononukleose, akute Epiglottitis, Pseudokrapp, orale Candidiasis, orale Syphilis, Adenovirus-Infektionen/-Erkrankungen.

Differenzialdiagnosen einer Hautdiphtherie sind im Wesentlichen Impetigo, Wundinfektionen und Ulcera anderer Genese.

2. Labordiagnostik

Die klassische respiratorische Diphtherie muss in erster Linie klinisch diagnostiziert werden. Der labordiagnostische Nachweis bestätigt lediglich die klinische Diagnose und schließt die Erregerisolierung ein sowie den Nachweis des DT aus dem isolierten Stamm mittels *tox*-PCR und Elek-Ouchterlony-Immunpräzipitationstest (Nachweis des sezernierten DT; dieser Test ist notwendig, da *tox*-positive, nicht DT-sezernierende Stämme beschrieben sind). **Bei klinischem Verdacht auf eine Diphtherie ist umgehend eine Labordiagnostik einzuleiten:** Der Nachweis des Erregers aus Rachenabstrichen (besonders unter der Pseudomembran), Nasen- oder Wundabstrichen sollte stets angestrebt werden. Die Abstriche sind vor Beginn der spezifischen Therapie, die unverzüglich begonnen werden muss, zu entnehmen. Da eine Anzucht auf Spezialnährböden erforderlich ist, muss dem Labor die Verdachtsdiagnose Diphtherie unbedingt vorab mitgeteilt werden.

Der kulturelle Nachweis erfolgt über Anreicherungs- und Selektivmedien und dauert bis zur MALDI-TOF MS-gestützten oder biochemischen Differenzierung 2–4 Tage. Mit dem zunehmenden Einsatz von MALDI-TOF MS in der Erregerdifferenzierung in Routinelaboratorien steigt auch der Nachweis von *C. diphtheriae* und *C. ulcerans* – z. T. auch im Sinne eines Zufallsbefunds bei Mischinfektionen oder Kolonisationen – kontinuierlich an. Aufgrund ihres klinischen und epidemiologischen Potenzials müssen alle Stämme der drei potenziell toxischen *Corynebacterium* spp. (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*) auf Toxigenität untersucht werden.

Der Nachweis des DT am isolierten Erreger erfolgt molekularbiologisch mittels PCR und bei *tox*-PCR-positiven Isolaten über eine Immunpräzipitation (Elek-Test). Da der Elek-Test in den meisten Laboren nur noch äußerst selten durchgeführt wird, häufig falsch negative Ergebnisse

zeigt und die PCR nicht in allen Laboren etabliert ist, **sollten verdächtige Stämme zum kostenfreien Toxinnachweis unverzüglich in das Konsiliarlabor für Diphtherie** (Adresse, Einsendeschein) geschickt werden. Dort können auch Resistenztestungen, Stammdifferenzierungen und -typisierungen (z. B. mittels MLST oder Next Generation Sequencing zur Identifizierung von Infektionsketten) durchgeführt werden.

Eine Infektion löst keine sichere Antikörperantwort aus. Spezifische Antikörper gegen Toxoid können im Serum mit kommerziellen Tests quantifiziert werden, als Goldstandard gelten jedoch nur Neutralisationstests auf Zellkulturen. Diese Tests sind hauptsächlich für epidemiologische Fragestellungen von Bedeutung und sollten nur im Ausnahmefall zur Überprüfung des Impfstatus angewendet werden.

Einzelheiten zur mikrobiologischen Diagnostik können auch den Mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards (MiQs) entnommen werden, die im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) erarbeitet wurden.

Therapie

Nachfolgend beschrieben ist eine Zusammenfassung von etablierten und allgemein anerkannten Empfehlungen zur Behandlung der Diphtherie.

Bereits bei klinischer Verdachtsdiagnose einer respiratorischen Diphtherie sollte sofort eine spezifische Therapie mit Antitoxin und parallel eine unterstützende Antibiotikagabe eingeleitet werden! Es sollte dafür nicht auf eine Laborbestätigung gewartet werden, da zellulär gebundenes DT über Antitoxin-Gabe nicht mehr neutralisiert werden kann. Die parallel begonnene antibiotische Therapie dient lediglich der Eradizierung der Erreger und ist kein Ersatz für eine Antitoxin-Gabe. Eine frühzeitig einsetzende Behandlung beeinflusst den Krankheitsverlauf entscheidend. Komplikationen können eine intensivmedizinische Behandlung erfordern, z. B. Intubation und Behandlung von Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen.

Antitoxin

Diphtherie-Antitoxin neutralisiert zirkulierendes, noch nicht in Zellen eingedrungenes Toxin und verhindert die Progression der Erkrankung. Die Antitoxin-Gabe sollte nur unter stationären Bedingungen durchgeführt werden, da es sich beim Diphtherie-Antitoxin um Immunglobuline vom Pferd handelt und es häufiger als bei menschlichen Immunglobulinen zu einer schweren anaphylaktischen Reaktion kommen kann. Entsprechend der Hinweise des Herstellers sollte vor Gabe eine Vortestung erfolgen. Antitoxin kann über die von den Landesapothekerkammern eingerichteten Notfalldepots für Arzneimittel (s. Notfalldepots Rote Liste) bezogen werden.

Für die meisten Fälle von **Hautdiphtherie** ist eine für systemische Symptome ausreichende DT-Absorption unwahrscheinlich, eine Antitoxin-Gabe wird daher i. d. R. nicht empfohlen. Lediglich bei großen Ulcera (> 2 cm²) mit Pseudomembranbildung kann eine Antitoxin-Gabe diskutiert werden.

Antibiotische Eradikationstherapie

Ziel der Antibiotikatherapie ist es, die Diphtherie-Erreger zu eradizieren und weitere Infektionen zu verhindern. Auf keinen Fall ersetzt eine antibiotische Therapie eine indizierte Antitoxin-Gabe. **Bakteriologische Proben sollten unbedingt vor Beginn der Antibiotikatherapie entnommen werden.**

Die kalkulierte antibiotische Behandlung wird mit Penicillin oder Erythromycin durchgeführt (bzw. bei Unverträglichkeit mit anderen Makroliden wie z.B. Azithromycin oder Clarithromycin).

Corynebacterium ulcerans ist im Gegensatz zu *C. diphtheriae* regelmäßig *in vitro* resistent gegen Clindamycin. Die Therapie wird in Abhängigkeit von einer Antibiotikaresistenztestung über insgesamt 14 Tage fortgesetzt. Der Behandlungserfolg sollte mittels nasopharyngealer und/oder Rachenabstriche bzw. bei Hautdiphtherie mittels nasopharyngealer und Hautabstriche überprüft werden (s. Maßnahmen bei Einzelerkrankungen bzw. auch Umgang mit Kontaktpersonen).

Infektionsschutz und Hygienemaßnahmen

1. Präventive Maßnahmen

Die wirksamste präventive Maßnahme ist die Schutzimpfung gegen Diphtherie. Die Impfung richtet sich dabei gegen das DT, nicht gegen den Diphtherie-Erreger selbst. Die erzeugte antitoxische Immunität verhindert weitgehend (schwerwiegende) Erkrankungen, nicht aber eine Infektion bzw. Kolonisation, so dass auch unter Geimpften meist nicht-klassische Diphtherie-Symptome auftreten oder Keimträger vorkommen können. Da der Impfstoff auf dem DT von *C. diphtheriae* basiert und Sequenzunterschiede im Toxin von *C. diphtheriae* und *C. ulcerans* bestehen, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht klar, wie gut der Impfstoff auch gegen durch *C. ulcerans* ausgelöste Diphtherie-Erkrankungen schützt. Eine Protektion durch kreuzreagierende Antikörper wird allerdings vermutet.

Die STIKO empfiehlt die Diphtherie-Impfung als Standardimpfung für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene (s. aktuelle Empfehlungen der STIKO). Empfohlen wird die Grundimmunisierung im Alter von 2, 3, 4 und 11–14 Monaten, gefolgt von einer Auffrischimpfung im Alter von 5–6 Jahren und 9–17 Jahren. Da der Impfschutz über die Zeit nachlässt, wird im Erwachsenenalter eine Auffrischimpfung als Td-Impfung (bzw. einmalig in Kombination mit Pertussis-Komponente [Tdap] oder bei entsprechender Indikation zusätzlich mit Polio-Komponente [Tdap-IPV]) alle 10 Jahre empfohlen. Empfehlungen der STIKO zu Nachholimpfungen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit unvollständigem oder unbekanntem Impfstatus gegen Diphtherie (inklusive potenzieller Impfstoffe für die Erstimmunisierung von Kindern > 5–6 Jahre und Erwachsenen) finden sich in Abschnitt 6 (Empfehlungen zu Nachholimpfungen) der aktuellen Empfehlungen der STIKO.

Impfquoten unter Schulanfängern werden seit 2005 jährlich erfasst, die Diphtherie-Impfquoten liegen bei Kindern kontinuierlich bei > 95 %. Jedoch hatte in einer bundesweiten Studie (DEGS1) in den Jahren 2008–2011 trotz STIKO-Empfehlung nur knapp über die Hälfte der Erwachsenen eine Auffrischimpfung gegen Diphtherie in den letzten 10 Jahren erhalten. Die Impfquoten unterschieden sich dabei nicht wesentlich für die verschiedenen Altersgruppen zwischen 18 und 79 Jahren. Die Erwachsenen profitieren dabei von einem guten, durch die hohen Impfraten der Kinder bedingten Herdenschutz. Bei Auslandsreisen entfällt dieser Schutz, so dass der Impfschutz zumindest vor Reisen in Endemiegebiete (s. Vorkommen) unbedingt aktualisiert werden sollte.

2. Maßnahmen bei Einzelerkrankungen

a) Diphtherie-Erkrankungs- und -verdachtsfälle

An Diphtherie erkrankte Personen sowie Verdachtsfälle sollten im Krankenhaus **sofort isoliert** und nur von Personal mit aktuellem Impfschutz betreut werden. Es sollten **Schutzmaßnahmen gegen Tröpfchen- (respiratorische Diphtherie) oder Kontaktübertragung (Hautdiphtherie)** getroffen werden. Wunden und Ulcera von Hautdiphtherie-Patienten müssen zur Vermeidung einer Übertragung gut abgedeckt sein. Die Isolierung einschließlich der Schutzmaßnahmen gegenüber Tröpfchen- und Kontaktübertragungen darf erst aufgehoben werden, wenn die Kulturen von 2 Abstrichen (abgenommen im Abstand von mindestens 24 Stunden und mindestens 24 Stunden nach Beendigung der Antibiotikatherapie) von Rachen und Nase bzw. bei Hautdiphtherie von Rachen und Haut ein negatives Ergebnis für toxinbildende *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* oder *C. pseudotuberculosis* zeigen. Ein weiterer Abstrich kann ggf. im Abstand von 2 Wochen zur Kontrolle abgenommen werden.

Befindet sich eine an Hautdiphtherie erkrankte Person in gutem Allgemeinzustand und wird ggf. ambulant behandelt, sollten Kontakte zu anderen Personen weitestgehend vermieden werden, bis eine antibiotische Eradikationstherapie abgeschlossen ist. Der Eradikationserfolg sollte kontrolliert werden (s. oben). Wie bei stationären Fällen gilt, dass nur Personal mit aktuellem Impfschutz die Pflege übernehmen sollte und dass entsprechende Schutzmaßnahmen gegen Kontaktübertragung eingehalten werden sollten.

Bei Personen mit atypischem Krankheitsbild (milde respiratorische Symptome ohne Pseudomembranbildung, Hautulcus) und Nachweis von *C. diphtheriae* oder *C. ulcerans* mit noch fehlendem Toxinachweis kann mit dem Beginn von Infektionsschutzmaßnahmen in Abhängigkeit von einer individuellen Risikoabschätzung seitens des Gesundheitsamtes – unter Berücksichtigung epidemiologischer Zusammenhänge, Reiseanamnese, Expositionsrisko, Tätigkeit der betroffenen Person, Dauer bis zum Erhalt eines Toxinbefundes – bis zum Erhalt des Toxinbefundes gewartet werden.

Zur Verhütung der Übertragung des Erregers sind **adäquate Desinfektionsmaßnahmen** in der Umgebung (z. B. Krankenhauszimmer, Wohnung) des Erkrankten erforderlich. Alle Gegenstände, die Kontakt mit der erkrankten Person oder deren Ausscheidungen hatten, müssen mit einem Flächendesinfektionsmittel mit nachgewiesener Wirksamkeit gegen Bakterien desinfiziert werden. Weiterhin sollte eine korrekte Händedesinfektion erfolgen. Details der Desinfektionsmaßnahmen sollten mit der Krankenhaushygiene bzw. dem zuständigen Gesundheitsamt besprochen werden.

Da eine Infektion mit Diphtherie-Erregern keine langfristige Immunität erzeugt, sollte **nach Rekonvaleszenz** je nach dokumentiertem Impfstatus eine Grundimmunisierung begonnen bzw. abgeschlossen werden oder, wenn die letzte Impfung > 12 Monate zurückliegt, eine **Auffrischimpfung** gegen Diphtherie gegeben werden.

Gemeinschaftseinrichtungen (gemäß § 33 IfSG, u. a. Kindergärten, Schulen, Heime): Gemäß § 34 Abs. 1 IfSG dürfen Personen, die an Diphtherie erkrankt oder dessen verdächtig sind, die Gemeinschaftseinrichtungen nach § 33 IfSG nicht besuchen sowie keine Tätigkeiten ausüben, bei denen sie Kontakt zu den dort Betreuten haben, bis nach ärztlichem Urteil eine Weiterverbreitung der Krankheit durch sie nicht mehr zu befürchten ist.

Ausscheider von *tox⁺ Corynebacterium* spp. dürfen gemäß § 34 Abs. 2 IfSG nur mit Zustimmung des Gesundheitsamtes und unter Beachtung von Schutzmaßnahmen die dem Betrieb der Gemeinschaftseinrichtung dienenden Räume betreten, Einrichtungen der Gemeinschaftseinrichtung benutzen und an Veranstaltungen der Gemeinschaftseinrichtung teilnehmen.

Nach § 34 Abs. 7 IfSG kann die zuständige Behörde im Einvernehmen mit dem Gesundheitsamt für die in § 33 IfSG genannten Einrichtungen Ausnahmen von den genannten Verboten zulassen, wenn Maßnahmen durchgeführt werden oder wurden, mit denen eine Übertragung der aufgeführten Erkrankung verhütet werden kann.

b) Asymptomatische Keimträger

Asymptomatische Keimträger, die mit toxischen *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* oder *C. pseudotuberculosis* besiedelt sind, sollten

- ▶ über das Krankheitsbild aufgeklärt und zur Selbstbeobachtung bzgl. möglicher Symptomentwicklung aufgefordert werden,
- ▶ enge haushaltsähnliche Kontakte zu anderen Personen weitestgehend vermeiden (je nach Übertragungsrisiko ggf. Heimisolierung),
- ▶ entsprechend des Regimes für enge Kontaktpersonen einer **antibiotischen Eradikationstherapie** mit Penicillin oder Erythromycin bzw. Clarithromycin unterzogen werden (s. Abschnitt Umgang mit Kontaktpersonen). Der Therapieerfolg sollte nach Abschluss der Antibioti-

katherapie mit 2 Rachen- und Nasenabstrichen bzw. 2 Rachen- und Hautabstrichen (abgenommen im Abstand von mindestens 24 Stunden und mindestens 24 Stunden nach Beendigung der Antibiotikatherapie) kontrolliert werden.

Falls die letzte Diphtherie-**Auffrischimpfung** > 12 Monate zurückliegt, sollte **nach Abschluss der Therapie** einmalig eine Booster-Impfung gegen Diphtherie durchgeführt werden. Bei unvollständiger oder fehlender Grundimmunisierung sollte diese vervollständigt bzw. begonnen werden.

Tätigkeitsverbote

Besteht die Möglichkeit, dass bei der Tätigkeit im medizinischen Bereich, in Gemeinschaftseinrichtungen (vgl. § 34 IfSG) oder bei Hautdiphtherie im Lebensmittelbereich (z. B. bei der Herstellung und Verarbeitung von Milch und Milchprodukten; vgl. § 42 IfSG) toxinbildende Corynebakterien übertragen werden, sollte in aller Regel ein sofortiges **Tätigkeitsverbot** gemäß § 31 IfSG ausgesprochen werden. Für Kriterien zur Aufhebung des Tätigkeitsverbotes siehe entsprechenden Abschnitt in Umgang mit Kontaktpersonen.

3. Umgang mit Kontaktpersonen

Das Risiko einer Diphtherie-Infektion ist direkt abhängig von der Nähe und Dauer des Kontaktes mit der erkrankten Person. Epidemiologisch von Bedeutung sind **enge Kontaktpersonen** des Erkrankten, da diese eine **antibiotische postexpositionelle Prophylaxe (PEP)** erhalten sollten. Hierunter fallen z. B. Personen im gemeinsamen Haushalt bzw. in Gemeinschaftseinrichtungen mit haushaltsähnlichem Charakter (Internate, Wohnheime, Kasernen) und Personen mit vorübergehend engem Kontakt, wenn sie direkt oropharyngealen Sekreten oder bei Hautdiphtherie einer unbedeckten Wunde des Erkrankten ausgesetzt waren. Die Gabe einer PEP ist im Allgemeinen sinnvoll, so lange sich die enge Kontaktperson noch innerhalb der möglichen Inkubationszeit befindet.

Die Entscheidung über die Klassifizierung als enge Kontaktperson und damit die Gabe einer PEP sollte vom zuständigen Gesundheitsamt **basierend auf dem Einzelfall** getroffen werden. Nachfolgende Beispiele sollen dabei als Orientierung dienen.

Beispiele für enge Kontaktpersonen, denen eine PEP empfohlen werden sollte:

- Personen, die im selben Haushalt schlafen wie die erkrankte Person,
- Personen, die sich eine Wohnung/Flur/Küche mit der erkrankten Person teilen (haushaltsähnlicher Charakter),
- Kinder in derselben Kindergartengruppe (bzw. ggf. Einrichtung), Mitschüler,
- Personen mit engem körperlichen Kontakt zur erkrankten Person (z. B. Küssen, Sex),
- Personen, die ohne entsprechende Schutzmaßnahmen eine Mund-zu-Mund-Beatmung oder Intubation

bzw. bei Hautdiphtherie die Wundversorgung vorgenommen haben.

Beispiele von anderen Kontakten, die wahrscheinlich keine PEP benötigen:

- Freunde, Verwandte o.ä. Personen, die regelmäßig den Haushalt besuchen,
- Arbeitskollegen, die sich ein Büro teilen,
- medizinisches Personal mit Kontakt zur erkrankten Person, aber ohne direkten Kontakt zu oropharyngealen Sekreten bzw. ohne Wundexposition.

Bei allen **engen Kontaktpersonen** sollten in aller Regel **folgende Maßnahmen** durchgeführt werden:

- Abnahme von Nasen- und Rachenabstrichen (bzw. ggf. von entsprechenden Hautläsionen) für Kulturen vor Beginn der antibiotischen PEP,
- Information über das Krankheitsbild der Diphtherie und Aufforderung zur Selbstbeobachtung bzgl. des Auftretens klinischer Symptome über einen Zeitraum von 10 Tagen, beginnend mit dem Datum des letzten Kontaktes mit dem Erkrankten,
- unabhängig vom Impfstatus und dem Resultat der Abstriche, Gabe einer antibiotischen PEP (zur Inkubations- und/oder Eradikationstherapie mit dem Ziel einer Infektkettenverhinderung), z. B. mit einer einmaligen Dosis Benzyl-Penicillin i. m. oder der p.o.-Gabe von Erythromycin über 7 Tage (bei Unverträglichkeit z. B. auch Azithromycin oder Clarithromycin),
- falls die letzte Diphtherie-Auffrischimpfung > 5 Jahre zurückliegt, sollte einmalig gegen Diphtherie geimpft werden. Bei unvollständiger oder fehlender Grundimmunisierung sollte diese vervollständigt bzw. begonnen werden.

Die Gabe von Diphtherie-Antitoxin ist **nicht** als PEP-Maßnahme bei engen Kontaktpersonen vorgesehen.

Bei als nicht-eng klassifizierten Kontaktpersonen ohne PEP-Gabe (z. B. in Gemeinschaftseinrichtungen) ist jedoch ebenfalls eine Information über das Krankheitsbild der Diphtherie und Aufforderung zur Selbstbeobachtung bzgl. des Auftretens klinischer Symptome sowie eine Impfbuchkontrolle wünschenswert.

Die oben genannten Vorschriften zu Gemeinschaftseinrichtungen (s. Maßnahmen bei Einzelerkrankungen) gelten auch für Personen, in deren Wohngemeinschaft nach ärztlichem Urteil eine Erkrankung oder ein Verdacht auf Diphtherie aufgetreten ist (§ 34 Abs. 3 IfSG). Es sollte in aller Regel der **sofortige Ausschluss aus der Gemeinschaftseinrichtung** erfolgen. Wie für asymptomatische Keimträger sollte in aller Regel basierend auf einer individuellen Risikoabschätzung auch für enge Kontaktpersonen **mit bestimmten Tätigkeiten** – so z. B. im Lebensmittelbereich (v. a. bei engen Kontaktpersonen zu Erkrankten mit Nachweis von *C. ulcerans* und einer Tätigkeit in der Herstellung und Ver-

arbeitung von Milch und Milchprodukten), im medizinischen Bereich oder in Gemeinschaftseinrichtungen – aufgrund des möglichen Übertragungsrisikos ein sofortiges **Tätigkeitsverbot** gemäß § 31 IfSG ausgesprochen werden.

Die **Wiederzulassung zu einer Gemeinschaftseinrichtung bzw. Aufhebung des Tätigkeitsverbotes** liegt in der Zuständigkeit des jeweiligen Gesundheitsamtes. Nachfolgend in Tabelle 1 dargestellte Empfehlungen können als Anhaltspunkte für die Entscheidung bei asymptomatischen Trägern oder engen Kontaktpersonen dienen.

Zum Nachweis der durchgeführten Behandlung und des Ergebnisses der mikrobiologischen Befunde ist die Vorlage einer **ärztlichen Bescheinigung** erforderlich.

Ergebnis der Abstrichkulturen	Empfohlene Maßnahme
toxigene <i>Corynebacterium</i> spp. negativ	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Wiederzulassung nach Erhalt des negativen Ergebnisses • asymptomatischer Keimträger: aus 2 Abstrichen abgenommen im Abstand von mindestens 24 Stunden, frühestens 24 Stunden nach Therapieende • bei enger Kontaktperson: aus 1 Abstrich ▶ Zuendeführen der PEP/Eradikationstherapie (effektive Behandlung falls sich die Person in der Inkubationszeit befindet, s. oben)
toxigene <i>Corynebacterium</i> spp. positiv oder keine Abstrichkultur vor antibiotischer Prophylaxe durchgeführt	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Fortsetzung Ausschluss (bis negative Ergebnisse vorliegen) ▶ Zuendeführen der PEP/Eradikationstherapie oder ▶ Wiederzulassung erst bei negativem Ergebnis aus 2 Abstrichen (Nasen- und Rachen- bzw. Wundabstrich), abgenommen im Abstand von mindestens 24 Stunden, frühestens 24 Stunden nach Therapieende

Tab. 1: Empfehlungen für die Wiederzulassung zu einer Gemeinschaftseinrichtung bzw. Aufhebung des Tätigkeitsverbotes für asymptomatische Träger toxigener Diphtherie-Erreger oder enge Kontaktpersonen von an Diphtherie erkrankten oder dessen verdächtige Personen

4. Maßnahmen bei Ausbrüchen

Entscheidend bei respiratorischen Diphtherie-Erkrankungen ist es, eine Verdachtsdiagnose so früh wie möglich zu stellen, eine Krankenhauseinweisung des Patienten zu veranlassen und sofort bereits bei klinischem Verdacht die Therapie mit Antitoxin und Antibiotika einzuleiten.

Zur weiteren Begrenzung von Ausbrüchen sind zum einen hohe Impfquoten in der Bevölkerung bzw. ein aktueller Diphtherie-Impfstatus essenziell, zum anderen ist eine zeitnahe antibiotische PEP bei engen Kontaktpersonen sinnvoll. Diphtherie-Impflücken sollten im Ausbruchsgeschehen schnellstmöglich geschlossen werden. Die Impfung sollte dabei entsprechend den Empfehlungen der zuständigen Gesundheitsbehörden durchgeführt werden.

5. Umgang mit Tieren als (mögliche) Infektionsquelle bei Infektionen mit *C. ulcerans* (und *C. pseudotuberculosis*)

Haus- und Nutztiere sind v. a. bei humanen *C. ulcerans*-Fällen häufige Infektionsquellen. Daher sollte bei der Anamneseerhebung insbesondere Tierkontakt abgefragt werden.

Ggf. sollte nach entsprechender Risikoabschätzung im Rahmen einer Quellensuche veterinärmedizinische Unterstützung zur Probengewinnung hinzugezogen werden. Die Kostenübernahme sollte vorher mit dem betroffenen Gesundheits- bzw. Veterinäramt geklärt werden. Human- und veterinärmedizinische Isolate mit epidemiologischem Zusammenhang können nach vorheriger Rücksprache zur Feintypisierung an das Konsiliarlabor für Diphtherie geschickt werden. Derzeit existieren keine evidenzbasierten Empfehlungen zum Umgang mit (symptomatischen oder asymptomatischen) tierischen Trägern toxischer *Corynebacterium* spp. Es gibt jedoch einzelne Fallberichte zur erfolgreichen Eradikationstherapie bei Haustieren (Hunde, Katzen) im Rahmen des Infektionsschutzmanagements humaner Erkrankungen.

Gesetzliche Grundlage

Meldepflicht gemäß IfSG

Dem Gesundheitsamt wird gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 1 IfSG der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an Diphtherie sowie gemäß § 7 Abs. 1 IfSG der direkte oder indirekte Nachweis von toxinbildenden *Corynebacterium* spp., soweit er auf eine akute Infektion hinweist, namentlich gemeldet.

Darüber hinaus können allgemeine nicht erreger- oder krankheitsspezifische Meldepflichten bestehen (s. Falldefinitionen des RKI > Kapitel „Struktur der Falldefinitionen“ > „Gesetzliche Grundlage“).

Die Meldungen müssen dem Gesundheitsamt spätestens 24 Stunden nach erlangter Kenntnis vorliegen.

Hinweis

Leiter von Gemeinschaftseinrichtungen (gem. § 33 IfSG) haben gemäß § 34 Abs. 6 IfSG das zuständige Gesundheitsamt unverzüglich zu benachrichtigen, wenn in ihrer Einrichtung betreute oder betreuende Personen:

- ▶ an Diphtherie erkrankt oder dessen verdächtig sind,
- ▶ Träger *tox*-positiver *Corynebacterium* spp. sind oder
- ▶ wenn in deren Wohngemeinschaft nach ärztlichem Urteil eine Erkrankung an oder ein Verdacht auf Diphtherie aufgetreten ist.

Übermittlung

Das Gesundheitsamt übermittelt gemäß § 11 Abs. 1 IfSG an die zuständige Landesbehörde nur Erkrankungs- oder Todesfälle und Erregernachweise, die der „Falldefinition gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2 Buchst. a IfSG“ entsprechen.

Weitergehende Mitteilungspflichten

Es bestehen ergänzende Verordnungen im Bundesland Sachsen zur namentlichen Meldung von Trägern toxinbildender *C.-diphtheriae*-Stämme an das zuständige Gesundheitsamt.

Beratung und Spezialdiagnostik

Das Robert Koch-Institut führt keine individuelle medizinische und reisemedizinische Beratung zu Klinik, Therapie oder Impfungen durch. Bitte wenden Sie sich ggf. an Ärzte oder Kliniken in Ihrer Nähe, bei denen eine Spezialisierung für Infektionskrankheiten besteht.

Bezüglich spezifischer Fragen zur Wiedermalzulassung in Gemeinschaftseinrichtungen oder der Wiederaufnahme der beruflichen Tätigkeit kontaktieren Sie bitte Ihr lokales Gesundheitsamt.

Ausführliche Informationen zu Diphtherie, Impfungen und viele weitere Links finden Sie unter Weitere Informationen (s. u.).

Informationen zu Tropenreisen sind bei Tropeninstituten und anderen entsprechenden reisemedizinischen Beratungsstellen erhältlich (www.rki.de/reise).

Beratung zur Epidemiologie

▶ **Robert Koch-Institut**
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Fachgebiet 33 – Impfprävention
Seestraße 10 | 13353 Berlin

Ansprechpartner: Stefanie Böhm
Tel.: +49 (0)30 18754–3150
Fax: +49 (0)30 18754–3257
E-Mail: Ratgeber@rki.de

Beratung zur Spezialdiagnostik

▶ **Konsiliarlabor für Diphtherie**
Bayerisches Landesamt für Gesundheit und
Lebensmittelsicherheit (LGL)
Veterinärstraße 2 | 85764 Oberschleißheim

Ansprechpartner: Prof. Dr. Dr. Andreas Sing; Dr. Anja Berger
Tel.: +49 (0)9131 6808–5814, –5162, –5239
Fax: +49 (0)9131 6808–5458
E-Mail: Andreas.Sing@lgl.bayern.de;
Anja.Berger@lgl.bayern.de
Homepage: www.lgl.bayern.de

Untersuchungsantrag für Diphtherie-Material am Konsiliarlabor.

Weitere Informationen:

RKI:	Diphtherie
RKI:	Diphtherie-Impfung
Paul-Ehrlich-Institut (PEI):	Impfstoffe gegen Diphtherie
RKI:	Aufklärungsinformation zur Impfung gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Poliomyelitis (Tdap-IPV) in verschiedenen Sprachen
RKI:	RKI-FAQ zu IfSG und Meldewesen

Literatur

- Berger A, Hogardt M, Konrad R, Sing A: Detection methods for laboratory diagnosis of diphtheria. In: Burkovski A (ed.): *Corynebacterium diphtheriae* and related toxigenic species. Genomics, Pathogenicity and Applications. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg 2014;171–205
- Berger A, Sing A: *Corynebacterium diphtheriae*. In: Podbielski A, Berger A, Dommerich S, Donat M, Frickmann H, Hampf W, Hermann M, Lang H, Luckhaupt H, Riffelmann M, Sing A, Spahr A, Vogel U, Wirsing von König C: Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ) 13a und 13b: Infektionen des Mundes und der oberen Atemwege, Teil I und II. 2. neu bearbeitete Aufl. Urban & Fischer. München: 2010;107–113
- Berner R, Scholz H, Sing A: Diphtherie. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI e.V.): Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6. Aufl. Thieme-Verlag. Stuttgart – New York: 2013;228–231
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Diphtheria. The Pink Book 2015
- Heymann D L (ed): Control of Communicable Diseases Manual. American Public Health Association 2015;150–155
- Klein S: Zusammenhang zwischen Impfungen und Inzidenz und Mortalität von Infektionskrankheiten. Zeitreihenanalysen mit Meldedaten

- zu Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis und Tetanus von 1892–2011 in Deutschland. Dissertation Freie Universität Berlin: 2013;117–144
7. Konrad R, Hörmansdorfer S, Sing A: Possible human-to-human transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:768–771
 8. MacGregor RR: *Corynebacterium diphtheriae*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ: Mandell, Douglas, and Benett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Eighth Edition. Elsevier Ltd, Oxford 2014;2:2687–2693
 9. Moore LSP, Leslie A, Meltzer M, et al.: *Corynebacterium ulcerans* cutaneous diphtheria. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1100–07
 10. Poethko-Müller C, Schmitz R: Impfstatus von Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl* 2013;56:845–857
 11. Public Health England (PHE): Diphtheria Guidelines Working Group: Public health control and management of diphtheria (in England and Wales). 2015 Guidelines
 12. RKI: Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid Bull* 2017;34:333–380. DOI 10.17886/EpiBull-2017-044.1
 13. RKI: Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern.
 14. World Health Organization (WHO): Diphtheria
- Redaktion der Reihe „RKI-Ratgeber für Ärzte“**
Hinweise zur Reihe „RKI-Ratgeber für Ärzte“ richten Sie bitte an das Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Dr. Astrid Milde-Busch (Tel.: +49 (0)30 18754–3312; E-Mail: Ratgeber@rki.de) oder an die Redaktion des *Epidemiologischen Bulletins* (EpiBull@rki.de).
- Vorgeschlagene Zitierweise:
Robert Koch-Institut: RKI-Ratgeber für Ärzte: Diphtherie.
Epid Bull 2018;10:97–105 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-011

Humane Infektionen mit dem Borna Disease Virus (BoDV-1)

Untersuchungen des Friedrich-Loeffler-Instituts (FLI) in Zusammenarbeit u. a. mit den Universitätskliniken in Regensburg, München und Leipzig identifizierten erstmals das klassische Bornavirus (Borna disease virus 1, BoDV-1; Spezies *Mammalian 1 Bornavirus*) als wahrscheinlichen Auslöser von schweren Entzündungen des Gehirns (Enzephalitis) beim Menschen. BoDV-1-Genom und -Antigen wurden mittels spezieller RT-qPCR, *Next-generation-sequencing* und Verfahren der Immunhistochemie und *In-situ*-Hybridisierung nachgewiesen. Die Erkrankungen traten bei drei Empfängern von Spenderorganen desselben postmortalen Organspenders auf und zwei der transplantierten Patienten verstarben im weiteren Verlauf.

Die neuen Untersuchungsergebnisse belegen die ersten gesicherten BoDV-1-Erkrankungen des Menschen. Das bei den Fällen nachgewiesene klassische Bornavirus unterscheidet sich von dem im Jahr 2015 bei Züchtern exotischer Hörnchen als Verursacher von Enzephalitis beschriebenen Bornavirus der Hörnchen (VSBV-1, *Variogated Squirrel Bornavirus 1*; Spezies *Mammalian 2 Bornavirus*). Derzeit gehen die beteiligten Einrichtungen und das Robert Koch-Institut (RKI) übereinstimmend davon aus, dass es sich bei den BoDV-1-Erkrankungen der oben beschriebenen Organempfänger um einen sehr seltenen Einzelfall handelt.

Unabhängig von dem Geschehen im Rahmen der Transplantationen gibt es den Nachweis einer fatalen Infektion mit dem klassischen Bornavirus mit den Symptomen einer massiven Enzephalitis bei einer weiteren Patientin. Ein ähnlicher Fall befindet sich derzeit in der Abklärung. Aufgrund der aktuellen, neuen Erkenntnisse, sollte bei unklaren menschlichen Enzephalitis-Erkrankungen auch auf BoDV-1 untersucht werden. Retro- und prospektive Untersuchungen bei Organempfängern sowie bei weiteren ungeklärten Enzephalitis-Fällen müssen die Frage klären, ob Bornaviren über die aktuellen Einzelfälle hinaus eine Rolle bei Enzephalitiden spielen.

Hinweis des Robert Koch-Instituts:

Um die Bedeutung von Bornaviren als Auslöser schwerer Enzephalitiden genauer bewerten zu können, sollten diagnostizierte Fälle von Erkrankungen durch klassisches Bornavirus systematisch erfasst werden. Daher weist das RKI auf die Arzt-Meldepflicht gemäß IfSG § 6 Abs. 1 Nr. 5 und die Labor-Meldepflicht gemäß § 7.2 hin. Ärzte und Labore werden gebeten, dem zuständigen Gesundheitsamt mitzuteilen, wenn Bornavirus in Zusammenhang mit einer Erkrankung nachgewiesen wurde.

Bericht aus dem Friedrich-Loeffler-Institut

- Vorgeschlagene Zitierweise:
Friedrich-Loeffler-Institut: Humane Infektionen mit dem Borna Disease Virus (BoDV-1).
Epid Bull 2018;10:105 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-012