

Nationale Referenzzentrale für Diphtherie-Labor

Jahresbericht 2021

Impressum

Medieninhaber und Herausgeber:

Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK)
Stubenring 1, 1010 Wien

Ansprechpersonen:

Dr. 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: humanmed.wien@ages.at

Verlags- und Herstellungsort: Wien

Wien, März 2022

Alle Rechte vorbehalten:

Jede kommerzielle Verwertung (auch auszugsweise) ist ohne schriftliche Zustimmung des Medieninhabers unzulässig. Dies gilt insbesondere für jede Art der Vervielfältigung, der Übersetzung, der Mikroverfilmung, der Wiedergabe in Fernsehen und Hörfunk, sowie für die Verbreitung und Einspeicherung in elektronische Medien wie z. B. Internet oder CD-Rom.

Im Falle von Zitierungen (im Zuge von wissenschaftlichen Arbeiten) ist als Quellenangabe anzugeben: Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) (Hg.); Titel der jeweiligen Publikation, Erscheinungsjahr.

Bestellinfos: Diese und weitere Publikationen sind kostenlos über das Broschürenservice des Sozialministeriums unter www.sozialministerium.at/broschuerenservice sowie unter der Telefonnummer 01 711 00-86 25 25 zu beziehen.

Inhalt

Diphtherie – Labor – Jahresbericht 2021.....	4
Zusammenfassung.....	4
Summary.....	4
Einleitung.....	5
Ergebnisse.....	6
Diskussion.....	9
Danksagung.....	12
Tabellenverzeichnis.....	13
Abbildungsverzeichnis.....	14
Literaturverzeichnis	15

Diphtherie – Labor – Jahresbericht 2021

Zusammenfassung

Im Jahr 2021 wurden an der Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie - Labor fünf Proben, davon vier humaner Herkunft, untersucht. In vier Proben (3 humane Proben und 1 Probe tierischer Herkunft) konnte *Corynebacterium diphtheriae* nachgewiesen werden. Eine Probe zeigte kein Wachstum von Korynebakterien. In zwei Proben, alle beide humaner Herkunft, verlief ein molekularbiologischer Toxingen-Nachweis positiv. Die Toxinproduktion konnte in beiden Fällen mittels Elek-Test bestätigt werden.

Summary

In 2021, five biological specimens were tested at the National Reference Centre for Diphtheria – Laboratory, four of them were specimens from humans. Four samples, three of human origin were positive for *Corynebacterium diphtheria*, one tested negative for *Corynebacterium* sp. Toxigenic Corynebacteria were detected in two samples, both of human origin.

Einleitung

Korynebakterien sind grampositive, fakultativ anaerobe, nicht sporenbildende Stäbchenbakterien. Die meisten Vertreter dieser Gruppe sind opportunistische Keime (d.h. nur unter speziellen Bedingungen „krankmachend“). Die größte klinische Bedeutung haben toxinbildende Stämme von *Corynebacterium (C.) diphtheriae*; diese toxinbildenden *C. diphtheriae*-Stämme sind die klassischen Erreger der Diphtherie. Auch toxigene Stämme von *Corynebacterium ulcerans* (die manchmal den Nasen-/Rachenraum von Mensch und Tier besiedeln) oder von *Corynebacterium pseudotuberculosis* können Diphtherie verursachen. Der Mensch ist das einzige Reservoir von *C. diphtheriae*. Die Übertragung erfolgt hauptsächlich aerogen in Form von Tröpfchen, oder durch direkten Kontakt mit respiratorischen Sekreten oder Wundexsudaten. Auch Erbrochenes oder kontaminierte Lebensmittel (z.B. Milch) und Gegenstände haben in der Vergangenheit eine Rolle bei der Übertragung gespielt. Die klassische Diphtherie ist eine oft schwer verlaufende Infektionskrankheit, die ohne adäquate Therapie letal enden kann. In den entwickelten Ländern ist die Inzidenz der Erkrankung sehr niedrig. Die Diphtherie ist aber in vielen Regionen der Welt, wie etwa in Fernost und im Nahen Osten, in Südamerika und in Afrika, endemisch. Die diagnostische Methode der Wahl ist die Anzucht des Erregers aus klinischem Untersuchungsmaterial wie etwa Abstrichen von entzündeten Stellen (Nase, Rachen, Gaumenmandeln, Wunden) oder aus abgetragenen Membranmaterialien. Darüber hinaus können je nach klinischem Verdacht auch andere Materialien (z.B. Blut) nach Absprache mit dem Labor eingesandt werden. Nach Anzucht von Korynebakterien ist der Nachweis der Toxinproduktion für die Diagnosesicherung erforderlich. Die Therapie soll so früh wie möglich (bereits bei vorläufiger klinischer Diagnose) eingeleitet werden und erfolgt simultan mit Antibiotika-Gabe und – sofern verfügbar – mit Gabe von Diphtherieantitoxin (Diphtherieserum).

In Österreich war Diphtherieantitoxin (Diphtherieserum) 2011 bis 2015 nicht erhältlich. Seit 2016 ist die 4. Med. Abteilung mit Infektionen und Tropenmedizin (Abteilung Hr. Primarius Doz. Dr. Wenisch) der Klinik Favoriten, Kundratstrasse 3, A-1100 Wien (Tel: 01601912401) die Auskunftsstelle bezüglich Verfügbarkeit von Diphtherieantitoxin in Österreich.

Die Prävention beginnt im Kindesalter und besteht in einer aktiven Immunisierung mit einem Toxoid-Impfstoff (inaktiviertes Diphtherietoxin). Nach der Grundimmunisierung sollte alle zehn Jahre aufgefrischt werden (in Kombination mit Tetanus-, Pertussis- und Polio-Schutzimpfung), ab dem vollendeten 60. Lebensjahr alle 5 Jahre [2]. Im Jahr 2014 waren in

Österreich erstmals nach 20 diphtheriefreien Jahren wieder zwei Fälle von Wunddiphtherie registriert worden [2]. Seitdem werden immer wieder Fälle von Wunddiphtherie registriert. Soweit erhebbar, hatten bisher alle Patienten eine positive Reiseanamnese. Fälle einer Rachendiphtherie wurde bisher nicht mehr diagnostiziert.

Ergebnisse

Im Jahr 2021 wurden insgesamt fünf Proben (eine davon tierischen Ursprungs) zur Überprüfung eines Diphtherieverdachts an die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie - Labor übermittelt (Tabelle 1). Es handelte sich um Wundabstriche (n=4; 3 humane, 1 tierische Probe) und um Material aus einer Larynx Biopsie (n=1).

In einem Fall wurde das Primärmaterial eingesendet, in vier Fällen die bereits zuvor angezüchtete Reinkultur (Isolat).

Die fünf Einsendungen verteilten sich auf das gesamte Jahr (Auswertung nach Eingangsdatum der Isolate in der nationalen Referenzzentrale für Diphtherie - Labor). Zwei Einsendungen stammten aus Salzburg, eine aus Niederösterreich, eine aus Oberösterreich und eine aus Wien. Drei Patienten waren männlich, eine Patientin weiblich. In einem Fall stammte das Material von einem Lama. Die Patienten waren zwischen 3 und 18 Jahren alt.

In drei Einsendungen konnte *Corynebacterium diphtheriae ssp. mitis/belfanti* nachgewiesen werden. Der Stamm nicht-humanen Ursprungs konnte als *Corynebacterium diphtheriae ssp. gravis* identifiziert werden. In einem Fall konnte kein Wachstum von Korynebakterien nachgewiesen werden.

Zwei der vier Isolate bildeten Diphtherietoxin, alle beiden stammten aus humanem Probenmaterial.

Eine Zusammenfassung der als positiv/toxigenic bestätigten Proben, die in den Jahren 2010-2021 an der Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie-Labor eingesandt wurden ist in Abbildung 1 dargestellt.

Alle vier kultivierbaren Isolate wurden in vitro mittels E-Test (Biomerieux, Marcy-l'Étoile; Frankreich) auf die Empfindlichkeit gegenüber sechs Antibiotika getestet: Penicillin G, Clindamycin, Rifampicin, Vancomycin, Ciprofloxacin und Linezolid. In Ermangelung von Spezies-spezifischen Breakpoints des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für *Corynebacterium diphtheriae* wurden die EUCAST-Breakpoints für *Corynebacterium spp.* für die Interpretation der in vitro-Empfindlichkeit herangezogen. Alle Isolate waren empfindlich gegenüber Linezolid, Ciprofloxacin, Vancomycin und Rifampicin. Ein Isolat war resistent gegenüber Clindamycin, zwei gegenüber Penicillin G. Die Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung sind in Abbildung 2 wiedergegeben.

Tabelle 1: Einsendungen von als positiv getesteten humanen Proben an die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie - Labor, Österreich 2021

#	Eingangsdatum	Alter	Einsender	Probenart	Symptome/Erkrankung	Kulturergebnis	PCR-Toxin-nachweis (Subunit A und B)
1	18.02.2021	18	Uniklinikum Salzburg	Wundabstrich Daumen	multiple, fibrinbelegte Hautulzerationen	<i>C. diphtheriae mitis/belfanti</i>	A+B positiv ELEK-Test: POSITIV
2	27.09.2021	3	Uniklinikum Salzburg	Wundabstrich Wade	Ulcus cruris	<i>C. diphtheriae mitis/belfanti</i>	A+B negativ
3	02.11.2021	16	Landes-klinikum Wiener Neustadt	Wundabstrich Unterbauch	Fieber und superinfizierte Scabies	<i>C. diphtheriae var mitis</i>	A+B positiv ELEK-Test: POSITIV

Abkürzungen: C.: *Corynebacterium*; A: Diphtherietoxin Subunit A; B: Diphtherietoxin Subunit B

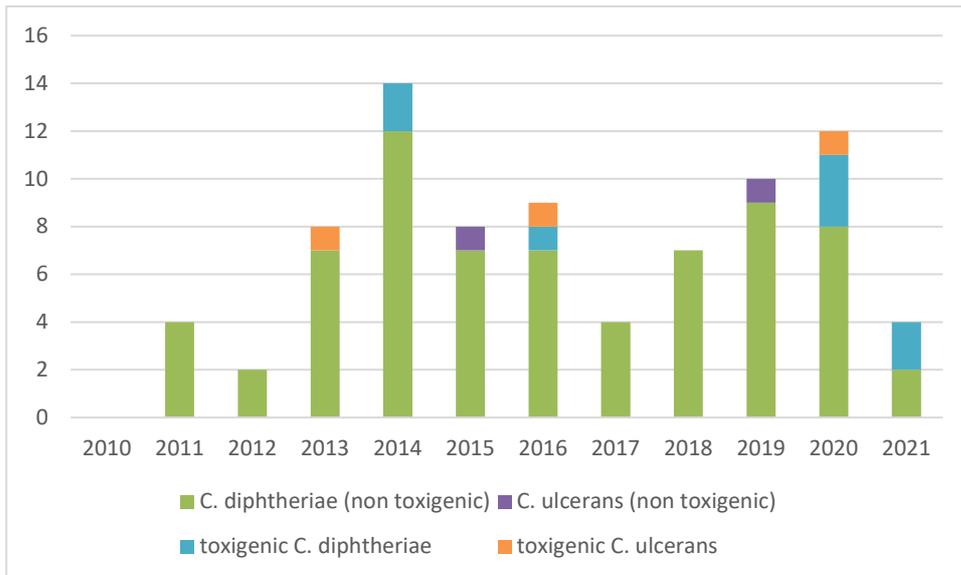


Abbildung 1: Als *C. diphtheriae* bzw. *C. ulcerans* identifizierte (n=82) und als toxischen (n=11) bestätigten Isolate (von insgesamt 104 Einsendungen), die in den Jahren 2010-2021 an die Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie - Labor eingesandt wurden.

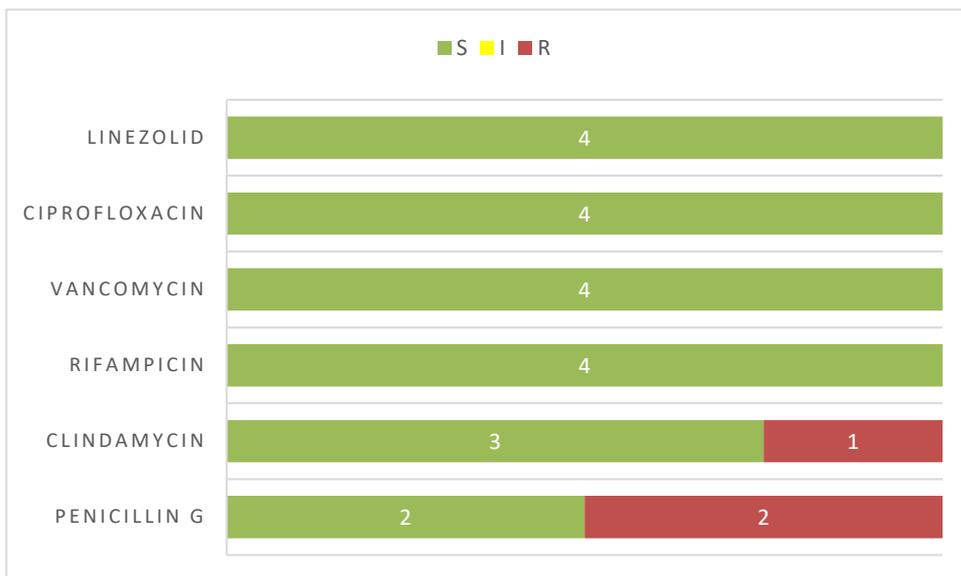


Abbildung 2: Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von vier *Corynebacterium diphtheriae*-Isolaten aus dem Jahr 2021; Interpretation nach EUCAST-Empfehlungen für *Corynebacterium spp.* (R: resistent; I: sensibel bei erhöhter Exposition; S: sensibel).

Diskussion

In mikrobiologischen Laboratorien in Europa werden Rachen-/Nasenabstriche in der täglichen Routine im Regelfall nicht mehr mittels Selektiv- oder Indikatoragar-Platten (z. B. Hoyle's Agar) auf potentiell toxinogene Korynebakterien untersucht; lediglich auf spezielle Anforderung hin wird gezielt nach toxinbildendem *Corynebacterium diphtheriae* gesucht.

Eine retrospektive Analyse der zwischen 2000-2009 im europäischen Raum gemeldeten Daten ergab eine kontinuierliche Abnahme der Inzidenz der Erkrankungsfälle durch toxisches *Corynebacterium diphtheriae*, während zunehmend toxinbildende Stämme von *Corynebacterium ulcerans* als Erreger identifiziert werden [3]. Von 2014 bis 2018 wurden in der EU/EWR 254 Fälle von Diphtherie gemeldet, 139 davon verursacht von *C. diphtheriae*. Die meisten Diphtherie-Fälle (Fall/100.000 EW) wurden in diesem Zeitraum in Deutschland (69 Fälle) registriert. Im Jahr 2018 wurden in der EU/EWR 63 Fälle von im Labor bestätigter Diphtherie gemeldet. Die Anzahl der Fälle, die auf *C. diphtheriae* zurückzuführen sind, hat in den letzten Jahren wieder zugenommen, insbesondere die der importierten Hautdiphtherie (neun von zehn importierten Fällen in 2017) [5]. Im Jahr 2016 verlief in Belgien ein Fall von Rachendiphtherie bei einem 3-jährigen nicht geimpften Kind tödlich [6]. Im Jahr 2015 war ein tödlicher Fall von Rachendiphtherie bei einem 6-jährigen nicht geimpften Kind in Spanien dokumentiert worden [7]. In Venezuela und Jemen wurde 2017 über epidemisches Auftreten von Diphtherie mit mehreren hundert Fällen berichtet [8].

Für Österreich konnte in den letzten zehn Jahren eine tendenzielle Zunahme der an die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie - Labor eingesandten Proben festgestellt werden. Seit 2018 ist zudem auch wieder eine kontinuierliche Zunahme von *C. diphtheriae*-Isolaten an allen eingesendeten Proben zu beobachten. Der Anteil von Toxin-bildenden Stämmen bleibt hier allerdings auf einige wenige Fälle beschränkt (vgl. Abb. 1).

So wurden im Jahr 2014 in Österreich - erstmals nach über 20 diphtheriefreien Jahren – wieder zwei Fälle von importierter Wunddiphtherie diagnostiziert worden. Beide Infektionen stammten aus Afrika und wurden durch *Corynebacterium diphtheriae ssp. mitis* verursacht. 2016 konnte ein toxinbildendes *Corynebacterium diphtheriae ssp. mitis/belfanti* Isolat aus einem Wundabstrich eines 60-jährigen Patienten mit Panaritium nach einer Rückkehr aus einem einmonatigen Urlaub in der Demokratischen Sozialistischen Republik Sri Lanka angezüchtet werden. Auch im Jahr 2020 konnte ein toxinbildendes *Corynebacterium diphtheriae ssp. mitis/belfanti* aus dem Wundabstrich eines 14-jährigen Migranten aus Afghanistan nachgewiesen werden.

Im Februar bzw. im November 2021 wurden toxinbildende *Corynebacterium diphtheriae* ssp. *mitis/belfanti* bzw. *Corynebacterium diphtheriae* var. *mitis* in Wundabstrichen zweier männlichen Migranten aus Afghanistan nachgewiesen. Ein vom WHO Reference Centre for Diphtheria and Streptococcal Infections at Public Health England (PHE) durchgeführter ELEK-Test bestätigte die Toxinproduktion. (vgl. Tab. 1). Auch in anderen europäischen Ländern wird über das Vorkommen von Hautdiphtherie berichtet [4,20].

Während die klassische Diphtherie, verursacht durch toxigene Stämme von *C. diphtheriae* var. *gravis*, *intermedius*, *mitis* oder *belfanti*, ausschließlich von Mensch zu Mensch übertragen wird, ist bei *C. ulcerans* auch ein tierisches Reservoir möglich. Im Jahr 2011 ist das erste Mal eine molekularbiologische Bestätigung der erfolgten Übertragung von toxigenem *C. ulcerans* vom Haustier auf den Menschen gelungen [9]. Im Jahr 2014 wurde in Frankreich ein tödlicher Fall von Wunddiphtherie verursacht von *C. ulcerans* bei einer achtzigjährigen Patientin mit unklarem Impfstatus registriert. Auch in diesem Fall konnte die Übertragung von einem Tier auf den Menschen nachgewiesen werden [10]. Die Mehrzahl (75%) der im Erwachsenenalter auftretenden Diphtherie-ähnlichen Infektionen mit *C. ulcerans* betreffen Personen nach einem kompletten oder inkompletten Diphtherie-Impfzyklus [11].

In Österreich wurde im Jahr 2013 aus dem Wundabstrich einer 84-jährigen Patientin ein toxinbildendes *C. ulcerans* angezüchtet. Im Jahr 2016 wurde, ebenfalls in Österreich, ein toxinbildendes *C. ulcerans* aus dem Wundabstrich eines 81-jährigen Patienten, ohne Diphtherie-Symptomatik, nachgewiesen; der Diphtherie-Impfstatus des Patienten konnte nicht ermittelt werden. Zudem konnte im Jahr 2020 aus einem Wundabstrich eines 61-jährigen Mannes ein Toxin-A-bildendes *C. ulcerans* nachgewiesen werden. Auch hier bestätigte ein vom WHO Reference Centre for Diphtheria and Streptococcal Infections at Public Health England (PHE) durchgeführter ELEK-Test den Toxinnachweis.

Nicht-toxigene Stämme von *Corynebacterium diphtheriae* werden seit den späten 1990er Jahren in mehreren Ländern der Welt zunehmend als Ursache für schwere invasive Erkrankungen, wie Endokarditis, Fremdkörperinfektion, Gelenkinfektion und Bakteriämie, beschrieben. Alkoholismus, Obdachlosigkeit, intravenöser Drogenkonsum oder Zahnkaries gelten als Risikofaktoren [12,13].

Im März 2015 wurden vom WHO Reference Centre for Diphtheria and Streptococcal Infections at Public Health England (PHE), London, Colindale neue Richtlinien für die mikrobiologische Diagnostik veröffentlicht [14]. Darin sind vom deutschen Konsiliarlabor evaluierte

Nachweismethoden zum Toxinnachweis mittels real-time PCR angeführt [15] sowie Methoden zur Speziesdifferenzierung mittels Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) Massenspektrometrie [16]. Im Jahr 2021 wurde eine neue Version des WHO Manuals zur Diagnostik von Diphtherie herausgegeben [17]. Darin werden Aspekte der Identifizierung, Toxin Nachweis, Antibiogramm und molekularbiologischer Typisierung sowie serologische Testung und Qualitätsmanagement behandelt.

Der Erregernachweis mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie wurde an der Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie-Labor in Wien im Jahr 2011 implementiert. Die Untersuchung von *Corynebacterium diphtheriae*-Isolaten auf Toxigenität erfolgt an der Referenzzentrale seit 2012 mittels PCR. Die zeitgleich mit der Umstellung auf den PCR-Nachweis durchgeführte Abschaffung des diagnostischen Tierversuches an der Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie - Labor steht im Einklang mit der Verordnung des Bundesministers für Wissenschaft und Forschung zur Durchführung des Tierversuchsgesetzes 2012 (Tierversuchs-Verordnung 2012 – TVV 2012).

Positive Toxin-PCR-Testergebnisse werden zur Bestätigung mittels Elek-Ouchterlony-Immundiffusionstest an das WHO Reference Centre for Diphtheria and Streptococcal Infections, PHE Colindale gesandt. Die österreichische Referenzzentrale für Diphtherie – Labor steht in enger Kooperation mit dem WHO Referenzlabor und hat erfolgreich an allen bisherigen externen Qualitätssicherungstests, organisiert von UK NEQAS, teilgenommen.

Das European Diphtheria Surveillance Network (ESDN) organisierte im Auftrag des ECDC bis 2012 regelmäßig Treffen von europäischen und nicht-europäischen Vertretern der nationalen Referenzzentren sowie von Vertretern des öffentlichen Gesundheitsdienstes. Seit 2012, als die finanziellen Ressourcen sowohl für die externen Qualitätssicherungstests (EQAs), als auch für Trainingsaktivitäten reduziert wurden, sind die diagnostischen Kapazitäten in vielen europäischen Ländern zurückgegangen.

Eine vom Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) im Jahr 2016 im Auftrag gegebene Analyse zeigte erhebliche Lücken innerhalb der EU/EWR betreffend die diagnostische Kapazität von mikrobiologischer Diphtherie-Diagnostik. Nur sechs von 30 Mitgliedstaaten erfüllten die Mindestkriterien für die spezielle Labordiagnostik und verfügten über ausreichendes Fachwissen in Bezug auf die Überwachung der Diphtherie [18]. Diese Analyse unterstreicht die Notwendigkeit eines lückenlosen Gesundheitsmanagements in diesem Bereich. Auf diese Weise wird dem Umstand be-

gegnet, dass europäische Referenzlaboratorien zwar sporadisch Einzelfälle von Diphtherieerkrankungen durch toxische Stämme von *Corynebacterium diphtheriae* oder *Corynebacterium ulcerans* identifizieren, andererseits aber aufgrund der Seltenheit von Fällen die praktische Erfahrung der Sanitätsbehörden im Risikomanagement auf nationaler Ebene sehr begrenzt ist.

Im Jahr 2021 wurde eine Studie über die genetische Diversität von klinischen *C. diphtheriae* Isolaten, die zwischen 2011 und 2019 in Österreich isoliert wurden, publiziert. 57 Isolate wurden Ganzgenom sequenziert. Die Analyse der Resistenz Gene zeigte eine hohe Diskrepanz zwischen der phänotypischen und genotypischen Testung von Penicillin, was die Bedeutung der Entwicklung von *C. diphtheriae* spezifischen Breakpoints herausstreicht. Die Analyse des Toxin-gens zeigte eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der PCR und in der Verwandtschaftsanalyse zeigte sich eine hohe genetische Diversität [19].

Der Nachweis von toxinbildendem *C. diphtheriae* stellt in Österreich unverändert ein sehr seltenes Ereignis dar. Wir weisen darauf hin, dass Reisen in und aus Ländern, in denen Diphtherie endemisch ist, immer noch ein Risiko für das Wiederauftreten der Krankheit darstellen kann, was die Bedeutung der Diphtherieimpfung unterstreicht.

Danksagung

Wir bedanken uns bei den folgenden Einsenderinnen und Einsendern:

Klinik Hietzing

Landeskrankenhaus Wiener Neustadt

Uniklinikum Salzburg

Laboklin Labor für klinische Diagnostik

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einsendungen von als positiv getesteten humanen Proben an die Nationale Referenzzentrale für Diphtherie - Labor, Österreich 2021	7
--	---

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Als *C. diphtheriae* bzw. *C. ulcerans* identifizierte (n=82) und als toxischen (n=11) bestätigten Isolate (von insgesamt 104 Einsendungen), die in den Jahren 2010-2021 an die Nationalen Referenzzentrale für Diphtherie - Labor eingesandt wurden. 8
- Abbildung 2:** Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von vier *Corynebacterium diphtheriae*-Isolaten aus dem Jahr 2021; Interpretation nach EUCAST-Empfehlungen für *Corynebacterium spp.* (R: resistent; I: sensibel bei erhöhter Exposition; S: sensibel)..... 8

Literaturverzeichnis

- [1] Huhulescu S, Hirk S, Zeinzinger V, Hasenberger P, Skvara H, Mullegger R, Allerberger F, Indra A. Letter to the Editor: Cutaneous diphtheria in a migrant from an endemic country in east Africa, Austria May 2014 Euro Surveill. 2014 Jul 3;19(26). pii: 20845.
- [2] Bundesministerium für soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Österreichischer Impfplan. Wien. Jänner 2022.
- [3] 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 Feb.
- [4] Levi LI, Barbut F, Chopin D, Rondeau P, Lalande V, Jolivet S, Badell E, Brisse S, Lacombe K, Surgers L. Cutaneous diphtheria: three case-reports to discuss determinants of re-emergence in resource-rich settings. Emerg Microbes Infect. 2021 Dec;10(1):2300-2302.
- [5] European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2018 – Diphtheria. Stockholm: ECDC; 2017. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/diphtheria-annual-epidemiological-report-2017.pdf>
- [6] European Centre for Disease Prevention and Control. A fatal case of diphtheria in Belgium, 24 March 2016. Stockholm: ECDC, 2016.
- [7] European Centre for Disease Prevention and Control. A case of diphtheria in Spain, 15 June 2015. Stockholm: ECDC, 2015.
- [8] European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria outbreaks in Yemen and Venezuela. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/diphtheria-outbreaks-yemen-and-venezuela>.
- [9] Epidemiologisches Bulletin 27/2011. Diphtherie: Erkrankung durch toxigene Corynebacterium ulcerans nach Katzenkontakt – Fallbericht Epidemiologisches Bulletin 27/2011 Available from: <http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/27/Tabelle.html>

[10] S. Vandentorren, N. Guiso, E. Badell, P. Boisrenoult, M. Micaelo, G. Troché, et al. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* in a fatal human case and her feline contacts, France, March 2014. *Euro Surveill*, 19 (2014), p. 20910.

[11] Dias AA, Santos LS, Sabbadini PS et al.: *Corynebacterium ulcerans* diphtheria: an emerging zoonosis in Brazil and worldwide. *Rev Saude Publica*. 2011 Dec;45(6):1176-91.

[12] Lenger AU, Szell M, Asboth F, Parth E, Janata O. Case Report and Review of the Literature: Invasive Infection caused by non toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* ssp. *gravis* – Spondylodiscitis. Poster, 8. Österreichischer Infektionskongress 2-5 April 2014 Brandhof/Saalfelden.

[13] Zakikhany K, Neal S, Efstratiou A. Emergence and molecular characterisation of non-toxigenic tox gene-bearing *Corynebacterium diphtheriae* biovar *mitis* in the United Kingdom, 2003–2012. *Euro Surveill*. 2014;19(22):pii=20819. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20819>

[14] Public Health England (PHE). Diphtheria Guidelines Working Group. Public health control and management of diphtheria (in England and Wales). March 2015. London: PHE; 2015. Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/416108/Diphtheria_Guidelines_Final.pdf

[15] Schuegger R, Linder Mayer M, Kugler R et al.: Detection of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* strains by a novel real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2822-2823.

[16] Konrad R, Berger A, Huber I et al.: Matrix-assisted laser desorption/ionization 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. *Euro Surveill* 2010; 15:pii=19699.

[17] World Health Organization. Diphtheria: WHO laboratory manual for the Diagnosis of diphtheria and other related infections 3rd revision. (2021).

[18] European Centre for Disease Prevention and Control. Gap analysis on securing diphtheria diagnostic capacity and diphtheria antitoxin availability in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2017.

[19] Schaeffer J, Huhulescu S, Stoeger A, Allerberger F, Ruppitsch W. Assessing the Genetic Diversity of Austrian *Corynebacterium diphtheriae* Clinical Isolates, 2011 to 2019. *J Clin Microbiol.* 2021 Feb 18;59(3):e02529-20.

[20] Alberto C, Osdoit S, Villani AP, Bellec L, Belmonte O, Schrenzel J, Bagny K, Badell E, Brisse S, Toubiana J. Cutaneous ulcers revealing diphtheria: A re-emerging disease imported from Indian Ocean countries? *Ann Dermatol Venereol.* 2021 Mar;148(1):34-39.



**Bundesministerium für
Soziales, Gesundheit, Pflege
und Konsumentenschutz**

Stubenring 1, 1010 Wien

+43 1 711 00-0

[sozialministerium.at](https://www.sozialministerium.at)