



Epidemiologisches Bulletin

16. Mai 2019 / Nr. 20

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Übertragung von Hautdiphtherie innerhalb einer Familie – Erster Diphtherie-Ausbruch in Deutschland seit fast 40 Jahren

Hintergrund

Diphtherie wird durch toxische Stämme der drei *Corynebacterium*-Arten *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* und sehr selten *C. pseudotuberculosis* verursacht, die das auf dem *tox*-Gen kodierte Diphtherie-Toxin (DT) produzieren. Als häufigstes Krankheitsbild wurde die Diphtherie der oberen Atemwege, mit der klassischen durch Pseudomembranbildung charakterisierten Rachen- und/oder Kehlkopfdiphtherie und anderen weniger imponierenden Verlaufsformen wie Nasendiphtherie oder Pharyngitis, in den letzten Jahrzehnten in Deutschland durch die Haut- bzw. Wunddiphtherie abgelöst.

Fälle von Hautdiphtherie wurden von verschiedenen Autoren erstmals ab der Mitte des 18. Jahrhunderts in Cornwall (1749; John Starr), Paris (1759; Jean Baptiste Louis Chomel) und New York (1771; Samuel Bard) beschrieben.¹ Die Erstbeschreibung einer erfolgreichen Isolation des Erregers aus einer Hautwunde erfolgte durch Ernst Neisser 1891.² In Publikationen aus den Anfängen der Beschreibung der Hautdiphtherie des späten 19. und frühen 20. Jahrhunderts mit meist militär- und/oder tropenmedizinischem Fokus werden zwei Verlaufsformen unterschieden: eine sekundär mit toxischen Corynebakterien infizierte chirurgische Wunde (Wund-Diphtherie) sowie die eigentliche „Hautdiphtherie“ mit ulzerativen Läsionen, die entweder *de novo* oder auf Grundlage oberflächlicher Hautverletzungen wie Abschürfungen, Insektenstichen oder Verbrennungen entstehen oder mit ekzematösen Läsionen auf bereits ekzematös veränderter Haut imponieren.³ Die ulzerativen Läsionen werden typischerweise als ausgestanzt (*punched-out*) beschrieben, können mit Pseudomembranen belegt sein und im Heilungsprozess eine Eschar- oder Wallbildung aufweisen.^{1,3-5} Heutzutage wird die ätiologische Abgrenzung zwischen diesen beiden Formen nicht mehr so streng gezogen, zumal die Hautdiphtherie wie oben beschrieben auf meist nicht-intakter Haut entsteht. Häufig handelt es sich bei infizierten Hautdiphtherie-Wunden um Mischinfektionen mit Staphylokokken und Streptokokken. Typische Lokalisationen sind die unteren Extremitäten, meist nach Bagatellverletzungen. Im Allgemeinen wird im Rahmen einer Hautdiphtherie weniger DT als bei der Diphtherie des Respirationstrakts freigesetzt, so dass systemische DT-vermittelte neurologische und/oder kardiale Symptome deutlich seltener bei einer Hautdiphtherie auftreten. Eine Antitoxin-Therapie ist bei der Hautdiphtherie in der Regel nicht notwendig und sollte nur bei großflächigen Hautulzerationen erwogen werden.^{6,7} Während in den frühen 2000er Jahren ein Großteil der im Konsiliarlabor für Diphtherie untersuchten *C. diphtheriae*-Isolate von Hautdiphtherie-Patienten nach Aufenthalt in tropischen und subtropischen Ländern stammten,^{8,9} wurden in den letzten Jahren zunehmend auch im Inland erworbene *C. diphtheriae*-Stämme aus Hautläsionen ans Konsiliarlabor eingesandt. Die Zunahme der aus dem Inland eingesandten Stämme kann vermutlich auch auf eine verbesserte Diagnostik infolge der breiten Anwendung von MALDI-TOF MS in mikrobiologischen Laboren erklärt werden. Viele dieser Isolate stammen von Patienten mit Grunderkrankungen wie

Diese Woche 20/2019

Übertragung von Hautdiphtherie innerhalb einer Familie – Erster Diphtherie-Ausbruch in Deutschland seit fast 40 Jahren

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
17. Woche 2019

Zur aktuellen Situation bei
ARE/Influenza in der 19. KW 2019



Diabetes mellitus, Ulcus cruris oder Hautkrankheiten und/oder von Patienten mit prekären Lebensumständen (Obdachlosigkeit, Alkoholabusus oder intravenös Drogengebrauchende). In den letzten Jahren wurde *C. diphtheriae* auch bei Menschen aus Diphtherie-Endemiegebieten (die daher mit *C. diphtheriae* besiedelt sein können) und/oder bei geflüchteten Menschen und Asylsuchenden, die aufgrund prekärer Lebensumstände im Rahmen ihrer Flucht oder Migration (z. B. Unterbringung in Massenunterkünften unter schlechten hygienischen Bedingungen) infiziert wurden, nachgewiesen.^{10,11,12} Neben toxischen *C. diphtheriae*-Stämmen finden sich in Hautläsionen vor allem bei den genannten Patientengruppen auch nicht-toxische *C. diphtheriae*-Stämme,¹³ die bei asymptomatischer Besiedelung als Reservoir für die Entstehung toxischer Stämme diskutiert werden.¹⁴

Fallbeschreibung

Im September 2018 wurde ein unter 10 Jahre altes in Deutschland lebendes Kind mit somalischem Migrationshintergrund wegen einer nur langsam verheilenden Brandwunde stationär aufgenommen. Aus einem ersten Wundabstrich konnte bei dem ansonsten gesunden Kind *Streptococcus (S.) pyogenes* isoliert werden.¹⁵ Das Kind (Indexfall) hatte sich sechs Tage zuvor während eines Rückflugs von einem dreiwöchigen Aufenthalt in Somalia mit heißem Tee am Oberschenkel verbrüht. In einem Kontrollabstrich 10 Tage später wurde ein toxischer *C. diphtheriae-biovar-mitis*-Stamm mit Penicillin-G- und Erythromycin-Resistenz nachgewiesen. Entsprechend der 2018 aktualisierten Empfehlungen des [RKI-Ratgebers Diphtherie](#)⁷ wurde das Kind isoliert und eine Kontaktpersonennachverfolgung durchgeführt. Bei der Familienanamnese ergab sich, dass ein älteres Geschwisterkind infizierte Insektenstiche am Unterschenkel hatte, die bereits in Somalia vorhanden waren. Mindestens eine der Läsionen wies einen Randsaum auf und erschien ausgestanzt. Ein Wundabstrich daraus erbrachte den Nachweis eines Keimgemischs mit *S. pyogenes*, drei verschiedenen wenig pathogenen Erregern und toxischem *C. diphtheriae-biovar-mitis* mit identischem Antibiogramm. Dieses Kind wurde daraufhin ebenfalls stationär aufgenommen und isoliert. Eine am Konsiliarlabor für Diphtherie veranlasste und mittels *Next Generation Sequencing* (NGS) durchgeführte *core genome Multilocus Sequence Type*-(cgMLST)-Feintypisierung zeigte, dass die beiden Isolate in allen 2.154 untersuchten Genloci identisch waren.¹⁵ Dieser MLST-Sequenztyp 586 ist weltweit bislang noch nicht beschrieben. Einundzwanzig andere im Konsiliarlabor vorhandene Stämme aus afrikanischen Ländern (inkl. Somalia) zeigten in der NGS-basierten *Single Nucleotide Polymorphism*-(SNP-)Analyse keine Verbindung zu den beiden identischen Isolaten. Im Rahmen der vom zuständigen Gesundheitsamt durchgeführten nachfolgenden Umgebungsuntersuchungen konnten weder bei den ebenfalls nach Somalia mitgereisten Familienmitgliedern noch bei anderen engen Kontaktpersonen in Deutschland Corynebakterien nachgewiesen werden. Den Kontaktpersonen wurde eine Antibiotikaprophylaxe

angeboten und die Selbstbeobachtung hinsichtlich des Auftretens Diphtherie-ähnlicher Symptome entsprechend der RKI-Empfehlungen⁷ angeraten. Ebenso wurde der Impfstatus der Kontaktpersonen überprüft; im Falle der einzigen nicht vollständig geimpften Kontaktperson wurde die fehlende Impfung nachgeholt. Unter antibiotischer Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure und chirurgischer Wundreinigung heilten die Läsionen beider Patienten rasch ab, eine Antitoxingabe wurde gemäß der Empfehlungen von Public Health England und RKI^{6,7} bei fehlenden systemischen Symptomen nicht durchgeführt. Beide Kinder waren nach den Empfehlungen der [Ständigen Impfkommission \(STIKO\)](#) gegen Diphtherie geimpft. Die auf dem Toxoid beruhende Diphtherie-Impfung schützt im Übrigen nur gegen DT-vermittelte lokale und systemische Symptome von Rachen- und/oder Hautdiphtherie (Pseudomembranbildung, kardiale und neurologische Symptome), nicht aber gegen die Besiedelung oder Infektion durch toxische *C. diphtheriae*.

Beide Patienten erfüllten sowohl die deutsche Falldefinition für Hautdiphtherie des RKI¹⁶ als auch die europäische Falldefinition des [Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten \(ECDC\)](#)¹⁷, die nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtig ist. Die Diphtherie-Falldefinition der [Weltgesundheitsorganisation \(WHO\)](#) beinhaltet im Gegensatz dazu die Hautdiphtherie nicht.¹⁸

Schlussfolgerung

Die geografische Herkunft und die Übertragungsrichtung des toxischen *C. diphtheriae*-Stammes zwischen den beiden Kindern bleiben unklar. Der Indexfall könnte den *C. diphtheriae*-Stamm von seinem Geschwisterkind erworben haben, falls dessen Insektenstiche bereits in Somalia mit dem Stamm infiziert waren. Dafür spräche der zeitliche Ablauf, da aus der Brandwunde erst in einem Folgeabstrich 16 Tage nach dem zugrundeliegenden Trauma der *C. diphtheriae*-Stamm isoliert werden konnte. Hingegen wären auch eine dermale oder nasopharyngeale Besiedelung des Indexpatienten mit dem Stamm entweder bereits in Somalia oder später in Deutschland als Ausgangspunkt für die Infektion der Brandwunde und eine nachfolgende Übertragung auf das Geschwisterkind möglich oder auch eine erst in Deutschland erfolgte Infektion des Geschwisterkinds mit nachfolgender Übertragung des *C. diphtheriae*-Stammes auf den Indexfall.

Die Übertragung des *C. diphtheriae*-Stammes zwischen den beiden Geschwistern bestätigt die Bedeutung einer Hautdiphtherie als möglichen Ausgangspunkt für Diphtherie-Ausbrüche. In älteren Studien wurden die Erkrankungsrisiken und Übertragungswege für verschiedene soziale Gruppen untersucht und gezeigt, dass insbesondere unter bestimmten Gruppen, die in hygienisch prekären Situationen mit engem Haut-zu-Haut-Kontakt leben (Schulkinder aus Regionen mit hoher Deprivation, obdachlose Menschen mit Alkoholabhängigkeit, benachteiligte ethnische Gruppen), Haut-zu-Haut-Übertragungen teilweise

sogar häufiger stattfinden als Tröpfchen-Übertragungen über respiratorische Sekrete.^{1,4,5,19,20} Dabei spielen sowohl Schmierinfektionen bei engen Sozialkontakten als auch Umweltkontaminationen z. B. über Staub oder Oberflächen eine Rolle.^{5,19,20} Für einige Ausbrüche von respiratorischer Diphtherie wurden aufgrund des zeitlichen Ablaufs als Ausgangspunkt eine vorherige asymptomatische Besiedlung der Haut mit toxischen *C. diphtheriae*-Stämmen innerhalb einer Population und/oder symptomatische Hautdiphtherie-Fälle postuliert. Die Möglichkeit einer Übertragung von einer an Hautdiphtherie erkrankten Person auf eine andere Person wurde 2017 in Großbritannien deutlich, als ein 20-Jähriger mit Hautdiphtherie nach Aufenthalt in Ghana *C. diphtheriae* auf eine enge Kontaktperson übertrug, die in der Folge eine Besiedlung des Rachens mit rhinitischen Symptomen entwickelte.²¹ Dies war der erste Fall einer Diphtherie-Übertragung von einer Hautdiphtherie in Großbritannien seit den 1980er Jahren. Die letzten (Rachen)Diphtherie-Ausbrüche in der Bundesrepublik Deutschland liegen ebenfalls mehr als 30 Jahre zurück und betrafen zuletzt Schulen und Kinderheime in verschiedenen Städten Nordrhein-Westfalens mit z. T. letalen Erkrankungsfällen.²² Die aktuell geschilderte Übertragung von Hautdiphtherie zwischen zwei Geschwistern ist seit diesen Ausbruchsgeschehen der erste Diphtherie-Ausbruch in der Bundesrepublik. Zudem handelt es sich um den weltweit ersten NGS-basierten Nachweis eines Hautdiphtherie-Ausbruchs durch *C. diphtheriae* und den weltweit zweiten NGS-basierten Nachweis eines Diphtherie-Ausbruchs durch *C. diphtheriae*. Der andere bislang mittels NGS beschriebene Diphtherie-Ausbruch betraf zwei Patientenpaare in Südafrika mit respiratorischer Diphtherie, ein Personenpaar, die asymptomatische Träger waren und ein Personenpaar mit einem Patienten und einem asymptomatischen Träger.²³

Unsere Fallbeschreibung soll an die heutzutage häufig vergessene Möglichkeit einer Diphtherie-Übertragung auch im Falle von Hautdiphtherie erinnern und unterstreicht die Bedeutung der hochauflösenden NGS-Analyse als geeignete Typisierungsmethode für die Aufdeckung von Infektionsketten im Rahmen von Diphtherie-Ausbrüchen.

Literatur

- Riddell GS: Cutaneous diphtheria. Epidemiological and dermatological aspects of 365 cases amongst British Prisoners of War in the Far East. *J R Army Med Corps* 1950;95:64–87
- Neißer E: Ein Fall von Hautdiphtherie. *Dtsch Med Wochenschr* 1891; 21:703
- Livingood CS, Perry DJ, Forrester JS.: Cutaneous diphtheria: a report of 140 cases. *J Invest Dermatol* 1946;7:341–64
- Bensted HJ: A limited outbreak of diphtheria exhibiting both cutaneous and faucial lesions. *J R Army Med Corps* 1936;67:295–307
- Belsey MA, Sinclair M, Roder MR, LeBlanc DR: *Corynebacterium diphtheriae* skin infections in Alabama and Louisiana. A factor in the epidemiology of diphtheria. *N Engl J Med* 1969;280:135–41
- Public Health England (PHE): Diphtheria Guidelines Working Group: Public health control and management of diphtheria (in England and Wales) 2015 Guidelines
- Robert Koch-Institut (RKI): RKI-Ratgeber Diphtherie. www.rki.de/diphtherie
- Sing A, Heesemann J: Imported cutaneous diphtheria, Germany, 1997–2003. *Emerg Infect Dis* 2005;11:343–4

- Robert Koch-Institut (RKI): 10 Jahre Konsiliarlaboratorium für Diphtherie: Zur Charakterisierung von *C. diphtheriae*-verdächtigen Isolat. *Epid Bull* 2008;3:23–5
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Cutaneous diphtheria among recently arrived refugees and asylum seekers in the EU, 30 July 2015. Stockholm: ECDC 2015. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Diphtheria-cutaneous-EU-July-2015.pdf>
- Meinel DM, Kuehl R, Zbinden R, et al.: Outbreak investigation for toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* wound infections in refugees from Northeast Africa and Syria in Switzerland and Germany by whole genome sequencing. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:1003.e1–1003.e8
- Reynolds GE, Saunders H, Matson A, et al.: Public health action following an outbreak of toxigenic cutaneous diphtheria in an Auckland refugee resettlement centre. *Commun Dis Intell Q Rep* 2016;40:E475–81
- Dangel A, Berger A, Konrad R, et al.: Geographically diverse clusters of nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* infection, Germany, 2016–2017. *Emerg Infect Dis* 2018;24:1239–45
- Farfour E, Badell E, Dinu S, et al.: Microbiological changes and diversity in autochthonous non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* isolated in France. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:980–7
- Berger A, Dangel A, Schober T, et al.: Whole genome sequencing suggests transmission of *Corynebacterium diphtheriae*-caused cutaneous diphtheria in two siblings, Germany 2018. *Euro Surv* 2019;24(2):pii=1800683
- Robert Koch-Institut (RKI): Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern 2015. www.rki.de/falldefinitionen
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): EU case definitions. <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/eu-case-definitions>
- Clarke KEN: Review of the epidemiology of diphtheria – 2000–2016. www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf
- Harnisch JP, Tronca E, Nolan CM, et al.: Diphtheria among alcoholic urban adults. A decade of experience in Seattle. *Ann Intern Med* 1989;111:71–82
- Koopman JS, Campbell J: The role of cutaneous diphtheria infections in a diphtheria epidemic. *J Infect Dis* 1975;131:239–44
- Edwards D, Kent D, Lester C, et al.: Transmission of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* by a fully immunised resident returning from a visit to West Africa, United Kingdom, 2017. *Euro Surveill* 2018;23:pii=1700681
- Naumann P, Krech T, Maximescu P, et al: Phagenlyso-typie und Epidemiologie der Diphtherie-Erkrankungen 1975–1984. *Dtsch Med Wochenschr* 1986;111:288–92
- du Plessis M, Wolter N, Allam M, et al.: Molecular characterization of *Corynebacterium diphtheriae* outbreak isolates, South Africa, March–June 2015. *Emerg Infect Dis* 2017;23:1308–15

Der ausführliche englischsprachige Artikel ist in *Eurosurveillance* 2019 erschienen. Berger A, Dangel A, Schober T, Schmidbauer B, Konrad R, Marosevic D, Schubert S, Hörmansdorfer S, Ackermann N, Hübner J, Sing A: Whole genome sequencing suggests transmission of *Corynebacterium diphtheriae*-caused cutaneous diphtheria in two siblings, Germany, 2018. *Euro Surveill*. 2019;24(2):pii=1800683. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.2.1800683>

■ **Prof. Dr. Dr. Andreas Sing | ***Dr. Anja Berger | **Alexandra Dangel | **Dr. Durdica Marosevic | ***Birgit Schmidbauer | ****Tilmann Schober | ****Dr. Johannes Hübner

* Konsiliarlabor für Diphtherie, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, 85764 Oberschleißheim

** Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, 85764 Oberschleißheim

*** Referat für Gesundheit und Umwelt der Landeshauptstadt München, 80335 München

**** Abteilung Infektiologie, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU München, 80337, München

Korrespondenz: Andreas.Sing@lgl.bayern.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:

Sing A, Berger A, Dangel A, Marosevic D, Schmidbauer B, Schober T, Hübner J: Übertragung von Hautdiphtherie innerhalb einer Familie – Erster Diphtherie-Ausbruch in Deutschland seit fast 40 Jahren.

Epid Bull 2019;20:169–171 | DOI 10.25646/6141