

ROBERT KOCH INSTITUT



# Anthrax (Milzbrand)

Aktualisierte Fassung vom Oktober 2013. Erstveröffentlichung im *Bundesgesundheitsblatt* 12/2001

RKI-Ratgeber für Ärzte

Herausgeber: Robert Koch-Institut, 2013

*Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut erfolgt auf der Grundlage des § 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG). Praktisch bedeutsame Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten sollen aktuell und konzentriert der Orientierung dienen. Die Beiträge werden in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren, Konsiliarlaboratorien und weiteren Experten erarbeitet. Die Erstpublikation erfolgt im Epidemiologischen Bulletin und im Internet (<http://www.rki.de>). Eine Aktualisierung erfolgt nach den Erfordernissen, in der Regel im Internet, aktualisierte Fassungen ersetzen die älteren.*

# Anthrax (Milzbrand)

RKI-Ratgeber für Ärzte

- Erreger
- Vorkommen
- Reservoir
- Infektionsweg
- Inkubationszeit
- Klinische Symptomatik
  - Hautmilzbrand
  - Lungenmilzbrand
  - Magen-Darm-Milzbrand
  - Injektionsmilzbrand
  - Milzbrand-Meningitis
- Diagnostik
  - Differenzialdiagnose
  - Labordiagnostik
- Therapie
- Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen
  - 1. Präventive Maßnahmen
  - 2. Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen
- Meldepflicht
- Übermittlung
- Beratung und Spezialdiagnostik
- Ausgewählte Links
- Ausgewählte Informationsquellen

## **Erreger**

Der Erreger von Anthrax bzw. Milzbrand, *Bacillus anthracis*, ist ein grampositives, aerobes, stäbchenförmiges Bakterium aus der Familie der *Bacillaceae*, das in der Lage ist, Endosporen auszubilden. Die Bakterien formen Ketten (bis zu 6 – 8 Zellen im Blut infizierter Organismen, aber sehr lange Ketten in Labormedien) und haben eine Länge von ca. 4 µm und eine Breite von 1 µm.[1] Die Sporen haben eine Größe von ca. 1 x 2 µm[1] und keimen, sobald sie sich in einer geeigneten Umgebung, wie z.B. Blut, befinden, zu vegetativen Zellen aus. Unter wachstumslimitierenden Bedingungen (z.B. nach Freisetzung der Zellen aus einem infizierten Tier) bilden sie wieder Sporen.

Die Virulenz beruht auf der Fähigkeit zur Exotoxin- und Kapselbildung, die auf zwei Plasmiden, pXO1 und pXO2, kodiert sind. Die vegetativen Formen produzieren drei für die Toxinbildung wichtige Proteinkomponenten: Protektives Antigen (PA), Letalfaktor (LF) und Ödemfaktor (EF-*Edema Factor*). Die Kombination von PA und EF führt zur Bildung des Ödemptoxins (EdTx), die Kombination von PA und LF zum Letaltoxin (LeTx).[2] Die Toxine sind letztendlich verantwortlich für die lokale Ödembildung und die nekrotische Gewebeschädigung.

Der Wildtyp *B. anthracis* gehört zur Risikogruppe 3 gemäß der Biostoffverordnung (BioStoffV). Vier attenuierte Impf- bzw. Laborstämme (z.B. *B. anthracis* Sterne Impfstamm etc.) werden seit 2012 der Risikogruppe 2 zugeordnet.[3,4]

Der vegetative Organismus ist zwar durch gängige Desinfektionsmethoden leicht abzutöten, die Sporen hingegen sind gegenüber Hitze und Desinfektionsmitteln hoch resistent. Im Erdboden können *B.-anthracis*-Sporen Jahrzehnte überdauern und bleiben infektiös.

## **Vorkommen**

Milzbrand ist eine weltweit verbreitete Zoonose, die aber in den meisten Industrienationen sehr selten auftritt. Ein gewisses Infektionsrisiko tragen Personen, die Tierhäute und Felle, tierische Knochen und Knochenprodukte sowie anderes Tiermaterial verarbeiten, des Weiteren Beschäftigte in der Tiermedizin, in der Land-, Forst- und Jagdwirtschaft, sofern sie mit infizierten Tieren in Berührung kommen. In diesem Zusammenhang traten auch in Europa immer wieder vereinzelt Fälle von Milzbrand bei Menschen auf.[5–7] Den letzten Fall von Hautmilzbrand gab es 1994 in Deutschland.

Seit dem Jahr 2000 wurde in Europa über Fälle von Injektionsmilzbrand bei Drogensüchtigen berichtet, die sich an vermutlich mit Sporen kontaminiertem Heroin infiziert hatten.[8,9] Auch in Deutschland wurden in den letzten Jahren wiederholt Fälle von Milzbrandinfektionen nach intravenösem Heroinkonsum beobachtet, die im Zusammenhang mit einem größeren Ausbruch in Großbritannien standen.[9–13] Aus Großbritannien wurde auch von einem Fall von Inhalationsmilzbrand durch Inhalation von kontaminiertem Heroin berichtet.

Neueste molekulare Vergleiche der Ausbruchsstämme verschiedener Injektionsmilzbrandfälle deuten darauf hin, dass es sich seit dem Jahr 2000 um den

gleichen oder zumindest um sehr ähnliche Milzbrandstämme handelt und möglicherweise von einer bisher unbekanntem Infektionsquelle auszugehen ist.[14]

Des Weiteren kam es in Verbindung mit dem Bau oder der Benutzung von Trommeln, bei denen Tierhäute verarbeitet wurden, in Schottland[15], England[16] und den USA[17] zu je einem Fall von Inhalationsmilzbrand und in den USA zu einem Fall von Magen-Darm-Milzbrand[18].

### ***B. anthracis* als Biowaffe**

Eine besondere Bedeutung hat *B. anthracis* auch im Zusammenhang mit Bioterrorismus und Biokriminalität als ein potenzielles Agens.[19]

*B. anthracis* wurde in Biowaffenprogrammen verschiedener Länder beforscht. Zuletzt hat der Irak 1995 gegenüber den Vereinten Nationen zugegeben, Bomben und SCUD-Raketen mit *B. anthracis* befüllt zu haben. 1979 kam es zu einer akzidentellen Freisetzung von *B.-anthracis*-Sporen aus einer Fabrik für biologische Kampfstoffe in Swerdlowsk/Jekaterinburg. In der Folge erkrankten in der Abwindzone der Fabrik mindestens 77 Personen an Lungenmilzbrand, von denen 66 verstarben.[20] Auch die Anschlagsserie in den USA im Oktober 2001, als per Post „weißes Pulver“ verschickt wurde, zeigte mit 22 bestätigten Fällen (11 Fälle von Lungenmilzbrand – davon 5 Todesfälle, 11 Fälle von Hautmilzbrand), dass *B. anthracis* als Biowaffe einsetzbar ist.[21]

### **Reservoir**

*B.-anthracis*-Sporen können sich als Umweltkeime im Erdboden befinden, vor allem in Gegenden mit ausgeprägter Viehzucht und an Standorten von Gerbereien, wo sie über viele Jahre überdauern.[22] Das Infektionsrisiko für Menschen muss im Einzelfall abgeschätzt werden.[23] Pflanzenfressende Nutz- und Wildtiere sind primär durch die Aufnahme des Zoonose-Erregers betroffen und an seiner Weiterverbreitung beteiligt. In Deutschland starben im Juli 2012 zwölf Kühe in Sachsen-Anhalt an Milzbrand.[24] In anderen Ländern kommt Milzbrand häufiger bei Tieren vor, wie z.B. in den Balkanstaaten, Südeuropa (einschließlich der Türkei), Zentralasien und dem südlichen Afrika. In Westafrika wurden im Zusammenhang mit dem Tod von Menschenaffen hochvirulente Erreger nachgewiesen, die zwar aufgrund der chromosomalen DNA der Bakterienart *B. cereus* zugeordnet werden müssen, aber beide Virulenzplasmide von *B. anthracis* aufweisen. Daher wurde dieser Erreger als *B. cereus* biovar anthracis bezeichnet.[25,26] Auch beim Menschen sind Erkrankungsfälle mit Milzbrandtoxin bildenden *B.-cereus*-Stämmen in der Literatur beschrieben.[27]

### **Infektionsweg**

Menschen können sich auf vier unterschiedlichen Wegen infizieren. Bei der häufigsten Form von Milzbrand, dem **Hautmilzbrand**, dringt der Erreger über kleinste Verletzungen der Haut ein. **Lungenmilzbrand** kann sich entwickeln, wenn mit Sporen kontaminierte Aerosole inhaliert werden. Erkrankungsfälle von **Magen-Darm-Milzbrand** sind vor allem nach dem Verzehr von kontaminierten Fleischprodukten

von erkrankten Tieren beobachtet worden. Beim **Injektionsmilzbrand** erfolgt die Infektion über die Injektion einer mit *B. anthracis* kontaminierten Substanz.[10] Theoretisch ist auch eine Übertragung durch kontaminierte Injektionsutensilien vorstellbar.

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

Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass es bei Hautmilzbrand bei sehr engem Kontakt in Einzelfällen sowohl zur Selbstinfektion als auch zur Übertragung der Infektion auf eine andere Person kommen kann.[22–24] Daher sind strenge Hygienemaßnahmen einzuhalten.

## ***Inkubationszeit***

Die Inkubationszeit ist unterschiedlich und abhängig von Expositions-dosis und Übertragungsweg. Insbesondere Lungenmilzbrand kann eine sehr lange Inkubationszeit haben; bei infizierten Affen wurde gezeigt, dass Sporen bis zu 100 Tage nach Exposition in der Lunge nachweisbar sind.[31] Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist nicht sicher einzuschätzen

**Hautmilzbrand:** Stunden bis 6 Tage nach kutaner Exposition[1]

**Lungenmilzbrand:** 4–6 Tage nach Inhalation, in Einzelfällen sind kürzere Inkubationszeiten nicht auszuschließen, aber auch wesentlich längere Zeiten wurden beobachtet (bis zu 56 Tage)[20,21,32]

**Magen-Darm-Milzbrand:** 1–3 Tage nach Nahrungsaufnahme[33]

**Injektionsmilzbrand:** ca. 1–3 Tage nach Injektion[8,10]

## ***Klinische Symptomatik***

### **Hautmilzbrand**

Hautmilzbrand ist die häufigste natürlich auftretende Infektion mit *B. anthracis*. Vor allem beruflich exponierte Personen, die direkten Kontakt zu betroffenen Tieren haben, und technisches Personal in der tierische Gewebe verarbeitenden Industrie infizieren sich hauptsächlich an den Händen, Armen, Hals und im Gesicht.

An der Infektionsstelle entsteht eine rasch fortschreitende schmerzlose Entzündung in Form einer Papel (Pustula maligna), die sich über eine oder mehrere flüssigkeitsgefüllte Blasen zu einem mit schwarzem Schorf bedeckten Geschwür, dem sog. Milzbrandkarbunkel, weiterentwickelt. Auch dieser ist nicht schmerzhaft, aber die Entzündung kann sich über die Lymphbahnen ausbreiten und zu einer Sepsis führen.[34] Typisch für eine Infektion mit *B. anthracis* ist die Ausbildung eines Ödems der befallenen Körperregion. Durch freigesetzte Exotoxine kann eine schwere Allgemeinsymptomatik mit hohem Fieber, Benommenheit und Herz-Kreislauf-Problemen hinzukommen. Im Gegensatz zum relativ gut beherrschbaren

Hautmilzbrand stellt die Milzbrand-Meningitis eine gefährliche Komplikation dar (s.u.). Unbehandelt ist Hautmilzbrand in 10–40 % der Fälle tödlich[1], bei rechtzeitiger Gabe von Antibiotika kann er allerdings gut behandelt und geheilt werden.

## Lungenmilzbrand

Die Ansteckung erfolgt über die Inhalation von Sporen. Es entwickeln sich zunächst uncharakteristische Beschwerden wie bei einem grippalen Infekt mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen. Nach diesem Initialstadium führen die freigesetzten Exotoxine innerhalb von 1–3 Tagen zu einem schweren Krankheitsbild mit hohem Fieber, evtl. Brustschmerzen bis hin zu einer Sepsis, Lungen- und Herz-Kreislauf-Versagen.[21,22] Typisch ist eine radiologisch erkennbare Verbreiterung des Mediastinums. Wegen der raschen Progredienz und der Schwere der Erkrankung ist die frühzeitige Therapie besonders wichtig.[35] Diese Form von Milzbrand ist am ehesten bei der absichtlichen Freisetzung von Sporen zu erwarten.

## Magen-Darm-Milzbrand

Magen-Darm-Milzbrand entsteht durch eine Infektion des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes. Die eher unspezifischen Symptome umfassen anfangs abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Fieber und Blähungen. Die Exotoxine verursachen eine rasch fortschreitende hämorrhagische Entzündung mit blutigen Diarrhöen und einer Peritonitis.[34] Die fortgeschrittene Erkrankung ist auch unter antibiotischer Therapie nur schwer beherrschbar.

Selten manifestieren sich entsprechende Läsionen durch *B. anthracis* auch im Mund- oder Rachenbereich (Oropharynx), dann **Mund-Rachen-Milzbrand** genannt. Die klinischen Anzeichen sind Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Fieber und gelegentlich Atemstörungen durch Ödeme und Lymphknotenschwellungen.[36]

## Injektionsmilzbrand

Die Infektion erfolgt durch die Injektion einer mit Milzbrandsporen verunreinigten Substanz. Theoretisch ist auch eine Übertragung durch kontaminierte Injektionsutensilien vorstellbar. Typisch ist dabei die Entwicklung einer ausgedehnten Haut-Weichteilinfektion mit diffuser Beteiligung des subkutanen Fettgewebes, ausgedehntem Erythem, massiver Ödembildung, Kompartmentsyndrom und einer nekrotisierenden Faszitis in der Region der Injektionsstelle.[37–39] Zudem können systemische Symptome auftreten, wie z.B. Zeichen einer ZNS-Beteiligung und/oder abdominelle Symptome. Da das klinische Bild nicht unbedingt eine Unterscheidung zwischen Milzbrand und einer anderen Haut- oder Weichteilinfektion zulässt, sollte bei Hinweisen auf vorangegangene Injektionen, insbesondere von verdächtigen Substanzen, frühzeitig differenzialdiagnostisch auch an Milzbrand gedacht und eine mikrobiologische Diagnostik veranlasst werden.[10,12]

## Milzbrand-Meningitis

Eine **Milzbrand-Meningitis** kann sich aus **allen Formen des Milzbrandes** entwickeln. Sie ist gekennzeichnet durch einen sich rapide verschlechternden Zustand des Patienten, plötzlich auftretende Kopfschmerzen, hohes Fieber, Muskelschmerzen, Zittern und Verwirrtheit.[40] (Eine ausführliche Beschreibung der

klinischen Symptomatik findet sich in WHO: [Anthrax in humans and animals](#) 2008[1]).

## **Diagnostik**

### **Differenzialdiagnose**

Die Differenzialdiagnose ist abhängig von den betroffenen Organen.

Für **Hautmilzbrand** sind die Furunkulose oder allgemeine bakterielle Hauterkrankungen, z.B. durch Infektionen mit Staphylokokken, Streptokokken oder *Pseudomonas aeruginosa*, wichtige Differenzialdiagnosen. Diese sind im Gegensatz zum Hautmilzbrand meist schmerzhaft und führen nicht zu ausgeprägten Ödemen.[36] Des Weiteren sollten ulzeroglanduläre Tularämie, Pest, Pocken und Eschare durch Rickettsiosen in Betracht gezogen werden.

Das Anfangsstadium beim **Lungenmilzbrand** weist durch seine unspezifischen grippeähnlichen Symptome nur schwer auf eine Milzbrandinfektion hin. Auch im weiteren Verlauf kann eine bakterielle oder fibrotische Entzündung des Mediastinums ähnliche radiologische Befunde liefern. Außerdem müssen noch die Lungenpest oder die Hasenpest (Tularämie), die ebenfalls eine mediastinale Lymphadenitis hervorrufen können[41], aber auch die Mykoplasma-Pneumonie, Legionellose, Psittakose, Q-Fieber, virale Pneumonien und Histoplasmose in Betracht gezogen werden.

**Magen-Darm-Milzbrand** zeigt im Allgemeinen die Symptomatik eines akuten Abdomens.[33,41] Bei einem Befall des Oropharynx sollte u.a. auch eine Streptokokken-Tonsillitis in Betracht gezogen werden.

Bei Verdacht auf **Injektionsmilzbrand** muss die Differenzialdiagnose andere schwere Haut- und Weichteilinfektionen, wie z.B. Abszesse, nekrotisierende Fasziiitis und Streptokokken-induziertes Toxisches Schock-Syndrom (TSS), mit einschließen.[37] Des Weiteren kommen Erysipel und Phlegmone und insbesondere die nekrotisierende Fasziiitis in Frage, daneben das Ecthyma gangraenosum.

### **Labordiagnostik**

Es gilt der Grundsatz, möglichst **vor** antibiotischer Therapie Proben für die mikrobiologische Analyse zu entnehmen.

Bereits bei einem auf *B. anthracis* hindeutenden mikrobiologischen Befund sollte für weitere Untersuchungen ein Referenz- bzw. Speziallabor hinzugezogen werden.

Zur Diagnostik sollten **in Absprache mit dem Diagnostiklabor** in der Regel folgende klinische Untersuchungsmaterialien herangezogen werden:

- Abnahme von 2 unabhängigen Blutkulturen (2 Paare entsprechend den allgemeinen Vorgaben)
- Wundabstrich/Gewebeprobe/Drainagesekrete (bei Hautmilzbrand, Injektionsmilzbrand)
- Sputum bzw. Bronchiallavage (bei Lungenmilzbrand)

- Stuhl (bei Magen-Darm-Milzbrand)
- Liquor (bei Meningitis)
- EDTA-Blut
- Serum
- Sektionsmaterial (Herzblut, Milz, Lunge, Gewebeproben aus dem Wundbereich)

Sind längere Transportzeiten für das Material absehbar, sollten die Proben nach Rücksprache mit dem untersuchenden Labor gekühlt, jedoch **nicht gefroren** befördert werden.

Folgende Methoden stehen für den Nachweis einer Infektion zur Verfügung:

- mikroskopischer Nachweis von charakteristischen grampositiven Stäbchen bzw. Bacillussporen als orientierende Untersuchung
- Erregerisolierung (kulturell)
- Nukleinsäure-Nachweis (z.B. PCR) der *B.-anthracis*-spezifischen Virulenzplasmide (pXO<sub>1</sub>, pXO<sub>2</sub>)
- Antikörper-basierter Antigennachweis (z.B. der Kapsel mittels IFT, von Sporen- und vegetativem Antigen)
- Nachweis von spezifischen Antikörpern im Serum (z.B. ELISA, Western-Blot). Der Nachweis von spezifischen Antikörpern spricht für eine akute oder abgelaufene Milzbrandinfektion. Akute Infektionen sind in der Regel an einem deutlichen Titeranstieg in aufeinanderfolgenden Proben zu erkennen.

Generell gilt, dass der Wildtyp *B. anthracis* nach der Biostoffverordnung in die Risikogruppe 3 fällt und dementsprechend bei gezielten Tätigkeiten mit diesem Erreger (z.B. Arbeiten im Labor bei bekanntem Erreger) nur mit den Sicherheitsmaßnahmen der Schutzstufe 3 gearbeitet werden darf. Die orientierende Primärdiagnostik bei nicht bestätigter Verdachtsdiagnose gilt als ungezielte Tätigkeit und wird in die Schutzstufe 2 eingeordnet. Die notwendige Schutzstufe für gezielte und ungezielte Tätigkeiten mit dem Erreger ist bei der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, insbesondere in den [Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe](#) (TRBA 100) einsehbar. Das Vorgehen bei Umweltproben im Zusammenhang mit biologischen Gefahrenlagen ist in der TRBA 130 geregelt.

Vier attenuierte Impf- bzw. Laborstämme (z.B. *B. anthracis* Sterne Impfstamm etc.) werden seit 2012 in Deutschland der Risikogruppe 2 zugeordnet.[3,4]

## **Therapie**

Bei Verdacht auf Milzbrand sollten nach Möglichkeit vor Therapiebeginn Proben für die Erregerdiagnostik abgenommen werden.

Zur Therapie stehen je nach Symptomatik und Schwere des Krankheitsbildes unterschiedliche Antibiotika zur Verfügung. Grundsätzlich sollte beachtet werden, dass bei den ersten Anzeichen einer systemischen Ausbreitung die Therapie unbedingt intravenös erfolgen sollte.



Bei einer Mitbeteiligung des ZNS ist zu beachten, dass das verabreichte Antibiotikum liquorgängig sein muss.

Ausführliche Informationen zur Behandlung von Milzbrand können in einer Übersichtsarbeit der WHO, "[Anthrax in humans and animals](#)", nachgelesen werden

Zur Therapie des Injektionsmilzbrandes existiert eine [Therapieempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie \(DGI\) und der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie \(DGHM\)](#)[39]

Unterschiedliche Behandlungsstrategien von Milzbrandinfektionen im Falle eines bioterroristischen Anschlags werden in einem Papier der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) aufgeführt[42]: [Guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism](#)

## **Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen**

### **1. Präventive Maßnahmen**

**Impfung:** Sowohl die USA als auch das UK verfügen über [azelluläre Impfstoffe](#), die das Protektive Antigen enthalten und bei bestimmten Personengruppen, wie z.B. Soldaten oder Personen, die mit *B. anthracis* arbeiten, zur Anwendung kommen. In Deutschland ist seit 2013 durch das Paul-Ehrlich-Institut der amerikanische Impfstoff BioThrax<sup>®</sup>, dessen Wirkung auf die Antikörperinduktion gegen das Protektive Antigen beruht, zugelassen. Die Produktbeschreibung weist aus, dass die Indikation für BioThrax<sup>®</sup> die aktive Immunisierung von Erwachsenen ist, bei denen ein hohes Risiko der Exposition gegenüber Milzbranderegern besteht.

**Expositionsprophylaxe:** Zum Schutz vor natürlicher Übertragung sollte ein ungeschützter Kontakt mit erkrankten Tieren oder entsprechenden Tierprodukten vermieden werden. Gegebenenfalls muss vorher eine Dekontamination der tierischen Produkte erfolgen (siehe auch "Prä-, Peri- oder Postexpositionsprophylaxe (PEP)").

Leichen sind als infektiös zu betrachten. Sektionen und Probenentnahmen sollen daher nur entsprechend erfahrene Pathologen unter geeigneten Bedingungen vornehmen (siehe [Positionspapier der DGI und der DGHM](#). [39])

### **2. Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen**

**Prä-, Peri- oder Postexpositionsprophylaxe (PEP):** Nach einer entsprechenden Risikobewertung sollte ggf. unmittelbar nach einer beziehungsweise vor einer befürchteten Exposition gegenüber *B. anthracis* eine orale antibiotische Prophylaxe durchgeführt werden. Falls sich eine aerogene Exposition gegenüber *B. anthracis* bestätigt, sollte die Gabe der Antibiotika für 60 Tage fortgeführt werden.[42]

**Immunglobuline:** Seit mehreren Jahren wird an Antikörper-basierten Medikamenten geforscht, die zumeist das Ziel haben, die Milzbrand-Toxine oder Komponenten der Toxine zu binden und damit deren schädliche Wirkung zu verhindern.[43,44]. Die

Wirksamkeit dieser Antikörper konnte bei frühzeitiger Gabe in mehreren tierexperimentellen Studien belegt werden.[44,45]

Eines dieser Medikamente, das *Human-Derived Anthrax Immune Globulin (AIG)*, wurde in den USA bei gesunden Menschen in einer klinischen Studie getestet und als „*Investigational New Drug*“ (IND) ergänzend zur Antibiotika-Therapie bei der Behandlung von systemischem Milzbrand eingesetzt.[46] In den Jahren 2009/2010 wurde es in Schottland während des Ausbruchs von Injektionsmilzbrand unter Drogenabhängigen bei einigen Erkrankten nach Beginn der Antibiotika-Therapie[10] zusätzlich eingesetzt. Zwar hatte das Medikament offenbar keine schweren unerwünschten Wirkungen, da es aber bisher nur bei wenigen Erkrankten zu einem späten Zeitpunkt der Erkrankung eingesetzt wurde, konnte die therapeutische Wirksamkeit bisher nicht sicher belegt werden. In Europa ist das Präparat nicht zugelassen.

Ein weiteres Antikörper-basiertes Medikament, Raxibacumab, wurde im Dezember 2012 in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen.[47]

In Europa sind zurzeit zwei Antikörper-Präparate (siehe Entscheidung der Europäischen Kommission: [EU/3/09/690](#) und [EU/3/11/891](#)) zur Postexpositionsprophylaxe und Therapie bei Lungenmilzbrand als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen. Sie wurden bisher aber nur bei gesunden Menschen getestet und nach jetzigem Kenntnisstand noch nicht bei Erkrankten angewendet.

*Orphan*-Arzneimittel sind medizinische Wirkstoffe, die für die Behandlung seltener Krankheiten eingesetzt werden. Da sich die Entwicklung und Zulassung solcher Wirkstoffe auf Grund des kleinen Marktes für die pharmazeutische Industrie meist nicht lohnt, unterliegen diese Wirkstoffe besonderen Zulassungsregeln.

**Eigenschutz beim Umgang mit Erkrankten:** Das Risiko einer Übertragung von Mensch zu Mensch ist grundsätzlich sehr gering. Es besteht die prinzipielle Möglichkeit der Transmission von kontaminierter Kleidung oder bei direktem Kontakt mit Körperflüssigkeiten (v.a. Wunden).[29,30] Daher sind alle Maßnahmen der Standardhygiene streng umzusetzen. Eine Kontamination der Hände sollte durch Tragen von Schutzhandschuhen und die Anwendung der *Non-Touch*-Technik wenn immer möglich vermieden werden. Das ersetzt nicht die Notwendigkeit der Händehygiene. Bei der Auswahl der Hände-/Flächen- und Instrumentendesinfektionsverfahren sollte wenn möglich auf Sporenwirksamkeit geachtet werden. In experimentellen Ansätzen konnten gute Resultate in Bezug auf die Sporenminderung durch den Einsatz von Peressigsäure-Produkten erzielt werden. Siehe hierzu: "[Dekontamination/Desinfektion in B-Lagen Praktische Hinweise des Robert Koch-Institutes](#)" und "[Umgang mit an Milzbrand erkrankten Patienten im Krankenhaus und in OP-Einheiten](#)".

Durch die Verwendung von weiterer persönlicher Schutzausrüstung (PSA) (Schutzkittel, Mund-Nasen-Schutz, Augenschutz) kann das sehr geringe Risiko der Übertragung weiter reduziert werden. Bei Verdacht auf Milzbrand sollte unverzüglich der Krankenhaushygieniker verständigt werden.

Wenngleich medizinisches Personal grundsätzlich keine prophylaktische Therapie benötigt, sollte es über das nicht auszuschließende Risiko der Aufnahme von

Milzbranderregern durch Blutspritzer oder durch die Aerosolisierung von Blut oder sero-sanguinösen Flüssigkeiten informiert sein und die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen treffen. Nach chirurgischen Eingriffen müssen Instrumente nach dem vom RKI empfohlenen Verfahren gegen Sporen von Milzbrand (Wirkungsbereich C) aufbereitet werden[48] (z.B. durch Autoklavieren). Weitere Informationen sind in den o.g. Dokumenten zusammengefasst. Derzeit sind keine chemischen Desinfektionsmittel, sondern nur thermische Verfahren mit dem Wirkungsbereich C gelistet.

**Weitere Absonderungsmaßnahmen:** Kontaktpersonen oder Ansteckungsverdächtige müssen nicht abgesondert werden. Allerdings sollte bei Ansteckungsverdächtigen neben eventuellen postexpositionellen Maßnahmen über die gesamte Inkubationszeit eine engmaschige Selbstbeobachtung – ggf. mit ärztlicher Beratung – erfolgen, um mögliche Symptome sofort zu erkennen.

Patienten sollten wenn möglich in einem Einzelzimmer untergebracht werden, um das minimale Restrisiko einer Übertragung auszuschließen.

### ***Maßnahmen bei Verdacht auf vorsätzliche Ausbringung (Bioterrorismus)***

Bei Verdacht auf Bioterrorismus leitet das zuständige Gesundheitsamt alle weiteren notwendigen Schritte ein. Die Umweltproben müssen in Abhängigkeit von der Risikobewertung zur Bestätigung oder zum Ausschluss des Verdachts in Speziallaboren unter der notwendigen Schutzstufe analysiert werden (TRBA 130, s.o. "Diagnostik"). Personen, die wahrscheinlich mit milzbrandsporenhaltigem Material kontaminiert oder infiziert wurden, sollten vor Ort isoliert, dekontaminiert und dort wenn notwendig rettungsdienstlich versorgt werden, um eine weitere Exposition sowie eine Kontaminationsverschleppung soweit wie möglich zu verhindern.

Auch bei einem wenig wahrscheinlichen Verdacht sollte zunächst eine gründliche Reinigung mit Kleiderwechsel empfohlen werden und es sollte eine Selbstbeobachtung, ggf. mit ärztlicher Beratung, bis zum Ausschluss einer Ausbringung von biologischen Agenzien einschließlich *B. anthracis* erfolgen. Im Fall einer absichtlichen Ausbringung von Milzbrandsporen kann aufgrund einer wahrscheinlich erhöhten Konzentration die Inkubationszeit abhängig von der Dosis und der Exposition auf 1 Tag verkürzt sein.[32] Die Feuerwehr muss bei Einsätzen mit bioterroristischem Hintergrund, bei denen der Einsatz von Kampfstoffen oder von ABC-Gefahrstoffen ähnlicher Eigenschaften vermutet wird, grundsätzlich wie bei Gefahrengruppe III nach Feuerwehrdienstvorschrift (FwDV) verfahren.

Des Weiteren existieren detaillierte, mit den Vertretern der Länder und Fachleuten abgestimmte Empfehlungen zur „Vorgehensweise bei Verdacht auf Kontamination mit gefährlichen Erregern (z.B. Verdacht auf bioterroristischen Anschlag)“ (siehe auch "Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen").

**Desinfektion:** Der vegetative Organismus ist zwar durch gängige Desinfektionsmethoden leicht abzutöten (RKI Wirkungsbereich A), die Sporen hingegen sind gegenüber Hitze und Desinfektionsmitteln hoch resistent (RKI Wirkungsbereich C). Weitere Details zur Desinfektion finden sie auf den Internetseiten des RKI (siehe Ausgewählte Links) und des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV).[49] Da nach der Liste

der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren nur thermische Verfahren zugelassen sind, muss im Einzelfall gemeinsam mit den Einsatzkräften vor Ort über die Dekontamination von Räumen oder Außenbereichen entschieden werden. Gute experimentelle Ergebnisse in Bezug auf Sporenwirksamkeit konnten mit Peressigsäure-Produkten erzielt werden (siehe "[Dekontaminationshinweise bei Verdacht auf Anthrax-haltige Pulver](#)" und "[Dekontamination/Desinfektion in B-Lagen Praktische Hinweise des Robert Koch-Institutes](#)").

## **Meldepflicht**

Milzbrand ist eine meldepflichtige Infektionskrankheit. Gemäß **§ 6 IfSG** sind **Ärzte** verpflichtet, unverzüglich, spätestens jedoch innerhalb von 24 Stunden bereits den **Verdacht namentlich** dem örtlichen Gesundheitsamt zu melden. Ebenso sind die **Erkrankung** an oder der **Tod** durch Milzbrand zu melden. **Laborleiter** sind verpflichtet, innerhalb von 24 Stunden den direkten oder indirekten Nachweis von *B. anthracis* gemäß **§ 7 IfSG namentlich** dem örtlichen Gesundheitsamt zu melden. Bei begründetem Verdacht bietet das RKI Unterstützung bei der Untersuchung von klinischem Material oder potenziellen Infektionsquellen zum Ausschluss von *B. anthracis* an (siehe unter "Beratung und Spezialdiagnostik"). Zusätzlich kann auch eine Beratung zur Gewinnung und zum Versand der Proben erfolgen. Bei einem begründeten bzw. wahrscheinlichen Verdacht auf eine absichtliche Freisetzung von Milzbrandsporen kann das RKI zur Unterstützung bei der Untersuchung und der Labordiagnosebestätigung über die zuständigen Gesundheitsämter herangezogen werden. Bei Verdacht auf Milzbrand als **Berufskrankheit** (Zoonose) muss jeder Arzt oder Zahnarzt diese gemäß § 202 SGB VII i.V.m. Anlage 1 der BKV auch dem Träger der Unfallversicherung oder der zuständigen Stelle des medizinischen Arbeitsschutzes unverzüglich anzeigen.

## **Übermittlung**

Nach § 11 Abs. 1 IfSG werden die an das Gesundheitsamt der Hauptwohnung namentlich gemeldeten Erkrankungen, Todesfälle sowie Erregernachweise gemäß den nach § 4 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe a veröffentlichten Faldefinitionen zusammengeführt und spätestens am folgenden Arbeitstag an die zuständige Landesbehörde sowie von dort spätestens am folgenden Arbeitstag an das Robert Koch-Institut übermittelt.

## **Beratung und Spezialdiagnostik**

### **Speziallabor für hochpathogene mikrobielle Erreger**

Robert Koch-Institut

Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene 2 (ZBS2)

PD Dr. Roland Grunow

Nordufer 20

13353 Berlin

Tel.: 030 18754- 0

Fax: 030 18754-2110

E-Mail: [PD Dr. Roland Grunow](mailto:roland.grunow@rki.de)

## **Nationales veterinärmedizinisches Referenzlabor für Milzbrand**

Friedrich-Loeffler-Institut  
Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit  
Institut für bakterielle Infektionen und Zoonosen  
Dr. Mandy Elschner  
Naumburger Str. 96A  
07743 Jena  
Fax: 03641 804-2228  
E-Mail: [Mandy.Elschner@fli.bund.de](mailto:Mandy.Elschner@fli.bund.de)

## **Veterinärmedizinisches Konsiliarlabor für *B. anthracis***

Universität Hohenheim  
Institut für Umwelt- und Tierhygiene  
PD Dr. med. vet. habil. Wolfgang Beyer  
Garbenstr. 30  
70599 Stuttgart  
Tel.: 0711 459 22429  
Fax: 0711 459 22431  
E-Mail: [Wolfgang.Beyer@uni-hohenheim.de](mailto:Wolfgang.Beyer@uni-hohenheim.de)

## **Ausgewählte Links**

- [Umgang mit an Milzbrand erkrankten Patienten im Krankenhaus und in OP-Einheiten](#)
- [Transport von Proben](#)
- [Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren](#)
- [Dekontaminationshinweise bei Verdacht auf Anthrax-haltige Pulver](#)
- [Dekontamination/Desinfektion in B-Lagen Praktische Hinweise des Robert Koch-Institutes](#)
- [Falldefinition zu \*Bacillus anthracis\* \(Milzbrand\)](#)
- [Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe \(TRBA\)](#)
- Podbielski A, Herrmann M, Kniehl E, Mauch H (Hrsg.) (2008): MiQ 26: Hochpathogene Erreger, Biologische Kampfstoffe, Teil I. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. München: Urban & Fischer in Elsevier.
- Podbielski A, Herrmann M, Kniehl E, Mauch, H. (Hrsg.) (2009): Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl., Stuttgart: Thieme; S. 386-397.

## **Literatur**

1. [WHO: Anthrax in humans and animals, 2008](#)
2. Young JA, Collier RJ: Anthrax toxin: receptor binding, internalization, pore formation, and translocation. Annu Rev Biochem 2007; 76: p. 243-65
3. Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe: Beschluss des ABAS zur Herabstufung von *Bacillus anthracis*-Stämmen.2012
4. Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe: Begründungspapier zur Einstufung von *Bacillus anthracis* nach BioStoffV Stand August 2012. 2012
5. Duric P et al.: Three probable cases of cutaneous anthrax in autonomous province of Vojvodina, Serbia, June 2011. Euro Surveill 2012; 17(1): p. 4-6

6. Popescu R et al.: Two cases of infection with *Bacillus anthracis*, Romania, October 2011. *Euro Surveill*; 2011. 16(45)
7. Kissling E et al.: *B. anthracis* in a wool-processing factory: seroprevalence and occupational risk. *Epidemiol Infect* 2011; p. 1-8
8. Ringertz SH et al.: Injectional anthrax in a heroin skin-popper. *Lancet* 2000; 356(9241): p. 1574-5
9. Booth MG et al.: Anthrax infection in drug users. *Lancet* 2010; 375(9723): p. 1345-6
10. HPS: [An Outbreak of Anthrax Among Drug Users in Scotland, December 2009 to December 2010, 2011](#)
11. Robert Koch-Institut: Vierter Milzbrandfall bei Heroinkonsument (Berlin). [Epid Bull 2012; 38: 388](#)
12. Bernard H: Drogenkonsum: *Bacillus anthracis* in Heroin? *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe B* 2010; **107**(17): p. 703
13. Holzmann T et al.: Fatal anthrax infection in a heroin user from southern Germany, June 2012. *Euro Surveill* 2012; 17: p. 26
14. Grunow R et al.: Anthrax among heroin users in Europe possibly caused by same *Bacillus anthracis* strain since 2000. *Euro Surveill* 2013; 18(13)
15. Editorial team: [Probable human anthrax death in Scotland. Euro Surveill, Eurosurveillance, Volume 11, Issue 33, 17 August 2006](#)
16. Anaraki S et al.: Investigations and control measures following a case of inhalation anthrax in East London in a drum maker and drummer, October 2008. *Euro Surveill* 2008; 13(51)
17. CDC: Inhalation anthrax associated with dried animal hides --- Pennsylvania and New York City, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2006. 55(10): p. 280-2
18. CDC: Gastrointestinal Anthrax after an Animal-Hide Drumming Event --- New Hampshire and Massachusetts, 2009. 2010
19. Schmid G and Kaufmann A: Anthrax in Europe: its epidemiology, clinical characteristics, and role in bioterrorism. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(8): p. 479-88
20. Meselson M et al.: The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science* 1994; 266(5188): p. 1202-8
21. Inglesby TV et al.: Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA* 2002; 287(17): p. 2236-52.
22. Brachman PS: Inhalation anthrax. *Ann N Y Acad Sci* 1980; 353: p. 83-93
23. Kautzky: Chemische und mikrobiologische Belastung von Gerbereialtstandorten. *Altlasten Spektrum*, 2001
24. Friedrich-Loeffler-Institut and Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit (2012): [Milzbrand. Juli 2012](#)
25. Leendertz FH et al.: Anthrax kills wild chimpanzees in a tropical rainforest. *Nature* 2004. 430(6998): p. 451-2
26. Klee SR et al.: The genome of a *Bacillus* isolate causing anthrax in chimpanzees combines chromosomal properties of *B. cereus* with *B. anthracis* virulence plasmids. *PLoS One* 2010; 5(7): p. e10986
27. Hoffmaster AR et al.: Identification of anthrax toxin genes in a *Bacillus cereus* associated with an illness resembling inhalation anthrax. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(22): p. 8449-54
28. Heyworth B et al.: Anthrax in the Gambia: an epidemiological study. *Br Med J* 1975; 4(5988): p. 79-82

29. Vijaikumar M, Thappa DM, Karthikeyan K: Cutaneous anthrax: an endemic outbreak in south India. *J Trop Pediatr* 2002; 48(4): p. 225-6
30. Doganay M, Metan G, Alp E: A review of cutaneous anthrax and its outcome. *J Infect Public Health* 2010; 3(3): p. 98-105
31. Henderson DW, Peacock S, Belton FC: Observations on the prophylaxis of experimental pulmonary anthrax in the monkey. *J Hyg (Lond)* 1956; 54(1): p. 28-36
32. Barakat LA et al.: Fatal inhalational anthrax in a 94-year-old Connecticut woman. *JAMA* 2002; 287(7): p. 863-8
33. Sirisanthana T, Brown AE: Anthrax of the gastrointestinal tract. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(7): p. 649-51
34. Biederick W et al.: [Infections by *Bacillus anthracis*]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127(15): p. 809-14
35. Holty JE et al.: Systematic review: a century of inhalational anthrax cases from 1900 to 2005. *Ann Intern Med* 2006; 144(4): p. 270-80
36. Swartz MN: Recognition and management of anthrax -- an update. *N Engl J Med* 2001; 345(22): p. 1621-6
37. HPS: Interim Clinical Guidance for the Management of Suspected Anthrax in Drug Users. 2010
38. Grunow R et al.: *Injection Anthrax-a New Outbreak in Heroin Users*. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(49): p. 843-8
39. [DGI-DGHM \(2012\): Stellungnahme: Injektions-Anthrax \(Milzbrand\)](#)
40. Sejvar JJ, Tenover FC, Stephens DS: Management of anthrax meningitis. *Lancet Infect Dis* 2005. 5(5): p. 287-95
41. Dixon TC et al.: Anthrax. *N Engl J Med* 1999; 341(11): p. 815-26
42. EMA: [Guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism \(CPMP/4048/01\)](#), 2007
43. Schneemann A and Manchester M: Anti-toxin antibodies in prophylaxis and treatment of inhalation anthrax. *Future Microbiol* 2009; 4(1): p. 35-43
44. Froude JW et al.: Antibodies for biodefense. *MAbs* 2011; 3(6): p. 517-27
45. Wild MA et al.: Human antibodies from immunized donors are protective against anthrax toxin in vivo. *Nat Biotechnol* 2003; 21(11): p. 1305-6
46. Walsh JJ et al.: A case of naturally acquired inhalation anthrax: clinical care and analyses of anti-protective antigen immunoglobulin G and lethal factor. *Clin Infect Dis* 2007; 44(7): p. 968-71
47. Fox JL: Anthrax drug first antibacterial mAb to win approval. *Nat Biotechnol* 2013; 31(1): p. 8
48. RKI: [Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren. 2007](#)
49. Bundesministerium für Ernährung, L.u.V.B.: Richtlinie des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz über Mittel und Verfahren für die Durchführung der Desinfektion bei anzeigepflichtigen Tierseuchen (323-35130/0001, Stand Februar 2007). 2007

Hinweise zur Reihe „RKI-Ratgeber für Ärzte“ bitten wir an das RKI, Abteilung für Infektionsepidemiologie (Tel.: +49 (0)30.18754–3312, Fax: +49 (0)30.18754–3533) oder an die Redaktion des *Epidemiologischen Bulletins* zu richten.

Stand: 14.10.2013