

Anthrax

H. Reber

Beim Ausleeren eines Kohlensackes in einem privaten Kohlenkeller verletzte sich der 54jährige Kohlentransporteur leicht an der Wange, vermutlich an einem Nagel. Innert drei Tagen bildete sich ein Knoten von etwa Fünfrankenstückgrösse, der im Zentrum ulzerierte und sezernierte. Wange und Halsseite schwellen stark an. Unter ambulanter Penicillintherapie während 2 Tagen nahmen Schwellung und Schmerzen zu. Hospitalisation 8 Tage nach der

Verletzung. Starkes Ödem der linken Gesichts- und Halsseite, Schwellung der regionalen Lymphknoten. Fieber 38 °C. Leukozytose 10200. Linksverschiebung bis 28%.

Diagnose

Der Verdacht auf Milzbrand ergibt sich aufgrund des Krankheitsbildes. Die Diagnose wird durch Erregernachweis gesichert.

Abbildung 1.



Definition eines Milzbrandfalles gemäss Definition des CDC

Ein bestätigter Fall von Anthrax liegt vor, wenn

1. ein Krankheitsbild besteht, das mit einem Haut- oder Inhalations-Darmmilzbrand vereinbar ist und durch den Nachweis von *B. anthracis* im betroffenen Gewebe oder Organ gesichert ist oder
2. durch mindestens zwei anerkannte Laboratoriumsmethoden eine Anthraxinfektion sehr wahrscheinlich gemacht wird [1].

Klinik beim Menschen

Beim Menschen kann der Milzbrand in drei Krankheitsformen auftreten [4–6]:

Hautmilzbrand

Hautmilzbrand kommt in 95% der Fälle vor. Eintrittspforte ist eine Verletzung, eine Abrasion oder ein Insektenstich, die oft unbeachtet bleiben. Bevorzugt ist die unbedeckte Haut. Die Sporen keimen innerhalb von Stunden aus. Die vegetativen Formen vermehren sich und bilden Toxine. 1–3 Tage nach der Infektion entwickelt sich ein kleiner geröteter Fleck, gelegentlich mit Juckreiz, dann eine schmerzlose Papel. Die Läsion verbreitert sich, bildet Bläschen und ist von einer weiten Zone eines sulzigen, erythematösen gelatinösen Ödems umgeben. Unwohlsein und leichtes Fieber stellen sich ein. In der Folge wird das Bläschen hämorrhagisch, nekrotisch und bildet einen pechschwarzen nekrotischen Schorf (Pustula maligna, Milzbrandkarbunkel, charbon!) unterschiedlichen Ausmasses, der von kleinen Satellitenbläschen umgeben sein kann. Eine schmerzhaft, unspezifische Lymphadenitis ist die Regel. Die Läsion selbst ist in allen Phasen schmerzlos.

Abbildung 2.

Milzbrandkarbunkel am Knie einer 36jährigen alleinstehenden Frau. Infektionsweg nicht feststellbar.



Der Hautmilzbrand ist eigentlich typisch. Wegen seiner Seltenheit und im Vertrauen darauf, dass eine Desinfektion für in Frage kommende Vehikel vorgeschrieben ist, denkt man oft zu spät daran. Bei der Milzbrandepidemie in der Nordostschweiz wurden innert mehr als 2 Jahren 13 Fälle zum Teil aus administrativen Gründen nicht diagnostiziert [2, 3].

Komplikation: Von der lokalen Infektion aus kann es zu einer Streuung auf dem Lymphweg und einem Einbruch in die Blutbahn mit hohem Fieber und Blutdruckabfall kommen. Eine Meningitis kann sich entwickeln.

Der Hautmilzbrand spricht gut auf Antibiotika an, wenn die Therapie bald nach Auftreten der Symptome begonnen wird. Die Letalität ist unter Behandlung sehr gering, unbehandelt beträgt sie 15–20%.

Inhalationsmilzbrand

Inhalationsmilzbrand (Woolsorter's disease) tritt in etwa 5% der Fälle auf. Die Inkubationszeit beträgt 2–5 (–60) Tage. Die Diagnose des Inhalationsmilzbrandes wird dadurch erschwert, dass die ersten Symptome unspezifisch sind und an eine Grippe erinnern mit Fieber, Kopfschmerzen, Husten, Übelkeit und Schwäche. Ganz plötzlich entsteht ein akutes Krankheitsbild mit hohem Fieber, oft begleitet von stridoröser Atemnot, Blutdruckabfall und Zeichen von Pleuraergüssen. In etwa der Hälfte der Fälle tritt eine Hirnhautentzündung dazu.

Der Inhalationsmilzbrand verläuft in der Regel tödlich, da der Organismus im akuten Stadium von Bakterien und Toxinen überschwemmt wird.

Eintrittspforte ist die Lunge, Vehikel sporenhaltiger Staub oder Aerosol. Allerdings gelangen nur Partikel von weniger als fünf Mikron in die Lungenalveolen, wo sie von Makrophagen phagozytiert werden. Die Sporen werden in die Lymphdrüsen des Lungenhilus und des Mediastinums transportiert, wo sie auskeimen und Toxine bilden, wobei sie eine hämorrhagische Nekrose verursachen. Die Atemnot ist die Folge der stark vergrösserten

mediastinalen Lymphknoten, welche die Luftröhre einengen. Es entwickelt sich eine hämorrhagische Mediastinitis mit oft beidseitigen hämorrhagischen Pleuraergüssen [7]. Von da generalisiert die Infektion rasch.

Charakteristisch für den Inhalationsmilzbrand ist eine symmetrische Verbreiterung des Mediastinums, oft begleitet von Pleuraergüssen.

Intestinaler Milzbrand

Intestinaler Milzbrand ist beim Menschen die Ausnahme. Er entsteht durch das Verzehren von ungenügend gekochtem Fleisch von Tieren mit Anthrax. Durch Sporen, welche den Magen passieren, kann sich die Infektion im Darm festsetzen. Ausserdem wurde eine oropharyngeale Form beschrieben. Die Läsionen in Darm und Rachen sind gewöhnlich von hämorrhagischen Lymphadenitiden begleitet. Die Letalität liegt bei 50%.

Ob es wie bei anderen Infektionen auch **symptomlose Keimträger** gibt, ist nicht bekannt.

Sofortmassnahmen zum Erregernachweis

Die Entnahmen für den Nachweis von *B. anthracis* sind wenn irgend möglich **vor** jeder antimikrobiellen Therapie durchzuführen.

Ziel ist es, den Erreger:

- sichtbar zu machen (Färbung, Immunfluoreszenz, PCR);
- seine Identität festzustellen (PCR, ELISA, Kultur, metabolische Eigenschaften);
- seine Antibiotika-Empfindlichkeit zu ermitteln (Antibiotikatestung);
- seine Pathogenität zu klären (Tierversuch.)

Entnahmen:

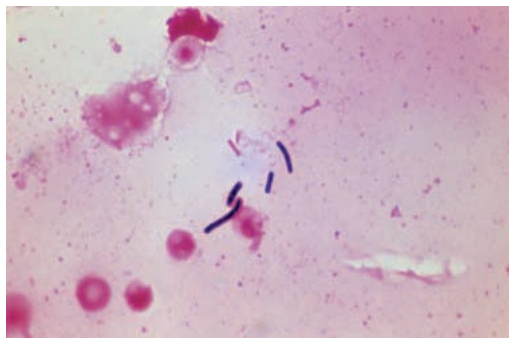
- von lokalen Läsionen: Vesikelflüssigkeit oder Abstriche oder Material aus den Randgebieten je für Direktfärbung, PCR und Kultur;
- Hämokultur;
- bei Inhalationsanthrax: Sputum, (meist negativ), Hämokultur, (Pleura-)Exsudate;
- bei Meningitis: Liquor cerebro-spinalis.

Das Entnahmematerial ist ohne Verzug der Untersuchung zuzuführen. Die Untersuchungsstellen sind vorzuwarnen. Es ist sicherzustellen, dass das Labor für Milzbranduntersuchungen zugelassen ist.

Im Anthraxkarbunkel finden sich massenweise Bazillen, die durch Gramfärbung oder direkte Immunfluoreszenz sichtbar gemacht werden können.

Abbildung 3.

Im nach Gram gefärbten Direktpräparat finden sich gram-positive Stäbchen von 1–1½ µ Breite und 4 µ und mehr Länge, einzeln oder in Ketten. In anbehandeltem Material können Kugel- oder die sog. Perlschnurform (vgl. Abb. 7) beobachtet werden.



Therapie

Initiale Antibiotikatherapie

Die FDA hat drei Antibiotika zur Behandlung von Anthrax zugelassen: Penicillin, Doxycyclin, Ciprofloxacin [8].

Hautmilzbrand: Für die initiale Therapie, bis Empfindlichkeitsprüfungen vorliegen, neigt man heute zu Doxycyclin oder Ciprofloxacin als erste Wahl, vor allem aufgrund von Tierversuchen.

Penicillin G wird nicht primär empfohlen, da das Genom von *B. anthracis* zwei Beta-Lactamasen kodiert: eine Penicillinase und eine Cephalosporinase. Unter der Einwirkung halbsynthetischer Penicilline in vitro kann die MIC von 0,06 µg/mL auf 64 µg/mL gesteigert werden. Jedoch ist die Häufigkeit der Resistenzbildung unter Therapie nicht bekannt [9]. Wenn indiziert, soll Penicillin hoch dosiert und nicht mit anderen Penicillinen kombiniert werden. Für Erwachsene wird empfohlen: Parenterales Penicillin G, 2 Mio. I.E. alle 4–6 Std., bis das Ödem abklingt, gefolgt von oralem Penicillin während 7–10 Tagen.

Ausnahme: Wenn ein Hautmilzbrand in Zusammenhang mit einer Bioterrorattacke auftritt, besteht ein hohes Risiko für eine gleichzeitige Exposition durch Aerosol. Da die Möglichkeit der Reaktivierung einer latenten Infektion besteht, sollen Personen mit Hautanthrax in Zusammenhang mit einem Bioterrorangriff während 60 Tagen mit Ciprofloxacin oder Doxycyclin behandelt werden [9, 10]. Lebensfähige *B. anthracis* verschwinden aus den Hautläsionen innert fünf bis zehn Stunden nach Beginn der parenteralen Penicillinbehandlung, während sich der Milzbrandkarbunkel zwar weiter entwickelt, jedoch nicht mehr streut. Sollte diese Beobachtung Allgemeingültigkeit erlangen, so könnte ein Gram-Präparat, das 10 Stunden nach Therapiebeginn vom Karbunkel angefertigt wird, ein wichtiges Indiz für die Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit der Therapie sein.

Inhalationsmilzbrand: Die Antibiotikatherapie des Inhalationsmilzbrandes beruht auf einer sehr begrenzten klinischen Erfahrung. Kontrollierte Studien beim Menschen fehlen. Aufgrund von Tierversuchen und In-vitro-Daten werden Ciprofloxacin oder Doxycyclin als initiale intravenöse Therapie empfohlen, bis Empfindlichkeitsprüfungen vorliegen. Wegen der hohen Letalität des Inhalationsanthrax wird eine Kombination von zwei oder mehr Antibiotika erwogen, ohne dass jedoch kontrollierte Studien vorliegen. In Frage kommen zusätzlich Rifampin, Vancomycin, Penicillin und

Ampicillin. Verwendet wurden in Einzelfällen die Kombinationen Ciprofloxacin, Rifampin und Vancomycin sowie Ciprofloxacin, Rifampin und Clindamycin.

Cephalosporine und Trimethoprim-Sulfamethoxazol sollen nicht verwendet werden [5, 9]. Antibiotika vermindern beim kutanen Anthrax das Ödem und die systemische Toxizität, verhindern jedoch die weitere Ausbildung der Hautläsion mit dem Schorf nicht.

Weitere therapeutische Massnahmen

Eine **chirurgische Exzision** beim **Hautmilzbrand soll vermieden werden**, da die Gefahr einer Generalisation des Infektes erhöht wird. Ein Deckverband ist anfänglich sinnvoll. Sobald keine lebensfähigen Bazillen mehr nachweisbar sind und die Sekretion aufgehört hat, ist ein Verband nurmehr aus ästhetischen Gründen angezeigt. Man tut jedoch gut daran, mittels eines Gram-Präparats das Fehlen der Bazillen zu kontrollieren, bevor man auf den Deckverband verzichtet.

Der **Verbandwechsel** erfolgt mit der üblichen Technik. Die abgenommenen Verbände sind vorsichtshalber im undurchlässigen Plastiksack als infektiöses Material zu beseitigen. Bei der Pflege sind Handschuhe zu tragen, die anschliessend als infektiöses Material beseitigt werden. Da der Patient offenbar nicht ansteckend ist, ist eine Isolierung nicht notwendig und es genügen die üblichen Massnahmen der Hygiene. Es dürfte empfehlenswert sein, Tiere vom Patienten fernzuhalten und die Besuche zu beschränken.

Beim **systemischen Anthrax** mit ausgeprägter Toxinwirkung, ausgedehntem Ödem, Atemnot, Meningitis wurden **Kortikosteroide** als zusätzliche Therapie empfohlen [4].

Kortikosteroide können auch angezeigt sein bei kutanem Anthrax mit ausgedehntem Ödem oder Schwellungen in Gesicht und Nacken. Antiseren zur eventuellen Neutralisation der Toxine sind nicht mehr erhältlich.

Überwachung

Zu achten ist auf:

- Verschlechterung des Lokalbefundes: Fieber, Ausdehnung des Ödems;
- Komplikationen: Fieber, Atemnot, meningeale Zeichen, die auf eine systemische Infektion oder Meningitis hinweisen;
- Überprüfung der Antibiotikatherapie anhand der Empfindlichkeitsprüfung;
- Notwendigkeit der Hospitalisation;
- Nebenwirkungen der Therapie.

Abbildung 4.

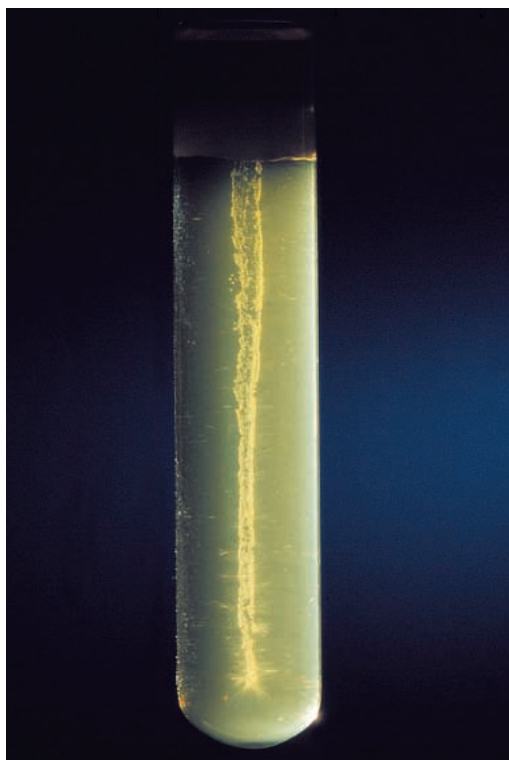
Auf Blutagar bildet *B. anthracis* grauweiße Kolonien von 4–5 mm ohne Hämolyse.

**Abbildung 5.**

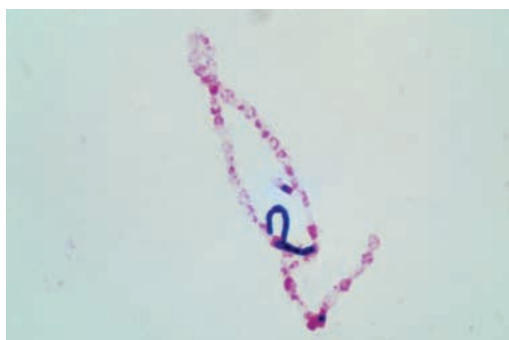
Kommaförmige oder haarlockenartig geschlängelte Ausläufer geben den Kolonien den Aspekt des «Medusenhauptes».

**Abbildung 6.**

Im Gelatinestich bildet sich der «umgekehrte Tannenbaum».

**Abbildung 7.**

Auf Nährböden mit 0,05–0,5 I.E. Penicillin nehmen die Stäbchen Kugelform an und bilden den sog. «Perlschnurtest» [3].



Ambulante Patienten mit Milzbrandkarbunkel sind bis zum Abklingen des Ödems täglich auf Fieber, Allgemeinbefinden, Zeichen von Komplikationen, Nebenwirkungen der Therapie zu untersuchen und bei Verschlimmerung des Zustandes zu hospitalisieren.

Labordiagnostik

Die PCR (polymerase chain reaction) liefert innert weniger Stunden Ergebnisse. Der Test hat gegenwärtig seine Bewährungsprobe; er scheint vor allem auch für den Nachweis von *B. anthracis* in leblosem Material geeignet. Im wesentlichen geht es darum, *Bacillus anthracis* von anderen sehr verbreiteten Spezies des Genus *Bacillus* (z.B. *B. subtilis*, *B. cereus*) zu unterscheiden.

Kultur: Die Nährbodenansprüche sind bescheiden.

B. anthracis bildet unter bestimmten Bedingungen eine Kapsel und sehr resistente Sporen. Die fermentativen Leistungen von *B. anthracis* sind nicht konstant. Der Phagentest ermöglicht eine eindeutige Identifizierung von *B. anthracis*. Die Pathogenität wird an Mäusen oder Meerschweinchen geprüft.

Antikörpernachweis

Für den Antikörpernachweis existieren verschiedene Methoden, wobei vertiefte Studien am Menschen fehlen.

Der intrakutane Hauttest mit «Anthraxin» von Shlyakhov ermöglicht noch lange den Nachweis einer durchgemachten Infektion [3]. Die gezielte Anwendung der immunologischen Tests könnte sich besonders bei der Indikation zur Prophylaxe als wertvoll erweisen. Zweiterkrankungen an Anthrax sind nicht beobachtet worden.

Der Hitzeschock für sporenhaltiges Material

Der Nachweis von *B. anthracis* aus sporenhaltigem inertem Material gelingt meist nur, wenn die Sporen einer Hitzeeinwirkung von 60 °C während 20 Minuten ausgesetzt sind. Die Meinung, durch die Hitze würden Begleitbakterien abgetötet und an der Überwucherung gehindert, stimmt nur teilweise. Ruhende Sporen benötigen einen «Hitzeschock», eine Hitzeaktivierung zum Auskeimen. Untersuchungen an sporenhaltigem Material müssen daher immer doppelt – mit und ohne Hitzeaktivierung – durchgeführt werden [11].

Kapsel und Toxine

Das Plasmid pX02 kodiert das δ -Glutaminsäurepeptid, das die Kapsel bildet. Die Kapsel behindert die Phagozytose und Opsonisation. Das Plasmid fehlt beim Sterne-Impfstamm, der für

Abbildung 8.
In den Ausstrichen sind die Bazillen von einer Kapsel umgeben.



kinen (einschliesslich tumor necrosis factor und Interleukin-1), Schock und Tod [13, 14].

Infektionswege

Die Abklärung des Infektionsweges dient dazu, den Kreis der exponierten Personen zu erfassen, die postexpositionelle Prophylaxe durchzuführen und die Infektionskette zu unterbrechen.

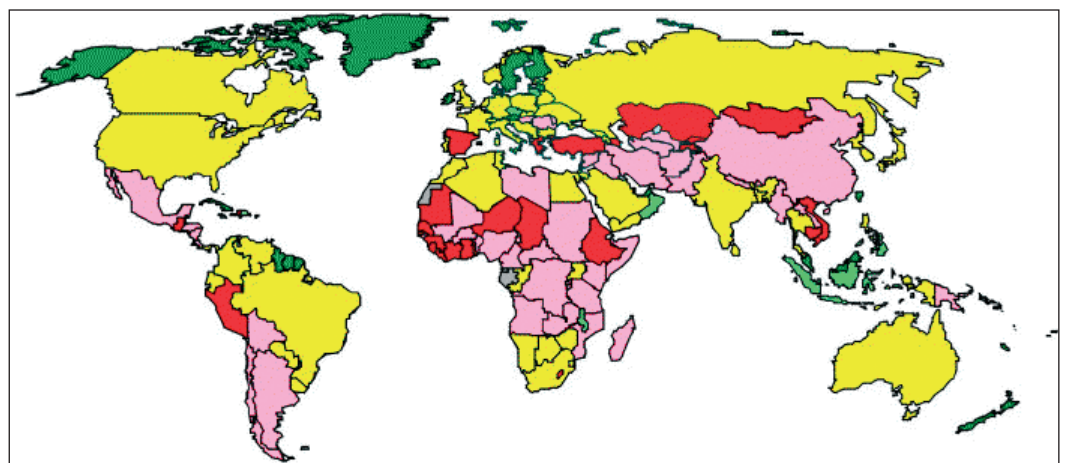
Milzbrand, eine Tierseuche

die Impfung der Tiere verwendet wird. Das Plasmid pX01 kodiert die drei Toxin-Proteine: das protektive Antigen PA, den Letalfaktor LF und den Ödemfaktor EF. PA ist ein 82-kD-Protein, das sich an Rezeptoren bindet, welche in den meisten Säugetierzellen vorhanden sind. Es wird dann durch eine Protease der Zelloberfläche zu einem 63-kD-Fragment gespalten, an das sich kompetitiv entweder EF oder LF bindet. Der PA-LF- oder PA-EF-Komplex dringt ins Zytosol der Zelle ein. Die katalytische Aktivität von EF, eine Calmodulin-abhängige Adenylatzyklase kommt im Zytoplasma von menschlichen und tierischen Zellen zur Auswirkung, die sowohl Calmodulin und ATP enthalten. Die biologischen Wirkungen von EF, welche die Ödembildung in Anthraxläsionen und die Hemmung von Funktionen polymorphnukleärer Leukozyten einschliessen, werden durch das intrazelluläre zyklische AMP ausgelöst, das durch die enzymatische Wirkung von EF erzeugt wird. Dagegen ist LF eine hochspezifische Endopeptidase, die verschiedene Mitglieder der MAP-Kinase-Proteinfamilie spaltet und deren Funktionen bei der Signalübermittlung inaktiviert. Makrophagen scheinen die hauptsächlichen Ziele bei Tieren zu sein. Die Vergiftung von Makrophagen durch LF ist verbunden mit der Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies, der Abgabe von Zyto-

Anthrax, der Milzbrand, ist eine akute Infektionskrankheit pflanzenfressender Tiere, die vom sporen- und toxinbildenden *Bacillus anthracis* verursacht wird. Er befällt vor allem Nutz- und Haustiere wie Rinder, Schafe, Ziegen, weniger häufig Schweine, Pferde und Kamele, aber auch Wildtiere wie Büffel, Elefanten. Die Infektion erfolgt beim Weiden, indem Sporen des Milzbrandbazillus direkt vom kontaminierten Boden oder vom Wasser aufgenommen werden. In der Regel erkranken die Tiere an einem schweren Darm-Milzbrand mit anschliessender Generalisation, die tödlich verläuft. Durch die Ausscheidungen und die Blutungen aus Nase, Mund und dem Darm sowie durch oberflächliches Verscharren der Tierkadaver wird der Boden auf Jahre mit Sporen kontaminiert. So können sich Regionen ausbilden, in denen der Milzbrand bei Tieren heimisch (epizootisch bzw. endozootisch) ist. Daneben kann die Infektion auch durch stehende Insekten, welche sich mit Erregern beladen, ohne zu erkranken, sowie durch Geier, die infiziertes Aas verschleppen, verbreitet werden. Die Übertragung geschieht ebenfalls durch kontaminiertes Knochenmehl. Dank systematischer Impfung, die auf den grundlegenden Arbeiten von Koch, Greenfield sowie Pasteur fusst, tritt der Milzbrand bei Tierbeständen in Europa nunmehr sporadisch auf. Hingegen ist er in Afrika und Asien verbreitet. Jedoch kommt es auch in

Abbildung 9.
World Health Organization:
World Anthrax Data Site.

- Hyperendemic/epidemic
- Endemic
- Sporadic
- Probably free
- Free
- Unknown



Quelle: http://www.vetmed.lsu.edu/whocc/mp_world.htm

milzbrandfreien Gebieten sporadisch zu Ausbrüchen.

Anthraxsporen können mehrere Dekaden im Boden lebensfähig sein, wobei unter bestimmten Bedingungen und unter dem Einfluss von Dürre und Regen die Sporen auskeimen und die vegetativen Formen wieder sporulieren. Ein Eiland, auf welchem während des 2. Weltkriegs Bomben mit Anthraxsporen zur Explosion gebracht wurden, war mehr als 40 Jahre später noch mit Anthraxsporen verseucht [15].

Übertragung auf den Menschen

Auf den Menschen kann der Milzbrand durch Kontakt mit kranken Tieren und Kadavern, verseuchter Erde sowie durch Produkte von solchen Tieren wie Haare, Wolle, Felle usw. übertragen werden.

- Beim Menschen **endet** die **Infektionskette**.
- Eine **Übertragung von Mensch zu Mensch** ist nicht beobachtet worden.
- **Wiederholte Erkrankungen** sind nicht festgestellt worden.

Hinsichtlich der Übertragungsart muss man neuerdings vier Bereiche unterscheiden:

Der klassische **landwirtschaftliche** Anthrax entsteht meist durch beruflichen Kontakt mit Tieren, die an Anthrax erkrankt oder verendet sind, z.B. beim Untersuchen, Scheren, Schlachten, Abhäuten, Sezieren, Beseitigen, ferner durch Stiche von kontaminierten Insekten, die den Erreger passiv übertragen. Selten erfolgt die Infektion durch Verzehr von kontaminiertem Fleisch. Durch Milch von erkrankten Tieren wird die Infektion nicht übertragen. Betroffen sind vor allem Landwirte, Metzger, Veterinärpersonal usw. Wie verletzlich die Zustände in den Epidemiegebieten sind, zeigt der massive Ausbruch in Zimbabwe zwischen 1978 und 1980, wo mehr als 10000 Fälle von landwirtschaftlichem Anthrax bei Menschen aufgetreten sind. Es war Krieg, die medizinische und tiermedizinische Infrastruktur zerstört. Die Schutzimpfungen beim Viehbestand konnten nicht durchgeführt werden [5].

Der klassische **industrielle** Milzbrand entsteht bei der Verarbeitung von Materialien, welche von erkrankten Tieren stammen: Wolle, Ziegenhaare, Felle. Typisch ist der Inhalationsmilzbrand (Woolsorter's disease). Die Erkrankungen treten meist weitab von den ursprünglichen Infektionsherden auf, in Gebieten, wo der Anthrax nicht mehr gesehen wird. So kann eine verspätet diagnostizierte protrahierte Epidemie mit zeitlich versetzten Einzelfällen entstehen wie z.B. die Milzbrandepidemie in einem Textilbetrieb der Nordostschweiz, deren 25 Fälle innerhalb von 34 Monaten aufgetreten sind [3]. Eine Desinfektion der Rohstoffe vor

Lieferung ist zwar vorgeschrieben, aber technisch schwer durchführbar.

Neuartig ist der **Touristen-Milzbrand** durch Mitbringsel. Seit 1974 haben die USA die Einfuhr von Kunsthandwerk aus behaarter Ziegenhaut wie Drums, Mosaikarbeiten, Taschen, Teppiche, Voodoofiguren aus Haiti verboten. Im Durchschnitt konnte *B. anthracis* bei 27% der Produkte nachgewiesen werden, bei Teppichen sogar bei 85% [16].

Der Einsatz als **Biologische Waffe** im Rahmen des Bioterrors erfolgt durch sporenhaltigen Staub, der in Briefen oder Paketen enthalten ist. Offensichtlich handelt es sich um hochinfektiöses Material, wie es z.B. gefriergetrocknete Reinkulturen liefern. Im April/Mai 1979 ereignete sich ein Ausbruch von Anthrax in Sverdlovsk, einer Stadt mit 1,2 Millionen Einwohnern in der UdSSR. 94 Personen erkrankten, mindestens 64 starben. Die Erkrankungen liessen sich auf ein Aerosol zurückführen, das von einem Laboratorium ausging und durch den Wind in einem engen Streifen verbreitet wurde. Bei Personen, die jünger waren als 24 Jahre, trat kein Fall von Anthrax auf [17].

Aerogene Infektionsdosis

Die Infektionsdosis über die Luftwege soll beim Menschen bei mehr als 3000 Sporen liegen. Arbeiter in einer Tuchfabrik atmeten in 8 Stunden etwa 1300 Anthraxsporen ein, ohne zu erkranken. Davon waren 510 Sporen Partikel unter fünf Mikron, welche allein in die Lungenalveolen gelangen [18]. In Versuchen bei Primaten lag die Infektionsdosis zwischen 4000 und 80000 Sporen. Beim Hund sind es 18×10^6 [23]. Die neusten Erfahrungen mit Stäuben, welche Anthraxsporen enthalten, lassen jedoch niedrige Infektionsdosen vermuten.

Abklärung des Ansteckungswegs

Beim **Indexfall** werden Kontakte erhoben, welche während der vermutlichen Ansteckungsperiode stattgefunden haben. Diese dürfte von der kürzesten Inkubationszeit rückwärts bis zur längsten Inkubationszeit reichen.

Gezielt wird nach Infektionsmöglichkeiten gefragt, wie sie für Anthrax typisch sind, aus dem landwirtschaftlichen, industriellen und touristischen Bereich, nach Publikumsverkehr sowie nach der Möglichkeit einer Inhalations-Exposition. Neben der beruflichen Tätigkeit sind ausserberufliche Aktivitäten und Liebhabereien, besondere Ereignisse wie Besuche, Reisen, Teilnahme an Massenveranstaltungen sowie ungewöhnliche Vorkommnisse in Betracht zu ziehen. Die Feststellung persönlicher Kontakte dient zur Erfassung des Expositionsbereiches.

Expositionskreis

Der Kreis derer, die gleichzeitig mit dem Indexfall exponiert waren, wird aufgrund der persönlichen Kontakte des Indexfalles sowie von Hinweisen auf eine wahrscheinliche berufliche Exposition ermittelt.

Die Untersuchung ist ein iteratives Verfahren: immer wieder tritt Neues dazu, kann Altes eliminiert werden.

Prophylaxe

Postexpositionelle Prophylaxe

Die individuelle Postexpositionsprophylaxe ist bei Personen indiziert, die mutmasslich einer massiven Exposition durch Stäube oder Aerosol von Anthraxsporen ausgesetzt waren. Vor Beginn der Prophylaxe ist ein Nasen-Rachen-Abstrich durchzuführen. Ein positives Ergebnis kann ein wichtiges Argument für eine Prophylaxe sein, ein negativer Abstrich spricht nicht dagegen. Bei Personen, bei welchen Anthraxerreger in der Nase oder im Rachen festgestellt wurden, stellt sich die Frage, ob es sich um vorübergehende Keimträger oder Infizierte in Inkubation handelt. Eine Überwachung mit wöchentlichen Kulturen dürfte angezeigt sein. Die Prophylaxe besteht in einer langfristigen Anwendung von Antibiotika; von einer Schutzimpfung muss gegenwärtig Abstand genommen werden.

Doxycyclin, Ciprofloxacin, Penicillin waren wirksam bei Affen, die eine letale Aerosoldosis erhalten hatten, wobei die Behandlung während 30 Tagen nach der Exposition fortgesetzt wurde [19]. Die lange Dauer der Behandlung ergibt sich aus der Beobachtung, dass bei Meerschweinchen in der Lunge vermehrungsfähige Sporen noch 2 Wochen nach Therapieende festgestellt werden konnten. Kürzere Therapiedauern scheinen die Erkrankung hinauszuschieben, jedoch nicht zu verhindern.

Für die Schweiz hat das BAG Empfehlungen erlassen. Da sie je nach der Resistenzsituation

kurzfristig geändert werden können, sei auf sie verwiesen.

Untersuchungen von verdächtigem Material

Die Abnahme von Gegenständen und Materialien, welche der Feststellung des Übertragungsweges dienen, soll durch amtliches Fachpersonal erfolgen. Eine Reihe von Formalitäten muss erfüllt werden, vor allem bei Verdacht auf einen absichtlichen Einsatz. Grundsätzlich sind Einmalhandschuhe zu tragen, bei gegebenem Verdacht Schutzkleidung und Filtermaske.

Überwachung von Produktionsstätten

In Betrieben, welche Rohstoffe aus Anthrax-Endemiegebieten verarbeiten, sollte regelmässig auf das Vorhandensein von Anthraxsporen kontrolliert werden. Die international vorgeschriebene Desinfektion der Haar- und Wollballen ist heikel, so dass mit gelegentlichem Versagen zu rechnen ist. Beim Nachweis von Anthraxsporen oder in grösseren Abständen wäre eine Kontrolle der Luftkeimzahl von Anthraxsporen zu empfehlen. Ob sich der Anthraxintest dazu eignet, eine stille Immunisierung der Belegschaft nachzuweisen, wäre prüfungswert. Kritische Stellen wie Briefverteilungsmaschinen, welche Staub entwickeln, liessen sich durch eine Absaugvorrichtung und durch Partikelzähler überwachen.

Desinfektion

Alkohole haben keine Wirkung auf Sporen. Anthraxsporen sollen 20 Jahre in Alkohol überlebt haben. Untersuchungen zur Abtötung von *B.-anthracis*-Sporen durch verschiedene chemische Substanzen von Kronig und Paul 1897 ermöglichten die Formulierung der Abtötungskinetik durch Chick 1908.

Schutzimpfung

Der ursprüngliche Impfstoff von Pasteur für Tiere, der auf der Verminderung der Pathogenität durch Wärmeeinwirkung beruhte und seine Wirksamkeit im Experiment von Pouilly-le-Fort 1881 bewiesen hatte, wurde in der Folge durch den Sterne-Stamm abgelöst. Dieser hat das Plasmid pX02 verloren, welches das Polypeptid der Kapsel kodiert, enthält jedoch noch das Toxin-Plasmid pX01. Als Einzeldosis mit einem jährlichen Booster angewandt, hat er gute antigene Eigenschaften und ist sehr verträglich, obschon er ausnahmsweise bei Ziegen und Lamas wieder in die Pathogenität zurückgeschlagen kann. Wegen der systematischen Impfung der Tierbestände mit dem Impfstoff vom Typ Sterne ist der Anthrax in den entwickelten Ländern weitgehend verschwunden.

Für den Menschen gibt es verschiedene Typen von Impfstoffen. Russland und China ver-

Tabelle 1. Wirksam sind u.a.:

Formaldehyd	5% bei 20 °C in 32 h, bei 37 °C in 90 min
Glutaraldehyd	1% bei 20 °C in 20 min, bei 40 °C in 5 min, bei 56 °C in 2 min 2% bei 20 °C in 15 min, bei 40 °C in 2 min, bei 56 °C in 1 min
Chlor	2,3–2,4 ppm verfügbares Chlor bei pH 7,2 und 22 °C in 120 min
Feuchte Hitze Thermal Death Time TDT	100 °C in 2–15 min 105 °C in 5–10 min 121 °C in 2 min
Trockene Hitze	160 °C in 9–90 min 185 °C in 3 min

Quintessenz

- Der Milzbrand (Anthrax) ist eine Infektionskrankheit pflanzenfressender Tiere, verursacht durch den *Bacillus anthracis*. Dieser umgibt sich mit einer Kapsel, die vor Phagozytose schützt und bildet zellschädigende Toxine. Seine Dauerformen, die Sporen, können in der Erde und in Alkohol jahrzehntelang überleben.
- Beim Menschen verursacht *B. anthracis* drei Krankheitsbilder: Hautanthrax («Pustula maligna»), Inhalationsanthrax (Woolsorter's disease), intestinaler Anthrax (selten).
- Milzbrand kommt in bestimmten Gebieten der Landwirtschaft, industriell bei Verarbeitungsprozessen von Tierprodukten, selten bei exotischem Kunsthandwerk, neuerdings im Rahmen des Bioterrorismus vor.
- Infektionen in industriellen Betrieben können längere Zeit unbemerkt verlaufen.
- Die gefürchtetste Form ist der Inhalationsmilzbrand, der erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt werden kann und daher meist tödlich endet.
- Charakteristisch für den Inhalationsmilzbrand ist eine symmetrische Verbreiterung des Mediastinums, oft begleitet von Pleuraergüssen.
- Beim Menschen endet die Infektionskette. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht beobachtet worden.
- Zweiterkrankungen an Anthrax sind nicht bekannt.
- Zur Antibiotikatherapie werden Doxycyclin, Ciprofloxacin oder hochdosierte Penicillin empfohlen. *B. anthracis* verfügt über eine Cephalosporinase und kann eine Penicillinase bilden.
- Da sich die Resistenzlage rasch ändern kann, sei empfohlen, folgende Adressen per Internet zu kontaktieren:
Bundesamt für Gesundheit, 3003 Bern: <http://www.bag.admin.ch>;
Center for Disease Control and Prophylaxis, Atlanta USA:
<http://www.cdc.gov>.
Robert-Koch-Institut Berlin; <http://www.rki.de>
- Anthraxsporen benötigen zur Auskeimung einen Hitzeschock. Untersuchungen an sporenhaltigem Material müssen daher immer doppelt – mit und ohne Hitzeaktivierung – durchgeführt werden.

wenden lebende abgeschwächte Milzbrandsporen, ähnlich wie der Sterne-Impfstoff, die mittels Skarifikation mit jährlichem Booster angewandt werden. Durch die Impfung wird das Risiko bei beruflich Exponierten 5- bis 15mal vermindert.

Der britische und der US-Impfstoff verwenden Filtrate von zwei verschiedenen Anthraxstämmen, denen das Kapselplasmid fehlt. Der britische Impfstoff ist ein zellfreies Al-präzipitiertes Kulturfiltrat des Sterne-Stammes. Der US-Impfstoff ist ein an Aluminiumhydroxid adsorbiertes zellfreies Filtrat des toxinbildenden kapsellosen Stammes V770-NP1-R (AVA: anthrax vaccine adsorbed). Die Impfung umfasst sechs subkutane Injektionen von 0,5 mL während 18 Monaten, gefolgt von einem jährlichen Booster. Geimpft werden Militärpersonal, Landwirte, Veterinärpersonal. Tierversuche an Primaten haben gezeigt, dass AVA gegen einen letalen Aerosol von Anthraxsporen schützen kann [20]. «... the current vaccines are impure and chemically complex, elicit only slow onset of protective immunity, provide incomplete protection, and cause significant adverse reactions [21].» Die Anthraxvakzine bzw. deren Adjuvantien oder die Kombination mit anderen Impfstoffen werden für das sog. «Gulfsyndrom» verantwortlich gemacht.

Nach einem mehrjährigen Unterbruch soll die Produktion wieder aufgenommen werden [22]. Beim gegenwärtigen Stand soll die Anthraximpfung äusserst restriktiv eingesetzt werden. Sie ist höchstens indiziert als Teil der postexpositionellen Prophylaxe bei gleichzeitiger Antibiotikagabe, wenn Sicherheit oder zwingender Verdacht besteht, dass eine gewichtige Exposition mit Aerosolen von Anthraxsporen vorliegt. Der russische Impfstoff scheint prüfungswert (persönliche Ansicht des Autors).

Literatur

- 1 CDC Update: CDC case definition of anthrax and summary of confirmed cases. 10.21.2001.
- 2 Pfisterer RM. Eine Milzbrandepidemie in der Schweiz. Schweiz Med Wochenschr 1991;121:813–25.
- 3 Willmann U. Eine Milzbrandepidemie in einem Textilbetrieb der Nordostschweiz. Dissertation; Zürich: 1984.
- 4 Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. N Engl J Med 1999;341:815–26.
- 5 Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Friedlander AM, et al. Anthrax as a biological weapon. Medical and public health management. JAMA 1999; 281:1735–45
- 6 Pile JC, Malone JD, Eitzen EN, Friedlander AM. Anthrax as a potential biological warfare agent. Arch Intern Med 1998;158:429–34.
- 7 Winter H, Pfisterer RM. Inhalationsanthrax bei einem Textilarbeiter: ein nicht-letaler Verlauf. Schweiz Med Wochenschr 1991;121:832–5.
- 8 CDC. Bioterrorism Alleging Use of Anthrax and Interim Guidelines for Management. United States, 1998. February 05, 1999 MMWR 48(04): 69–74 / CDC Update: Investigation of Anthrax associated with intentional exposure and interim public health guidelines. MMWR 2001; 50:889–93 / Anthrax antibiotic treatments and CDC disease detective status. 10. 17. 2001.
- 9 CDC Update: Investigation of Bioterrorism-Related Anthrax and Interim Guidelines for Exposure Management and Antimicrobial Therapy. MMWR 2001;50(42): 909–19.
- 10 BAG-Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe gegen Lungenmilzbrand (*Bacillus anthracis*): <http://www.bag.admin.ch>.
- 11 Hugo WB. Inhibition and destruction of the microbial cell. London; Academic Press: 1971.
- 12 Jensen J, Kleemeyer H. Die bakterielle Differentialdiagnose des Anthrax mittels eines neuen spezifischen Testes («Perlschnurtest»). Zbl Bakt I Orig 1952/53;159: 494–500.

- 13 Bradley KA, Mogridge J, Mourez M, Collier RJ, Young AT. Identification of the cellular receptor for anthrax toxin. in *Nature Anthrax* pre-publications and special issue 23 October 2001
- 14 Pannifer AD, Wong TY, Schwarzenbacher R, Renatus M, Petosa C, Bienkowska J, et al. Crystal structure of the anthrax lethal factor in *Nature*. Anthrax pre-publications and special issue. 23 October 2001.
- 15 Manchee RJ, Broster MG, Anderson IS, Henstridge RM, Melling J. Decontamination of *Bacillus Anthracis* on Gruinard Island? *Nature* 1983; 303:239–40.
- 16 CDC Anthrax Contamination of Haitian Goatskin Products. *MMWR* 1981;30(27):338.
- 17 Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, Langmuir A, Popova I, Shelokov A, et al. The Sverdlovsk Anthrax Outbreak of 1979. *Science* 1994;266:1202–8.
- 18 Dahlgren ChM, Buchanan LM, Decker HM, Freed SW, Phillips ChR, Brachman PS. *Bacillus anthracis* aerosols in goat hair processing mills. *Amer J Hyg* 1960;72:24–31.
- 19 Friedlander AM, Welkos SL, Pitt MLM, et al. Postexposure Prophylaxis against experimental inhalation anthrax. *J infect Dis* 1993; 167:1239–42.
- 20 Nass M. Anthrax Vaccine Model of a response to the biological warfare threat. *Infect Dis Clin North Am* 1999 Mar;13(1):187–208.
- 21 Holmes RK. In *Harrison's Principles of Internal Medicine: Diphtheria, Other Corynebacterial Infections, and Anthrax*. NewYork; McGraw-Hill: Chapter 141.
- 22 rdg. Zweite Chance für Impfstoff-Firma in den USA. *NZZ* 257:14. 5. Nov. 2001.
- 23 Watson A, Keir D. Information on which to base assessments of risk from environments contaminated with anthrax spores. *Epidemiol Infect* 1994;113:479–90.