

Ein Fall von Wund-Diphtherie

Leipzig
10. November 2010
M. Holfelder
Labor Limbach

Thank god it's Friday!!!



Kea, Griechenland

Ergebnis einer Identifizierung
eines grampositiven Stäbchens.
Material: Wundabstrich



Juhöhe, Odenwald

Fallvorstellung

- **11:00 UHR Freitag, den 22.1.2010**

- Ergebnis der Identifizierung mittels MALDI-TOF MS: grampositiven Stäbchen, das aus einem Wundabstrich an der Einstichstelle eines subrapubischen Kratzen am 19.01.2010 entnommen worden war, angezüchtet wurde.

Corynebacterium diphtheriae

12:00 Uhr

Start der Diphtherie-Toxin PCR

Bestätigung durch das Bayerische Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Konsiliarlaboratorium für Diphtherie, Leiter PD. Dr. A. Sing
www.lgl.bayern.de

15:30 Uhr

Ergebnis: Diphtherie-Toxin-Gen-PCR: P O S I T I V !!!!

16: 40 Uhr

Ergebnismitteilung an Einsender (Dialysepraxis) und Gesundheitsamt

Diagnostisches Procedere bei klinischem V.a. Diphtherie

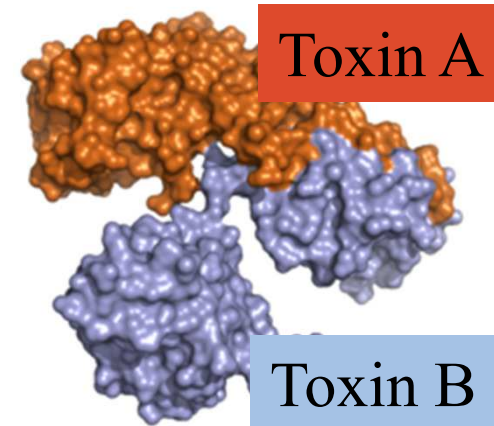
- Mikroskopisches Direktpräparat: Nachweis grampositiver Stäbchen, an den Enden keulenförmig aufgetrieben in typischer Lagerung
- Anzucht erfolgt bei klin. Verdacht auf Selektivnährmedien (Clauberg-Agar) oder auf gängigen bluthaltigen Nährmedien
- Identifizierung mittels Biochemie oder Maldi-Tof
- Nachweis des Diphtherietoxin-Gens mittels PCR
- Nachweis des Diphtherietoxins mittels Elek-Tests, Neutralisationstest auf Zellkulturen

Mikroskopisches Präparat und Kultur von *C. diphtheriae*



Diphtherie-Toxin

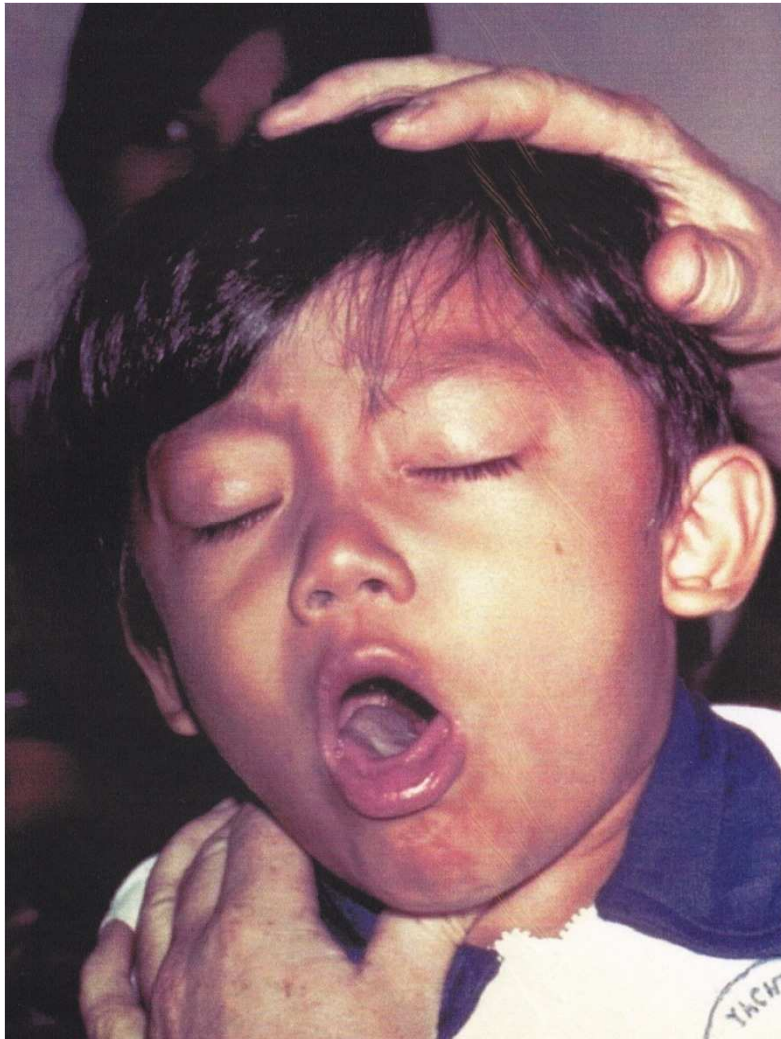
- Besteht aus 2 funktionell unterschiedlichen Fragmenten A und B
- Toxin B: bindet an Rezeptoren empfindlicher Zellen und wird in die Zelle eingeschleust
- Toxin A: blockiert irreversibel die Translation bei der Proteinbiosynthese, Absterben der Zelle
- Besonders betroffen: Leber, Niere, Nebenniere, Herzmuskel
- Virulenzfaktor ist auf Bakteriophagen lokalisiert, und kann durch Phagenkonversion auf nicht-toxinogene Stämme übertragen werden.



Klinische Präsentation einer *C. diphtheriae* Infektion

- Respirationstrakt: meist Tonsillopharyngeal Region, laryngeale, nasale oder tracheobronchiale Primärinfektion auch möglich
- Haut- / Wunddiphtherie
- Systemische Manifestation mit Myokarditis und Polyneuritis, oft auch Wochen später
- Tod durch Atemwegsobstruktion oder Herzversagen
- Letalität: 5 – 10%, bei verzögerter Therapie bis 25%

Rachendiphtherie



Tröpfcheninfektion
2 – 5d Inkubationszeit
Lokal entzündliche Schleimhäute,
weißlich-braune Beläge
Hautnekrosen
Lymphknotenschwellung
„Caesarenhals“

Herz-Kreislaufschäden

Nasendiphtherie,
Kehlkopfdiphtherie

Hautdiphtherie Nacken

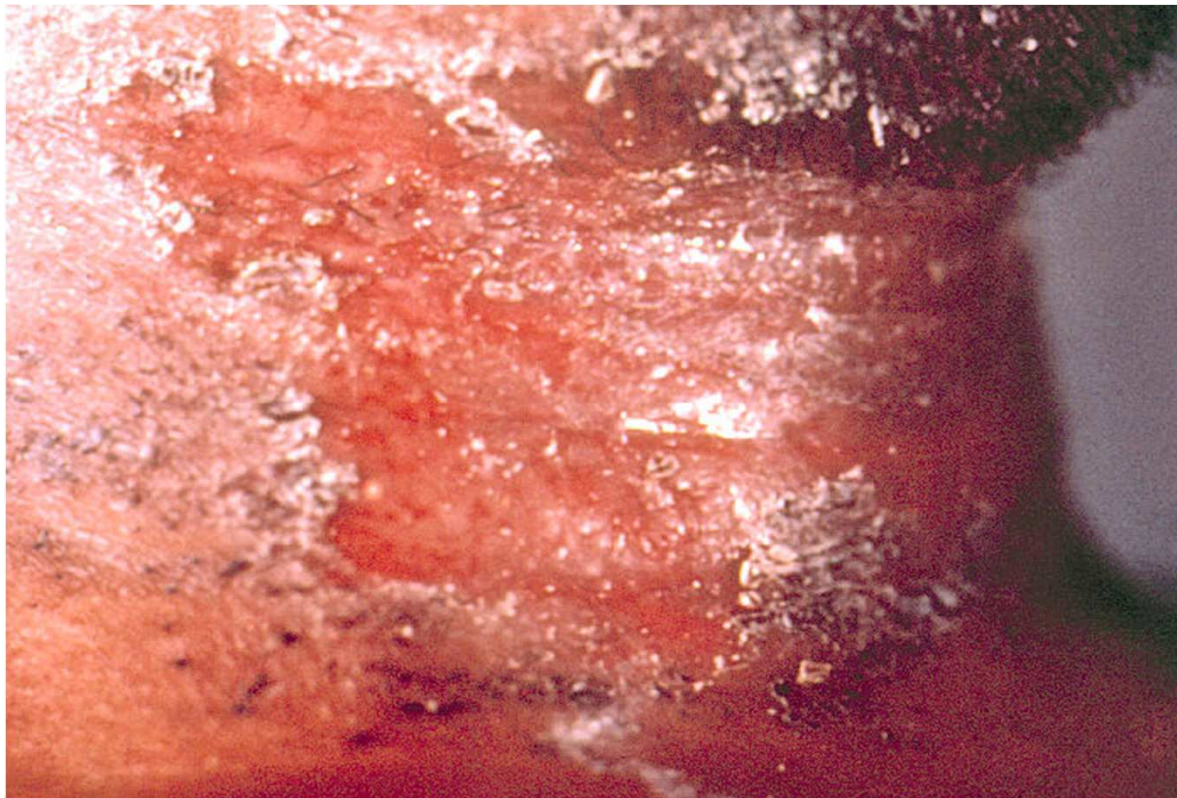


Bild: CDC

Wunddiphtherie



Oft bei iv-Drogenabhängigen
Mischinfektion

DD bei Hautulcera in
tropischen Ländern*:
Pyodermie (*S. aureus*,
A-Streptokokken)

Leishmaniose

M. ulcerans, *M. marinum*,
M. tuberculosis

Wunddiphtherie

Anthrax

Sporotrichosis

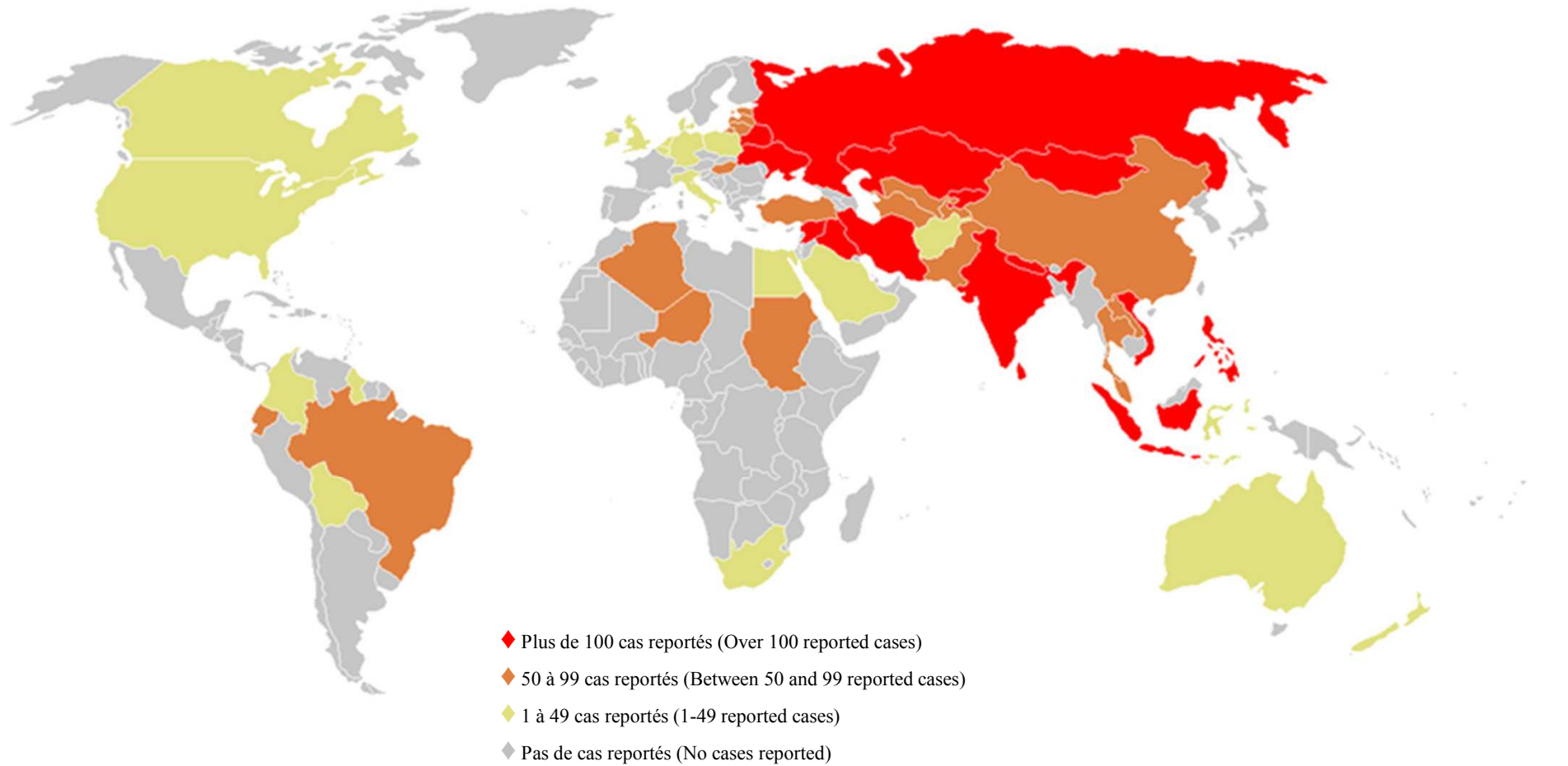
Chromo (blasto)mycosis

Mycetom

Bild: CDC

* Zeegelaar JE: *Imported tropical infectious ulcers in travelers. Am J Clin Dermatol*;2008;9(4):219-32

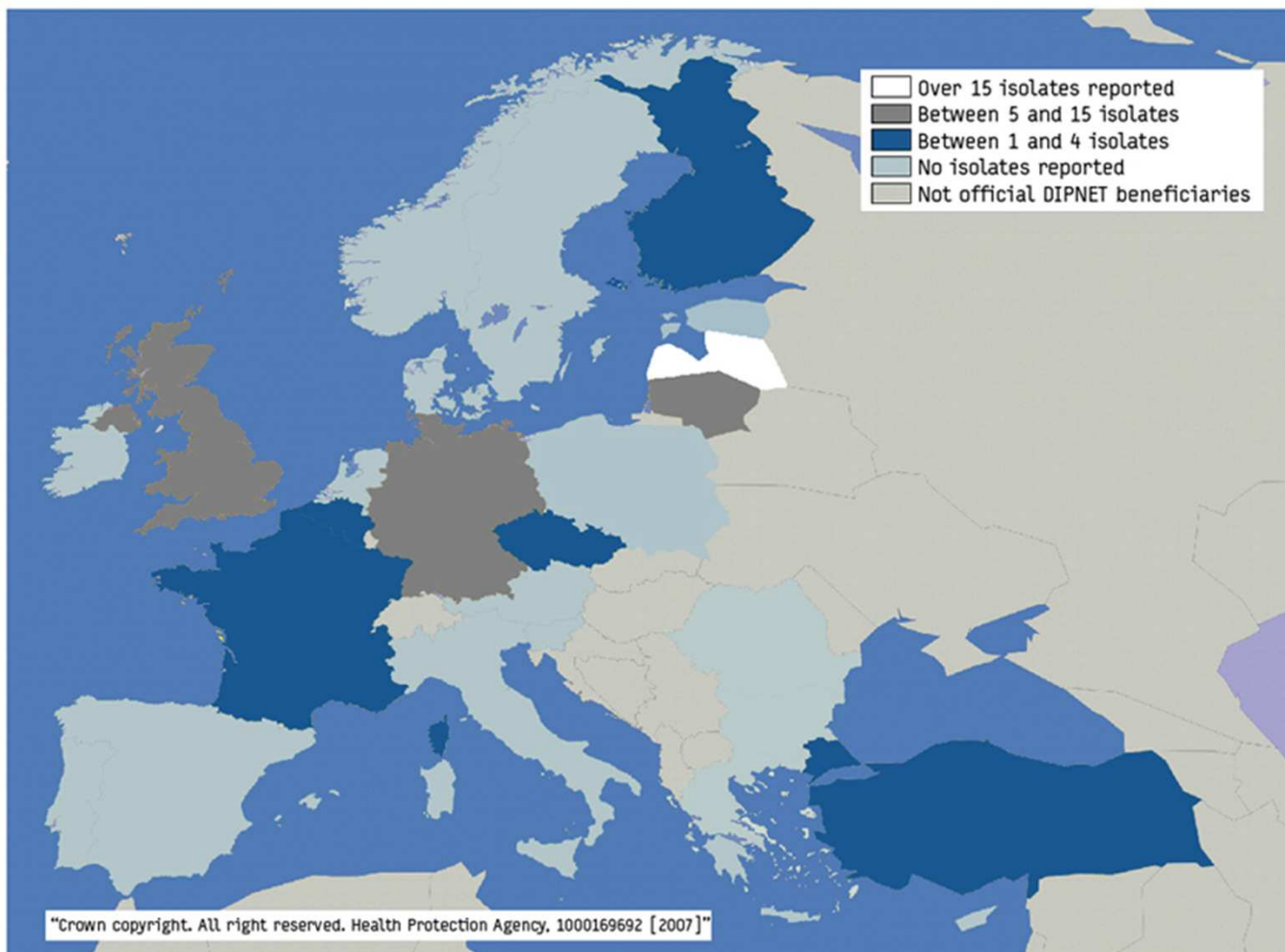
WHO-Daten zur Diphtherie 1997 - 2006



Diphtherie-Epidemiologie in Europa

FIGURE 1

Number of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* isolates in DIPNET countries, from 2000 to 2006



Diphtherie-Epidemiologie in Europa bei Infektionen der oberen Luftwege*

- 10 Europäische Länder, 968 – 8551 Abstriche / Land

(Bulgarien, Griechenland, Finnland, Estland, Lettland, Litauen, Großbritannien, Irland, Italien und Türkei)

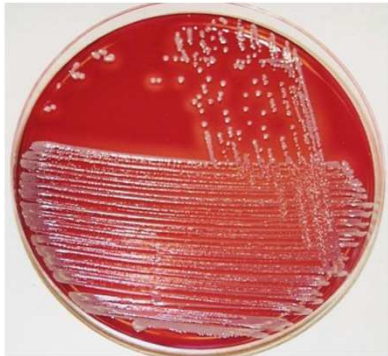
- 6 toxin-positive *C. diphtheriae*-Stämme nachgewiesen
- 2 in Lettland, 4 in Litauen
- 28 nicht-toxinogene Stämme nachgewiesen
- **Situation in Deutschland**
- Von 1997 bis 2007 7 Diphtheriefälle gemeldet:
- 5 Fälle in 2010; 2 Fälle in 2007; 1 Fall in 2002

* Wagner KS et al: Screening for *Corynebacterium diphtheriae* and *C. ulcerans* in Patients with upper respiratory tract infections 2007-2008: a multi-centre European study. *Clin Microbiol Infect.* 2010 May 19

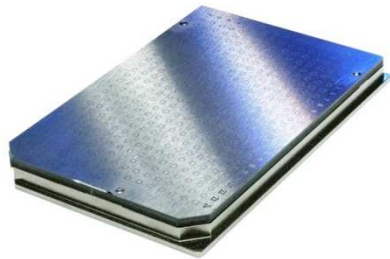
Klinisches Bild beim Patienten

- Abstrich wurde am 19.1. an einer schmierigen, minimal geröteten Einstichstelle eines suprapubischen Katheters entnommen
- Pat. 75 J, dialysepflichtig seit 2009, 3-Gefäß-KHK
- Pat hat keinerlei andere Diphtherie-verdächtigen Symptome
- CRP, Leukozyten unauffällig, keine erhöhte Temperatur
- Untersuchung auf Toxin-AK mittels ELISA : 0,98IE/ml
 - (<0,01: kein Impfschutz, >1,0: Immunschutz ausreichend)

Methoden zur Beschleunigung der Diagnostik



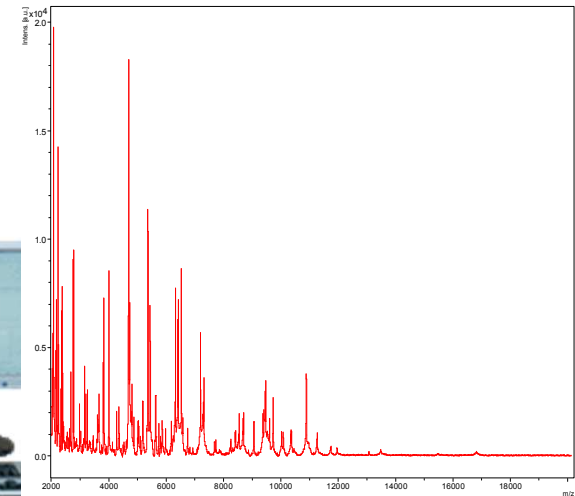
Abnehmen einer Kolonie



Auftragen auf Target und Präparation



Einbringen in Maldi-Tof



Interpretation des massenspektrums und Identifikation:

Corynebacterium diphtheriae

Zeitdauer Maldi-Tof Diagnostik vs. biochemischer Identifizierung

Fr. 21.1.	Sa. 22.1	So. 23.1	Mo 24.1
			
 <p>Mischkultur: Anlage einer Subkultur</p>	 <p>Ansetzen der bunten Reihe</p>	<p>Ablesen der bunten Reihe, evtl. weiterbe- brüten</p>	<p>Ablesen der bunten Reihe</p>

Studien zur Anwendung der MALDI-TOF-Technologie in der mikrobiologischen Diagnostik

Author	year	N	% correct species (Genus)*	% correct Groups*	
Seng et al. CID 49: 543-551	2009	1660	84,1% (11,3% only Genus)		-22-32% of the costs of current methods
Eigner et al. Clin Lab 7,8: 289-296	2009	1116	95,2 %	Enterobact.: 96,5% Nonferment: 79,7% Streptococci: 93,7% Staph: 99,5% Enterococci. 100%	
Van Veen et al. JCM 48: 900-907	2010	980	92,2%	Enterobact.: 97,7% Nonferment: 92% Streptococci: 84% Staph: 94,3%	Mis-IDs due to missing spectra in the database
Bizzini et al. JCM 48: 1549-1554	2010	1371	95,1%		39 cases: inversions on target plate

* Comparison to phenotypic methods/ sequencing

Vorgehen beim Patienten

- Kontaktierung des Pat.
- Einlieferung auf Intensivstation, Unterbringung in Isolierzimmer mit Schleuse
- Antibiotische Therapie mit Erythromycin 3 x 500 mg/d für 10d
- Auffrischimpfung
- Überprüfung Impfstatus
- Keine Antitoxin-Gabe erfolgt



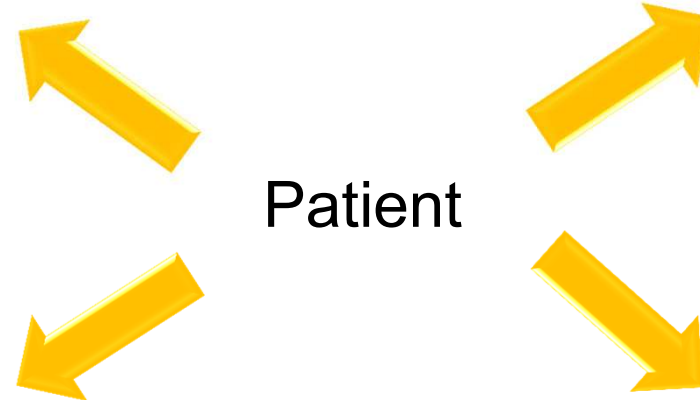
Diphtherie-Antitoxin, 1895,
National Institute of Health

Einleitung Maßnahmen bei Kontaktpersonen

Dr. Helble, GA Mannheim

Familienangehörige
Ehefrau, 3 Kinder und deren Familien

1. Dialysepraxis
10-12 Mitarbeiter
6 Kontaktpatienten
6 Taxifahrer
2. KH, Abt. Urologie
11. und 12.2009 dort
behandelt



Patient

Krankentransportdienst
2 Mitarbeiter

Mikrobiologie-Labor
8 Mitarbeiter

Hygienemaßnahmen Krankenhaus

- Pat wird auf Intensivstation in Einzelzimmer mit Schleusenfunktion untergebracht
- Personal: Kittel, Handschuhe, FFP 2 Maske, keine Antibiotikaphylaxe
- Kontrollabstriche von Nase und Rachen ebenfalls positiv für *C. diphtheriae*
- Nach 10 d Antibiose 3 Kontrollabstriche von allen ehemals positiven Lokalisationen entnommen:
- **Ergebnis:** Kein Nachweis von *C. diphtheriae*
- Entlassung des Pat. in häusliche Umgebung am 12.2.2010

Maßnahmen bei Kontaktpersonen

- Koordination durch das Gesundheitsamt, familiäres Umfeld des Pat. wurde größtenteils noch am Freitag durch den ärztlichen Bereitschaftsdienst behandelt. Beteiligte Gesundheitsämter: MA,LU,HD
- Nasen-Rachenabstrich
- Erythromycin 2 x 1000 mg / 7 – 10d
- Diphtherie Schutzimpfung (Td), bei den meisten Kontaktpersonen kein aktueller Diphtherie-Impfschutz, Kontaktpersonen ohne klinische Beschwerden
- **Krankentransportdienst:** Infektionstransport, anschließende Desinfektion des Fahrzeuges, Pat. chirurgischer Mund-Nasen-Schutz, Personal: Kittel, Handschuhe, FFP2-Maske
- Alle Abstriche bei Kontaktpersonen waren negativ, keine hatte oder entwickelte eine klinische Symptomatik

Umgebungsmaßnahmen laut RKI

- Adäquate Desinfektionsmaßnahmen in der Umgebung des Pat (Wohnung, Gesundheitseinrichtung, alle Kontaktflächen mit Flächendesinfektionsmittel desinfizieren.)
- Personen aus engem Umfeld (Wohngemeinschaft) dürfen nicht in Gemeinschaftseinrichtungen tätig sein, bis Weiterverbreitung nicht mehr zu befürchten ist
- Enge Kontaktpersonen (Atemluft, Körperkontakt) Haushalt, Mitschüler, Erzieher, Betreuer, Arbeitskollegen, Freunde, med. Pflegekräfte):
- Nasen-Rachenabstrich, 7d Beobachtung der Gesundheit, Antibiotikaprophylaxe, letzte Impfung >5J: Auffrischimpfung mit Diphtherie-Toxoid

Wiederzulassung zu Gemeinschaftseinrichtung laut RKI

- Bei behandelten Kontaktpersonen, bei denen kein Abstrich entnommen wurde, 3 Tage nach Beginn der Antibiotikatherapie
- Bei Kontaktpersonen ohne antimikrobielle Therapie, wenn 3 Nasen-Rachenabstriche negativ waren
- Bei behandelten Personen sind ebenfalls 3 negative Abstriche nötig, die frühestens 24h nach Ende der Therapie entnommen worden sind
- Im Ausnahmefall 7 d nach dem letzten Kontakt

Zusammenfassung

Deutliche Reduktion der Zeit bis zur Diagnose durch Einsatz der Maldi-Tof-Technologie

Frühzeitige Einleitung der entsprechenden therapeutischen und hygienischen Maßnahmen beim Patienten

Durch gute Zusammenarbeit der Beteiligten Institutionen rasche Einleitung entsprechender Maßnahmen bei den Kontaktpersonen (Umfeld des Pat., Dialyse, Krankenhäuser und Labor)

Laborpersonal Untersuchung auf Toxin-AK:
6 Mitarbeiter $<0,80$ IE/ml; 2 Mitarbeiter $>1,0$ IE / ml

Und bei Ihnen???

Prävention: Impfung!



Bild: CDC

Vielen Dank!



Emil A. v. Behring
1854 - 1917



Emil von Behring

geboren am 15. März 1854 in Hansdorf bei Deutsch
Eglaun, ist der Begründer der Serumtherapie und
veröffentlichte am 4. Dezember 1890 die Entdeckung
des Diphtherieserums. Durch Behrings Diphtherieserum
wurde Millionen von diphtheriekranken Kindern
in der ganzen Welt das Leben gerettet.

Behring gab sich jedoch nicht damit zufrieden, den
erkrankten Kindern das Leben zu erhalten, sondern
wollte auch die gesunden davor bewahren, an der
Diphtherie zu erkranken. Hierfür erfand er den ersten
Schutzimpfstoff, der am 18. April 1913 der Welt be-
kanntgegeben wurde.

Auf den Erkenntnissen E. v. Behrings beruhen alle
späteren Forschungen, die zu den hochwirksamen Impfstoffen
führten.

Bescheinigung

über erfolgte

**DIPHtherie-
SCHUTZIMPfung**

Die Bescheinigung ist sorgfältig aufzubewahren und bei et-
wanger späterer Impfung oder Erkrankungen dem behandelnden
Arzt oder dem Krankenhaus vorzulegen. Die Vorlage kann ferner
verlangt werden von Behörden, Schulen und Kindergärten.