

Milzbrand (Anthrax)

Erreger

Bacillus anthracis, ein grampositives, bekapseltes Stäbchen aus der Familie der *Bacillaceae*, das in der Lage ist, Sporen zu bilden, die außerordentlich widerstandsfähig sind.

Vorkommen

Milzbrand ist primär eine Erkrankung pflanzenfressender Tiere. Fleischfressende Tiere und Menschen sind eher „Fehlwirte“. In den meisten Industrienationen sind Milzbranderkrankungen beim Menschen sehr selten. In Deutschland wurde der letzte Fall von Hautmilzbrand 1994 gemeldet. Ein gewisses berufsbedingtes Infektionsrisiko tragen Personen, die Tierhäute und Felle, tierische Knochen und Knochenprodukte sowie anderes Tiermaterial verarbeiten, sowie Beschäftigte in der Tiermedizin, in der Land-, Forst- und Jagdwirtschaft, sofern sie mit infizierten Tieren in Berührung kommen.

Reservoir

Pflanzenfressende Tiere (Nutz- und Wildtiere).

Infektiös sind Blut, bluthaltige Körperflüssigkeiten und -bestandteile von Tieren, die an Milzbrand erkrankt sind oder waren. An der Luft können sich die vegetativen Erregerformen in Sporen verwandeln, die unter natürlichen Bedingungen sehr widerstandsfähig sind.

Infektionswege

Hautmilzbrand kann bei direktem Kontakt der Haut mit erregerhaltigen tierischen Materialien (Organe, Häute, Felle, Wolle, Knochenmehl usw.) entstehen. Die Erreger dringen dabei über kleine Verletzungen in die Haut ein.

Lungenmilzbrand kann sich entwickeln, wenn sehr feine erreger- bzw. sporenhaltige Stäube oder Tröpfchennebel inhaliert werden.

Erkrankungsfälle von Darmmilzbrand sind nach dem Verzehr von ungenügend gekochtem Fleisch oder Innereien von erkrankten Tieren beobachtet worden.

Eine direkte Milzbrandübertragung von Mensch zu Mensch findet in aller Regel nicht statt.

Eine gleichzeitige Infektion einer großen Zahl von Menschen wäre nur möglich, wenn Milzbrandsporen als Aerosol in ausreichender Menge ausgebracht würden. Die zur Infektion notwendige Dosis ist relativ hoch (infektiöse Dosis pro Person: 8.000-50.000 Keime).

Inkubationszeit

1 - 7 Tage (gelegentlich bis zu 60 Tagen, z. B. nach Inhalation von Sporen). Rezidive sind möglich.

Klinische Symptomatik

Milzbrand ist eine akute bakterielle Krankheit, die gewöhnlich die Haut, in seltenen Fällen aber auch die Atemwege, insbesondere die Lunge, und den Verdauungstrakt befällt. Für den Verlauf und den Schweregrad der Erkrankung spielen vom Erreger produzierte Giftstoffe (Exotoxine) eine zentrale Rolle. Die verschiedenen Milzbrandformen zeigen folgende Erscheinungsbilder und Verläufe:

Hautmilzbrand

An der Stelle, wo der Erreger in die Haut eindringt, entsteht eine rasch fortschreitende, umschriebene Entzündung in Form einer Papel mit Rötung und Schwellung des umliegenden

den Gewebes. Innerhalb von 2 - 6 Tagen entwickelt sich daraus ein mit schwärzlichem Schorf bedecktes, in der Regel nicht schmerzendes Geschwür – das sog. Milzbrandkarbunkel. Durch freigesetzte Bakteriengiftstoffe kann eine schwere Allgemeinsymptomatik mit hohem Fieber, Benommenheit und Herz-Kreislauf-Problemen hinzukommen. Als weitere Komplikation ist eine Ausbreitung der Entzündung über die Lymphbahnen bis hin zu einer schweren allgemeinen „Blutvergiftung“ (Sepsis) möglich. Unbehandelt ist Hautmilzbrand in 5 bis 20% der Fälle tödlich, mit Antibiotika kann Hautmilzbrand jedoch gut behandelt und geheilt werden.

Lungenmilzbrand

Erfolgt die Ansteckung über die Atemwege, so entwickeln sich zunächst uncharakteristische Beschwerden wie bei einem grippalen Infekt mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen und unproduktivem Husten. Nach diesem Initialstadium führt die Infektion innerhalb von zwei bis vier Tagen dann zu einem schweren Krankheitsbild mit hohem Fieber, evtl. Brustschmerzen bis hin zu Blutvergiftung (Sepsis), Lungen- und Herz-Kreislauf-Versagen. Typisch ist eine radiologisch erkennbare Verbreiterung des Mediastinums. Auch bei Lungenmilzbrand ist eine antibiotische Behandlung im Prinzip möglich. Wegen der Aggressivität und des raschen Fortschreitens der Erkrankung ist die frühzeitige Einleitung der Therapie besonders wichtig.

Darmmilzbrand

In der gesamten wissenschaftlichen Literatur wird nur über wenige Fälle von Darmmilzbrand berichtet. Auch diese Form des Milzbrandes verläuft sehr rasch und ist sehr ernst. Symptome sind starke Bauchschmerzen, blutige Durchfälle, Bauchfellentzündung bis hin zum Herz-Kreislauf-Versagen. Hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten gilt das gleiche wie für Lungenmilzbrand.

Diagnose

Der Nachweis von *Bacillus anthracis* muss in Laboratorien der Sicherheitsstufe 3 (BSL 3) erfolgen. Die Erreger werden je nach klinischem Bild bzw. epidemiologischer Fragestellung aus Abstrichen von Haut(läsionen) oder Nasen- bzw. Rachenschleimhäuten, Blut oder anderen erregerhaltigen Körperflüssigkeiten in der Kultur angezüchtet. In einigen Speziallabors ist auch der Nachweis mittels PCR oder der Antigennachweis mittels immundiagnostischer Verfahren etabliert.

Serologische Verfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen Toxine oder Kapselantigene haben in der Akutdiagnostik untergeordnete Bedeutung, können aber für epidemiologische Fragestellungen relevant werden.

Therapie

Bei lokalisiertem **Hautmilzbrand** erfolgt die orale Therapie mit **Ciprofloxacin 2x500mg/d** oder später mit **Penicillin** (z.B. Penicillin V, 4x500.000 Internationale Einheiten (IE)/d), falls der Erreger sich im Labortest als penicillin-sensibel erwiesen hat (Therapiedauer 7 Tage). Bei **Lungen- oder Darmmilzbrand** oder bei **Hautmilzbrand mit systemischer Ausbreitung** werden die Antibiotika zunächst **intravenös** verabreicht (**Ciprofloxacin 2x400mg/d** oder bei erwiesener Sensibilität des Erregers **Penicillin G 4 Mio Einheiten alle 4h** oder **Doxycyclin 2x100-200mg/d**). Abhängig vom klinischen Verlauf wird später auf orale Therapie umgestellt: **Ciprofloxacin 2x500 mg/d**, **Penicillin V 4x500.000 IE/d**, **Doxycyclin 2x100 mg/d** (Therapiedauer 60 Tage). Für Kinder und bestimmte andere Personengruppen (Schwangere, bekannte Überempfindlichkeiten gegen einzelne Substanzen) sind ggf. adaptierte Therapieschemata notwendig. Im Rahmen eines bioterroristischen Anschlags können auch modifizierte Therapien (z.B. Kombination mehrerer Antibiotika) notwendig werden. Die Therapie sollte zunächst unter stationären Bedingungen in Infektiologischen Zentren erfolgen.

Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen

1. Prävention

Impfung

In Deutschland ist derzeit kurzfristig kein Impfstoff gegen Milzbrand verfügbar. Bei konkretem Expositionsrisiko ist eine antibiotische Chemoprophylaxe durchzuführen.

Expositionsprophylaxe

Schutz vor natürlicher Übertragung:

Vermeidung von ungeschützten Hautkontakten mit erkrankten Tieren oder entsprechenden Tierprodukten. Gegebenenfalls muss vorher eine Dekontaminierung des Tiermaterials erfolgen.

2. Maßnahmen bei Patienten und Kontaktpersonen

Postexpositionelle Chemoprophylaxe

Alle potentiell gegenüber erregerehaltigem Aerosol oder anderem Material exponierten Personen sollten Chemoprophylaxe erhalten. Die Dauer der Chemoprophylaxe beträgt 60 Tage bzw. solange, bis der Expositionsverdacht ausgeschlossen werden kann. **Ciprofloxacin 2x500 mg/d** oder **Doxycyclin 2x100 mg/d** oder **Amoxicillin 3x1000 mg/d**. Ciprofloxacin und Doxycyclin gelten bei mutwilliger Erregerverbreitung (z.B. bei einem bioterroristischen Anschlag) als Mittel der ersten Wahl. Unter Umständen ist bis zum Vorliegen der Ergebnisse der Resistenztestung (Antibiogramm) die kombinierte Gabe von Antibiotika zu erwägen. Bei Kindern und Schwangeren existieren zum Teil Zulassungsbeschränkungen und die Auswahl des Antibiotikums muss auf der Basis einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Kinder:

Bei Verdacht auf Penicillin-Resistenz bei mutwillig verbreiteten Erregern sollte zunächst Ciprofloxacin (20-30 mg pro kg pro Tag in 2 Dosen, Maximaldosis 1g pro Tag) oder alternativ Doxycyclin (5mg pro kg pro Tag in 2 Dosen, Maximaldosis 2x100 mg pro Tag) gegeben werden. Kinder unter 8 Jahren sollten Doxycyclin nur bei vitaler Indikation, und wenn Ciprofloxacin nicht verfügbar ist, einnehmen. Nach Vorliegen des Antibiogramms kann ggf. auf Amoxicillin umgestellt werden (80 mg pro kg pro Tag in 3 Dosen, Maximaldosis 3x500 mg pro Tag).

Schwangere:

Bis zum Vorliegen des Antibiogramms ist die Einnahme von Ciprofloxacin (oder, falls dieses z.B. nicht verfügbar ist, auch Doxycyclin) zu empfehlen. Danach kann ggf. auf Amoxicillin umgestellt werden.

Eine Quarantäne exponierter oder erkrankter Personen ist NICHT notwendig, da eine Übertragung von Mensch zu Mensch höchst unwahrscheinlich ist.

3. Maßnahmen bei Ausbrüchen (insbesondere nach absichtlicher Ausbringung der Erreger bei bioterroristischen Attacken)

Schutz bei Verdacht oder Nachweis der Verwendung von Milzbrandernregern im Rahmen eines bioterroristischen Anschlags

Hierzu existieren detaillierte, mit den Vertretern der Länder und anderen Fachleuten abgestimmte Empfehlungen zur „Vorgehensweise bei Verdacht auf Kontamination mit gefährlichen Erregern (z.B. Verdacht auf bioterroristischen Anschlag“) (<http://www.rki.de>)

Postexpositionelle Chemoprophylaxe

S. o.

Bei massiver Exposition im Rahmen eines bioterroristischen Anschlags sind unter Umständen Modifikationen der Chemoprophylaxe erforderlich. Soweit möglich sollte in diesen Fällen eine Einweisung in ein Infektiologisches Zentrum erfolgen.

Erkennung und Diagnose eines Ausbruchs von Milzbrand nach Inhalation der Sporen in Folge eines bioterroristischen Angriffs

(aus: Inglesby, T. V. et al. Anthrax as a biological weapon. JAMA 1999, Vol. 281, 18: 1731-1745)

Klinische Befunde

Ärzte sollten bei folgenden Symptom- und Laborkonstellationen eine Milzbrandinfektion differentialdiagnostisch in Betracht ziehen und bei entsprechendem Verdacht umgehend das zuständige Gesundheitsamt oder das Lagezentrum des jeweiligen Landesinnenministeriums verständigen. Wenn erforderlich, steht auch das Robert Koch-Institut zur Verfügung.

- Plötzliches Auftreten von schweren **ungeklärten** fieberhaften Erkrankungen und/oder
- Von Fällen mit Sepsis oder respiratorischem Versagen mit radiologisch erkennbarer mediastinaler Erweiterung und/oder
- Nachweis grampositiver Stäbchen oder *Bacillus* spp. in Blut oder Liquor
- Räumliche und zeitliche Häufung von zwei oder mehr **ungeklärten** schweren Erkrankungen mit Hinweisen auf infektiöse oder toxische Ursachen

Mikrobiologie

Folgende Laborbefundkonstellationen sollten sofort an Referenzlaboratorien übermittelt werden:

Erregernachweise von *Bacillus* spp., die

- aus sterilen Materialien gewonnen wurden UND
- nicht beweglich oder nicht hämolytisch sind.

Auch bei Laborverdacht muss umgehend das zuständige Gesundheitsamt informiert werden. Sollte dieses nicht erreichbar sein, kann das Lagezentrum des jeweiligen Landesinnenministeriums die zuständigen Stellen informieren.

Pathologie

Hämorrhagische Mediastinitis, hämorrhagische Lymphadenitis der Thoraxlymphknoten, hämorrhagische Meningitis.

Meldepflicht

Für den Arzt ist der Verdacht auf, sowie die Erkrankung und der Tod an Milzbrand an das zuständige Gesundheitsamt zu melden. Leiter von Laboratorien müssen direkte und indirekte Nachweise von *Bacillus anthracis* melden.

Der öffentliche Gesundheitsdienst verwendet bei der Bearbeitung der Fallmeldungen folgende Falldefinition.

Falldefinition

Klinisches Bild

Klinisches Bild vereinbar mit Milzbrand, das folgende Formen annehmen kann:

- **Hautmilzbrand** (Pustula maligna): Papulöse, dann vesikuläre Hautläsion, die sich über 1-6 Tage in ein hämorrhagisch-schwarz belegtes Ulkus mit umliegendem Ödem entwickelt (Milzbrandkarbunkel),

- **Lungenmilzbrand**: Symptome einer akuten Atemwegsinfektion, dann Bronchopneumonie mit hohem Fieber, Dyspnoe, Hypoxie. Radiologisch charakteristisch ist ein verbreitertes Mediastinum.

- **Darmmilzbrand**: Fieber, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen (ggf. blutig), Durchfall (ggf. blutig), Septikämie.

Bei systemischen Verläufen kann zusätzlich eine Hirnhautentzündung mit Krämpfen und Bewusstseinsverlust auftreten.

Labordiagnostischer Nachweis

Positiver Befund mit mindestens einer der nachfolgend aufgeführten Methoden:

- Erregerisolierung (kulturell) aus Blut oder Gewebeprobe(n) (Haut, Lunge, Darm) sowie anderen klinischen Materialien,

- Nachweis der Kapsel (Immunofluoreszenzmikroskopie).

Über zuständige Landesbehörde an das RKI zu übermittelnde Infektion/Erkrankung

Klinisch-epidemiologisch bestätigte Erkrankung

Klinisches Bild vereinbar mit Milzbrand und Nachweis eines epidemiologischen Zusammenhangs mit einer bestätigten Infektion (Inkubationszeit ca. 1-7 Tage, gelegentlich bis zu 60 Tagen).

Epidemiologischer Zusammenhang: Gemeinsame Expositionsquelle wie z. B. infizierte Tierprodukte, Felle, Häute.

Klinisch und durch labordiagnostischen Nachweis bestätigte Erkrankung

Klinisches Bild vereinbar mit Milzbrand und labordiagnostischer Nachweis.

Durch labordiagnostischen Nachweis bestätigte asymptomatische Infektion

Labordiagnostischer Nachweis bei fehlendem klinischen Bild.

Nur durch labordiagnostischen Nachweis bestätigte Infektion

Labordiagnostischer Nachweis vorhanden, Angaben zum klinischen Bild nicht ermittelbar.

Anmerkung

Vom Gesundheitsamt wird der Krankheitsverdacht, definiert als klinisches Bild vereinbar mit Milzbrand ohne labordiagnostischen Nachweis und ohne Nachweis eines epidemiologischen Zusammenhangs, erfasst. Dieser ist jedoch darüber hinaus nicht übermittlungspflichtig.

Ergänzung folgt