

BICHAT-LEITLINIEN* FÜR DIE KLINISCHE BEHANDLUNG VON POCKEN UND MIT BIOTERRORISMUS ZUSAMMENHÄNGENDEN POCKEN

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, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, Frankreich, E-Mail: philippe.bossi@psl.ap-hop-paris.fr

Bei Pocken handelt es sich um eine durch das Variola-Virus verursachte Virusinfektion. Die Erkrankung wurde 1980 von der Weltgesundheitsorganisation im Anschluss an eine Pockentilgungskampagne weltweit für ausgerottet erklärt. Das Pockenvirus gilt als eines der Viren, bei denen die Wahrscheinlichkeit am größten ist, dass sie als biologische Waffe eingesetzt werden. Es ist auf der ganzen Welt legal nur noch in zwei Laboratorien vorhanden. Jeder neue Fall einer Pockenerkrankung müsste also Folge einer versehentlichen oder absichtlichen Freisetzung durch Menschen sein. Die Aerosol-Infektiosität, die hohe Sterblichkeit und die Stabilität des Variola-Virus machen es zu einer potenziellen und gefährlichen Bedrohung in der biologischen Kriegsführung. Es ist wichtig, die Krankheit früh zu erkennen und zu diagnostizieren, damit ihre Verbreitung eingedämmt werden kann. Pockenpatienten müssen isoliert und nach Möglichkeit in einem Unterdruckraum behandelt werden, bis sie sterben oder bis alle Krusten abgefallen sind. Für Pocken gibt es keine antivirale Behandlung. Die wirksamste Prävention ist die Impfung vor der Exposition.

Euro Surveill 2004; 9 (12)

<http://www.eurosurveillance.org/em/v09n12/0912-233.asp>

Einleitung

Bei Pocken handelt es sich um eine Virusinfektion, die durch den zur Familie der Poxviridae gehörenden Variola-Virus verursacht wird. Die Weltgesundheitsorganisation erklärte Pocken 1980 im Anschluss an eine Pockentilgungskampagne als weltweit ausgerottet, wobei der letzte Fall von endemischen Pocken 1977 in Somalia auftrat [1]. Der letzte pockenbedingte Todesfall ereignete sich 1978 im Vereinigten Königreich aufgrund einer im Labor erworbenen Infektion [2].

Pocken und Bioterrorismus

Das Pockenvirus zählt zu den Viren, bei denen die Wahrscheinlichkeit am größten ist, dass sie als biologische Waffe verwendet werden. Die Verwendung dieses Virus in der Kriegsführung ist altbekannt: Bereits im 15. und 18. Jahrhundert wurde dazu mit Pocken kontaminierte Kleidung verwendet. In jüngerer Zeit, d. h. im Zweiten Weltkrieg, setzten die japanischen Streitkräfte Pocken als Waffen in der Mongolei und China ein. Das Variola-Virus ist legal nur noch in zwei Laboratorien auf der Welt vorhanden: zum einen in den Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta (Georgia, USA), zum anderen im staatlichen Forschungszentrum für Virologie und Biotechnologie in Novosibirsk, Russland [3-9]. Geheime Lagerbestände des Virus sind nicht dokumentiert. Jeder neue Fall einer Pockeninfektion müsste also Folge einer versehentlichen oder absichtlichen

Freisetzung durch Menschen sein. Die Aerosol-Infektiosität, die hohe Mortalität und die Stabilität des Variola-Virus machen es zu einer möglichen und gefährlichen Bedrohung in der biologischen Kriegsführung. Einige Autoren behaupten jedoch, dass das Virus als biologische Waffe nur ein begrenztes Potenzial besitzt, da ein sehr wirksamer, leicht zu verabreichender Impfstoff vorhanden ist [7,10,11]. Außerdem könnten beim Tier vorkommende Pockenviren, wie z. B. Affenpocken oder eine rekombinante Variante der Pocken, zu biologischen Waffen entwickelt werden. Es ist jedoch bekannt, dass das Affenpockenvirus nur in geringem Maße von Mensch zu Mensch übertragen wird und es außerdem nicht möglich ist, allein durch die Übertragung von Mensch zu Mensch eine Epidemie unbegrenzt aufrecht zu erhalten [12]. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass diese anderen Poxviren noch das Potenzial besitzen, als biologische Waffe eingesetzt zu werden.

Mikrobiologische Merkmale

Das Pockenvirus zählt zur Familie der Poxviridae, Unterfamilie Chordopoxviridae und Gattung Orthopoxvirus, zu der auch das Affenpockenvirus, der Pockenimpfstoff und Kuhpocken gehören [3]. Es handelt sich um ein einfaches, lineares, Doppelstrang-DNA-Virus, das typischerweise eine ziegelförmige Struktur mit einem Durchmesser von etwa 200 nm unter dem Elektronenmikroskop besitzt.

Es sind zwei verschiedene Stämme des Variola-Virus bekannt, die mit zwei Pockenvarianten in Verbindung gebracht werden: Variola major und Variola minor (bzw. Alastrim) [7].

Virale Übertragung

Der üblichste Übertragungsweg ist nach wie vor der Kontakt von Mensch zu Mensch, der Kontakt muss jedoch eng sein [3,4,7]. Während der asymptomatischen Inkubationszeit (4 bis 19 Tage; im Mittel 10 bis 12 Tage), bevor das Fieber auftritt, geht von den Patienten keine Infektionsgefahr aus. In den meisten Fällen sind Pocken in der ersten Woche, in der der Ausschlag auftritt ansteckend, d. h. wenn die Läsionen des Enanthems eitrig sind. In diesem Stadium erhöhen Aerosoltröpfchen aus den Oropharyngealläsionen die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung von Mensch zu Mensch.

Nach der Aerosolexposition infiziert das Virus die regionalen Lymphknoten um die Atemwege herum, wo es sich vermehrt und wo dann eine Virämie auftritt. Die Vermehrung des Virus kann auch in anderen lymphoiden Geweben, wie z. B. Milz, Leber, Knochenmark, Lunge und Lymphknoten erfolgen.

Nach einer zweiten Virämiephase setzt sich das Virus in kleinen Blutgefäßen der Lederhaut sowie in der Mund- und Rachenschleimhaut fest und verbreitet sich dort in den angrenzenden Zellen. Die Viren bleiben in den Läsionen, bis alle Krusten nach der Genesung abgefallen sind. Wenn in diesem Stadium die Viren in den harten trockenen Krusten eingeschlossen sind, ist die Infektiosität geringer als zu Beginn der Erkrankung.

Bei engem Kontakt wurden Pocken nachweislich wirksam übertragen. Während der Pockenepidemien wurden schätzungsweise etwa 30 % der anfälligen Familienmitglieder infiziert [13]. Bei gelegentlichem Kontakt ist eine Übertragung wesentlich unwahrscheinlicher. Das Virus ist sehr stabil und bleibt außerhalb des Wirtes lange Zeit infektiös. In Staub und Stoff kann es unter bestimmten Bedingungen schätzungsweise bis zu einem Jahr lebensfähig bleiben [14].

Klinische Symptome

Variola major

Der ansteckendste Stamm des Variola-Virus verursacht die Variola major (klassische Pocken). Es werden fünf klinische Erscheinungsformen der Variola major beschrieben, die sich in ihrer Prognose unterscheiden [3,4,7,15] (Tabellen 1 und 2).

Gewöhnliche Pocken sind die verbreitetste Form der Infektion, die in 90 % der Fälle auftritt. Die Prodromalphase (2 bis 3 Tage) setzt abrupt ein und ist gekennzeichnet durch starke generalisierte Kopfschmerzen, Fieber (über 40° C), extreme Erschöpfung, starke Schmerzen in Rücken, Brust oder Gelenken, große Unruhe und manchmal auch Bauchschmerzen. Bei Kindern können Krämpfe auftreten und bei manchen Erwachsenen ein Delir. Das Fieber hält 2 bis 3 Tage (selten 4 Tage) an.

Danach tritt ein Enanthem in Form winziger roter Fleckchen auf, einen Tag später der exanthematöse Ausschlag auf Zunge, Gaumen, im Mund und Oropharynx. Zu diesem Zeitpunkt können auch Läsionen in den Atemwegen auftreten.

Das Exanthem setzt ein als kleinstrukturierter rötlicher makulopapulöser Ausschlag auf dem Gesicht und an den Unterarmen, es breitet sich nach und nach zentrifugal auf Rumpf und Beine und innerhalb von 24 Stunden dann auf den gesamten Körper aus, einschließlich der Handinnenflächen und der Fußsohlen. Innerhalb von ein bis zwei Tagen bilden sich Bläschen mit einem Durchmesser von 2 bis 5 mm, die in Pusteln übergehen. Diese sind rund (4 bis 6 mm Durchmesser), gespannt und tief in die Lederhaut eingebettet; sie bleiben 5 bis 8 Tage, ziehen sich dann nabelförmig ein und verkrusten. Die Anzahl der Pusteln reicht von einigen wenigen bis zu mehreren Tausend. Die Läsionen können zusammenfließen, teilweise zusammenfließen oder getrennt bleiben.

Eine zweite, jedoch weniger ausgeprägte Temperaturspitze kann 5 bis 8 Tage nach Auftreten des Ausschlags einsetzen. Die Entwicklung der Läsionen verläuft im Allgemeinen synchron, ganz im Gegensatz zu Windpocken. In diesem Merkmal unterscheiden sich die Pocken auch wesentlich von den Affenpocken. Das in Afrika beheimatete Affenpockenvirus gehört ebenfalls zu den Orthopoxviren. Die Symptome sind nicht von denen der Pocken zu unterscheiden, mit Ausnahme der starken Vergrößerung der Zervikal- und Leistenlymphknoten. Die Krankheit tritt vor allem bei Affen auf, über eine sporadische Übertragung auf den Menschen wurde jedoch bereits berichtet, ebenso über eine gelegentliche Übertragung von Mensch zu Mensch [12,16].

Ein großes Blutbild ergibt eine Lymphozytose oder zumindest eine Prädominanz von Lymphozyten, wobei viele atypische einkernige Zellen aktiviert sind. In schweren Fällen können zahlreiche Frühformen auftreten und zum Bild einer leukämoiden Reaktion führen. Die Thrombozytenzahl fällt, sobald hämorrhagische Symptome auftreten. Die Thoraxröntgenaufnahme ist unauffällig.

Tritt im Krankheitsverlauf eine sekundäre Eiter bildende Infektion der Haut auf, bleibt das Fieber möglicherweise erhöht. Zu den möglichen Komplikationen (1-5 %) zählen Panophthalmie und Erblindung, Hornhautentzündung und -geschwüre, Knochenmarkentzündung, Arthritis, Orchitis und

Enzephalitis. Nicht selten treten Bronchitis, Lungenentzündung, Lungenödem und damit zusammenhängende bakterielle Lungenentzündung auf. Der Tod kann bereits in den ersten 48 Stunden eintreten, noch bevor jegliches Pockensymptom aufgetreten ist. In Fällen, in denen die Krankheit plötzlich auftritt, sterben die Patienten am vierten oder fünften Tag; in anderen schweren Fällen zwischen dem achten und dem fünfzehnten Tag. Als Todesursache gilt Blutvergiftung in Verbindung mit Immunkomplexen und Hypotonie. Die Sterblichkeitsrate liegt bei nicht geimpften Personen bei 30 %, bei geimpften bei 3 %.

Die hämorrhagische Variola ist die ansteckendste Form der Pocken – sie tritt bei 3 % der Patienten auf und ist gekennzeichnet durch Einblutungen in Haut und/oder Schleimhäute im Frühstadium und durch starke Blutvergiftung. Es wird eine frühe und eine späte hämorrhagische Variola beschrieben, entsprechend dem Zeitpunkt des Auftretens der Einblutungen vor oder nach Auftreten des Ausschlags. Bei 96 % der nicht geimpften und 94 % der geimpften Patienten führt sie zum Tod, normalerweise bevor die Läsionen auftreten.

Die abgeschwächte Form der Pocken (Variolois) tritt häufiger bei zuvor geimpften Personen (25 %) auf, wird jedoch auch bei nicht geimpften Personen festgestellt (2 %). Die prodromale Phase setzt ebenfalls abrupt ein. Gewöhnlich geht sie einher mit weniger, kleineren, oberflächlicheren Läsionen, die sich schneller entwickeln. Häufig fehlt das Pustelstadium.

Bei **flachen Pocken** handelt es sich um Läsionen, die sich langsamer entwickeln als die der Variola major und die zusammenfließen. Diese Form tritt bei geimpften Personen sehr selten auf. Sie ist bei 2 bis 5 % der Patienten festzustellen und geht einher mit schweren systemischen Vergiftungen. Das Enanthem ist großflächig und fließt zusammen. Die Bläschen enthalten sehr wenig Flüssigkeit, sind nicht multilokulär und weisen keine nabelförmige Einziehung auf. Häufig treten Atem- und Bauchkomplikationen auf. Die Sterblichkeitsrate liegt bei nicht geimpften Patienten bei 95 % und bei geimpften bei 66 %.

Variola sine eruptione tritt bei geimpften Kontaktpersonen oder bei Säuglingen mit mütterlichen Antikörpern auf. Die Patienten sind asymptomatisch oder weisen grippeähnliche Symptome mit oder ohne Bindehautentzündung auf, die das einzige klinische Symptom sein kann. Es entwickelt sich kein Ausschlag. Normalerweise erfolgt die Diagnose retrospektiv, und eine serologische Bestätigung ist erforderlich.

Variola minor

Der Stamm des Variola-Virus, der die Variola minor verursacht, ist weniger ansteckend als die Stämme, die zu Variola major führen. Der Schweregrad und die Sterblichkeitsrate (<1 %) sind geringer.

Die Krankheit kann abrupt mit Fieber (>40°C), Kopf- und Rückenschmerzen einsetzen [7]. Eine Blutvergiftung tritt selten auf. Die Reihenfolge des Auftretens, die Verbreitung und die Art der Läsionen sind ähnlich wie bei Variola major. Sie entwickeln sich jedoch schneller. Die Hautläsionen sind kleiner als bei Variola major, fließen nicht zusammen und ziehen sich nicht nabelförmig ein. Auch bei dieser Form der Krankheit wird von der hämorrhagischen Variola und der *variola sine eruptione* berichtet.

Diagnose

Falldefinitionen vermuteter oder bestätigter Fälle aufgrund absichtlicher Freisetzung sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Eine klinische Diagnose muss in allen Fällen vermutet werden, selbst wenn viele von Ausschlag begleitete Krankheiten als Pocken fehlagnostiziert werden können (z. B. Windpocken,

Affenpocken, Stevens-Johnson-Syndrom, Masern, durch Viren verursachtes hämorrhagisches Fieber) [3]. Die Differenzierung der verschiedenen Orthopoxviren kann durch Untersuchung der Bläschen- oder Pustelflüssigkeit oder der Krusten mit Hilfe des Elektronenmikroskops erfolgen. Poxviren können nur durch einen Polymerase-Kettenreaktions-Assay (PCR) genau voneinander unterschieden werden.

Eine endgültige Identifizierung der Stämme erfolgt durch PCR und/oder Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus (RFLP) [3,4]. Eine endgültige Charakterisierung des Variola-Virus erfolgt durch Kultur in Eiern und Zellmonolayern [3,4].

Therapie

Pockenpatienten müssen isoliert und nach Möglichkeit in einem Unterdruckraum behandelt werden, bis sie sterben oder bis alle Krusten abgefallen sind (etwa drei Wochen) [3-8,17]. Da es jedoch nicht viele solcher Räume gibt, wäre eine Isolierung nur für wenige infizierte Patienten möglich. Es wurde vorgeschlagen, bei einer großen Anzahl an infizierten Personen größere Einheiten zu schaffen, ähnlich den früheren Pockenkrankenhäusern.

Für Pocken gibt es keine antivirale Behandlung. Das antivirale Medikament Cidofovir wirkt *in vitro* gegen Isolate des Variola-Virus [18]. Natürlich liegen keine Daten über die Wirkung beim Menschen vor. Dieses Medikament wurde bei der Behandlung des Zytomegalovirus erfolgreich getestet, hat jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen auf die Niere und muss intravenös verabreicht werden. Bei sekundären bakteriellen Infektionen können Antibiotika nützlich sein.

Die wirksamste Prävention ist die Impfung vor Exposition [19,20]. Komplikationen treten dabei selten auf, jedoch öfter als bei den gängigsten Impfstoffen. In den USA wurden 1968 mehr als 14 Millionen Personen geimpft, dabei traten als schwere Komplikationen in Folge der Impfung Enzephalitis (n=16 mit 4 Todesfällen), progressive Vaccinia (n=11 mit 4 Todesfällen), Eczema Vaccinatum (n=74) und 6 zusätzliche Fälle von Eczema Vaccinatum bei Kontaktpersonen geimpfter Personen auf (mit einem Todesfall) sowie generalisierte Vaccinia (n=143) [21]. Die Sterblichkeitsrate betrug weniger als eine je Million geimpfter Personen (n=9). Für Schwangere, Patienten mit abgeschwächter Immunreaktion oder mit schweren Ekzemen in der Anamnese wird eine Impfung nicht empfohlen.

Wird unmittelbar nach Exposition geimpft, kann dies den Verlauf der Krankheit ändern und die Sterblichkeit vermindern (bis zu 100 %), bei Impfung bis zu 4 Tagen danach kann die Sterblichkeit um bis zu 50 % verringert werden.

Der zur Tilgung von Pocken verwendete Impfstoff war sehr wirksam; zu seiner Herstellung wurde die Haut lebender Tiere als Substrat verwendet. Während der Laufzeit des Pockentilgungsprogramms der Weltgesundheitsorganisation (1977 bis 1988) stellten viele Länder solche Produkte der ersten Generation her und verwendeten sie trotz ihrer bekannten Unverträglichkeit, weil der Nutzen die Gefahren überwog. Heute sind die Qualitätsanforderungen an Impfstoffe weit strenger, was zur Entwicklung und Testung von Impfstoffen der zweiten Generation geführt hat. Diese werden unter Verwendung der gleichen Impfstoffstämme wie in der ersten Generation auf Kulturgewebe substrat hergestellt, was eine konsistentere Herstellung und Qualitätskontrolle (z. B. auf zufällig enthaltene Wirkstoffe) ermöglicht. Für Europa hat die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA) vor kurzem Leitlinien für Entwicklung und Herstellung von Impfstoffen der zweiten Generation erstellt [22]. Derzeit liegen zwar noch keine umfassenden klinischen Daten vor, doch weisen die vorläufigen Ergebnisse eines

randomisierten Doppelblindversuchs bei freiwilligen Erwachsenen (60 Personen) darauf hin, dass das Immunogenizitäts- und Sicherheitsprofil sich nicht wesentlich von dem der Impfstoffe der ersten Generation unterscheidet [23]. Daher muss eine neue (dritte) Generation Pockenimpfstoffe mit einem annehmbaren Sicherheitsprofil entwickelt werden. Dies könnte durch Abschwächung oder Genmanipulation (Ausschalten) von Vaccinia-Impfstoffstämmen bei gleichzeitiger Beibehaltung ihrer immunisierenden Eigenschaften erreicht werden [24].

Pocken müssen also als mögliche ernste biologische Waffe betrachtet werden. Die frühe Erkennung und Diagnose sind wichtig, damit die Verbreitung der Krankheit eingeschränkt wird. Für Pocken gibt es keine spezifische Behandlung, und es müssen weitere Studien zur Bewertung neuer Generationen sicherer Pockenimpfstoffe durchgeführt werden.

Literaturhinweise

1. Arita L. Virological evidence for the success of the smallpox eradication programme. *Nature* 1979; 279: 293-8
2. Report of the investigation into the cause of the 1978 Birmingham smallpox occurrence. London, England: Her Majesty's Stationery Office; 1980
3. Breman J, Henderson D. Diagnosis and management of smallpox. *N Engl J Med* 2002; 346: 1300-8
4. Henderson D, Inglesby T, Bartlett J et al. Smallpox as a biological weapon. Consensus statement. *JAMA* 1999; 281: 2127-37
5. Guide pour l'investigation épidémiologique de la variole. INVS <http://www.invs.sante.fr>
6. <http://www.afssaps.sante.fr/>
7. Fenner F, Henderson D, Arita I, Jezek Z, Ladnyi I. Smallpox and its eradication. 1988; <http://www.who.int/emc/diseases/smallpox/Smallpoxeradication.h.tml>.
8. http://www.phls.org.uk/facts/deliberate_releases.htm
9. Biological threats: a health response for Ireland. Comments@health.irlgov.ie
10. Franz D, Jahrling P, Friedlander A et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents *JAMA* 1997; 278: 399-411
11. Bozzette S, Boer R, Bhatnagar V, Brower J, Keeler E, Morton S, Stoto M. A model for a smallpox-vaccination policy. *N Engl J Med* 2003; 348:416-25
12. Jezek Z, Fenner F. Human monkeypox. *Virology* 1988; 17: 93-5
13. Downie A, Meiklejohn M, St Vincent L, Rao A, Sundara Babu B, Kempe C. The recovery of smallpox from patients and their environment in a smallpox hospital. *Bull WHO* 1965; 33: 615-22
14. Wolf H, Croon J. Survival of smallpox virus (variola minor) in natural circumstances. *Bull WHO* 1968; 38: 492-3
15. McGovern T, Christopher G, Eitzen E. Cutaneous manifestations of biological warfare and related threat agents. *Arch Dermatol* 1999; 135: 311-22
16. Baxby D. Human poxvirus infection after eradication of smallpox. *Epidemiol Infect* 1988; 100: 321-34
17. Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln/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
18. Bray M, Martinez M, Kefauver D, West M, Roy C. Treatment of aerosolized cowpox virus infection in mice with aerosolized cidofovir. *Antiviral Res* 2002; 54: 129-42
19. Frey S, Couch R, Tacket C et al. Clinical responses to undiluted and diluted smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002; 346: 1265-74
20. Frey S, Newman F, Cruz J et al. Dose-related effects of smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002; 346: 1275-80
21. Bicknell W. The case for voluntary smallpox vaccination. *N Engl J Med* 2002; 346: 1323-5

22. Note for guidance on the development and production of vaccinia virus based vaccines against smallpox. EMEA/CPMP/1100/02
23. Monath TP. The vaccine manufacturer's perspective on development, production and quality, safety and efficacy/effectiveness evaluation of new smallpox vaccines. Zusammenfassung G7+Workshop 'Best practices in Vaccine Production for Smallpox and other Potential Pathogens, September 2002, Langen, Germany.
24. Falkner FG. Highly attenuated vaccinia strains as safe third generation smallpox vaccines.. Zusammenfassung G7+Workshop 'Best practices in Vaccine Production for Smallpox and other Potential Pathogens, September 2002, Langen, Germany.
25. Entscheidung der Kommission vom 19. März 2002. Falldefinitionen für die Meldung übertragbarer Krankheiten an das Gemeinschaftsnetz gemäß der Entscheidung Nr. 2119/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*. L 86, 3.4.2002: 44
26. Entscheidung zur Änderung der Entscheidung Nr. 2119/98/EG des Europäischen Parlaments und der Entscheidung 2000/96/EG des Rates 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: 35-9

* **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. Die 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 Diagnose von Pocken

Klinische Symptome

Der häufigste Übertragungsweg ist der Kontakt von Mensch zu Mensch, dazu ist jedoch ein enger Kontakt erforderlich. Pocken sind ansteckend während der präeruptiven Phase und bis alle Krusten abgefallen sind. Die größte Infektiosität besteht während der ersten Woche des Ausschlags, wenn die Läsionen in Mund und Oropharynx eitrig sind.

Variola major (klassische Pocken)

Gewöhnliche Pocken (90 % der Fälle).

- Abrupte prodromale Phase mit starken Kopfschmerzen, Fieber (>40° C), extreme Erschöpfung, Schmerzen in Rücken, Brust oder Gelenken, Unruhe und Bauchschmerzen. Diese Phase dauert etwa 2 bis 3 Tage.
- Danach tritt ein Enanthem auf Zunge, Gaumen, im Mund und Oropharynx einen Tag vor dem exanthematösen Ausschlag auf.
- Das Exanthem setzt als makulopapulärer Ausschlag auf Gesicht und Unterarmen ein, breitet sich allmählich zentrifugal auf Rumpf und Beine und dann innerhalb 24 Stunden auf alle Körperteile aus, einschließlich der Handflächen und Fußsohlen.
- Innerhalb von einem Tag oder zwei Tagen wird der Ausschlag bläschenartig (2 bis 5 mm Durchmesser) und später pustulös.
- Runde (4 bis 6 mm), gespannte und tief in der Lederhaut eingebettete Pusteln bleiben 5 bis 8 Tage, ziehen sich danach nabelförmig ein und verkrusten.
- Im Allgemeinen verlaufen die Entwicklungsstadien der Läsionen synchron.

Hämorrhagische Pocken sind die ansteckendste Form der Pocken. Kennzeichen sind Blutungen in die Haut und/oder Schleimhaut im Frühstadium der Krankheit und starke Blutvergiftung.

Die abgemilderte Form der Pocken tritt häufiger bei geimpften Populationen auf. Die prodromale Phase setzt abrupt ein, und normalerweise treten weniger, kleinere und oberflächlichere Läsionen auf, die sich schneller entwickeln. Häufig fehlt das Pustelstadium.

Flache Pocken sind Läsionen, die sich langsamer als die der Variola major entwickeln. Sie gehen einher mit schweren systemischen Vergiftungen. Das Enanthem ist großflächig und fließt zusammen. Häufig treten Atem- und Bauchkomplikationen auf.

Variola sine eruptione tritt bei geimpften Kontaktpersonen oder bei Säuglingen mit mütterlichen Antikörpern auf. Die Patienten sind asymptomatisch oder weisen grippeähnliche Symptome mit oder ohne Bindehautentzündung auf, die auch das einzige klinische Symptom sein kann. Es entwickelt sich kein Ausschlag.

Variola minor

Die Erkrankung kann abrupt mit hohem Fieber ($>40^{\circ}\text{C}$), Kopf- und Rückenschmerzen einsetzen. Die Abfolge des Auftretens, die Verbreitung und die Art der Läsionen ähneln denen, über die bei Variola major berichtet wird. Sie entwickeln sich jedoch normalerweise schneller. Die Hautläsionen sind kleiner als bei Variola major, fließen nicht zusammen und ziehen sich nicht nabelförmig zusammen.

Diagnose

- Bestätigung durch elektronenmikroskopische Untersuchung der Bläschen- oder Pustelflüssigkeit bzw. der Krusten (zur Identifizierung der Orthopoxviren);
- anhand von serologischen Tests können die verschiedenen Orthopoxvirus-Spezies nicht voneinander unterschieden werden;
- endgültige Identifizierung und Charakterisierung des Variola-Virus; Kultur in Eiern und Zellmonolayern;
- Charakterisierung der Stämme; PCR und nachfolgend Sequenzierung und/oder Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismen.

Therapie

- Isolierung im Unterdruckraum, bis alle Krusten abgefallen sind (3 Wochen)
- Cidofovir
- Die wirksamste Prävention ist die Impfung vor Exposition.
- Die Impfung in den ersten vier Tagen der Inkubationszeit kann den Verlauf der Krankheit ändern.

TABELLE 2

Häufigkeit und Sterblichkeitsrate bei verschiedenen klinischen Arten der Variola major, nach Impfstatus

Klinischer Typ	% aller Fälle	% der Patienten nach Impfstatus		Sterblichkeitsrate (%)	
		Geimpft	Nicht geimpft	Geimpft	Nicht geimpft
Gewöhnliche Pocken	80	70	89	3	30
Abgeminderte Art	13	25	2	0	0
Flache Pocken	4	2	7	66	96
Hämorrhagische Pocken	3	3	2	94	96

Fälle insgesamt: n = 6942; Geimpfte Patienten: n = 3398; Nicht geimpfte Patienten: n = 3544
 Quelle: aus Rao bei einem Ausbruch in Madras (Indien) 1972 in [7]

TABELLE 3

Falldefinitionen von Verdachtsfällen oder bestätigten Fällen aufgrund absichtlicher Freisetzung

Klinische Beschreibung	
- Eine akut einsetzende Krankheit mit anhaltendem Fieber $>38^{\circ}$ C, nachfolgendem Ausschlag, gekennzeichnet durch Bläschen oder feste Pusteln im selben Entwicklungsstadium ohne andere manifeste Ursache und mit vorwiegend zentrifugaler Ausbreitung. Zu den atypischen Erscheinungen können hämorrhagische Läsionen oder flache samtartige Läsionen zählen, die nicht als typische Bläschen erscheinen und sich auch nicht zu Pusteln entwickeln.	
Laborkriterien zur Diagnose	
- Isolierung des Pocken(Variola)-Virus aus einer klinischen Probe oder Identifizierung der Variola-DNA durch Polymerase-Kettenreaktion an einer klinischen Probe mit nachfolgender Sequenzierung. - Elektronenmikroskopische Identifizierung mit Negativfärbung des Variola-Virus an einer klinischen Probe.	
Falldefinition	
Möglich:	- Ein klinisch passender Fall - Ein Fall mit atypischer Erscheinungsform und epidemiologischer Verbindung zu bestätigten Fällen oder Verdachtsfällen
Wahrscheinlich:	- Ein klinisch passender Fall, wobei entweder das Orthopox-Virus durch Elektronenmikroskopie oder Polymerase-Kettenreaktion identifiziert wird oder eine epidemiologische Verbindung zu anderen wahrscheinlichen oder bestätigten Fällen besteht.
Bestätigt:	- Bei erstmals auftretenden Fällen ein Fall, der der klinischen Definition entspricht und der durch Elektronenmikroskopie und Polymerase-Kettenreaktion mit nachfolgender Sequenzierung bestätigt wird.
Bei einem Ausbruch ein klinisch passender Fall mit epidemiologischer Verbindung und – soweit möglich – der Bestätigung durch Elektronenmikroskopie oder Polymerase-Kettenreaktion im Labor.	

Quelle: [25,26]