

Kurzmitteilung

Häufung von Diphtherie-Fällen bei Geflüchteten, die in Deutschland im Jahr 2022 angekommen sind

Deutschland ist derzeit, wie andere Länder in Europa, von einem internationalen Ausbruch mit importierter Diphtherie bei Geflüchteten betroffen, die in den meisten Fällen als Hautdiphtherie auftritt ([1], Rapid Risk Assessment der ECDC: www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/diphtheria-cases-migrants-europe-corynebacterium-diphtheriae-2022.pdf).

Diphtherie wird durch toxische Stämme von *Corynebacterium* (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* und (sehr selten) *C. pseudotuberculosis*) verursacht, die das *tox*-Gen-codierte Diphtherietoxin (DT) produzieren. DT verursacht lokale (Pseudomembranbildung) und systemische (kardiale, nephrologische und neurologische) Symptome, die nur durch rasche Antitoxin-Gabe kausal therapiert werden können.

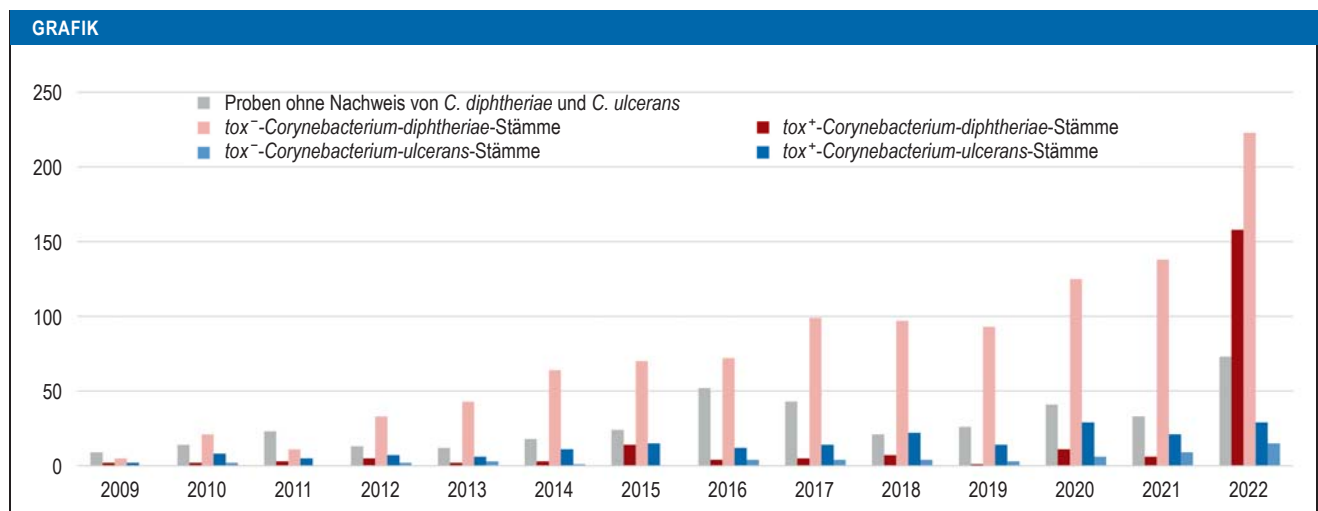
C. diphtheriae wird fast ausschließlich von Mensch zu Mensch übertragen und kommt in Deutschland meist reise- oder fluchtassoziiert vor; *C. ulcerans* und *C. pseudotuberculosis* werden primär zoonotisch (über Haus- und Nutztiere) übertragen, häufig innerhalb Deutschlands. Für den Zeitraum 2010–2019 übermittelte Deutschland die meisten Diphtherie-Fälle innerhalb der 53 Länder umfassenden WHO-Region Europa (2). Während früher in Deutschland die klassische respiratorische Diphtherie das häufigste Krankheitsbild darstellte (Rachen- und/oder Kehlkopfdiphtherie, die bei Geimpften mitunter nur wie Pharyngitis oder Tonsillitis ohne Pseudomembranbildung aussieht), traten in den vergangenen Jahren fast ausschließlich Fälle von kutaner Diphtherie auf. Diese manifestiert sich als sekundär infizierte chirurgische Wunde (Wunddiphtherie) oder als klassische (ulzerative) Hautdiphtherie, die meist ausgehend von oberflächlichen Hautverletzungen (Mikrotraumata, Insektenstiche, Verbrennungen) entsteht und bei typischem Verlauf ausgestanzte oder mit Pseudomembranen belegte Läsionen ([3], *Abbildung*) aufweist. Mischinfektionen mit Staphylokokken und Streptokokken sind häufig.



Abbildung:
Hautdiphtherie
(Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Gesundheitsamts Sigmaringen)

Im Gegensatz zur primär durch Tröpfchen übertragenen respiratorischen Diphtherie ist die Hautdiphtherie weniger ansteckend; die Übertragung erfolgt vorrangig über enge (Haut-)Kontakte, aber auch über kontaminierte Gegenstände oder Flächen. Häufungen und Ausbrüche von Hautdiphtherie-Fällen mit toxischen und nichttoxischen *C. diphtheriae* sind seit Jahrzehnten in Deutschland sehr selten und meist assoziiert mit prekären Lebensumständen wie Obdachlosigkeit, Alkohol- beziehungsweise Drogenabhängigkeit (4) und/oder unter beengten Lebensverhältnissen, insbesondere bei fehlender bzw. nicht ausreichender Immunität gegen das Diphtherie-Toxin. Während bei der respiratorischen Diphtherie bereits bei Krankheitsverdacht eine sofortige Antitoxin-Gabe zur Neutralisation von noch nicht zellgebundenem DT erforderlich ist, wird bei kutaner Diphtherie meist nur sehr wenig DT freigesetzt, sodass außer bei großflächigeren Verletzungen eine Antitoxin-Therapie im Allgemeinen nicht notwendig ist. Bei beiden Manifestationen sollte eine antibiotische Eradikationstherapie mit Penicillin oder Erythromycin erfolgen (www.rki.de/DE/Content/InfAZ/D/Diphtherie/Diphtherie.html).

Fälle kutaner Diphtherie wurden in den vergangenen 15 Jahren vor allem durch hierzulande erworbene zoonotische



Im Konsiliarlabor für Diphtherie eingegangene Proben, 2009–2022. Anzahl der Proben mit Nachweis *tox*⁺-*Corynebacterium-diphtheriae*-Stämme im KLD im Jahr 2022
KLD, Konsiliarlabor Diphtherie; *tox*[−], Gen für die Toxinbildung ist nicht vorhanden; *tox*⁺, Gen für die Toxinbildung ist vorhanden

C. ulcerans verursacht (circa 1–20 Fälle/Jahr), daneben traten vereinzelt importierte Wunddiphtheriefälle durch *C. diphtheriae* auf. Im Jahr 2022 änderte sich dieses Bild schlagartig: Seit Juli 2022 wurde in Deutschland eine signifikante Häufung importierter Diphtheriefälle mit *tox*⁺-*C. diphtheriae*-Stämmen unter Geflüchteten vor allem aus Afghanistan und Syrien beobachtet. So wurden dem Robert Koch-Institut (RKI) bis zum 05.03.2023 mindestens 167 bestätigte Fälle unter kürzlich angekommenen Geflüchteten übermittelt, die fast alle im Konsiliarlabor für Diphtherie (KLD) laboridiagnostisch untersucht wurden (Grafik). Ein Großteil wurde bei medizinischen Untersuchungen in Erstaufnahmeeinrichtungen diagnostiziert, zum Teil mit Initialverdacht auf Skabies oder Affenpockeninfektion. Meist handelte es sich um kutane (n = 147), seltener um respiratorische Diphtherie (n = 15), die übrigen Fälle waren asymptomatisch oder wurden nicht spezifiziert. Todesfälle traten nicht auf. Bislang kamen in Deutschland keine Sekundärfälle außerhalb von Gemeinschaftsunterkünften vor, was das sehr geringe Infektionsrisiko für die Allgemeinbevölkerung unterstreicht. Eine hohe Diphtherie-Immunität in der Bevölkerung ist von großer Bedeutung. Hier besteht Nachholbedarf bei Auffrischimpfungen: Im Jahr 2021 haben 53,4 % der ≥ 18-Jährigen in den vorausgegangen 10 Jahren eine Impfung gegen Diphtherie erhalten (5).

Durch die im KLD durchgeführte Gesamtgenomsequenzierung von 156 *C. diphtheriae*-Stämmen dieser Häufung wurden fünf klinisch nicht zu unterscheidende Cluster mit den Sequenztypen ST-377 (n = 55), ST-384 (n = 27), ST-574 (n = 59), ST-466 (n = 4) sowie ein zusätzliches Cluster des ST-377 mit (therapeutisch relevanten) Erythromycin- und Clindamycin-resistenten Stämmen (n = 11) identifiziert. Diese Cluster werden gleichzeitig auch in anderen europäischen Ländern unter Geflüchteten beobachtet (1), wobei Deutschland die meisten Fälle aufweist. Keines der Cluster lässt sich speziell einem Herkunftsland oder einem spezifischen Ort (zum Beispiel einer bestimmten Gemeinschaftsunterkunft) zuordnen. Fluchtroutenanalysen des RKI und des ECDC sowie phylogenetische Daten des KLD legen nahe, dass die Infektionen entlang der Balkanroute stattgefunden haben.

Aufgrund der aktuellen Häufung von Diphtheriefällen wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) – basierend auf Daten des Pasteur-Instituts und des KLD – erstmals spezifische Antibiotika-Grenzwerte für *C. diphtheriae* und *C. ulcerans* veröffentlicht (www.eucast.org/clinical_breakpoints). Alle am KLD untersuchten *tox*⁺-Ausbruchsstämme aus dem Jahr 2022 wurden für Penicillin als „I“ getestet, das heißt empfindlich bei höherer Dosierung.

Bei der Untersuchung von Geflüchteten mit Hautläsionen sollte daher differenzialdiagnostisch eine *C. diphtheriae*-Infektion abgeklärt und Abstrichmaterial von Wunde und Rachen für die Diphtherie-Diagnostik nach vorheriger Ankündigung (Spezialdiagnostik) an ein mikrobiologisches Labor eingesandt werden. Alle potenziell toxischen Corynebakterien sollten zur weiteren kostenfreien Diagnostik gemäß des RKI-Ratgebers für Diphtherie unverzüglich an das KLD geschickt werden, insbesondere zur Testung auf die DT-Produktion mittels Elek-Test (erforderlich gemäß WHO-Falldefinition) und gegebenenfalls zur Gesamtgenomsequenzierung (erweiterte

Übermittlung an das ECDC). Bei Erkrankten, engen Kontaktpersonen und betreuendem Fachpersonal sollten zudem der Impfstatus überprüft und ausstehende Impfungen (Grundimmunisierung oder Auffrischimpfungen) nachgeholt werden. Informationen zu Eradikation und Postexpositionsprophylaxe finden sich im RKI-Ratgeber für Diphtherie (www.rki.de/DE/Content/InfAZ/D/Diphtherie/Diphtherie.html).

Danksagung

Wir danken den Gesundheitsämtern, den Landesgesundheitsbehörden, den Gemeinschaftsunterkünften, ambulanten und klinischen Einrichtungen sowie den mikrobiologischen Laboratorien der Primärdiagnostik, ohne die die von RKI und KLD gemeinsam betriebene Diphtherie-Surveillance nicht möglich wäre.

Andreas Sing*, Franziska Badenschier*, Alexandra Dangel, Annika Sprenger, Bernhard Hobmaier, Wiebe Külper-Schiek, Henrieke Prins, Mario Martin-Sanchez, Christiane Wagner-Wiening, Anja Berger

Konsiliarlabor für Diphtherie, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim (Sing, Berger), diphtheria@gl.bayern.de

Ludwig-Maximilians-Universität München (Sing)

PAE Postgraduatiernausbildung für angewandte Epidemiologie, Abteilung Infektions-epidemiologie, Robert Koch-Institut, Berlin (Badenschier)

ECDC Fellowship Programme, EPIET Associated Programme, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Schweden (Badenschier)

NGS Core Unit, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim (Dangel, Sprenger)

Sachbereich Bakteriologie, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim (Hobmaier)

Fachgebiet für Impfprävention, Abteilung Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut, Berlin (Külper-Schiek)

Abteilung Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut, Berlin (Martin-Sanchez, Prins)

ECDC Fellowship Programme, Field Epidemiology path (EPIET), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Schweden (Prins, Martin-Sanchez)

Ministerium für Soziales, Gesundheit und Integration Baden-Württemberg, Landesgesundheitsamt (Wagner-Wiening)

*Der Autor und die Autorin teilen sich die Erstautorenschaft.

Interessenkonflikt

AS, AD, AB geben an, dass das Konsiliarlabor für Diphtherie im Rahmen des Referenzlabornetzwerks des RKI (BMG-gefördert) unterstützt wurde.

Die weiteren Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 13.01.2023, revidierte Fassung angenommen: 30.03.2023

Literatur

1. Badenschier F, Berger A, Dangel A, et al.: Outbreak of imported diphtheria with *Corynebacterium diphtheriae* among migrants arriving in Germany, 2022. *Euro Surveill* 2022; 27: 2200849.
2. Muscat M, Gebrie B, Efstratiou A, Datta SS, Daniels D: Diphtheria in the WHO European region, 2010 to 2019. *Euro Surveill* 2022; 27: 2100058.
3. Sing A, Berger A, Dangel A, et al.: Übertragung von Hautdiphtherie innerhalb einer Familie—Erster Diphtherie-Ausbruch in Deutschland seit fast 40 Jahren. *Epid Bull* 2019; 20: 169–71.
4. Dangel A, Berger A, Konrad R, Bischoff H, Sing A: Geographically diverse clusters of nontoxicogenic *Corynebacterium diphtheriae* infection, Germany, 2016–2017. *Emerg Infect Dis* 2018; 24: 1239–45.
5. Rieck T, Steffen A, Feig M, Siedler A: Impfquoten bei Erwachsenen in Deutschland – Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance *Epid Bull* 2022; 49: 3–23.

Zitierweise

Sing A, Badenschier F, Dangel A, Sprenger A, Hobmaier B, Külper-Schiek W, Prins H, Sanchez MM, Wagner-Weining C, Berger A: Clustering of diphtheria cases in refugees that arrived in Germany in 2022. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 557–8. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0091

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: www.aerzteblatt-international.de