

BICHAT-LEITLINIEN* FÜR DIE KLINISCHE BEHANDLUNG VON MILZBRAND UND MIT BIOTERRORISMUS ZUSAMMENHÄNGENDEM MILZBRAND

P. Bossi, A. Tegnell, A. Baka, F. Van Loock, J. Hendriks, A. Werner, H. Maidhof, G. Gouvras

„Task Force on Biological and Chemical Agent Threats“, Direktion Öffentliche Gesundheit, Europäische Kommission, Luxemburg

Korrespondenzautor: P. Bossi, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, Frankreich, E-Mail: philippe.bossi@psl.ap-hop-paris.fr

Der Sporenbildner *Bacillus anthracis* ist als eine der gefährlichsten potenziellen Biowaffen zu betrachten. Die jüngsten durch eine absichtliche Freisetzung verursachten Fälle von Milzbrand, die 2001 in den Vereinigten Staaten gemeldet wurden, zeigen, wie notwendig die Früherkennung dieser Krankheit ist. Beim Menschen betrifft die Infektion meist die Haut, seltener die Lunge und den Magen-Darm-Trakt. Lungenmilzbrand ist von besonderem Interesse für eine mögliche absichtliche Freisetzung: es handelt sich dabei um eine lebensbedrohliche Krankheit, deren frühzeitige Diagnose und Behandlung die Mortalitätsrate signifikant senken kann. Die Behandlung umfasst eine massive Verabreichung von Antibiotika und unterstützende Maßnahmen. Eine Isolierung ist nicht erforderlich. Zur Postexpositionsprophylaxe wird die Gabe von Antibiotika wie Ciprofloxacin während eines Zeitraums von 60 Tagen empfohlen.

Euro Surveill 2004; 9 (12)

<http://www.eurosurveillance.org/em/v09n12/0912-231.asp>

Einleitung

Ursprünglich ist Milzbrand (Anthrax) eine Krankheit, mit der sich Menschen infizieren können, die in engen Kontakt mit Tieren oder tierischen Erzeugnissen kommen, welche mit dem Sporen bildenden Bakterium *Bacillus anthracis* verseucht sind. Anthrax ist eine Zoonose und ein normaler Kommensale vieler Arten von Wiederkäuern wie Rindern, Schafen und Ziegen, die infiziert werden, indem sie mit *B. anthracis*-Sporen verunreinigte Bodenpartikel mit der Nahrung aufnehmen. Die Milzbrandinzidenz bei Pflanzenfressern ist in den Industrieländern deutlich zurückgegangen, stellt aber in den Entwicklungsländern nach wie vor ein bedeutendes Gesundheitsproblem dar. In Asien, Afrika, Süd- und Mittelamerika, Teilen von Ost- und Südeuropa, der Karibik und dem Nahen Osten werden Infektionen von frei lebenden Tieren und Haustieren mit dem Bakterium gemeldet [1]. Infektionen des Menschen sind in der Regel auf den Kontakt mit infizierten Tieren oder milzbrandinfizierten tierischen Erzeugnissen zurückzuführen oder auf eine direkte Exposition gegenüber *B. anthracis*, z. B. im Labor. Eine der jüngsten und größten Milzbrandepidemien beim Menschen trat zwischen 1979 und 1985 in Simbabwe auf mit 9445 beschriebenen Fällen beim Menschen, darunter 141 Todesfällen [2]. Bei den meisten Fällen handelte es sich um Hautmilzbrand und in einigen wenigen Fällen um Darmmilzbrand; allerdings wurden auch acht Fälle von Lungenmilzbrand gemeldet [2].

Anthrax und Bioterrorismus

Der Milzbranderreger gilt als einer der wahrscheinlichsten biologischen Krankheitserreger für den Einsatz als Biowaffe. Die Sporen von *B. anthracis* können durch Aerosolisierung übertragen werden. Lungenmilzbrand hat eine hohe Mortalitätsrate, und die Sporen des Organismus sind, im Gegensatz zu anderen potenziellen Biowaffen, relativ umweltstabil [3-10]. Die Verwendung von Anthrax als Kriegswaffe ist in der Geschichte immer wieder vorgekommen. Im Dezember 1941 begann die britische Regierung auf der schottischen Insel Gruinard, die Wirkung von Anthrax bei Schafen zu testen.

Bis 1945 hatten die japanischen Programme ein Arsenal von 400 kg Anthraxsporen zur Verwendung für Bomben angelegt. Schätzungen zufolge würde die Freisetzung von 50 kg Sporen von *B. anthracis* über einer Stadtbevölkerung von 5 Millionen zur Erkrankung von 250 000 und zum Tod von 100 000 Menschen führen [11]. Die Vereinigten Staaten (USA) haben wie andere Länder in den 50er und 60er Jahren Anthraxsporen waffenfähig gemacht; dies wurde beispielsweise im April 1979 bei der versehentlichen Freisetzung von Sporen von *B. anthracis* in aerosolierter Form aus einer mikrobiologischen Einrichtung in Sverdlovsk in der ehemaligen Sowjetunion deutlich [9,12]. Dies war der größte bekannte Ausbruch von Lungenmilzbrand im 20. Jahrhundert. Noch in 50 km Entfernung von der Einrichtung wurden Fälle erkrankter Tiere gemeldet.

Im ersten Golfkrieg wurde festgestellt, dass der Irak an der Erforschung und Entwicklung von Anthrax arbeitete. 1990 besaß der Irak 50 R400-Bomben und 10 SCUD-Raketen mit Milzbrandernregern. Der Irak hatte 8500 Liter konzentrierter Milzbranderreger produziert.

2001 wurden in den USA 22 Fälle von Milzbrand im Zusammenhang mit Bioterrorismus gemeldet: 11 bestätigte Fälle von Lungenmilzbrand sowie 7 bestätigte Fälle und 4 Verdachtsfälle von Hautmilzbrand [13,14]. Im März 2002 trat bei einem Labormitarbeiter in Texas Hautmilzbrand nach dem Kontakt mit einer kontaminierten Fläche in einem Labor auf [15]. In der Literatur wurde kein weiterer Ausbruch im Zusammenhang mit Bioterrorismus oder infolge einer absichtlichen Freisetzung berichtet, allerdings gibt es Berichte, dass die Aum-Shinrikyo-Sekte in Japan vor dem Angriff mit Sarin mehrfach erfolglos versucht hatte, Milzbranderreger in Tokio freizusetzen [9].

Beim Menschen befallen die Erreger am häufigsten die Haut und seltener die Lungen sowie den Magen-Darm-Trakt. Lungenmilzbrand ist nach wie vor die letalste Form der Krankheit; sie ist daher für eine potenzielle absichtliche

Freisetzung von besonderem Interesse [13,16-19]. Jedoch wurden auch Fälle von Hautmilzbrand mit der absichtlichen Freisetzung dieser Organismen in Zusammenhang gebracht, wie 2001 in den USA [14]. Eine Übertragung des Lungenmilzbrands von Mensch zu Mensch ist noch nie beschrieben worden [1].

Mikrobiologische Eigenschaften

B. anthracis ist ein großes (1-1,5 µm breites und 3-10 µm langes), aerobes, grampositives, unbewegliches, Sporenbildendes Stäbchen ohne Hämolyse auf Schafsbloodagar und gehört zur *Bacillus*-Art mit rechteckigen und konkaven Enden [20,21]. Es bildet Sporen von 1 µm Durchmesser, die gegen Trockenheit, Hitze, ultraviolettes Licht, Gammastrahlung und zahlreiche Desinfektionsmittel resistent sind [20]. Die *B. anthracis*-Spore kann über Jahrzehnte in der Umwelt lebensfähig und infektiös bleiben. *B. anthracis* wächst bei 37°C leicht auf allen gängigen Labormedien, bildet raue grau-weiße Kolonien von 4-5 mm, mit charakteristischen kommaförmigen oder kometschweifartigen Protrusionen.

Die beiden hauptsächlichen Virulenzfaktoren des *B. anthracis* (Kapsel und Toxine) sind auf zwei Plasmiden enkodiert. Das Bakterium kann dem Immunsystem durch die Bildung einer antiphagozytischen Kapsel entgehen. Das Kapselmaterial enthält Poly-D-Glutaminsäure, die den Bazillus vor der Aufnahme durch Phagozyten schützt [21]. Die Virulenz des *B. anthracis* wird auch durch die Produktion von drei Proteinen bestimmt (protektives Antigen: PA; Letalfaktor: LF und Ödemfaktor: EF), die zusammenwirken, um zwei Exotoxine zu bilden, die als Letalotoxin (PA+LF) und Ödemtoxin (PA+EF) beschrieben werden [20]. Beide Toxine erfordern die Mitwirkung eines gemeinsamen Transportproteins (PA). Diese Toxine verursachen lokale Nekrosen und ausgedehnte Ödeme.

Klinische Merkmale

Es gibt drei größere Formen menschlicher Milzbrandkrankung, je nach Infektionsweg: über die Haut, durch Einatmen und durch Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt. Man geht davon aus, dass die Bakterien bei bioteroristischen Anschlägen in aerosolierter Form freigesetzt werden, so dass Lungenmilzbrand die wahrscheinlichste Form der Erkrankung ist, obwohl die jüngsten Ereignisse in den USA gezeigt haben, dass auch andere klinische Formen (Hautmilzbrand) zu berücksichtigen sind (TABELLE I).

Lungenmilzbrand

Aerosolisierte Anthraxsporen können von den oberen Atemwegen festgehalten werden, doch Sporen von 2 bis 3 µm können die Bronchien bis zu den Lungenbläschen durchdringen und über die Lymphwege zu den hilären und mediastinalen Lymphknoten transportiert werden, wo die Keimung zur Bazillusform erfolgen kann [22,23,33,34].

Die Sporen keimen nicht sofort und können im Wirt noch mehrere Wochen nach Inhalation weiterleben. Bei Primaten wurde eine Keimung bis zu 98 Tage danach beschrieben [24]. Die im Ausbruch von Sverdlovsk beschriebene sehr lange Inkubationszeit wird ebenfalls auf eine verzögerte Keimung zurückgeführt [12]. Es wurde geäußert, dass Antibiotika, die nicht gegen die nichtvegetative Form oder Sporenform des *B. anthracis* wirksam sind, die Inkubationszeit verlängern können [1]. Die Sporen beginnen erst nach Aufnahme durch alveolare Makrophagen zu keimen und sich zu vermehren. Die sich vermehrenden Bakterien setzen Toxine frei, die zu hämorrhagischer thorakaler

Lymphadenitis und Mediastinitis, Ödemen und Nekrosen führen [9].

Eine typische Bronchopneumonie wird bei der klinischen oder postmortalen Untersuchung nicht nachgewiesen. Oft entwickelt sich eine hämorrhagische Meningitis, sie ist bei bis zur Hälfte der Patienten zu beobachten. Zwischen der Exposition und dem Einsetzen der Symptome vergehen ungefähr 4 Tage (1-6 Tage), es wurde jedoch auch über Fälle menschlicher Erkrankungen 2 bis 43 Tage nach der Exposition berichtet [12,25]. Bei den in den USA 2001 gemeldeten Lungenmilzbrandfällen vergingen durchschnittlich 7 Tage zwischen der Exposition und der Erkrankung [13]. Die Inkubationszeit scheint umgekehrt mit der Dosis der *B. anthracis*-Sporen korreliert zu sein [1]. Die über die Atemwege aufgenommene infektiöse Dosis zur Verursachung von Lungenmilzbrand beträgt schätzungsweise 8000-50 000 Sporen, sie kann jedoch bei einzelnen Personen deutlich niedriger sein [7,1].

Eine Frühdiagnose ist ohne Vorliegen hoher klinischer Verdachtsmomente sehr schwierig, wenn nicht unmöglich. Die anfänglichen unspezifischen Symptome lassen sich nicht von einer Reihe anderer Erkrankungen unterscheiden. Klassischerweise verläuft die Erkrankung klinisch in zwei Stadien. Die Anfangssymptome sind unspezifischer Natur, mit leichtem Fieber, Husten ohne Auswurf, Myalgie, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Erbrechen, Frösteln, Schwächegefühl, Unwohlsein, Schmerzen in Abdomen und Brust, ähnlich wie bei einer Infektion der oberen Atemwege [9,13]. Der Befund der körperlichen Untersuchung ist in der Regel unauffällig, die Auskultation kann hingegen beiderseitige reduzierte Atemgeräusche und Rasseln, auch beim Einatmen, ergeben [17-19]. Die Laboruntersuchungsergebnisse sind in diesem Stadium unspezifisch (Leukozytose und Hämokonzentration) [13,17].

Innerhalb von zwei bis drei Tagen schreitet die Erkrankung zum zweiten Stadium fort. Bei einigen Patienten folgt eine kurze Phase der Erholung, was die Diagnose weiter erschwert. Die zweite Phase beginnt in der Regel abrupt mit plötzlichem Fieber, Schüttelfrost, akuter Dyspnoe, retrosternalen Brustschmerzen, Schweißausbrüchen, Zyanose und Schock [17]. Atmungsinsuffizienz macht in der Regel mechanische Beatmung erforderlich.

Bei einigen Patienten ist Stridor zu beobachten aufgrund äußerer Verengung der Atemwege durch vergrößerte Lymphknoten, Weitung des Mediastinalraums und subkutane Ödeme in Brust und Hals. Körperliche Befunde sind verminderte Atemgeräusche, diffuses Keuchen, Krepitationen, Rasseln und ggf. Pleuraergüsse. Auch hier sind die Ergebnisse der Laboruntersuchungen unspezifisch (Leukozytose, Hämokonzentration, metabolische Azidose mit Hypoxämie, Azotämie, erhöhten Amylase- und Transaminase-Werten, disseminierte intravaskuläre Koagulopathie) [13, 17-19]. In diesem Stadium zeigt eine Röntgenaufnahme des Thorax meist einen erweiterten Mediastinalraum entsprechend der mediastinalen Lymphadenopathie und hämorrhagischen Mediastinitis, Pleuraerguss und fortschreitende bilaterale perihiläre Infiltrate [13,17,18]. Die Tularämie, die durch einen weiteren Biokampfstoff ersten Ranges verursacht wird, kann eine ähnliche akute mediastinale Lymphadenopathie hervorrufen [20].

Eine Computertomographie des Brustraums kann Parenchym-Infiltrate oder -Konsolidierung nachweisen, große bilaterale Pleuraergüsse und einen erweiterten Mediastinalraum mit vollständiger Infiltration der Mediastinalfettebenen, eine Schleimhautverdickung der Bronchien, eine Ummantelung und Kompression der hilären Gefäße und hämorrhagische Lymphknoten [13,17,18]. Ein Echokardiogramm kann

Perikardialergüsse zeigen [18]. In diesem Stadium kann bis zur Hälfte der Patienten eine hämorrhagische Meningitis entwickelt haben.

Die Behandlung kann in den ersten Stadien erfolgreich sein, sobald jedoch Atemwegssymptome auftreten, kommt jede Behandlung zu spät, und in fast 90% der Fälle tritt der Tod trotz aggressiver Behandlung meist innerhalb von 24-72 Stunden ein [12,14,17]. Der Tod tritt in der Regel 7 Tage nach den ersten Symptomen ein [16,18]. 68 der 79 Patienten mit Lungenmilzbrand starben 1979 in Sverdlovsk [12]. Bei den im Oktober-November 2001 in den USA gemeldeten Fällen war die Mortalität der Patienten mit Lungenmilzbrand bedeutend niedriger und betrug eher 50 %, was wahrscheinlich auf die Fortschritte der Intensivmedizin und auf aggressive Antibiotikatherapie zurückzuführen ist [13].

Eine Übertragung von Lungenmilzbrand von Mensch zu Mensch ist noch nie beschrieben worden.

Hautmilzbrand

Hautmilzbrand macht 95 % aller natürlich auftretenden Milzbrandinfektionen mit weltweit schätzungsweise 2000 Fällen jährlich aus (9). Die klinischen Merkmale von Hautmilzbrand sind charakteristisch; doch da in den entwickelten Ländern selten solche Fälle auftreten, könnten Ärzte, die mit dieser Erkrankung nicht vertraut sind, diese Diagnose übersehen. Hautmilzbrand tritt nach Kontakt mit durch Sporen kontaminiertem Material oder infizierten tierischen Erzeugnissen auf (wie z. B. mit kontaminiertem Fleisch, Wolle, Häute, Leder, Knochen- oder Fellerzeugnissen von infizierten Tieren). Die Infektion erfolgt über bestehende Hautläsionen wie Schnitte oder Abschürfungen. Es wurden einige seltene Fälle von Übertragung durch Bisse bestimmter Fliegenarten berichtet [2,16,21]. Bakteriämie ist eine sehr seltene Komplikation. Die direkte Exposition gegenüber Sekreten aus Hautmilzbrandläsionen beim Menschen kann zu einer sekundären Hautinfektion führen, allerdings ist dies sehr selten.

Am häufigsten exponiert sind Arme, Hände, Finger, Gesicht und Hals, doch kann jeder Körperteil betroffen sein. Die Inkubationszeit beträgt 1-5 Tage nach der Hautexposition; doch kann die primäre Läsion auch bis zu 12 Tage danach auftreten [9,13,21]. Nach der Sporenkeimung im Hautgewebe führt die Toxinproduktion zu lokalen Ödemen. Bei der primären Läsion handelt es sich meist um eine schmerzlose, kleine, juckende Papel oder einen Fleck. Diese Läsion kann einem Insektenstich ähneln. Daraufhin erscheint etwa 24 bis 36 Stunden später eine Blase (1-3 cm im Durchmesser), die sich zu einem runden Geschwür erweitert. Zwei bis sechs Tage später bildet sich ein charakteristischer schwarzer Schorf, der von ausgedehnten lokalen Ödemen und mehreren purpurfarbenen Blasen umgeben ist. Die Schwellung ist meist größer, als man angesichts der Größe der Läsion erwarten würde. Der Schorf trocknet, löst sich und fällt in 80 % bis 90 % der Fälle in den folgenden 1-3 Wochen ab, ohne dass es zu Komplikationen oder Narbenbildung kommt [21].

Hautmilzbrand ist keine fieberhafte Erkrankung. Es tritt keine Verflüssigung oder Abszessbildung auf; die Läsionen sind nicht eitrig. Fieber zeigt eine sekundäre Infektion an (*Staphylococcus* oder *Streptococcus*) oder eine systemische Infektion durch Bakteriämie (20% der Patienten, die keine Antibiotika erhalten) [16]. Lymphangitis und schmerzhafte Lymphadenopathie können mit den entsprechenden systemischen Symptomen wie Unwohlsein und Kopfschmerzen auftreten [1].

Eine Antibiotikatherapie verringert nur die Wahrscheinlichkeit einer systemischen Erkrankung, ohne aber das Fortschreiten der Hautläsion zu beeinflussen [9]. Unter Antibiotikagabe ist der Tod durch Hautmilzbrand selten (<1 %); ohne Antibiotikabehandlung wird über eine Mortalitätsrate von bis zu 20 % berichtet, wenn sich Hautmilzbrand zu einer systemischen Infektion entwickelt.

Darmmilzbrand

Beschrieben werden meist zwei klinische Bilder: abdominaler und oropharyngealer Milzbrand; keiner von beiden wurde nach einer absichtlichen Anthraxfreisetzung gemeldet.

Darmmilzbrand wird sehr selten berichtet und tritt auf, wenn nach dem Verzehr von rohem oder nicht ausreichend gekochtem Fleisch Sporen oder vegetative Bazillen in den oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt eingingen sind. In Afrika und Asien werden Ausbrüche bei Patienten gemeldet, die kontaminiertes Fleisch gegessen haben [9]. Informationen über die Risiken einer direkten Kontamination von Lebensmitteln mit *B.-anthracis*-Sporen als Biowaffe liegen nicht vor. Die ersten Symptome erscheinen 2 bis 7 Tage nach Aufnahme der Sporen und sind unspezifisch [22]. Die Symptome von Darmmilzbrand bestehen in Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Unwohlsein, Fieber und Bauchschmerzen aufgrund einer akuten Entzündung des Darmtrakts. Hauptsächlich im Enddarm und im Blinddarm kann es zur Ulkusbildung kommen. Die klinischen Manifestationen schreiten rasch fort zu schwerem blutigen Durchfall mit akutem Abdomen und Sepsis [26]. Magengeschwüre können mit Hämatemesis verbunden sein. Hämorrhagische mesenterische Lymphadenitis und massive Aszites können auftreten. Mit weiterem Fortschreiten entwickelt sich Toxämie mit Schock, Zyanose und Todesfolge. Eine Frühdiagnose ist schwierig, und die Mortalitätsrate ist sehr hoch (>50 %). Zur Differentialdiagnose gehören Erkrankungen im Zusammenhang mit schwerer Gastroenteritis wie Shigellose, Salmonellose und *Yersinia gastroenteritis*. Zwischen dem Ausbruch der Symptome und dem Tod vergehen nur 2-5 Tage.

Oropharyngealmilzbrand

Diese Milzbrandform ist noch seltener. Zu den Symptomen gehören Fieber, Halsschwellung und lokale Adenopathie mit Dysphagie, rauem Hals und Dyspnoe. In der Mundhöhle können mit einer Pseudomembran bedeckte Ulzera auftreten, welche die Hinterwand, den harten Gaumen und die Mandeln befallen [27]. Die Symptome könnten auf schwere Streptokokkenpharyngitis hindeuten. Dieses Bild ist sehr selten; die meisten Patienten sterben an Toxämie und Sepsis.

Meningitis

Meningitis kann bei allen Milzbrandformen als Komplikation auftreten, wenn Bakteriämie vorliegt. Trotz aggressiver Therapie ist diese Meningitis fast immer tödlich. Die klinischen Symptome sind dieselben wie bei der gewöhnlichen Meningitis. Die Rückenmarksflüssigkeit ist in den meisten Fällen hämorrhagisch. Die Gramfärbung des Liquors kann viele polymorphonukleare Leukozyten (>4000/mm³), einen erhöhten Gesamteiweißgehalt, Hypoglykose und zahlreiche große, eingekapselte, grampositive Bazillen ergeben [28].

Diagnose

Die klinische Diagnose ist bei Hautmilzbrand einfacher, bei den anderen Formen der Erkrankung, die extrem rasch fortschreiten, jedoch schwierig. Falldefinitionen von Verdachtsfällen und bestätigten Fällen sowie Fällen aufgrund absichtlicher Milzbrandfreisetzung sind den Tabellen 2 und 3 zu entnehmen.

Proben sollten vor der Antibiotikagabe entnommen werden, weil bereits nach einer Antibiotikadosis die Sterilisation der Kulturen möglich ist. Es sollte eine Gramfärbung der Blasenflüssigkeit aus den Hautläsionen oder den Pleuraergüssen, dem Liquor und der Bauchflüssigkeit vorgenommen werden [3-10]. Besteht Verdacht auf Hautmilzbrand, kann auch eine Stanzbiopsie zur immunohistochemischen Untersuchung erfolgen.

Die sinnvollste mikrobiologische Untersuchung ist nach wie vor die Standardblutkultur. Die Organismen sind auf Antibiotikasensitivität zu testen, um das natürliche Vorkommen resistenter Arten und eine mögliche genetische Manipulation vor der absichtlichen Freisetzung festzustellen. Die Erstdiagnose von Milzbrand kann auch mittels positiver Liquorkulturen, Pleuraflüssigkeit, Pleura- oder Bronchialbiopsie oder Hautläsion erfolgen. Die Rate der positiven Gewebekulturen ist gering [16]. Sputumkulturen und Gramfärbung sind unwahrscheinliche diagnostische Nachweise von Lungenmilzbrand, da offene Pneumonie oft nicht vorliegt.

B. anthracis lässt sich rasch durch direkte Immunfluoreszenztests und Gammaphagolyse nachweisen. Auch können PCR-Tests zur Bestätigung verwendet werden und zur Frühdiagnose beitragen [3-10]. ELISA-Antikörpertests können bei konvaleszenten Serumproben positive Ergebnisse zeigen. Daher sind serologische Tests nur im Nachhinein sinnvoll. Der prognostische Aussagewert des Nasenabstrichs zur Diagnose oder nach Exposition gegenüber *B.-anthracis*-Sporen ist unbekannt. Ein negativer Abstrich bedeutet nicht, dass der Patient nicht gegenüber *B. anthracis* exponiert war.

Bei Lungenmilzbrand sind postmortale Befunde hämorrhagische nekrotisierende Thoraxlymphadenitis und Mediastinitis, Pleuraergüsse und, in 50 % der Fälle, hämorrhagische Meningitis. Gewöhnlich gibt es keine Anzeichen für Pneumonie.

Behandlung

Für die Milzbrandbehandlung und -prophylaxe wurden viele Leitlinien veröffentlicht [4-10,29,30]. Behandlungsempfehlungen für Milzbrand beim Menschen stützen sich auf historische Informationen und In-vitro-Befunde (TABELLE IV). Eine Absonderung von Lungenmilzbrandpatienten ist nicht erforderlich. Bei Hautmilzbrandfällen sollte das Gesundheitspersonal die üblichen Vorbeugungsmaßnahmen treffen, d. h. Handschuhe tragen. (In diesem Fall ist in den ersten Tagen eine Übertragung von Mensch zu Mensch möglich, bis die Antibiotikabehandlung die Hautläsion sterilisiert hat.) In der Vergangenheit war Penicillin das Arzneimittel der Wahl bei Milzbrand [9]. Es wird weiterhin von der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA) als alternative Behandlung der ersten Wahl einer Lungenmilzbrandinfektion zugelassen, wenn der Stamm dafür empfänglich ist [29]. Es wurden jedoch auch Stämme gemeldet, die gegen Penicillin natürlich resistent waren. Außerdem dürfte es nicht schwer sein, durch Manipulation der Organismen im Labor eine Penicillinresistenz hervorzurufen. Natürlich vorkommende *B. anthracis*, die gegen mehrere Antibiotika resistent sind, wurden bereits in verschiedenen Labors hergestellt

(Resistenz gegen Penicillin, Doxycyclin, Chloramphenicol, Macrolide und Rifampicin) [20]. Bisher wurde unseres Wissens kein Fall von *B. anthracis*, weder in vitro noch in vivo, gemeldet, der gegen Chinolone resistent war. Aus diesem Grund wird Ciprofloxacin als Therapie erster Wahl empfohlen, da es leicht zu verabreichen ist, ein gutes Sicherheitsprofil hat und seine Wirkung vorhersagbar ist. Alternative Antibiotika sind Amoxicillin und Doxycyclin, wenn die entsprechende Empfänglichkeit bestätigt wurde. Diese Arzneimittel sind mit weniger Nebenwirkungen verbunden, können aber eine Resistenz gegen *B. anthracis* hervorrufen. Obwohl keine entsprechenden Studien vorliegen, wird empfohlen, bei Lungenmilzbrand ein oder zwei zusätzliche Antibiotika einzusetzen wie Rifampicin, Chloramphenicol, Clindamycin, Clarithromycin, Erythromycin, Gentamicin, Streptomycin oder Vancomycin (29). *B. anthracis* ist resistent gegen Breitband-Cephalosporine, Cefuroxime, Aztreonam und Trimethoprim-Sulfamethoxazole. Bei Lungenmilzbrand dauert die Behandlung 60 Tage (8 Wochen), bei Hautmilzbrand 7-10 Tage.

Für die Postexpositionsprophylaxe werden die gleichen Antibiotika empfohlen. Die orale Gabe von Ciprofloxacin wird auch als Prophylaxe erster Wahl bei Personen empfohlen, bei denen ein Lungenmilzbrandrisiko besteht, es muss mindestens 60 Tage genommen werden, sofern die Exposition nicht ausgeschlossen worden ist. Es hat sich gezeigt, dass die Antibiotikaverabreichung ab dem Tag nach der Exposition gegenüber dem tödlichen Aerosol einen signifikanten Schutz vor dessen tödlicher Wirkung bieten kann [31].

Im Vereinigten Königreich gibt es nur einen zur Verwendung zugelassenen Impfstoff. Dieser aus einem Kulturüberstand gewonnene Impfstoff wird von der britischen Gesundheitsschutzagentur Porton Down hergestellt und hat eine ähnliche Rezeptur wie der amerikanische Impfstoff [36]. Der in den USA für den Menschen zugelassene Milzbrandimpfstoff besteht aus einem nichtinfektiösen sterilen Filtrat aus einer mit Formalin behandelten Kultur eines abgeschwächten *B.-anthracis*-Stamms, der von adjuvantem Aluminiumhydroxid absorbiert wird [32]. Schwere Nebenwirkungen dieses Impfstoffs sind beim Menschen selten [32]. Der US-amerikanische Impfstoff wird in einer Serie von sechs subkutanen Injektionen verabreicht: Die Injektionen erfolgen 2 Wochen, 4 Wochen, 6 Monate, 12 Monate und 18 Monate nach der ersten Dosis (die Immunität nach der Impfung ist von kurzer Dauer). Der britische Impfstoff wird in einer Serie von vier intramuskulären Injektionen verabreicht: nach 0, 3, 6 Wochen und eine vierte Injektion zur Auffrischung 6 Monate nach der dritten Dosis, gefolgt von jährlichen Wiederauffrischungsimpfungen. Die Wirksamkeit des Milzbrandimpfstoffes wurde an Affen nachgewiesen [32]. An diesen Affen wurde gezeigt, dass der Impfstoff in der achten Woche nach der Exposition einen vollständigen Schutz gegen ein *B.-anthracis*-Aerosol und einen Schutz von 88 % in der 100. Woche bietet. Mehr als eine halbe Million Angehörige des US-amerikanischen Militärpersonals haben diesen Impfstoff erhalten. Der Einsatz dieses Impfstoffs zusammen mit Antibiotika könnte den Zeitraum der empfohlenen Antibiotikatherapie nach der Exposition verkürzen (30 - 45 Tage) [20].

Beide derzeit verfügbaren Produkte sind als Impfstoffe der ersten Generation zu betrachten, die noch verbesserungsbedürftig sind. Ein jüngster Bericht über diesen Impfstoff kam zu dem Schluss, dass der Impfstoff zwar annehmbar, sicher und wirksam beim Schutz des Menschen

vor Milzbrand, einschließlich Lungenmilzbrand, ist, dass aber dringender Bedarf an einem verbesserten Impfstoff besteht [35]. Dieser verbesserte Impfstoff sollte keine schweren lokalen oder systemischen Reaktionen hervorrufen. Außerdem sollte er nur 2 oder 3 Injektionen erfordern, einen Impfschutz von mindestens einem Jahr bewirken und über längere Zeiträume hinweg stabil bleiben, damit er gelagert werden kann. In den USA wurden vor kurzem klinische Versuche über die Sicherheit und Wirksamkeit eines neuen Milzbrandimpfstoffs auf der Basis eines rekombinanten Protektiven Antigens (rPA) eingeleitet [37].

Als Fazit sei festgehalten, dass das Sporen bildende *B. anthracis* als eine der wahrscheinlichsten potenziellen Biowaffen zu betrachten ist, die eingesetzt werden könnten, um Terror zu verbreiten und möglichst viele Todesfälle herbeizuführen. Die jüngsten, im Jahre 2001 in den USA gemeldeten Milzbrandfälle im Zusammenhang mit Bioterrorismus haben die Notwendigkeit einer Frühdiagnose dieser Erkrankung deutlich gemacht. Lungenmilzbrand ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, deren Mortalitätsrate durch eine frühzeitige Diagnose und Behandlung erheblich gesenkt werden kann. Diese Art der Erkrankung beginnt mit unspezifischen Symptomen, auf die nach 2 bis 3 Tagen plötzliche akute Atemnot folgt, die schnell zum Tode führt. Die Behandlung umfasst die massive Gabe von Antibiotika und unterstützende Behandlung.

Literatur

- Centers for Disease Control and Prevention. Use of anthrax vaccine in the United States; recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 2000; 4: RR-15
- Davies J. A major epidemic of anthrax in Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 1982; 28: 291-8
- Centers for Disease Control and Prevention. Recognition of illness associated with the intentional release of a biologic agent. *MMWR* 2001; 50: 893-7
- Maladie du charbon : www.afssaps.sante.fr
- Anthrax in www.iph.gov.be/epidemie/
- Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5042a1.htm
- Bioterrorism alleging use of anthrax and interim guidelines for management –United States 1998. *MMWR* 1999;48: 69-74.
- Anthrax; Interim PHLS guidelines for action in the event of a deliberate release. www.phls.org.uk/facts/deliberate_releases.htm
- Inglesby T, O'Toole T, Henderson D et al. Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA* 2002 ; 287 : 2236-52
- Protocol for dealing with suspected anthrax in Ireland. Dec 2001. www.doh.ie
- Health Aspects of Chemical and Biological Weapons. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1970.
- Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science* 1994; 266: 1202-8
- Jernigan J, Stephens D, Ashford D et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 933-44
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: investigation of bioterrorism-related anthrax-Connecticut, 2001. *MMWR* 2001; 50: 1077-9
- Suspected cutaneous anthrax in a laboratory worker-Texas 2002. *MMWR* 2002; 51: 179-81
- Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. *N Engl J Med* 1999; 341: 815-26
- Borio L, Frank D, Mani V et al. Death due to bioterrorism-related inhalational anthrax: report of 2 patients. *JAMA* 2001; 286: 2554-9
- Mina B, Dym JP, Kuepper F et al. Fatal inhalational anthrax with unknown source of exposure in a 61-year-old woman in New York City. *JAMA* 2002; 287: 858-62
- Barakat L, Quentzel H, Jernigan J et al. Fatal inhalational anthrax in a 94-year-old Connecticut woman. *JAMA* 2002; 287: 863-8
- Swartz M. Current concepts: recognition and management of anthrax-an update. *N Engl J Med* 2001; 345: 1621-6
- Pile J, Malone J, Eitzen E, Friedlander A. Anthrax as a potential biological warfare agent. *Arch Intern Med* 1998; 158: 429-34
- Ross JM. The pathogenesis of anthrax following the administration of spores by the respiratory route. *J Pathol Bacteriol* 1957; 73: 485-94
- Fritz D, Jaax N, Lawrence W et al. Pathology of experimental inhalation anthrax in the rhesus monkey. *Lab Invest* 1995; 73: 691-702
- Glassman H. Industrial inhalation anthrax. *Bacteriol Rev* 1966; 30: 657-9
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for clinical evaluation of persons with possible anthrax. *MMWR* 2001; 50: 941-8
- Sirisanthana T, Brown A. Anthrax of the gastrointestinal tract. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 649-51
- Tekin A, Bulut N, Unal T. Acute abdomen due to anthrax. *Br J Surg* 1997; 84: 813
- Bush L, Abrams B, Beall A, Johnson C. Index case of fatal inhalational anthrax due to bioterrorism in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345: 1607-10
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products/CPMP guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism. July 2002; www.emea.eu.int
- Bell D, Kozarsky P, Stephens D. Clinical issues in the prophylaxis, diagnosis, and treatment of anthrax. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 222-5
- Friedlander A, Welkos S, Pitt M et al. Post exposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax. *J Infect Dis* 1993; 167: 1239-43
- Friedlander A, Pittman P, Parker G. Anthrax vaccine: evidence for safety and efficacy against inhalational anthrax. *JAMA* 1999; 282: 2104-6
- Schafazand S, Doyle R, Ruoss S, Weinacker A, Raffin T. Inhalational anthrax: epidemiology, diagnosis and management. *Chest* 1999; 116: 1369-76
- Bartlett J, Inglesby T, Borio L. Management of anthrax. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 851-8
- Joellenbeck LM, Zwanziger LL; Durch JS and Strom BL (Editors) *Committee to assess the safety and efficacy of the anthrax vaccine, Medical Follow Up Agency. The Anthrax Vaccine. Is it safe? Does it work?* Institute of Medicine, (2002) 288 pages
- www.camr.org.uk
- www.niaid.nih.gov/newsroom/releases/anthraxvacc.htm
- 2002/253/EG: Entscheidung der Kommission vom 19. März 2002 zur Festlegung von Falldefinitionen für die Meldung übertragbarer Krankheiten an das Gemeinschaftsnetz gemäß der Entscheidung 2119/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates, *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* L 86 vom 3.4.2002 S. 44.
- 2003/534/EG: Entscheidung der Kommission vom 17. Juli 2003 zur Änderung der Entscheidung 2119/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates und der Entscheidung 2000/96/EG hinsichtlich der in diesen Entscheidungen aufgeführten übertragbaren Krankheiten und zur Änderung der Entscheidung 2002/253/EG hinsichtlich der Festlegung von Falldefinitionen

für übertragbare Krankheiten, *Amtsblatt der Europäischen Union* L 184 vom 23.7.2003 S. 35-39.

* **BICHAT**, die Taskforce der Europäischen Kommission zur Bedrohung durch biologische und chemische Stoffe, hat diese Leitlinien erstellt, die den nationalen Behörden als Grundlage für die Ausarbeitung eigener Anleitungen dienen, aber auch von Klinikern, Allgemeinmedizinern und Fachärzten direkt genutzt werden können, wenn sie mit Infektionen durch Erreger konfrontiert sind, die aus der absichtlichen Freisetzung biologischer Stoffe stammen könnten. Siehe hierzu Bossi P., Van Loock F., Tegnell A., Gouvras G., Bichat Clinical Guidelines for Bioterrorist Agents, *Euro Surveill.* 2004; 9(12)

<http://www.eurosurveillance.org/em/v09n12/0912-230.asp>

Anmerkung der Redaktion: *Diese klinischen Leitlinien wurden von der Taskforce und je zwei von den Mitgliedstaaten der Europäischen Union ernannten Experten überprüft. Diese Überprüfung wurde Ende Februar 2003 abgeschlossen. Die überprüften Leitlinien wurden dem Ausschuss für Gesundheitssicherheit vorgelegt, der sie im April 2003 annahm und ihrer Veröffentlichung in einer Zeitschrift mit hoher Auflage zustimmte, um ein möglichst breites Publikum zu erreichen. Bei der redaktionellen Bearbeitung durch Eurosurveillance wurde der Inhalt dieser Leitlinien weiter verbessert*

.

TABELLE 1

Zusammenfassung der klinischen Symptome und der Laborkriterien für die Milzbranddiagnose

<p style="text-align: center;">Klinisches Bild</p> <ul style="list-style-type: none">◦ Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 1-6 Tage.◦ Der körperliche Befund ist unspezifisch. <p style="text-align: center;">Lungenmilzbrand</p> <ul style="list-style-type: none">◦ Nach Inhalation von <i>B. anthracis</i> und kurzen Frühsymptomen akutes fieberhaftes Atmungsversagen mit Hypoxie, Dyspnoe und radiologischen Anzeichen von Mediastinalweitung <p style="text-align: center;">Hautmilzbrand</p> <ul style="list-style-type: none">◦ Hautläsion, die sich von einer Papel über ein Bläschenstadium bis zu einem schwarzen Schorf inmitten eines Ödems entwickelt; die Läsion ist normalerweise schmerzlos, es kann jedoch zu Befindlichkeitsstörungen (Fieber und Übelkeit) kommen <p style="text-align: center;">Darmmilzbrand</p> <ul style="list-style-type: none">◦ Durch Verzehr von rohen kontaminierten Lebensmitteln Entwicklung eines Syndroms von starken Bauchschmerzen, Diarrhoe, Fieber und Septikämie

TABELLE 2

Falldiagnosen für Verdachtsfälle und bestätigte Fälle

Falldefinition
<ul style="list-style-type: none">◦ Möglich: entfällt◦ Wahrscheinlich: Ein wahrscheinlicher Fall wird folgendermaßen definiert:<ul style="list-style-type: none">- Fall mit vergleichbarem klinischen Krankheitsverlauf ohne Isolierung von <i>B. anthracis</i> und ohne alternative Diagnose, aber mit Laboranzeichen für <i>B. anthracis</i> durch einen bestätigenden Labortest- Fall mit vergleichbarem klinischen Verlauf und epidemiologischer Verbindung zu einer bestätigten Exposition, aber ohne erhärtende Laboranzeichen für eine Infektion mit <i>B. anthracis</i>◦ Bestätigt: Fall mit vergleichbarem klinischen Verlauf und Laborbestätigung

Quelle: [38,39]

TABELLE 3

Falldefinition einer absichtlichen Milzbrandfreisetzung

Absichtliche Freisetzung
<ul style="list-style-type: none">• >1 bestätigter Fall von Lungenmilzbrand• >1 bestätigter Fall von Hautmilzbrand bei Personen, die gewöhnlich nicht mit Tieren oder Tierhäuten in Berührung kommen• >2 Verdachtsfälle von Milzbrand, die zeitliche und räumliche Verbindungen aufweisen, insbesondere geographisch nahe Krankheitsfälle, die einem Windrichtungsmuster folgen

Quelle: [38,39]

TABELLE 4

Empfehlungen für die Behandlung und Postexpositionsprophylaxe von Lungen-/Darmmilzbrand

		Behandlung klinischer Verdachtsfälle oder bestätigter Fälle von Lungen-/Darmmilzbrand (60 Tage)	Postexpositionsprophylaxe (60 Tage)
Erwachsene Schwangere	Erste Wahl	Ciprofloxacin: 400 mg IV 2x tägl., gefolgt von 500 mg per os 2x tägl.	Ciprofloxacin: 500 mg per os 2x tägl.
Es wird empfohlen, möglichst nicht mehr zu stillen.	Alternative zu Ciprofloxacin	- Ofloxacin: 400 mg IV 2x tägl. gefolgt von 400 mg per os 2x tägl. - Levofloxacin: 500 mg IV 1x tägl., gefolgt von 500 mg per os 1x tägl.	- Ofloxacin: 400 mg per os 2x tägl. - Levofloxacin: 500 mg per os 1x tägl.
	Alternative Behandlung erster Wahl und Folgebehandlung bei bestätigter Empfindlichkeit, alternative Prophylaxe erster Wahl bei bestätigter Empfindlichkeit	- Doxycycline: 100 mg IV 2x tägl., gefolgt von 100 mg 2x tägl. per os - Penicillin G: 2,4-3 mg IV, 6x tägl. - Amoxicillin: 1 g IV 3x tägl., gefolgt von 500 mg per os 3x tägl.	- Doxycycline: 100 mg 2x tägl. per os - Amoxicillin: 500 mg per os 3x tägl.
Kinder	Erste Wahl	Ciprofloxacin: 10-15 mg/kg IV 2x tägl., gefolgt von 10-15 mg/kg per os 2x tägl.	Ciprofloxacin: 10-15 mg/kg per os 2x tägl.
	Alternative Behandlung erster Wahl und Folgebehandlung bei bestätigter Empfindlichkeit, alternative Prophylaxe erster Wahl bei bestätigter Empfindlichkeit	- Doxycyclin: . >8 Jahre und > 45 kg: Erwachsenenendosis . >8 Jahre und < 45 kg oder < 8 Jahre: 2,2 mg/kg IV 2x tägl., gefolgt von 2,2 mg/kg per os 2x tägl. (max 200 mg/d) - Penicillin G: . > 12 Jahre: 2,4 bis 3 mg/kg IV, 6x tägl. . < 12 Jahre: 30 mg/kg IV, 4x tägl. - Amoxicillin: 80 mg/kg IV tägl. in 3 Dosen unterteilt, gefolgt von 80 mg/kg per os tägl. in 3 Dosen unterteilt	- Doxycyclin: . >8 Jahre und > 45 kg: Erwachsenenendosis . >8 Jahre und < 45 kg oder < 8 Jahres: 2,2 mg/kg per os 2x tägl. (max 200 mg/d) - Amoxicillin: 80 mg/kg per os tägl. in 3 Dosen unterteilt

Quelle: [29]