

Die Anwendung pathogener Mikroorganismen als militärische oder terroristische Kampfstoffe ist bereits seit dem Altertum dokumentiert. So vergifteten die Assyrer bereits im 6. Jahrhundert v. Chr. gegnerische Brunnen mit dem Pilz *Claviceps purpurea* (Roggen-Mutterkorn), die Mongolen katapultierten 1346 Pestleichen über die Stadtmauern von Kaffa und die Briten verbreiteten 1763 mittels kontaminierter Wolldecken die Pocken unter den mit den Franzosen verbündeten Indianerstämmen Nordamerikas. Die tragischen Ereignisse des 11. September 2001 sowie die kurz darauf über die Zustellwege der amerikanischen Post verübten Milzbrandanschläge auf öffentliche Einrichtungen haben die Wahrnehmung der amerikanischen Gesellschaft und der Weltöffentlichkeit stark verändert. Sowohl hinsichtlich ihrer Verwundbarkeit durch (bio)terroristische Anschläge als auch zum konsequenten Schutz ihrer Bürger gegen künftige Angriffe wurden vor allem in den USA und Europa Strukturen innerhalb der Behörden gebildet, welche sich ausschließlich mit der Gefahrenabwehr und der Konzeption von Schutzmaßnahmen beschäftigen. Bis heute wurden in Mitteleuropa Anschläge mit Milzbrandsporen nur vorgetäuscht oder angedroht, dennoch sind auch hier die Gefahren terroristischer Anschläge mit biologischen, chemischen oder auch radioaktiven Stoffen in das Bewusstsein der Öffentlichkeit gerückt. Die moderne Wissenschaft hat Möglichkeiten hervorgebracht, mittels derer die absichtliche Verbreitung einer Erkrankung in einem Ausmaß möglich ist, wie es für unsere Vorfahren undenkbar war. Nur durch die Kombination von Grundlagenforschung, guter klinischer Praxis und konstanter Wachsamkeit lassen sich derartige Szenarien abwenden.

Zwar kann ein bioterroristischer Anschlag katastrophale Folgen mit mehreren tausend Toten und Erkrankten hervorbringen, der größte und für diese Art von Anschlägen typische Schaden liegt aber in der Verbreitung von Angst und Schrecken. Im Gegensatz zur biologischen Kriegsführung des Militärs, welche eine Zerstörung der feindlichen Kampfkraft durch einen Massenansturm von Verwundeten bezweckt, haben bioterroristische Aktivitäten meist die Absicht einer Demoralisierung der Gesellschaft durch Auslösen von Angst und Unsicherheit. Während der direkte Schaden eines einzelnen Anschlages vergleichsweise gering sein kann, so ist eine Zerrüttung durch das Bewusstsein der Möglichkeit solcher Anschläge meist enorm. Deutlich wurde dies durch die starke Beeinträchtigung der amerikanischen Post nach den oben erwähnten Milzbrandanschlägen, in deren Folge die Arbeit des legislativen Bereichs der US-Regierung lahmgelegt wurde. Der Schlüssel zur Abwehr derartiger Anschläge liegt dementsprechend in einem hocheffizienten Überwachungs- und Ausbildungssystem des öffentlichen Gesundheitswesens, mit dessen Hilfe solche Anschläge frühzeitig erkannt und wirksame Gegenmaßnahmen ergriffen werden können. Vervollständigt wird diese Abwehrbereitschaft durch die Verfügbarkeit geeigneter organisatorischer, infrastruktureller, logistischer, diagnostischer und therapeutischer Gegenmaßnahmen und geeigneter Impfstoffe, die sowohl der Bewältigung als auch der Prävention bioterroristischer Anschläge dienen.

Die Working Group for Civilian Biodefense hat eine Liste charakteristischer Eigenschaften zusammengestellt, die bestimmte biologische Stoffe für eine mögliche Verwendung als Kampfmittel qualifizieren (Tab. 261e-1). Diese Schlüsseleigenschaften beinhalten sowohl die Möglichkeit einer vergleichsweise einfach durchführbaren Verbreitung und Übertragung des Agens als auch die Existenz entsprechender Datenbanken, die es auch Neulingen auf diesem Gebiet ohne einschlägige Vorkenntnisse ermöglicht, seriös erworbene wissenschaftliche Erkenntnisse anderer für ihre eigenen terroristischen Ziele zu missbrauchen. Bioterroristische Agenzien können sowohl in ihrer nativen als auch in gezielt modifizierter Form angewandt werden, um einen größtmöglichen Schaden zu verursachen. Zur Optimierung des gesundheitsschädigenden Effekts biologischer Stoffe können verschiede-

ne Methoden herangezogen werden, wie die gentechnische Modifizierung von Mikroorganismen bezüglich ihres Resistenzverhaltens gegenüber Antikörpern oder hinsichtlich ihrer Fähigkeit, sich der Immunabwehr zu entziehen, die Entwicklung feinsten Aerosole, die chemische Behandlung zur Stabilisierung und Verlängerung der Infektiosität sowie die Veränderung des Wirtsspektrums durch den Austausch von Oberflächenproteinen. Einige dieser Möglichkeiten fallen unter die Kategorie der *Biowaffenentwicklung*. Dieser Begriff umschreibt Verfahren, mit denen Mikroorganismen und Toxine so verändert werden, dass die verheerende Wirkung ihrer Freisetzung sichergestellt ist. Das B-Waffenprogramm der Sowjetunion z. B. beinhaltete die Produktion großer Mengen von Milzbrandsporen in einer speziellen Zubereitung, in der die Erreger einen verlängerten Zeitraum in der Aerosolform gehalten werden konnten. Aufgrund ihrer geringen Größe waren die Sporen gut geeignet, bis in die tiefen Atemwege zu gelangen. Eine Freisetzung der Zubereitung in großen Mengen war mit einfachen Mitteln möglich, z. B. mittels Submunition (Bomblets).

Die US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) klassifizieren potenzielle biologische Kampfstoffe in die drei Kategorien A, B und C (Tab. 261e-2). Der Kategorie A sind die Agenzien höchster Priorität zugeordnet. Sie stellen die größte Bedrohung der inneren Sicherheit dar, weil sie (1) einfach verbreitet bzw. leicht von Mensch zu Mensch übertragen werden können, (2) eine hohe Letalität nach sich ziehen und das Potenzial für eine schwerer wiegende Beeinträchtigung des öffentlichen Gesundheitswesens haben, (3) öffentliche Panikreaktionen und sozialen Unfrieden hervorrufen können sowie (4) besondere Schutzvorkehrungen im Bereich des öffentlichen Gesundheitswesens erfordern. In der Kategorie B finden sich die Agenzien zweiter Priorität, die weniger leicht zu verbreiten sind, eine begrenzte Morbidität und eine geringe Letalität bewirken und eigens für diese Zwecke erweiterte diagnostische Kapazitäten erfordern. In der Kategorie C sind Agenzien zusammengefasst, gegen die in der Bevölkerung Immunitätslücken bestehen und die zukünftig als Massenvernichtungswaffen verwendet werden könnten, weil die Herstellung und Verbreitung einfach ist und sie potenziell eine hohe Morbidität und Letalität und eine schwerer wiegende Beeinträchtigung des öffentlichen Gesundheitswesens zur Folge haben können. Hervorzuheben ist, dass diese Zuordnungen aufgrund empirischer Daten festgelegt werden und dass sich – abhängig von den sich entwickelnden Umständen und der Einschätzung der Gefährdungslage – die Prioritätensetzung für jeden Krankheitserreger und jedes Toxin ändern kann. Zudem spiegelt das CDC-Klassifikationssystem eher den Schweregrad der von einem infektiösen Agens verursachten Erkrankung wider als deren Zugänglichkeit für potenzielle Terroristen.

**TABELLE 261e-1** Charakteristika biologischer Kampfstoffe

1. Hohe Morbidität und Letalität
2. Potenziell von Mensch zu Mensch übertragbar
3. Geringe Infektionsdosis und hohe Infektiosität als Aerosol
4. Fehlen diagnostischer Schnelltestverfahren
5. Fehlen eines zuverlässigen und allgemein verfügbaren Impfstoffes
6. Potenzial, allgemeine Verängstigung auszulösen
7. Möglichkeit der Beschaffung und Produktion des Agens
8. Große Tenazität (Stabilität in der Umwelt)
9. Vorliegen von Daten über die Ergebnisse bisheriger Forschungs- und Entwicklungsarbeiten
10. Munitionierungspotenzial

Quelle: L Borio et al: JAMA 287:2391, 2002; mit frdl. Genehmigung.

**TABELLE 261e-2** CDC-Klassifizierung potenzieller biologischer Kampfstoffe bzw. der durch sie ausgelösten Krankheiten

Kategorie A
Milzbrand, Anthrax ( <i>Bacillus anthracis</i> )
Botulismus ( <i>Clostridium botulinum</i> -Toxin)
Pest ( <i>Yersinia pestis</i> )
Pocken ( <i>Variola major</i> )
Tularämie ( <i>Francisella tularensis</i> )
Virale hämorrhagische Fieber (VHF)
Arenaviren: Lassa-Virus, südamerikanische Fiebviren (Machupo-, Junin-, Guanarito- und Sabiavirus)
Bunyaviren: Krim-Kongo-hämorrhagisches Fieber, Rift-Tal-Fieber-Virus
Filoviren: Ebolavirus, Marburgvirus
Kategorie B
Brucellose ( <i>Brucella</i> spp.)
<i>Clostridium perfringens</i> (Epsilon-toxin)
Durch Nahrungsmittel übertragene Krankheitserreger (z. B. <i>Salmonella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> O157:H7, <i>Shigella</i> spp.)
Rotz ( <i>Burkholderia mallei</i> )
Melioidose ( <i>B. pseudomallei</i> )
Ornithose (Psittakose; <i>Chlamydia psittaci</i> )
Q-Fieber ( <i>Coxiella burnetii</i> )
Rizin (aus dem Samen der Kastorbohne <i>Ricinus communis</i> )
Staphylokokken-Enterotoxin B
Fleckfieber ( <i>Rickettsia prowazekii</i> )
Virusenzephalitiden (Alphaviren; z. B. Venezolanische, Östliche und Westliche Pferdeenzephalitis)
Durch Trinkwasser übertragene Krankheitserreger (z. B. <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i> )
Kategorie C
Neu aufgetretene Krankheitserreger wie das Nipah-Virus, Hantavirus und das SARS-Coronavirus

**Quelle:** Centers for Disease Control and Prevention and National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

**BIOLOGISCHE AGENZIEN DER KATEGORIE A**

**■ BACILLUS ANTHRACIS (MILZBRAND, ANTHRAX)**

Siehe auch Kapitel 175.

**Milzbrandsporen als biologischer Kampfstoff**

Milzbrand könnte man als die typische Krankheit des Bioterrorismus bezeichnen. Obleich er sehr selten, wenn überhaupt, von Mensch zu Mensch übertragen wird, erfüllt er die anderen der in **Tabelle 261e-1** genannten Charakteristika einer Krankheit, welche durch einen terroristischen Anschlag ausgelöst wird. US-amerikanische und britische Wissenschaftler untersuchten im Auftrag ihrer Regierungen etwa ab dem Zweiten Weltkrieg eine mögliche Verwendung von Milzbrandsporen als biologischer Kampfstoff. Aufgrund von zwei Verfügungen des damaligen US-Präsidenten Richard M. Nixon wurde 1969 in den USA die offensive Forschung über biologische Waffen und die Eignung von Krankheitserregern und Toxinen als Kampfstoffe eingestellt. Obwohl am 10. April 1972 ein internationales Abkommen über das Verbot der Entwicklung, Herstellung und Lagerung bakteriologischer (biologischer) Waffen und von Toxinwaffen sowie über die Vernichtung solcher Waffen getroffen wurde, brach die Sowjetunion dieses Abkommen. So wurden bis zum Beginn des Auflösungsprozesses der UdSSR zu Beginn der 1980er-Jahre hunderte Tonnen von Milzbrandsporen als potenzieller Kampfstoff produziert und gelagert. Es besteht der Verdacht, dass derzeit Forschungen über Milzbranderreger als möglicher bioterroristischer Kampfstoff im Auftrag verschiedener Staaten und extremistischer Gruppierungen vorangetrieben werden. Ein Beispiel hierfür ist die Freisetzung von Milzbrandsporen durch die Aum-Shinrikyo-Sekte in Tokio im Jahr 1993. Da die Terroristen jedoch versehentlich einen nicht pathogenen Milzbrandstamm zur

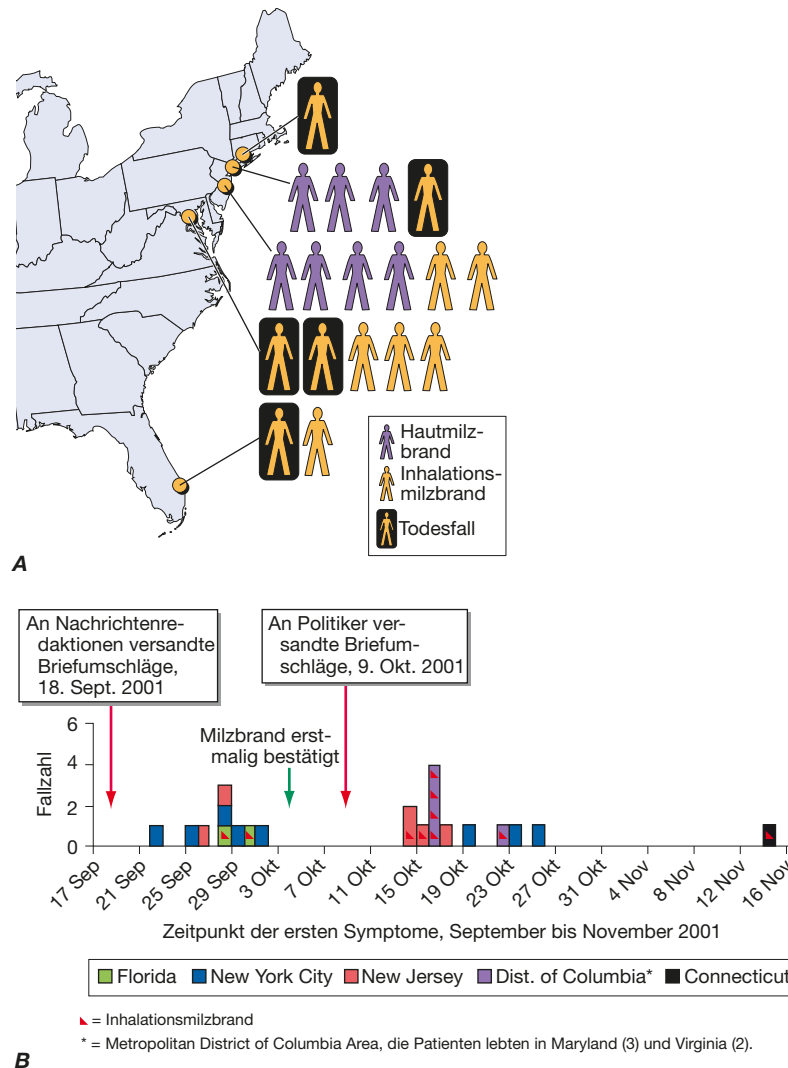
Produktion verwendeten, kam es glücklicherweise zu keinen Erkrankungen seitens der von der Exposition betroffenen Opfer.

Der mögliche Schaden, der durch die Verwendung von Milzbrandsporen als Kampfstoff angerichtet werden kann, wurde 1979 durch die Folgen einer akzidentellen Freisetzung aus einer sowjetischen Kampfstofffabrik im damaligen Swerdlowsk (dem heutigen Jekaterinenburg, Russland) deutlich. Obwohl die Behörden nie offizielle Zahlen bekannt gaben, sind mit Sicherheit mindestens 77 Milzbrandfälle diagnostiziert worden, 66 davon endeten als Inhalationsmilzbrand tödlich. Diese Opfer waren in einem Areal exponiert worden, das 4 km in Windrichtung von der Fabrik entfernt lag. Todesfälle, verursacht durch Milzbrand, wurden auch bei Viehbeständen bis zu 50 km entfernt von der Fabrik festgestellt. Abhängig von den aufgezeichneten Verläufen der Windrichtung konnte das Intervall zwischen mutmaßlicher Exposition und der Entwicklung des klinischen Krankheitsbildes auf 2–43 (57) Tage eingegrenzt werden. Die Mehrzahl der Fälle ereignete sich allerdings in den ersten 2 Wochen. Die Todesfälle traten typischerweise innerhalb von 1–4 Tagen nach den ersten Symptomen auf. Die breite Anwendung einer Postexpositionsprophylaxe mit Penicillin hielt die Zahl der aufgetretenen Fälle vermutlich in Grenzen. Der zum Teil ausgedehnte Zeitraum zwischen Exposition und Erkrankung in einigen dieser Fälle konnte bereits durch Studien an Primaten gezeigt werden und deutet darauf hin, dass Milzbrandsporen im Respirationstrakt mindestens 4–6 Wochen in einer Art Ruhezustand verweilen können, ohne eine Immunantwort des Körpers auszulösen. Diese verlängerte Erregerlatenz stellt eine neue Herausforderung für das Postexpositionsmanagement Betroffener dar.

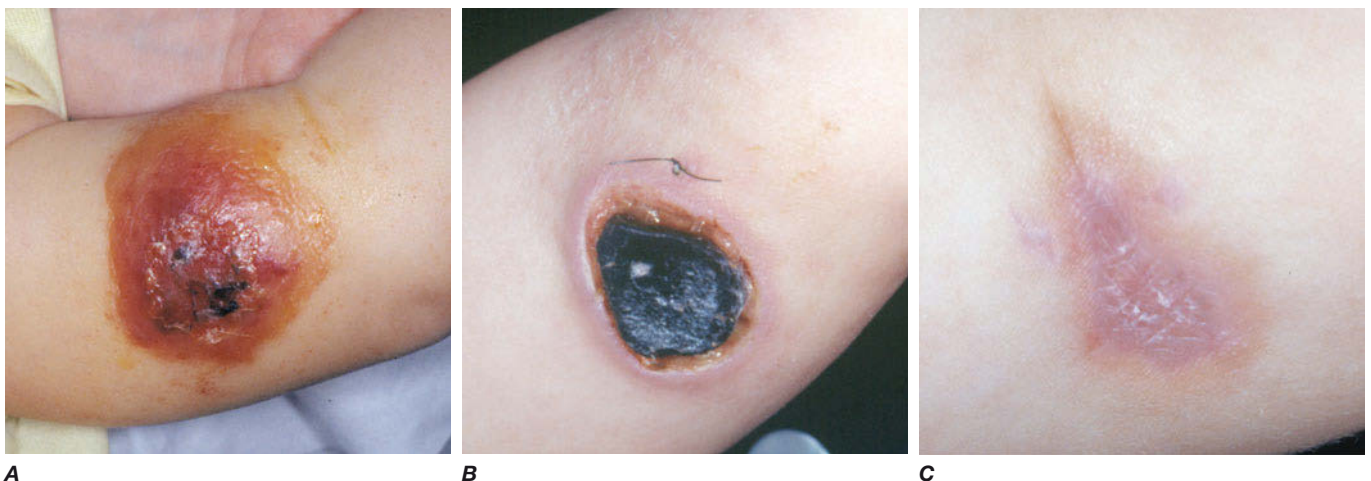
Im September 2001 kam es zu einer Freisetzung von Milzbrandsporen in den USA. Als biologischer Kampfstoff wurden die Sporen von einem Mitarbeiter des Medizinischen Forschungsinstituts der US-Armee für Infektionskrankheiten (USAMRIID) mittels Postsendungen über die US-amerikanische Post verbreitet. Infolge dieses Anschlags verzeichneten die CDC 22 Fälle von Milzbrand. Elf dieser Fälle wurden mit bestätigtem Inhalationsmilzbrand diagnostiziert, fünf davon verstarben. Die übrigen elf Patienten waren von Hautmilzbrand betroffen (davon sieben bestätigte Fälle), die alle überlebten (**Abb. 261e-1**). Die Infektionen ereigneten sich sowohl bei Personen, die kontaminierte Briefe öffneten, als auch bei Postangestellten, die in der Postabfertigung tätig waren. Mindestens fünf dieser Briefe wurden von Trenton (New Jersey) aus versandt und dienten so als Träger des Kampfstoffs. Berichten zufolge enthielt einer dieser Briefe 2 g Material, was etwa einhundert Milliarden bis einer Billion waffenfähiger Sporen entspricht. Wie Studien an Affen in den 50er-Jahren zeigten, reichen ca. 10.000 Sporen aus, um eine mittlere letale Dosis (LD<sub>50</sub>) zu erreichen, bei der 50 % der ausgesetzten Population tödlich erkranken. Übertragen auf den Gehalt eines dieser Briefe hätte dies unter optimalen Bedingungen zu einer Infektion von bis zu 50 Millionen Menschen führen können. Bei diesem Anschlag wurde der Ames-Stamm verwendet. Obwohl bekannt war, dass dieser Stamm eine induzierbare Betalaktamase beinhaltet und grundsätzlich zur Bildung einer Cephalosporinase befähigt war, zeigte er sich gegen alle klassischen, bei Infektionen mit *Bacillus anthracis* verwendeten, antimikrobiellen Substanzen sensibel.

**Mikrobiologie und klinisches Bild**

Milzbrand wird durch *Bacillus anthracis*, ein grampositives, stäbchenförmiges, nicht bewegliches, Sporen bildendes Bakterium verursacht. Als Zoonose-Erreger ist es hauptsächlich für Pflanzenfresser wie Rinder, Ziegen und Schafe pathogen. Die außerordentlich umweltresistenten Sporen sind die infektiöse Dauerform, die überwiegend in der Erde oder im Schlamm von Gewässern gefunden wird. Da sie über Jahrzehnte lebensfähig bleiben können und übliche nicht sporizide Desinfektions- und Dekontaminationsverfahren wirkungslos sind, macht ihre hohe Tenazität sie zu einem idealen biologischen Kampfstoff. Natürlich auftretende menschliche Infektionen sind meist Folge eines Kontaktes mit milzbrandinfizierten Tieren oder Tierprodukten wie Fellen, Borsten oder Ziegenhaar. Während eine LD<sub>50</sub> von etwa 10.000 Sporen als allgemein anerkannte Größe gilt, gibt es allerdings auch Hinweise darauf, dass unter bestimmten Bedingungen bereits 1–3 Sporen für das Auslösen einer Krankheit ausreichen können. Um biowaffenfähige Sporen herstellen zu können, welche in optimaler Größe (1–5 µm) bis in die Alveolen vordringen können, dürfte aufwändige fortgeschrittene Technologie erforderlich sein.



**Abbildung 261e-1** In den USA im Jahre 2001 in Zusammenhang mit bioterroristischen Aktivitäten aufgetretene Milzbrandfälle. **A.** Betroffene Regionen, klinische Manifestationen und Ausgang der elf Fälle von gesichertem Inhalationsmilzbrand und der sieben Fälle von bestätigtem Hautmilzbrand. **B.** Epidemiologisches Diagramm der 18 Fälle von bestätigtem Inhalations- und Hautmilzbrand und von vier Verdachtsfällen eines Hautmilzbrandes. (Aus DB Jernigan et al: *Investigation of bioterrorism-related anthrax, US 2001: Epidemiologic findings. Emerg Infect Dis* 8:1019, 2002; mit frdl. Genehmigung.)

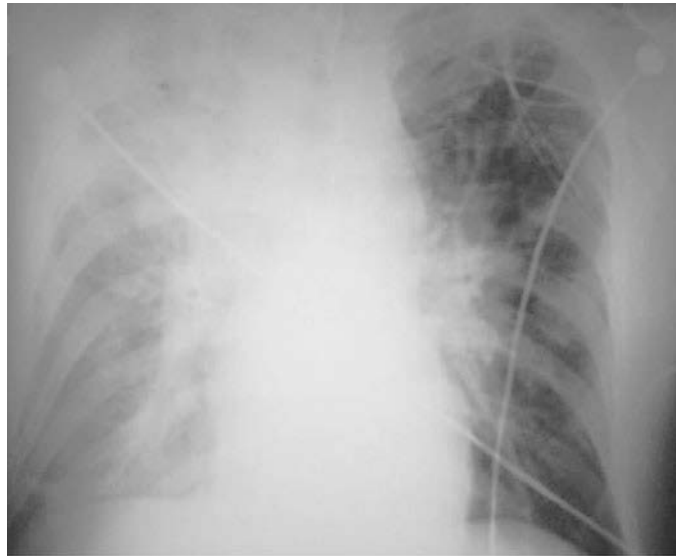
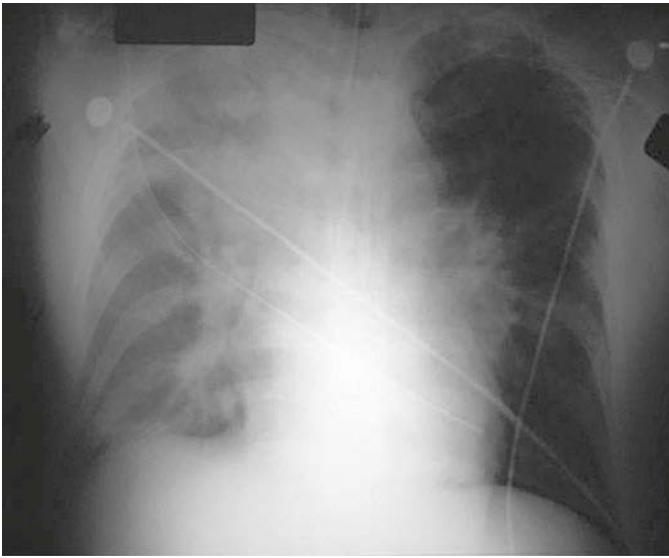
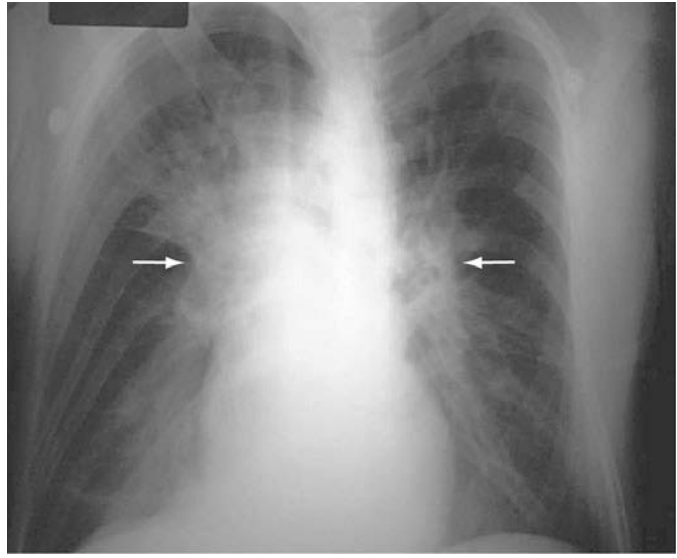
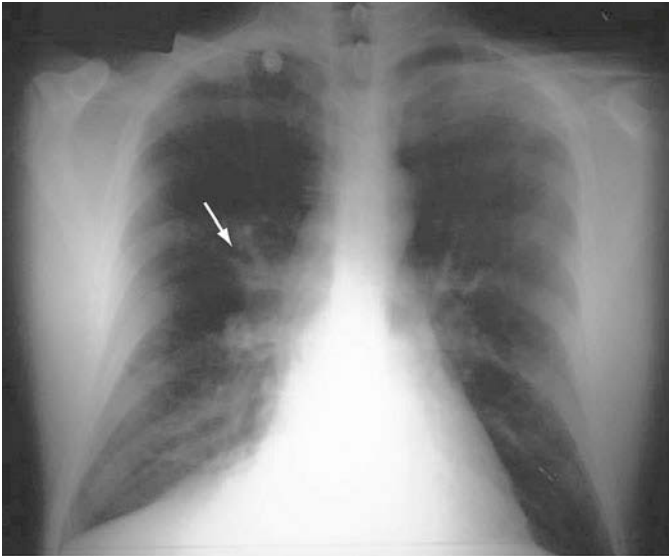


**Abbildung 261e-2** Hautmilzbrand bei einem pädiatrischen Patienten im Rahmen des bioterroristischen Angriffs von 2001. Die Läsion veränderte sich von einer Blase an Tag 5 (**A**) zur Nekrose mit dem klassischen schwarzen Schorf an Tag 12 (**B**) und heilte 2 Monate später ab (**C**). (Fotografien mit frdl. Genehmigung von Dr. Mary Wu Chang. Bild A mit frdl. Genehmigung von KJ Roche et al: *N Engl J Med* 345:1611, 2001, Bilder B und C mit frdl. Genehmigung von A Freedman et al: *JAMA* 287:869, 2002.)

Die drei Hauptkrankheitsbilder des Milzbrands sind Darm-, Haut- und Lungen- oder Inhalationsmilzbrand. *Gastrointestinaler Milzbrand* wird meist hervorgerufen durch eine Ingestion von kontaminiertem Fleisch; diese Form ist allerdings selten und als Folge eines bioterroristischen Anschlags sehr unwahrscheinlich. Die *Hautläsion* bei Milzbrand beginnt typischerweise nach Eindringen der Sporen in die verletzte Haut als Papel. Diese Papel entwickelt sich dann über ein schmerzloses,

vesikuläres Stadium zu einem kohlschwarzen, nekrotischen Schorf (**Abb. 261e-2**). Der Name der Erkrankung und des Erregers ist zurückzuführen auf das griechische Wort für Kohle (*anthrax*). Vor der Möglichkeit einer Therapie mit Antibiotika verlief Hautmilzbrand in etwa 20 % der Fälle tödlich. Der *Inhalationsmilzbrand* gilt im Falle eines bioterroristischen Anschlages mit Milzbranderregern als Erkrankungsform, die die meisten Todesfälle verursachen wird. Er entsteht infolge des In-





**Abbildung 261e-3** Fortlaufende Röntgen-Thoraxbefunde eines Patienten mit Inhalationsmilzbrand. Der Befund entwickelte sich von einer diskreten Hilusprominenz und einem perihilären Infiltrat rechts zu einer progressiven Mediastinalerweiterung, deutlichen perihilären Infiltraten, einer kräftigen peribronchovaskulären Zeichnungsvermehrung und Pneumobronchogrammen als Ausdruck infiltrativer alveolärer Prozesse. (Aus L. Borio et al: Death due to bioterrorism-related inhalational anthrax. *JAMA* 286:2554, 2001; mit frdl. Genehmigung.)

halierens von Sporen, die sich in den Alveolarräumen niederschlagen. Diese Sporen werden von Makrophagen phagozytiert und zu den mediastinalen und parabranchialen Lymphknoten transportiert, wo sie dann keimen. Nach dem Übergang in aktives bakterielles Wachstum bilden die Erreger dann die Toxinkomponenten Ödemfaktor (EF) und letaler Faktor (LF). Die folgende hämatogene bakterielle Aussaat verursacht dann Kreislaufkollaps und Tod. Die Frühsymptome stimmen mit denen einer Virusallgemeininfektion überein: Prodromi wie Fieber, Krankheitsgefühl und abdominelle und/oder thorakale Beschwerden, die binnen weniger Tage zu einem moribunden Allgemeinzustand führen. Typische Befunde sind Mediastinalverbreiterung und Pleuraergüsse auf der Thorax-Röntgenaufnahme (Abb. 261e-3). Während man anfangs noch von einem unvermeidlich tödlichen Verlauf ausging, zeigen die Erfahrungen von 1979 in Swerdlowsk und 2001 in den USA, dass bei einer unmittelbaren Gabe von Antibiotika ein Überleben möglich ist. Die Krankheitsverläufe der elf Fälle von Inhalationsmilzbrand, verursacht durch die Exposition mit kontaminierten Briefen (abgestempelt zwischen dem 18. September und dem 09. Oktober 2001) in den USA 2001, folgten dem klassischen Muster dieser Krankheit. Die Patienten zeigten bei Aufnahme einen schnell fortschreitenden Krankheitsprozess mit Fieber, Erschöpfung oder Krankheitsgefühl, Übelkeit oder Erbrechen sowie Husten und Kurzatmigkeit. Die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen lag initial ungefähr bei 10.000 Zellen/ $\mu$ l. Die Transaminasen waren leicht erhöht und alle elf Patienten wiesen pathologische Befunde sowohl im Thorax-Röntgenbild als auch in der Computertomographie (CT) auf. Eine Auswertung der weiteren radiologischen Befunde zeigte Infiltrate, Mediastinalverbreiterungen und hämorrhagische Pleuraergüsse. Bei den Fällen mit bekanntem Expositionszeitpunkt

zeigten sich die Symptome innerhalb von 4–6 Tagen. Bei den fünf tödlich verlaufenen Fällen trat der Tod innerhalb von 7 Tagen nach Diagnosestellung ein (Letalität: 55 %). Die unmittelbare Diagnosestellung und eine Einleitung der antimikrobiellen Therapie haben das Überleben der restlichen Patienten ermöglicht.

#### BEHANDLUNG: MILZBRAND

Milzbrand kann erfolgreich behandelt werden, wenn die Krankheit früh erkannt und unmittelbar mit einer angemessenen Behandlung begonnen wird. In den USA sind derzeit Penicillin, Ciprofloxacin und Doxycyclin für diese Indikation zugelassen, aber auch Clindamycin und Rifampicin sind in vitro gegenüber dem Erreger wirksam und wurden als Teil eines Behandlungsregimes angewandt. Bis eine Sensibilitätstestung vorliegt, werden Verdachtsfälle am besten mit einer Kombinationstherapie behandelt (Tab. 261e-3), z. B. mit Doxycyclin in Kombination mit Ciprofloxacin, Levofloxacin oder Moxifloxacin. Der letale Faktor und der Ödemfaktor von *B. anthracis* haben eine gemeinsame Komponente, das protektive Antigen. Raxibacumab, ein monoklonaler Antikörper gegen das protektive Antigen, wurde 2012 nach der Tierregel (siehe unten) zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit Inhalationsmilzbrand in Kombination mit geeigneten Antibiotika zugelassen. Die Inhibition der Toxinproduktion des Erregers durch die Gabe von Clindamycin wird von einigen Experten als günstig angesehen. Eine solche Gabe ist jedoch nur in der Frühphase der Erkrankung sinnvoll. Ebenso verhält es sich mit der möglichen Gabe von Anthraxheilsenen, die in Swerdlowsk und in Deutschland vor der Entwicklung der Anti-

TABELLE 261e-3 Klinische Symptome, Prophylaxe und Therapieregime für Krankheiten durch Agenzien der Kategorie A

Biologisches Agens	Klinische Symptome	Inkubationszeit	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Bacillus anthracis (Milzbrand)	Hautläsionen: von Papel bis Borke oft mit Ödem und Inflammation periläsional  Inhalationsmilzbrand: Fieber, Dyspnoe, Unwohlsein, Missempfindungen in Brust und Bauch Im Thorax-Röntgenbild: Pleuraergüsse, Mediastinalverbreiterung, im Verlauf Lungenödem und kardinale Kongestion	1–12 Tage  1–60 Tage	Kultur, Gram-Färbung, PCR, Färbung eines Abstriches vom Ulkusrand oder von Präparaten respiratorischer Sekrete (Sputum, BAL) nach Wright	Post expositionem: Ciprofloxacin 2 × 500 mg/d p.o. über 60 Tage <i>oder</i> Doxycyclin 2 × 100 mg/d p.o. über 60 Tage <i>oder</i> Amoxicillin 750–100 mg alle 8 h p.o., wahrscheinlich wirksam, wenn der Stamm penicillinsensibel ist)  Bei akutem Krankheitsbild: Ciprofloxacin 400 mg alle 12 h i.v. <i>oder</i> Doxycyclin 100 mg alle 12 h i.v. <i>plus</i> Clindamycin 900 mg alle 8 h i.v. <i>und/oder</i> Rifampicin 300 mg alle 12 h i.v.; bei stabilem Zustand kann auf orale Gabe übergegangen werden; Gesamtdauer: 60 Tage  Antitoxine: Raxibacumab, 40 mg/kg i.v. über 2,25 h; Diphenhydramin zur Reaktionsabschwächung	Adsorbierte Anthrax-Vaccine (AVA)  Impfstoffe aus einem rekombinanten protektiven Antigen in der Testung  Raxibacumab, wenn keine alternativen Therapien verfügbar oder geeignet sind
Yersinia pestis (Lungenpest)	Fieber, Husten, Dyspnoe, Hämoptyse Im Thorax-Röntgenbild: Infiltrate und Verdichtungen	1–7 Tage	Kultur, Gram-Färbung, direkter Immunfluoreszenz-Test, PCR	Gentamicin Initialdosis 2–3 mg/kg i.v. (max. 240 mg), nach 12 h gefolgt von 5 mg/kg/d (max. 360 mg/d) als Einmaldosis <i>oder</i>  Streptomycin 1,0 g alle 12 h i.m. oder i.v.  Mögliche Alternativen: Doxycyclin 2 × 100 mg/d p.o. oder i.v.; Chloramphenicol 3 × 1 g/d p.o. oder i.v. (kumulative Maximaldosis 20 g)	Doxycyclin 2 × 100 mg/d p.o. oder Levofloxacin 500 mg/d p.o.  Formalin-fixierter Impfstoff (von der FDA zugelassen, aber derzeit nicht verfügbar)
Variola major (Pocken)	Fieber, Unwohlsein, Kopf- und Rückenschmerzen, gastrointestinale Beschwerden  Haut: initial stammbetonter Rash ab Tag 3–4; danach im Gesicht und akral beginnende Läsionen von makulopapulös über vesikulär bis pustulös (immer im gleichen Stadium)	7–19 Tage	Anzüchtung, PCR, Elektronenmikroskopie	Supportive Maßnahmen; Tecovirimat, Cidofovir im Tierexperiment wirksam, Vaccinia-Hyperimmunglobuline postexpositionell wirksam und in der Frühphase der Erkrankung möglicherweise wirksam (danach kein Einfluss auf den Krankheitsverlauf mehr!)	Impfung mit Vaccinia-Virus
Francisella tularensis (Tularämie, Hasenpest)	Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein, Myalgien, Beschwerden im Brustkorb, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Exanthem, Pharyngitis, Konjunktivitis Im Thorax-Röntgenbild: hiläre Lymphadenopathie	1–14 Tage	Gram-Färbung, Kultur, Immunhistochemie, PCR	Streptomycin 2 × 1 g/d i.m. <i>oder</i> Gentamicin 5 mg/kg/d (max. 360 mg/d als Einmalgabe über 14 Tage <i>oder</i> Doxycyclin 2 × 100 mg/d i.v. <i>oder</i> Chloramphenicol 4 × 15 mg/kg/d i.v. Ciprofloxacin 2 × 400 mg/d i.v.	Doxycyclin 2 × 100 mg/d p.o. über 14 Tage <i>oder</i> Ciprofloxacin 2 × 500 mg/d über 14 Tage
Virale hämorrhagische Fieber (VHF)	Fieber, Myalgien, Exanthem, Enzephalitis, Schock, Hämorrhagien	2–21 Tage	RT-PCR, serologische Antigen- und Antikörper-Tests Virusisolierung	Supportive Maßnahmen Ribavirin initial 30 mg/kg, gefolgt von 16 mg/kg (maximal 1 g) i.v. alle 6 h über 4 Tage, dann 8 mg/kg i.v. (bis maximal 0,5 g) alle 8 h über 6 Tage	Keine Prophylaxe bekannt Erwägung einer Gabe von Ribavirin oder monoklonalen Antikörpern in höchsten Gefahrenlagen Gegen Gelbfieber gibt es einen hocheffizienten Impfstoff
Botulinumtoxin (Clostridium botulinum)	Mundtrockenheit, verschwommener Visus, ausgeprägte Körperschwäche, Dysarthrie, Dysphagie, Schwindelanfälle, Atembeschwerden, progressive Lähmungen, Pupillenerweiterung	12–72 h	Tierversuch an der Maus, Toxin-Immunoassay	Supportive Maßnahmen einschließlich maschineller Beatmung 5000–9000 IE Antitoxin vom Pferd	Gabe von Antitoxin

**Abkürzungen:** FDA = US Food and Drug Administration; PCR = Polymerase-Kettenreaktion; RT-PCR = Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion.

infektiva zum Einsatz kamen. Patienten mit Inhalationsmilzbrand sind nicht als hochkontagiös anzusehen; eine besondere Isolierung ist nicht erforderlich. Allerdings müssen Standardhygienevorschriften beim Umgang mit infektiösen Ausscheidungen, Sekreten und Geweben (Sporenbildung!) eingehalten, sporizide Desinfektions-

verfahren eingesetzt und die Patientenräume einer abschließenden Raumdesinfektion unterzogen werden. Beim Versand und bei der mikrobiologischen Untersuchung von Proben von Anthrax-Verdachts- und -Krankheitsfällen sind die Bestimmungen der Biostoffverordnung zu beachten.

### Impfung und Prophylaxe

Der erste wirksame Impfstoff gegen Milzbrand wurde von Louis Pasteur im Jahre 1881 zur Anwendung bei Tieren entwickelt. Gegenwärtig wird der einzige für den menschlichen Gebrauch zugelassene Impfstoff aus dem zellfreien Überstand eines attenuierten, nicht verkapselten *Bacillus anthracis*-Stammes (Stern-Stamm) gewonnen und als *adsorbierte Anthrax-Vakzine* bezeichnet (AVA). Als Alternative zu diesem AVA-Impfstoff wird derzeit ein rekombinantes protektives Antigen hinsichtlich der Wirksamkeit in Tierversuchen und hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit in klinischen Studien geprüft. Bei nicht humanen Primaten verhinderte die zweiwöchige postexpositionelle kombinierte Gabe von AVA und Ciprofloxacin wirksamer den klinischen Ausbruch der Erkrankung und den Tod, als die alleinige Gabe von Ciprofloxacin. Während die derzeitigen Empfehlungen zur Postexpositionsprophylaxe die Gabe von Antibiotika für 60 Tage vorsehen, scheint eine gleichzeitige Impfung angemessen zu sein, sofern sie verfügbar ist. Angesichts der Möglichkeit einer Modifikation von *B. anthracis* hin zur ausgeprägten Penicillinresistenz sind unter den beschriebenen Umständen Ciprofloxacin und Doxycyclin Mittel der ersten Wahl. Wenn diese Ansätze nicht verfügbar oder geeignet sind, kann als Antitoxin der monoklonale Antikörper Raxibacumab gegeben werden.

### ■ YERSINIA PESTIS (PEST)

Siehe auch Kap. 196.

#### Pestbakterien als biologischer Kampfstoff

Bereits aus vorchristlicher Zeit wird über Pestepidemien berichtet. Bis heute bleibt allerdings unklar, ob die in zahlreichen Berichten damals als Pest geschilderten Krankheiten tatsächlich der heutigen Entität einer durch *Yersinia pestis* hervorgerufenen Beulen- und Lungenpest entsprechen. In nachchristlicher Zeit sind drei große und gesicherte Pest-Pandemien beschrieben, deren Ursprung im zentralasiatischen Raum vermutet wird und von denen die ersten beiden weit reichende politische, kulturelle und religiöse Auswirkungen hatten: (1) die sich im 6. Jahrhundert von Konstantinopel bis nach Ägypten ausbreitende Justinianische Pest mit einem Bevölkerungsverlust in Nordafrika, Europa und Zentral- und Südasien von schätzungsweise 50–60 %, (2) die im 14. Jahrhundert von Zentralasien aus entlang der Seidenstraße bis vor die Tore Kaffas und entlang der Seewege bis nach Italien verbreitete Große Pest, die sich im weiteren Verlauf entlang den Handelswegen im nahezu gesamten mittel- und westeuropäischen Raum ausbreitete und ein Drittel bis die Hälfte der europäischen Gesamtbevölkerung tötete und (3) die dritte Pandemie, die 1855 in China ihren Anfang nahm und allein in Indien und China mehr als 12 Millionen Menschen tötete. Während eines Pestausbruchs 1994 in Indien sollen aus Angst vor dieser Krankheit schätzungsweise eine halbe Million Menschen aus ihrer Heimat geflohen sein.

Wenn ihm auch eine ausgeprägte Tenazität nicht zu eigen ist, machen eine hohe Kontagiosität und Letalität den Pesterreger zu einem idealen biologischen Kampfstoff für Terroristen, sofern er in waffenfähiger Form ausgebracht werden kann. Einzigartig im Lauf der Geschichte ist eine Verwendung der Pest als biologischer Kampfstoff bereits seit Jahrhunderten durch Dokumente nachweisbar. Das Katapultieren pestinfizierter Leichen über die Mauern belagerter Festungen wurde erstmals 1346 während der Tartaranstürme auf Kaffa beschrieben. Obwohl eine Krankheitsübertragung als unwahrscheinlich gilt, kursiert unter einigen Fachleuten die Meinung, dass dies für den Beginn des pandemischen Seuchenzuges des „Schwarzen Todes“ im 14. und 15. Jahrhundert in Europa von Bedeutung gewesen sein könnte. Da sich allerdings die Pest zu dieser Zeit bereits quer durch Asien nach Europa ausbreitete, ist unklar, ob eine derartige Darstellung korrekt ist. Nach neueren Bewertungen wurde der Ausbruch der Pest in dem genuesischen Handelszentrum Kaffa (dem heutigen Feodosiya auf der Krim/Ukraine) eher durch die lokal infizierte Rattenpopulation als durch die Leichen verursacht. Während des Zweiten Weltkrieges soll die berüchtigte Einheit 731 der japanischen Armee mehrfach pestinfizierte Flöhe über Teilen von China einschließlich der Mandchurei ausgebracht haben. Diese Freisetzungen waren von Pestausbrüchen in den betroffenen Gebieten begleitet. Nach Ende des Zweiten Weltkrieges betrieben die USA und die Sowjetunion Forschungsprogramme, eine Produktion von vektorfreien Aerosolen mit *Yersinia pestis* zu entwickeln, die als Kampfstoff eingesetzt werden könnten, um eine primäre Lungenpest auszulösen. Wie bereits oben ausgeführt, galt Pest als exzellenter biologischer Kampfstoff, da neben

den primär infizierten Personen auch sekundäre Infektionen sehr wahrscheinlich wären, was auf die hochkontagiöse Natur des Erregers zurückzuführen ist. Dieser kann sich durch respiratorische Aerosole von Mensch zu Mensch weiterverbreiten, sodass ein direkter Kontakt mit dem ausgebrachten Aerosol nicht nötig ist. Auch auf diese Weise kann es zu einer beachtlichen Zahl weiterer Fälle von primärer Lungenpest kommen. Sekundärliteratur über die während dieser Zeit durchgeführten Forschungsvorhaben legt nahe, dass die Erreger bis zu einer Stunde lang überlebensfähig bleiben und sich über Entfernungen von bis zu 10 km ausbreiten können. Während in den USA das offensive Biowaffenprogramm beendet wurde, bevor ausreichende Mengen an waffenfähigen Pesterregern produziert werden konnten, stellten sowjetische Wissenschaftler vermutlich sehr wohl derartige Erreger in geeigneten Mengen her. Berichten zufolge waren zehn sowjetische Institute und mehr als tausend sowjetische Wissenschaftler mit der Arbeit an Pest als biologischem Kampfstoff betraut. Besorgniserregend ist, dass 1995 ein Mikrobiologe in Ohio verhaftet wurde, weil er sich per Postversand *Yersinia pestis* von der Amerikanischen Mikroorganismen-Stammsammlung (American Type Culture Collection) verschafft hatte, indem er eine Kreditkarte und einen gefälschten Briefkopf verwendete. Von diesem Vorfall alarmiert, verabschiedete der US-Kongress 1997 ein Gesetz, wonach sich jeder, der einen von 42 potenziell als Kampfstoff geeigneten Krankheitserregern weitergeben oder entgegennehmen will, zuerst bei den CDC registrieren lassen muss. (Hinsichtlich der Erlaubnispflicht für Tätigkeiten mit Krankheitserregern in Deutschland vergleiche die Rechtsvorschriften des § 44 Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000, die, wie bereits § 19 Bundes-Seuchengesetz vom 18. Juli 1961, die Absicht einer Vermehrung, Verbringung, Ausfuhr, Aufbewahrung oder einer Abgabe sowie das Arbeiten mit Krankheitserregern von einer behördlichen Erlaubnis abhängig machen.)

#### Mikrobiologie und klinisches Bild

Pest wird von *Yersinia pestis* verursacht, einem stäbchenförmigen, unbeweglichen, gramnegativen Bakterium. Nachweisbar ist es in Form einer Sicherheitsnadel bzw. in bipolarer Form in den Färbungen nach Wright, Giemsa oder Wayson. Die Pest hat den Lauf der Geschichte entscheidend beeinflusst, folglich löst schon die bloße Erwähnung Angst aus. Die erste bekannte Pestepidemie ereignete sich im Jahre 224 v. Chr. in China. Der bekanntesten Pandemie, die im 14. Jahrhundert von Europa ausging, fiel ein Drittel bis die Hälfte der europäischen Bevölkerung zum Opfer. Man schätzt, dass trotz der geringen Zahl bestätigter Erkrankungen bei dem Pestausbruch in Indien im Jahre 1994 etwa 500.000 Menschen aus Angst vor der Krankheit flohen. Im ersten Jahrzehnt des 21. Jahrhunderts wurden der Weltgesundheitsorganisation 21.725 Pesterkrankungen gemeldet. Mehr als 90 % davon stammten aus Afrika. Die Gesamtsterblichkeitsrate betrug 7,4 %.

Die klinischen Erscheinungsformen der Pest spiegeln im Allgemeinen den Infektionsweg wider. *Beulen-* oder *Bubonenpest* tritt infolge eines Flohstiches auf, primäre *Lungenpest* infolge einer Aufnahme von Bakterien durch die Atemluft. Bei den meisten heute auftretenden Pestfällen handelt es sich um Beulenpest infolge eines Stiches durch einen pestinfizierten Floh. Die Infektion von Nagetieren mit Pest ist in der Natur weit verbreitet. Jedes Jahr ereignen sich Tausende von Pestfällen auch im Südwesten der USA durch Kontakt mit infizierten Tieren oder Flöhen. Nachdem regurgitierte Bakterien durch einen Flohstich in die Haut eingedrungen sind, gelangen sie über die Lymphbahnen in die regionalen Lymphknoten, wo sie zwar phagozytiert, aber nicht zerstört werden. Innerhalb der Zelle replizieren sie sich schnell und verursachen eine Entzündung, eine schmerzhafte, nekrotisierende Lymphadenopathie, Fieber, Bakteriämie, Sepsis und Tod. Die charakteristisch vergrößerten Lymphknoten oder *Bubonen* gaben dieser Form der Pest ihren Namen. Unter bestimmten Umständen können Betroffene eine Bakteriämie auch ohne vorausgehende Lymphadenopathie entwickeln, die man als *primär septische Pest* bezeichnet. Aufgrund einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) können sich ausgedehnte Ekchymosen sowie – bei Patienten mit fortgeschrittener Pestsepsis – Gangrän an Fingern, Zehen und Nase entwickeln. Dieses Erscheinungsbild einiger Patienten hat vermutlich in Zusammenhang mit den Pestepidemien des 14. und 15. Jahrhunderts zur Bezeichnung *Schwarzer Tod* geführt. Einige Patienten können eine Pneumonie als Komplikation einer Bubonenpest oder Pestsepsis entwickeln (sekundäre Lungenpest). Diese Patienten können dann den Krankheitserreger mit der Atemluft an andere weitergeben und bei diesen Fälle von primärer Lungenpest verursachen. Wenn ein



erregerhaltiges Aerosol bei einem bioterroristischen Anschlag über einen größeren Landstrich oder in einem Ballungsraum ausgebracht wird, ist primäre Lungenpest die wahrscheinlichste Manifestationsform der Pest. Unter diesen Umständen wäre zu erwarten, dass die Betroffenen 1–6 Tage post expositionem Fieber, Husten mit Hämoptysen, Dyspnoe und gastrointestinale Beschwerden entwickeln. Klinische Charakteristika einer Pneumonie wären begleitet von pulmonalen Infiltraten und unspezifischen Verdichtungen der Lunge in der Thorax-Röntgenaufnahme. Ohne Antibiotika liegt die Letalität dieser Erkrankung etwa in einer Größenordnung von 85 %; der Tod tritt im Allgemeinen innerhalb von 2–6 Tagen ein.

#### BEHANDLUNG: PEST

Seitens der US Food and Drug Administration (FDA) sind Streptomycin, Tetracyclin, Doxycyclin und Levofloxacin für die Behandlung der Pest zugelassen. Levofloxacin wurde für diese Indikation 2012 über die Tierregel zugelassen (siehe unten). Gemeinhin werden aber auch zahlreiche weitere antimikrobielle Substanzen, die für andere Indikationen zugelassen wurden, Erfolg versprechend angewendet. Dazu gehören Aminoglykoside wie Gentamicin, Cephalosporine, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Chloramphenicol sowie Fluorchinolone wie Ciprofloxacin (Tab. 261e-3). 1995 wurde von einem Patienten mit Beulenpest in Madagaskar ein multiresistenter *Y. pestis*-Stamm isoliert. Während sich dieser Stamm als resistent gegenüber Streptomycin, Ampicillin, Chloramphenicol, Sulfonamiden und Tetrazyklinen erwies, war seine Empfindlichkeit anderen Aminoglykosiden und Cephalosporinen gegenüber erhalten. Die Identifikation eines ähnlichen Erregers wenig später im Jahre 1997 in Zusammenhang mit der Tatsache, dass diese Resistenz durch ein Plasmid vermittelt wird, macht deutlich, dass offenbar eine gentechnische Modifikation von *Yersinia pestis* hin zu einer multiresistenten Form möglich ist. Anders als Patienten mit Inhalationsmilzbrand (siehe oben) sollten Patienten mit Lungenpest unter strikter Isolierung versorgt werden, etwa vergleichbar mit der Isolierung multiresistenter Tuberkulosefälle, möglichst in einem der in Deutschland dafür eingerichteten Behandlungszentren mit Sonderisolierstation (Abb. 261e-4).

#### Impfung und Prophylaxe

Für die Pestprophylaxe war von der FDA eine Formalin-fixierte Ganzkeimvakzine zugelassen, dieser Impfstoff wird jedoch nicht mehr hergestellt. Sein tatsächlicher Nutzen bei bioterroristischen Anschlägen wäre bestenfalls mäßig gewesen, da er sich in Tierstudien gegenüber primärer Lungenpest als unwirksam erwies. In laufenden Programmen

soll eine zweite Generation von Impfstoffen entwickelt werden, die einen Schutz gegen Aerosole bietet. Zu diesen gegenwärtig getesteten Impfstoffkandidaten gehören rekombinante Formen des F1-Antigens (Fraction 1 Capsular) und die Virulenzkomponente des Typ-II-Sekretionsapparates (V-Antigen) von *Y. pestis*. Im Rahmen einer Chemoprophylaxe würden höchstwahrscheinlich Doxycyclin oder Levofloxacin einen guten Schutz bieten. Anders als im Fall von Milzbrand, bei dem man der Anwesenheit von Sporen Rechnung tragen muss, beträgt die erforderliche Dauer der Postexpositionsprophylaxe bei Pest nur 7 Tage. Allerdings hat die FDA im Februar 2011 zwei so genannte Black-Box-Warnungen ausgegeben. Diese beziehen sich auf Fälle, in denen von spontanen Sehnenrupturen sowie Verschlechterungen von Myasthenia-gravis-Symptomen bei Behandlung mit Ciprofloxacin berichtet wurde.

#### POCKEN

Siehe auch Kap. 220e.

#### Variola-Viren als biologischer Kampfstoff

Angeht die Tatsache, dass vor 30 Jahren ein Großteil der Weltbevölkerung gegen Pocken geimpft war, wären Pocken damals nicht als geeigneter Kandidat zur Herstellung eines biologischen Kampfstoffes in Betracht gezogen worden. Aufgrund der weltweit erfolgreichen Eradikation der Pocken wurden die Impfprogramme 1972 in den Vereinigten Staaten beendet und 1980 wurde von der WHO empfohlen, sie in der ganzen Welt einzustellen. In der Bundesrepublik Deutschland setzte zunächst das Gesetz über die Pockenschutzimpfung vom 18. Mai 1976 das Reichsimpfgesetz vom 8. April 1874 außer Kraft, das die Pockenimpfung zur Pflichtimpfung erklärt hatte. Mit Gesetz vom 24. November 1982 und mit Wirkung zum 1. Juli des Jahres 1983 waren die Pflichtimpfung gegen die Pocken und die Wiederimpfung im zwölften Lebensjahr dann gesetzlich endgültig beendet. Die damalige DDR stellte die Pflichtimpfungen nur wenig später ein. Heute ist nahezu die Hälfte der Bevölkerung der USA für Pockeninfektionen voll empfänglich. Aufgrund der Kontagiosität der Pocken und einer Letalität von 10–30 % bei Nichtgeimpften könnte eine vorsätzliche Freisetzung des Virus eine verheerende Wirkung auf unsere Gesellschaft haben und diese zuvor überwundene tödliche Krankheit erneut entfesselt werden. Eine initiale Infektion von 50–100 Menschen könnte sich schätzungsweise mit einem Faktor 10–20 in jeder weiteren Generation von Fällen ausweiten, falls keine wirksamen Eindämmungsmaßnahmen ergriffen würden. Obwohl die zu erwartende einsetzende Reaktion des öffentlichen Gesundheitswesens ein derartiges Szenario unwahrscheinlich erscheinen lässt, zeigt es doch den möglichen Schaden und die Beeinträchtigung durch einen Pockenausbruch.

#### Kompetenz - und Behandlungszentren

-  Kompetenzzentrum
-  Behandlungszentrum mit Sonderisolierstation
-  Hochsicherheitslabor L4



R. Fock  
2004

Abbildung 261e-4 Einrichtungen für die Behandlung und das seuchenhygienische Management besonders gefährlicher, hochkontagiöser Infektionskrankheiten wie Lungenpest, virale hämorrhagische Fieber und Pocken sowie L4-Hochsicherheitslaboratorien in Deutschland.

Gleichzeitig mit der Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO), ab 1980 alle Impfprogramme einzustellen, erging die Aufforderung, verbliebene Virusbestände zu vernichten und Proben lediglich zwei Institutionen zu überantworten: den CDC in Atlanta, USA und dem Institut für Viruspräparate in der Sowjetunion in Moskau bzw. seit 1994 dem staatlichen Forschungszentrum für Virologie und Biotechnologie VECTOR in Koltsovo in der Russischen Föderation. Alle andernorts vorgehaltenen Pockenstämme wurden vernichtet. Einige Jahre später wurde empfohlen, auch diese beiden autorisierten Bestände zu vernichten. Angesichts der wachsenden Besorgnis über eine Verwendung des Variolavirus als biologischem Kampfstoff wurden diese späteren Empfehlungen jedoch in ihr Gegenteil gekehrt und entsprechend wurde auch die Notwendigkeit, defensive Forschungsprogramme aktiv weiter zu betreiben, anders bewertet. Viele dieser Befürchtungen fußen auf Aussagen eines Verantwortlichen aus dem ehemaligen sowjetischen B-Programm, demzufolge in seinem Land ausgedehnte Programme zur Herstellung und Munitionierung großer Mengen an Pockenviren in Auftrag gegeben worden waren. Der Abbruch dieser Programme mit dem Zerfall der Sowjetunion und damit einhergehende Beeinträchtigungen der bis dato geltenden Sicherheitsmaßnahmen gaben Anlass zur Sorge, dass Bestände von Variola major den Weg in andere Staaten oder zu terroristischen Organisationen gefunden haben könnten. Zusätzlich zeigten Berichte über Bestrebungen, rekombinante Stämme von Variola-major-Virus herzustellen, die virulenter (infektiöser) als der Wildtyp sind, die zunehmende Notwendigkeit einer besonderen Wachsamkeit gegenüber dieser oftmals tödlichen Infektionskrankheit.

### Mikrobiologie und klinisches Bild

Pocken werden von zwei eng miteinander verwandten Viren verursacht, dem Variola-major-Virus und dem Variola-minor(Alastrim)-Virus. Bei beiden handelt es sich um doppelsträngige DNS-Viren; sie gehören zum Genus der Orthopoxviren innerhalb der Pockenvirusfamilie (Poxviridae). Infektionen mit Variola minor verlaufen im Allgemeinen weniger schwer, wirken sich in geringerem Maß auf die körperliche Verfassung aus und haben eine deutlich niedrigere Letalität. Von den beiden genannten Viren kann daher nur Variola major als geeignet für die Entwicklung eines biologischen Kampfstoffes angesehen werden. Die Infektion mit V. major erfolgt typischerweise aerogen nach Kontakt mit einer infizierten Person in der Zeit vom Erscheinen eines makulopapulösen Exanthems (Rash) bis zur Verschörfung der pustulösen Läsionen. Man geht davon aus, dass die Infektion vor allem durch die Inhalation virushaltiger Speicheltröpfchen aus dem Bereich des oropharyngealen Exanthems erfolgt. Auch durch kontaminierte Kleidung oder Bettwäsche kann die Infektion verbreitet werden. Einige Tage post expositionem führt eine primäre Virämie zu einer Dissemination des Virus in die lymphatischen Gewebe. Die Inkubationszeit beträgt 7–19 Tage. Danach tritt eine sekundäre Virämie auf, die zu einer Generalisation und 2–4 Tage später zu Infektionszeichen an der Haut führt. Durchschnittlich 10–14 Tage post expositionem entwickelt der Patient hohes Fieber, ausgeprägtes Krankheitsempfinden, Erbrechen, Kopf- und Rückenschmerzen sowie ein im Gesicht und an den Extremitäten beginnendes und sich zentripetal zum Rumpf hin ausbreitendes Erythem. Die anfangs makulopapulösen Exantheme gehen in ein vesikuläres Stadium über (Eruptionstadium), aus dem sich Pusteln (Suppurationsstadium) und schließlich Schorfe entwickeln. Auch an der Mundschleimhaut entsteht zunächst ein hämorrhagisches, zum Teil papulöses Exanthem, später dann vesikuloaphthöse und ulzerierende Läsionen. Die Läsionen bilden sich innerhalb von 1–2 Tagen und entwickeln sich gleichförmig. Die höchste Kontagiosität besteht während des Auftretens des oropharyngealen Exanthems durch Tröpfcheninfektion. Aber auch in Pockenkrusten kann das Virus noch gefunden werden. Daher wird eine Isolierung der Pockenpatienten bis zum vollständigen Abfall aller Krusten empfohlen. Pocken haben eine Letalität von 10–30 %. Die Patienten versterben gewöhnlich in der zweiten Krankheitswoche an ihrer schweren systemischen Infektion. Von den in der Vergangenheit natürlicherweise auftretenden Pocken verliefen bis zu 5 % atypisch und hochakut als hämorrhagische bzw. maligne Pocken. Aufgrund ihres atypischen Aussehens sind diese klinisch schwer zu diagnostizieren. Die primär hämorrhagische Form (Purpura variolosa) ist nahezu immer tödlich und beginnt verhältnismäßig abrupt mit einer massiv beeinträchtigenden Krankheit mit hohem Fieber sowie schweren Kopf-, Rücken- und Bauchschmerzen. Diese Form der Erkrankung stellt ein

schweres systemisches inflammatorisches Syndrom dar, bei dem die Patienten mit hoher Virämie versterben, meist ohne zuvor die typischen Zeichen des makulopapulösen Exanthems zu entwickeln. Die Erytheme werden von Petechien, Ekchymosen und massiven Hämorrhagien in Haut und Schleimhäuten begleitet. Klassische Pockeneffloreszenzen finden sich nicht. Dies läuft gewöhnlich in 5–6 Tagen ab. Die maligne (sekundäre hämorrhagische) Form ist häufig letal und beginnt ähnlich wie die hämorrhagische Form, aber mit sich langsamer aus den klassischen Effloreszenzen entwickelnden konfluierenden Hautläsionen, die niemals in das pustulöse Stadium übergehen.

### BEHANDLUNG: POCKEN

Angesichts der hohen Kontagiosität der Pocken und der extremen Verletzlichkeit unserer gegenwärtigen Gesellschaft müssen Krankheitsverdächtige unter strikter Isolierung behandelt werden, möglichst in einem der in Deutschland dafür eingerichteten Behandlungszentren mit Sonderisolierstation (Abb. 261e-4). Labordiagnostische Bestätigung von Ansteckungsverdächtigen durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und elektronenmikroskopische Untersuchung sind unverzichtbar. Die Anzucht des Erregers dient eher dem Beweis der Lebensfähigkeit bei Umweltproben bzw. der Asservierung klinischer Proben. Genauso wichtig sind angemessene Schutzvorkehrungen bei der Probenahme. Das in Klinik und Labor tätige Personal sollte nach Möglichkeit aktuell gegen Pocken geimpft sein, was in den USA Grundvoraussetzung ist für Arbeiten mit dem hochpathogenen Virus. Alle Proben dürfen nur in besonderen, doppelt verschlossenen Behältern transportiert werden, welche vor Verlassen des Unterdrucklabors mittels Tauchbad-Desinfektionen gesäubert werden müssen. Patienten sollten in Räumen mit Unterdruckbelüftung unter strikten Isolierungsbedingungen behandelt werden. Wo dies nicht möglich ist, muss, wie auch bei Lungenpest, eine vorhandene raumlufttechnische Anlage ausgeschaltet werden.

Gegen Pocken gibt es keine zugelassene spezifische Therapie. Die Behandlung beschränkt sich allein auf supportive Maßnahmen. Verschiedene antivirale Chemotherapeutika, die für andere Erkrankungen zugelassen wurden, insbesondere Cidofovir, zeigen in vitro und im Primatentiermodell Aktivität gegen Pocken, sind aber noch nie im Rahmen einer klinischen Behandlung pocken-erkrankter Menschen angewendet worden. Daher ist es schwer vorherzusagen, ob diese Medikamente bei Pockenerkrankungen klinischen Erfolg zeigen und ob sie gegebenenfalls auch bei Patienten mit fortgeschrittener Krankheit vorteilhaft einzusetzen wären oder nicht. Gegenwärtig werden neue antivirale Substanzen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gegen Pocken wissenschaftlich untersucht, darunter ein Hemmstoff der Virusausschleusung (Tecovirimat, ST-246 oder Arestvyr) und eine lipidkonjugierte Form von Cidofovir (Brincidofovir, CMX001).

### Impfung und Prophylaxe

1796 bewies Edward Jenner, dass eine vorsätzlich herbeigeführte Infektion mit Kuhpocken vor einer nachfolgenden Infektion mit Pocken schützt. Heute sind Pocken durch eine Immunisierung mit dem Vaccinia-Virus weitgehend vermeidbar. Nur etwa 3 % der Geimpften erkranken. Das gegenwärtige Dilemma einer Risiko-Nutzen-Abwägung der Pockenschutzimpfung unter den gegebenen gesellschaftlichen Bedingungen besteht darin, dass das Risiko einer absichtlichen und erfolgreichen Freisetzung von Pocken innerhalb unseres Gemeinwesens nicht abschätzbar ist. Aufgrund der gut bekannten Risiken der Impfung spricht die Nutzen-Risiko-Abschätzung gegen eine Impfung der Allgemeinbevölkerung. Als erster Schritt der Vorbereitung auf Anschläge mit Pocken wurden praktisch alle Angehörigen der US-amerikanischen Streitkräfte erstmals vor 1990 und 2002 mit Vaccinia gegen Pocken geimpft oder geboostert. Zusätzlich wurden zivile Mitarbeiter im Gesundheitswesen geimpft, die sich auf kommunaler oder einzelstaatlicher Ebene als Kräfte von Pockenbekämpfungsteams verpflichtet hatten.

Anfängliche Befürchtungen bezüglich der Immunisierung eines Teils der amerikanischen Bevölkerung mit Vaccinia-Virus in einer Zeit, in der mehr Menschen eine immunsuppressive Medikation erhalten und es mehr immunkompromittierte Patienten gibt als jemals zuvor, sind weitgehend zerstreut worden, seit die Daten von den gegenwärtigen militärischen und zivilen Impfkampagnen ausgewertet



werden. Die Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei den ersten 450.000 Impfungen lag in einer vergleichbaren Höhe, hinsichtlich bestimmter Aspekte war sie sogar niedriger als die historischen Daten zeigen (Tab. 261e-4). Hinzu kommt, dass – versehentlich – elf Personen in einem frühen Stadium einer HIV-Infektion geimpft wurden, ohne dass sich hieraus gravierende Probleme ergaben. Bemerkenswert und zugleich besorgniserregend ist jedoch die Beschreibung von Myoperikarditis-Fällen während der kürzlich durchgeführten Impfkampagne, die in früheren Impfkampagnen mit Vaccinia-Virus nicht bemerkt worden war. Kritiker zweifeln die Vergleichbarkeit dieses Impfkollektivs, das lediglich voruntersuchte, gesunde Soldaten und Ersthelfer umfasst, mit den historischen Impfkollektiven wie auch die offensiven Impfprogramme der USA an. Etwa 35 % der Militärangehörigen wurden aufgrund von Kontraindikationen nicht geimpft. In Deutschland stehen für den Fall einer gezielten Freisetzung von Pockenviren oder der Einschleppung von Pocken staatliche Vorräte der früher genutzten Dermovakzine (Berna-Lancy-Stamm) und neuerdings auch Zellkulturimpfstoffe auf der Basis des Lister-Elstree-Vaccinia-Virus-Impfstammes zur Verfügung. Das deutsche Pockenrahmenkonzept sieht die Impfung des medizinischen Personals sowie die Impfung von ausgewählten Berufsgruppen, die zur Sicherstellung des öffentlichen Lebens von hoher Wichtigkeit sind, erst dann vor, wenn weltweit wieder ein erster Pockenfall aufgetreten ist (so genannte Phase 2). Zudem werden derzeit Forschungen vorangetrieben, aus attenuierten Vaccinia-Erregern (z. B. MVA) eine neue Impfstoff-Generation zu entwickeln. Darüber hinaus kann im Falle schwerer Immunreaktion auf eine Impfung Vaccinia-Immunglobulin (VIG) zur Behandlung angewendet werden.

## ■ TULARÄMIE

Siehe auch Kap. 195.

### Francisella tularensis als biologischer Kampfstoff

Untersuchungen über Tularämie als bioterroristischen Kampfstoff gibt es seit Mitte des 20. Jahrhunderts. Nach Angaben eines Verantwortlichen aus dem ehemaligen sowjetischen B-Programm gibt es Hinweise darauf, dass der Tularämie-Ausbruch bei deutschen und sowjetischen Soldaten im Zweiten Weltkrieg während der Kämpfe an der Ostfront Folge einer beabsichtigten Freisetzung gewesen sein könnte, deutsche Quellen hierzu finden sich nicht. Auch die Einheit 731 der japanischen Armee untersuchte die Verwendung der Tularämie als biologischen Kampfstoff während des Zweiten Weltkrieges. Mitte der 1950er-Jahre wurden große Mengen von Francisella tularensis von den USA und, Berichten zufolge, auch von der Sowjetunion produziert. Daneben gibt es Hinweise darauf, dass sich das sowjetische Programm bis in die molekularbiologische Ära erstreckte und dass einige Stämme gegen die gebräuchlichen Antibiotika resistent gemacht wurden. Francisella tularensis ist ein hochinfektiöser Erreger. Menschliche Infektionen ereigneten sich bereits durch bloßes Untersuchen einer mit Kolonien bestrichenen, unbedeckten Petrischale. Infolge dieser Tatsachen ist es naheliegend, davon auszugehen, dass dieser Erreger entweder in Form eines Aerosols oder durch Kontamination von Nahrungsmitteln oder Trinkwasser als biologischer Kampfstoff verwendet werden könnte.

### Mikrobiologie und klinisches Bild

Während die auch als Hasenpest bekannte Tularämie in vielerlei Hinsicht mit Milzbrand und Pest vergleichbar ist, verläuft sie doch weder so tödlich noch so fulminant wie die beiden anderen zur Kategorie A zählenden bakteriellen Infektionskrankheiten. Sie ist jedoch außergewöhnlich infektiös, indem bereits die erstaunlich kleine Menge von zehn Keimen zur Manifestation einer Infektion führen kann. Dessen ungeachtet wird Tularämie nicht von Mensch zu Mensch weitergegeben. Die Tularämie wird von Francisella tularensis verursacht, einem kleinen, unbeweglichen, gramnegativen kokkoiden Stäbchenbakterium. Obgleich es nicht zu den Sporenbildnern gehört, ist es robust und kann wochenlang in der Umwelt überleben. Die Infektion erfolgt typischerweise durch Insektenstiche oder durch Kontakt mit Lebewesen in der Umgebung. Größere Krankheitsausbrüche durch kontaminiertes Wasser wurden ebenso beschrieben wie Infektionen von Laborkräften, welche die Keime untersuchten. Auch die bereits erwähnten Infektionen deutscher und russischer Soldaten im Zweiten Weltkrieg stehen im Verdacht, durch kontaminiertes Wasser ausgelöst worden zu sein.

Menschen können durch eine Vielzahl von Infektionsquellen in ihrer Umwelt infiziert werden. Die Infektion erfolgt meist in ländlichen Gegenden, in denen eine Schar kleiner Säugetiere als Reservoir dienen kann. Im Sommer sind menschliche Infektionen oft Folge eines Insektenstiches durch Zecken, Bremsen oder Mücken, die zuvor infizierte Tiere befallen hatten. In kälteren Monaten sind Infektionen am wahrscheinlichsten Folge direkter Kontakte mit infizierten Säugetieren und eher bei Jägern zu finden. Unter diesen Bedingungen zeigt sich die Infektion als systemische Krankheit mit einem entzündeten und nekrotischen Gewebeareal an der Eintrittspforte. Der Genuss von kontaminiertem Wasser kann zur oropharyngealen Form von Tularämie führen, charakterisiert durch eine Pharyngitis mit einer zervikalen und/oder retropharyngealen Lymphadenopathie (Kap. 195). Als biologischer Kampfstoff dürfte die Tularämie am wahrscheinlichsten als Aerosol verbreitet werden. Etwa 1–14 Tage nach einer auf diese Weise erfolgten Exposition würde man eine Atemwegsentszündung erwarten mit Pharyngitis, Pleuritis und Bronchopneumonie. Zu den typischen Symptomen würden abruptes Einsetzen von Fieber, Erschöpfung, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl gehören (Tab. 261e-3). Einige Betroffene könnten eine ulzerierende Konjunktivitis, Pharyngitis und/oder Hautexantheme erleiden. Auch eine relative Bradykardie könnte auftreten. Etwa bei der Hälfte aller Patienten wären im Thorax-Röntgenbild Lungeninfiltrate zu sehen. Dabei könnte sich auch eine hiläre Lymphadenopathie zeigen. Ein kleiner Prozentsatz der Patienten könnte eine hiläre Lymphknotenvergrößerung auch ohne Infiltrate aufweisen. Die Diagnose wird serologisch und durch immunhistologische oder kulturelle Untersuchungen von Blut oder infiziertem Gewebe bestätigt. Unbehandelt liegt die Letalität zwischen 5 und 15 % der perkutan und zwischen 30 und 60 % der inhalativ erfolgten Infektionen. Durch die antimikrobielle Therapie sind diese Raten unter 2 % gefallen.

### BEHANDLUNG: TULARÄMIE

Sowohl Streptomycin als auch Doxycyclin sind in den USA für die Therapie der Tularämie zugelassen. Zu den anderen wahrscheinlich klinisch wirksamen Medikamenten gehören Gentamicin, Chloramphenicol und Fluorochinolone, wie Ciprofloxacin (Tab. 261e-4). Angesichts der Möglichkeit, durch genetische Modifikationen antibiotikaresistente Stämme dieses Erregers zu erhalten, sollte die kombinierte antimikrobielle Therapie bis zum Vorliegen einer Empfindlichkeitstestung die Regel sein. Wie bereits oben erwähnt, sind besondere Isolierungsmaßnahmen nicht erforderlich.

### Impfung und Prophylaxe

Gegenwärtig sind keine Impfstoffe zur Prävention von Infektionen mit F. tularensis zugelassen. Zwar wurde in der Vergangenheit ein attenuierter Lebendimpfstoff mit einigem Erfolg angewandt, doch fehlen derzeit ausreichende Daten, um eine breitere Anwendung befürworten zu können. Die Entwicklung eines Tularämie-Impfstoffes ist ein wichtiger Bestandteil des gegenwärtigen Forschungsbedarfs gegen Bioterrorismus. In Ermangelung eines wirksamen Impfstoffes ist eine Postexpositionsprophylaxe mit Doxycyclin und Ciprofloxacin ein vernünftiger Ansatz (Tab. 261e-3).

## ■ ERREGER VIRALER HÄMORRHAGISCHER FIEBER (VHF)

Siehe auch Kap. 233 und 234.

### VHF-Erreger als biologische Kampfstoffe

Über eine Waffenentwicklung verschiedener hämorrhagischer Fiebertypen durch die Sowjetunion und die USA wurde berichtet. Tierversuche an Primaten zeigen, dass eine Infektion bereits durch wenige Viren gesetzt werden kann und dass sich infektiöse Aerosole herstellen lassen. Berichten zufolge sollen Mitglieder der japanischen Aum-Shinrikyo-Sekte 1992 unter dem Deckmantel humanitärer Hilfeleistung an Betroffenen eines Ebolaausbruchs in das damalige Zaïre (DR Kongo) gereist sein, um sich Ebolaviren zur Verübung terroristischer Anschläge zu verschaffen. Auch wenn bisher keine Erkenntnisse darüber vorlagen, dass diese Agenzien jemals für einen biologischen Anschlag benutzt worden waren, ist mit diesem Vorfall 1992 ein eindeutiges Interesse an ihrem diesbezüglichen Potenzial nachgewiesen.

**TABELLE 261e-4** Komplikationen nach 438.134 Impfungen mit Vaccinia im Rahmen des seit Dezember 2002 vom US-Verteidigungsministerium durchgeführten Pocken-Impfprogramms

Unerwünschte Arzneimittelwirkung/Komplikation	Zahl der Fälle*	Komplikationsrate pro 1 Mio. Impf-linge (95%-Konfidenzintervall)	Komplikationsrate pro 1 Mio. Impf-linge, historische Impfprogramme
Leicht verlaufend oder passager:			
Vaccinia generalisata, leicht verlaufend	35 (40)	67 (52, 85)	45–212 <sup>a</sup>
Eigenübertragung an andere Körperstelle	62	119 (98, 142)	606 <sup>a</sup>
Übertragung des Impfvirus auf Kontaktpersonen (Kontakt-Vaccinia)	28 (53)	53 (40, 69)	8–27 <sup>a</sup>
Mittelschwer bis schwer:			
Enzephalitis	1	2,2 (0,6, 7,2)	2,6–8,7 <sup>a</sup>
Akute Myoperikarditis	69 (78)	131 (110, 155)	100 <sup>b</sup>
Ekzema vaccinatorum	0	0 (0, 3,7)	2–35 <sup>a</sup>
Progressive Vaccinia	0	0 (0, 3,7)	1–7 <sup>a</sup>
Tod <sup>c</sup>	1 <sup>c</sup>	1,9 (0,2, 5,6)	1–2 <sup>a</sup>

\* In Klammern: Zahl der Fälle nach insgesamt > 631.000 Impfungen (Stand: 25.08.2004).

<sup>a</sup> Basierend auf Impfstudien an Jugendlichen und Erwachsenen 1968, sowohl Erstimpfungen als auch Boosterungen.

<sup>b</sup> Basierend auf Fallstudien an Rekruten des finnischen Militärs, denen der finnische Impfstamm verabreicht wurde.

<sup>c</sup> Potenziell der Impfung zurechenbar; nach einer Lupus-erythematodes-ähnlichen Erkrankung (sechs weitere untersuchte Todesfälle nach Impfung stehen mit dieser offensichtlich nicht in ursächlichem Zusammenhang).

Quelle: Grabenstein und Winkenwerder, <http://www.smallpox.mil/event/SPSafetySum.asp>.

**Mikrobiologie und klinisches Bild**

Die viralen hämorrhagischen Fieber bilden eine Gruppe von Krankheiten, die durch Vertreter verschiedener Virusfamilien hervorgerufen werden (Tab. 261e-2). Allen gemeinsam ist, dass es sich um umhüllte Einzelstrang-RNS-Viren handelt, von denen man annimmt, dass sie als Wirtsreservoir Nagetiere oder Insekten als Vektoren benötigen, um längere Zeit überleben und effizient übertragen werden zu können. Für Ebola- und Marburgviren ist dies jedoch noch nicht bewiesen, hier stehen Flughunde im Verdacht, als Reservoir zu dienen. Bezüglich ihrer geographischen Ausbreitung sind VHF-Erreger im Wesentlichen auf die Wanderungsgebiete ihrer Wirte beschränkt. In der südlich der Sahara gelegenen Hälfte Afrikas sind Ebolaviren für den Tod einer nennenswerten Zahl von Affen verantwortlich. Obgleich Menschen kein Reservoir für diese Viren darstellen, können sie sich infizieren, wenn sie mit einem infizierten Wirt oder anderen infizierten Tieren in Kontakt kommen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch (zumeist nosokomial) ist für Ebola-, Marburg-, Lassa- und südamerikanische Arenaviren nachgewiesen. Während der Infektionsweg natürlich auftretender Infektionen größtenteils unbekannt ist, haben sich diese Viren im Tiermodell mittels Tröpfcheninfektion als hochinfektiös erwiesen. In Zusammenhang mit einer Letalität von bis zu 90 % macht sie diese Eigenschaft zu einem herausragenden bioterroristischen Agens.

Das klinische Bild der viralen hämorrhagischen Fieber kann abhängig vom jeweiligen Erreger variieren (Tab. 261e-3). Zu den anfänglichen Symptomen gehören typischerweise Fieber, Myalgien, Entkräftung und eine diffuse intravasale Gerinnung mit Thrombozytopenie und Kapillarblutungen. Diese Symptome gehen einher mit einer ausgeprägten systemischen Entzündungsreaktion, welche durch einen regelrechten Zytokinsturm vermittelt wird. Ein breites Bild unterschiedlicher Formen makulopapulöser oder erythematöser Hautausschläge kann beobachtet werden. Leukopenie, relative Bradykardie (Faget-Zeichen), Nierenversagen und plötzliche Krampfanfälle können ebenfalls Teil des Krankheitsbildes sein. Ausbrüche der meisten dieser Krankheiten finden sporadisch statt und sind nicht vorherzusehen. Infolgedessen ist es sehr schwierig, die Pathogenese und Epidemiologie detailliert zu erforschen. Die Verdachtsdiagnose sollte bei jedem Patienten mit Fieber über 38,5 °C über einen Zeitraum von weniger als 3 Wochen in Betracht gezogen werden, der zugleich mindestens zwei der folgenden Symptome aufweist: hämorrhagischer oder purpuraartiger Ausschlag, Epistaxis, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie oder Hämatochezie, wenn keine anderen Ursachen hierfür zu finden sind. Bei dieser Konstellation sollten Blutproben in einem dafür zugelassenen Hochsicherheitslabor der Stufe L4 auf VHF-Antigene und gegebenenfalls VHF-Antikörper untersucht werden. In Deutschland stehen hierfür das Bernhard-Nocht-Institut für Tropen-

krankheiten in Hamburg und das Institut für Virologie an der Universität Marburg zur Verfügung. Patienten mit VHF können aber, wie der im Jahr 2000 in Würzburg bei einer deutschen, von einem Forschungsaufenthalt in Westafrika zurückgekehrten Studentin aufgetretene Fall einer Infektion mit Lassa-Fieber zeigt, bereits vor den genannten hämorrhagischen Zeichen, bei Auftreten von Fieber und z. B. Husten, hochkontagiös sein und ihre Infektion an Kontaktpersonen weitergeben. Die Prognose ist unter Berücksichtigung der diesbezüglich gänzlich fehlenden Immunität bei Mitteleuropäern erfahrungsgemäß zu diesem Zeitpunkt zudem sehr schlecht. So ließ sich 2009 eine deutsche Forscherin, welche sich akzidentell mit einer potenziell Ebola-kontaminierten Nadel durch den Schutzhandschuh in den Finger stach, nach Absprache mit internationalen Expertenteams binnen 48 h mit einem bisher nur an Primaten erprobten Impfstoff behandeln. Man muss versuchen, solche Verdachtsfälle bereits zu einem früheren Zeitpunkt zu identifizieren. Aus der Sicht eines vorbeugenden Seuchenschutzes in Mitteleuropa wurde für natürliche Infektionen, die in Mitteleuropa immer „importiert“ sind, deshalb folgende Falldefinition vorgeschlagen: Febriler (> 38,5 °C) Patient, der sich bis zu 3 Wochen vor Erkrankungsbeginn in einem Endemiegebiet oder in einem Gebiet aufgehalten hat, in dem in den vergangenen 2 Monaten Fälle von viralem hämorrhagischem Fieber (VHF) aufgetreten sind, und sich Anhaltspunkte dafür ergeben, dass er dort in Kontakt mit Körperflüssigkeiten an VHF erkrankter lebender oder verstorbener Personen oder VHF-infizierter Tiere gekommen sein könnte. Ohne entsprechende Reiseanamnese sollte ein epidemiologischer Zusammenhang mit Arbeiten in einem Labor oder mit eingeführten Tieren aus diesen Regionen bzw. mit einem nachgewiesenen oder vermuteten bioterroristischen Anschlag gegeben sein. Krankheitsverdächtige und Kranke müssen unter strikten Isolierungsbedingungen behandelt werden, möglichst in einem der in Deutschland dafür eingerichteten Behandlungszentren mit Sonderisolierstation (Abb. 261e-4). Alle Proben sollten nur in Spezialbehältern doppelt verpackt und nach Tauchbad-Desinfektion gehandhabt werden. Da nur wenig über die Übertragungsbedingungen dieser Viren von Mensch zu Mensch bekannt ist, gehören zu den notwendigen Isolierungsmaßnahmen eine strikte Barrierebehandlung in Räumen mit negativen Druckverhältnissen und der Gebrauch von FFP3-Atemmasken oder gebläsebetriebenen Respiratoren. Da bestimmte virale hämorrhagische Fieber wie das Ebolafieber durch ungeschützte Hautkontakte mit Leichnamen übertragen werden, dürfen Autopsien nur unter Anwendung striktester Schutzmaßnahmen vorgenommen werden. Beisetzungen oder – besser – Kremationen sollen unverzüglich erfolgen. Einbalsamierungen haben zu unterbleiben.

**BEHANDLUNG: VIRALE HÄMORRHAGISCHE FIEBER**

Es gibt keine klinisch bewährten Präparate bei viralem hämorrhagischem Fieber (Tab. 261e-3). Berichte über eine Wirksamkeit von Ribavirin, Interferon- und Hyperimmunglobulinen sind eher anekdotischer Natur, es mangelt an belastbaren Studienergebnissen. Die besten Daten beziehen sich auf den Einsatz von Ribavirin bei Arenavirus-Infektionen (Lassa-Fieber und südamerikanische virale hämorrhagische Fieber). In einigen Tiermodellen zeigte sich den Berichten zufolge, dass spezifische Immunglobuline den Krankheitsverlauf verschlechterten und dieser potenzielle Therapieansatz somit nur mit Vorsicht verfolgt werden kann.

**Impfung und Prophylaxe**

Zur Gelbfieberprophylaxe ist ein attenuierter Lebendimpfstoff in begrenzten Mengen verfügbar. Andere zugelassene und wirksame Impfstoffe gegen diese Art von Erregern gibt es nicht. Die Rolle sowohl reiner DNS als auch rekombinanter und attenuierter Viren als Basis potenzieller Impfstoffe gegen verschiedene dieser Infektionen wird in gegenwärtig laufenden Studien untersucht. Zu den vielversprechendsten gehören derzeit Impfstoffe gegen Argentinisches VHF (zugelassen in Südamerika), Ebola-, Rift-Tal- und Kyasanur-Forest-Fieber. 2010 konnten US-Forscher unter Einsatz von siRNA den Ausbruch von hämorrhagischem Fieber bei infizierten Primaten verhindern, die Verwendung dieser siRNA in Lipid-Nanopartikeln ist derzeit Gegenstand weiterer Studien. Zahlreiche monoklonale Antikörper gegen die Hüllglykoproteine des Ebola-Virus schützen nicht humane Primaten bei postexpositioneller Gabe vor der Infektion und werden derzeit für den Gebrauch beim Menschen weiterentwickelt.

**■ BOTULINUMTOXIN (CLOSTRIDIUM BOTULINUM)**

Siehe auch Kap. 178.

**Botulinumtoxin als biologischer Kampfstoff**

Im Falle eines bioterroristischen Anschlages würde Botulinumtoxin wahrscheinlich als Aerosol oder in Form einer Nahrungsmittelkontamination verbreitet werden. Auch eine Kontamination der Trinkwasserversorgung ist möglich. Durch den Verdünnungseffekt in großen Trinkwasserreservoirs und durch die zur Trinkwasseraufbereitung durchgeführte Chlorierung würde aber wahrscheinlich jegliches ausgebrachte Toxin inaktiviert. Vergleichsweise einfach wird das Toxin auch inaktiviert, indem Nahrungsmittel über einen Zeitraum von mehr als 5 Minuten auf über 85 °C erhitzt werden. Ohne anderweitige Einflussnahme beträgt allein die natürliche Zersetzung unter Umwelteinflüssen 1 % pro Minute, sodass die Zeit zwischen Ausbringung des Agens und seiner (ingestiven oder inhalativen) Inkorporation äußerst kurz sein muss. Die japanische Einsatztruppe für biologische Kriegsführung, bekannt als Einheit 731, soll in den 1930er-Jahren Versuche zur Vergiftung mit Botulismus an Gefangenen unternommen haben. Sowohl die Sowjetunion als auch die USA haben die Produktion von Botulinumtoxin zugegeben. Daneben gibt es Hinweise darauf, dass die Sowjetunion versucht hat, rekombinante Bakterien zu entwickeln, die das für Botulinumtoxin verantwortliche Gen enthielten. Den Vereinten Nationen übermittelten Berichten zufolge hat der Irak eingestanden, mehr als 19.000 Liter konzentriertes Toxin hergestellt zu haben – genug, um die gesamte Weltbevölkerung mehr als dreimal zu vernichten. Vielen Einschätzungen zufolge lag in der Zeit vor 1991 der Schwerpunkt des irakischen Biowaffenprogramms auf der Produktion von Botulinumtoxin. Zu diesen Beispielen staatlich unterstützter Forschung über Botulinumtoxin als biologischem Kampfstoff sind drei erfolglose Versuche der Aum-Shinrikyo-Sekte hinzuzufügen, bei denen Botulinumtoxin unter der Zivilbevölkerung Tokios ausgebracht werden sollte.

**Mikrobiologie und klinisches Bild**

Als nicht lebender Mikroorganismus einzigartig unter den zur Kategorie A zählenden Agensen ist Botulinumtoxin eines der potentesten Toxine, die jemals beschrieben worden sind. Von einigen wird es sogar als das potenteste existierende Gift angesehen. Es wird angenommen, dass 1 g Botulinumtoxin ausreicht, um eine Million Menschen zu töten, wenn es in geeigneter Weise ausgebracht werden würde. Botulinumtoxin wird von dem anaeroben, grampositiven, Sporenbildenden *Clostridium botulinum* gebildet (Kap. 141). Natürlicherwei-

se kommt es im Boden vor. Durch die antigene Struktur lassen sich sieben Typen von Botulinumtoxin unterscheiden, die mit den Buchstaben A bis G bezeichnet werden. Den Hauptanteil an den natürlich auftretenden menschlichen Vergiftungen nehmen die Typen A, B und E ein. Ein gegen ein einzelnes dieser Typen gerichtetes Antitoxin würde keine oder allenfalls nur eine geringe Aktivität gegen die anderen zeigen. Bei dem Toxin handelt es sich um eine zinkhaltige Protease mit einem Molekulargewicht von 150.000 Dalton, welche die intrazelluläre Fusion von Acetylcholinvesikeln verhindert und so die Freisetzung von Acetylcholin an der neuronalen Endplatte motorischer Nerven verhindert. Durch das Ausbleiben der acetylcholinabhängigen Triggerung der Muskelfasern entwickelt sich eine schlaffe Lähmung. Obgleich keine Gefahr einer Übertragung von Mensch zu Mensch besteht, machen die einfachen Herstellungsmöglichkeiten, die hohe Erkrankungsrate und die Letalität von 60–100 % Botulinumtoxin zu einem idealen biologischen Kampfstoff.

Botulismus kann sich im Rahmen einer Wund- oder Darminfektion mit *Clostridium botulinum*, durch die Aufnahme toxischer kontaminierter Nahrung oder durch das Einatmen toxischer Aerosole entwickeln. Bei einem bioterroristischen Szenario sind die beiden letztgenannten die wahrscheinlichsten Übertragungsarten. Sobald das Toxin in den Blutkreislauf gelangt ist, bindet es an neuronale Zellmembranen, gelangt in die Zelle und spaltet eines der Proteine, die für die intrazelluläre Bindung der synaptischen Vesikel an die Zellmembran benötigt werden, und verhindert auf diese Weise die Freisetzung des Neurotransmitters an die Membran der angrenzenden Muskelzelle. Betroffene entwickeln anfangs multiple Lähmungen der Hirnnerven, denen eine schlaffe Lähmung folgt. Das Ausmaß neuromuskulärer Schädigungen hängt von dem Grad der Toxämie ab. Die Mehrzahl der Betroffenen entwickelt Diplopie, Dysphagie, Dysarthrie, Mundtrockenheit, Ptosis, Pupillenerweiterung, Erschöpfung und ausgeprägte Mattigkeit. Die zentralnervösen Auswirkungen sind minimal, selten zeigen die Patienten ausgeprägtere Beeinträchtigungen ihrer geistigen Verfassung. Schwere Fälle können eine vollständige schlaffe Lähmung mit Verlust des Würgereflexes und einer konsekutiven Ateminsuffizienz entwickeln. Die Genesung setzt die Bildung neuer Synapsen zwischen den motorischen Nervenzellen und den Muskelzellen voraus, ein Prozess, der Wochen bis Monate dauern kann. Bei Ausbleiben sekundärer Infektionen, die gewöhnlich während der protrahierten Genesungsphase dieser Krankheit auftreten können, bleiben die Patienten afebril. Die Verdachtsdiagnose wird klinisch gestellt und durch den Tierversuch an der Maus oder durch einen immunologischen Toxintest bestätigt.

**BEHANDLUNG: BOTULISMUS**

Die Behandlung des Botulismus erfolgt hauptsächlich supportiv und kann Intubation, maschinelle Beatmung und parenterale Ernährung erfordern (Tab. 261e-3). Bei rechtzeitig gestellter Diagnose kann die Gabe eines aus dem Pferd gewonnenen Antitoxins das Ausmaß der Nervenschädigungen und die Schwere des Krankheitsverlaufs mildern. Seit März 2010 ist über die CDC ein in der Erprobung befindliches heptavalentes Botulinum-Antitoxin (HBAT) zur Behandlung von natürlich auftretendem nicht infantilem Botulismus verfügbar. Das aus Pferdeserum gewonnene HBAT enthält Antikörperfragmente, die gegen alle sieben bekannten Toxintypen A–G gerichtet sind. Es besteht zu < 2 % aus intaktem Immunglobulin und > 90 % Fab- und F(ab')<sub>2</sub>-Fragmenten des Immunglobulins. In Deutschland ist ein trivalentes Immuserum vom Pferd mit Antitoxinen gegen Typ A, Typ B und Typ E zugelassen. Eine einzige Antitoxingabe reicht in der Regel aus, um das gesamte zirkulierende Toxin zu neutralisieren. Angesichts der Tatsache, dass alle Präparate aus Pferdeserum gewonnen werden, muss man nach der Applikation sehr sorgfältig auf hypererge Reaktionen, einschließlich Serumkrankheit und Anaphylaxie, achten. Wenn das Axon jedoch erst einmal geschädigt ist, gibt es im Sinne einer spezifischen Therapie wenig zu tun und die Wachsamkeit gegenüber sekundären Komplikationen während der Genesungsphase erlangt allergrößte Bedeutung. Während der protrahierten Erholungsphase bei Botulismus können die Patienten Begleitinfektionen entwickeln. Aufgrund ihrer Eigenschaft, neuromuskuläre Blockaden verschlimmern zu können, sollten bei der Therapie dieser Infektionen Aminoglykoside und Clindamycin vermieden werden.



### Impfung und Prophylaxe

Ein Botulinum-Toxoid-Präparat ist als Impfstoff für Beschäftigte in Laboratorien mit hohem Expositionsrisiko und in besonderen militärischen Lagen eingesetzt worden. Für eine Anwendung in der Allgemeinbevölkerung steht es jedoch gegenwärtig nicht in ausreichender Menge zur Verfügung. Derzeit sind eine frühzeitige Erkennung der klinischen Symptomkonstellation und die Anwendung des entsprechenden Antitoxins vom Pferd die wesentlichen Punkte der Postexpositionsprophylaxe. Die Entwicklung monoklonaler menschlicher Antikörper als Ersatz für das aus Pferdeserum gewonnene Antitoxin ist Feld aktuellen Forschungsinteresses.

### BIOLOGISCHE AGENZIEN DER KATEGORIEN B UND C

Zur Kategorie B zählen die Agentien, die weniger leicht zu verbreiten sind, eine begrenzte Morbidität und eine geringe Letalität bewirken und eigens für diese Zwecke erweiterte diagnostische Kapazitäten erfordern. Die gegenwärtig zur Kategorie B gehörenden Agentien sind in **Tabelle 261e-2** aufgelistet. Wie man sieht, enthält sie eine umfangreiche Reihe von Krankheitserregern und ihrer Produkte. Verschiedene dieser Stoffe wurden bei bioterroristischen Anschlägen angewandt, niemals aber mit dem Schadensausmaß der oben beschriebenen Agentien. Zu den bekannteren von ihnen gehört die Kontamination einiger Salatbars mit *Salmonella typhimurium* 1984 in Oregon durch die indische Rajneeshee-Sekte. Bei diesem Ausbruch, den einige für den ersten bioterroristischen Anschlag auf Staatsbürger der USA halten, wurden mit der Absicht, Einfluss auf örtliche Wahlen zu nehmen, mehr als 750 Personen vergiftet, von denen vierzig stationär behandelt werden mussten.

Den der Kategorie C zugeordneten Erregern wird hinsichtlich der Abwehr der von potenziellen biologischen Kampfstoffen ausgehenden Gefahren die dritthöchste Priorität zugeschrieben. Hierzu gehören die Agentien, gegen die in der Allgemeinbevölkerung gänzlich oder teilweise Immunitätslücken bestehen und die aufgrund ihres natürlichen Vorkommens künftig als Massenvernichtungswaffen hergestellt werden könnten, wie das SARS-Coronavirus oder Influenzastämme mit pandemischem Potenzial. Diese Stoffe sind dadurch charakterisiert, dass sie vergleichsweise einfach herzustellen und auszubringen sind und dass sie eine hohe Erkrankungsrate und eine hohe Letalität nach sich ziehen sowie einen größeren Schaden für das öffentliche Gesundheitswesen verursachen können. Derzeit gibt es keine fortgeschriebene Liste dieser zur Kategorie C zählenden Agentien.

### PRÄVENTION UND ABWEHRBEREITSCHAFT

Wie bereits oben angemerkt, können potenziell zahlreiche und verschiedenartige Stoffe für einen bioterroristischen Anschlag benutzt werden. Im Unterschied zu einem militärischen Einsatz biologischer Waffen, dessen Ziel es in erster Linie ist, bei gesunden und gut vorbereiteten Streitkräften einen Massenansturm an Verwundeten zu verursachen, ist es Ziel bioterroristischer Anschläge, sowohl Zivilisten zu verletzen, als auch Angst und Zerstörung unter der Zivilbevölkerung zu verbreiten. Das Militär muss seine Truppen darauf vorbereiten, lediglich mit einer begrenzten Zahl von Kampfstoffen umzugehen, die den Anschein eines „gerechtfertigten“ Kriegsinstrumentes zu erwecken versuchen. Das öffentliche Gesundheitswesen hingegen muss die gesamte Zivilbevölkerung darauf vorbereiten, mit einer Vielzahl von Agentien und Gefahrenlagen umzugehen, die bei einem bioterroristischen Anschlag zum Einsatz kommen bzw. auftreten können. Dies schließt die Vorwegnahme der Probleme mit ein, die insbesondere sehr junge und sehr alte, schwangere und immunsupprimierte Patienten betreffen. Die Herausforderungen, die sich in dieser Hinsicht stellen, sind außerordentlich groß und nicht aufschiebbar. Während die militärische Abwehrbereitschaft ihren Schwerpunkt auf Impfstoffe gegen eine umschriebene Anzahl von Agentien legen kann, steht bei der zivilen Abwehrbereitschaft die schnelle Erkennung und Bewältigung eines breiten Spektrums höchst unterschiedlicher Lagebedingungen im Vordergrund.

Die Ärzteschaft muss sich ein hohes Maß an gesundem Misstrauen bewahren, dass ungewöhnliche klinische Erscheinungsbilder und eine Häufung eigentlich seltener Krankheiten weniger dem Zufall zuzuschreiben, denn als erste Zeichen eines bioterroristischen Ereignisses zu bewerten sind. Dies gilt insbesondere, wenn derartige Krankheiten in traditionell gesunden Teilpopulationen auftreten, wenn unerwartet oft an sich seltene Umstände eintreten und wenn sich Krankheiten,

die normalerweise in ländlichen Gebieten vorkommen, in einer urbanen Bevölkerung finden. Angesichts der großen Bedeutung der unverzüglichen Erkennung und frühzeitigen Bewältigung dieser Lagen ist es wichtig, dass das medizinische Behandlungsteam alle Verdachtsfälle von Bioterrorismus sofort zumindest dem Gesundheitsamt, besser noch zusätzlich der zuständigen Landesgesundheitsbehörde und/oder dem Robert Koch-Institut (Telefon: 030-18754-0) meldet. Einige deutsche Bundesländer haben für die Beratung und zur Abklärung derartiger und anderer Fälle außergewöhnlichen Seuchengeschehens ein spezielles Kompetenzzentrum für Seuchenschutz eingerichtet (**Abb. 261e-4**; [www.stakob.org](http://www.stakob.org)). Um den Informationsaustausch innerhalb des öffentlichen Gesundheitswesens zu verbessern, wurden in den letzten Jahren verschiedene Anstrengungen unternommen; in Deutschland wurde nach den Ereignissen im Herbst 2001 am Robert Koch-Institut eine Informationsstelle des Bundes für Biologische Sicherheit (IBBS) eingerichtet und ein nationales Expertennetzwerk gebildet ([www.bevoelkerungsschutz.de](http://www.bevoelkerungsschutz.de)).

Gegenwärtig werden verschiedene Ansätze verfolgt, um die Sicherheit der Zivilbevölkerung der USA gegenüber biologischen Gefahren zu verstärken. Der Public-Health-Service entwickelt sich zu einer größeren, auf höherem Niveau ausgebildeten und voll einsatzbereiten Truppe. Bei den CDC wurde eine nationale Arzneimittelbevorratung eingerichtet, die einen schnellen Zugriff auf die Mengen an Arzneimitteln, Antidota, Impfstoffen und anderem medizinischem Bedarf ermöglichen soll, die im Falle eines terroristischen biologischen oder biochemischen Ereignisses benötigt werden könnten. Dieser Arzneimittelvorrat setzt sich aus zwei Basiskomponenten zusammen. Die erste besteht aus acht „Notfallpaketen“, die binnen 12 Stunden überall in den USA einsatzbereit sein können. Bei diesen Notfallpaketen handelt es sich um eine Zusammenstellung von Material, Arzneimitteln und medizinischen Ausrüstungsgegenständen, die am Ort des Geschehens sofort ausgeliefert werden können. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die aktuelle Bedrohung zum Zeitpunkt der Bevorratung nicht eindeutig identifiziert werden kann, bieten sie Behandlungsmöglichkeiten für unterschiedliche Lagen. Der Inhalt dieser Notfallpakete wird ständig aktualisiert, um sicherzustellen, dass sie den aktuellen, in der nationalen Lagebewertung festgelegten Anforderungen Rechnung tragen. Sie enthalten Antibiotika zur Therapie von Milzbrand, Pest und Tularämie sowie einen Impfstoffvorrat für den Fall einer Gefährdung durch Pocken. Die zweite Komponente der nationalen Arzneimittelbevorratung in den Vereinigten Staaten umfasst Ausstattungen spezieller Anbieter und beinhaltet die Bereitstellung zusätzlicher Arzneimittel, Materialien und/oder Produkte, die auf einen spezifischen Anschlag zugeschnitten sind.

In Deutschland ist die Prophylaxe und Therapie bakteriell verursachter Infektionskrankheiten mit marktüblichen Antibiotika, die in öffentlichen Apotheken, beim pharmazeutischen Großhandel und beim pharmazeutischen Unternehmer in ausreichender Menge auch für einen über das Normale hinausgehenden Bedarf vorhanden sind, durchführbar. Die bei einem großen deutschen pharmazeutischen Unternehmen vorhandenen Vorräte reichen aus, um innerhalb von 24 Stunden mindestens 100.000 Personen für eine Woche zusätzlich zu versorgen. Außerdem sind im Rahmen der militärischen und zivilen Vorsorge geeignete Antibiotikavorräte für eine Behandlung von weiteren etwa 50.000 Patienten verfügbar. Eine darüber hinausgehende Arzneimittelbevorratung ist im Rahmen von Pilotvorhaben in Vorbereitung. In Deutschland wird ausreichend Pockenimpfstoff für die gesamte Bevölkerung staatlich bevorratet. Dieser Impfstoff ist weder von der national zuständigen Behörde, dem Paul-Ehrlich-Institut, noch von ähnlichen Einrichtungen anderer Länder zugelassen und deshalb auch zurzeit generell über die Apotheken nicht verfügbar. Eine generelle, prophylaktische Impfung der Bevölkerung ist derzeit ohne eine konkrete Bedrohung nicht zu befürworten, da der verfügbare Impfstoff eine im Vergleich zu modernen Impfstoffen relativ hohe Komplikationsrate aufweist. So können bei einzelnen Geimpften schwere Schäden und auch Todesfälle, z. B. durch eine postvaksinale Enzephalitis, nicht ausgeschlossen werden, auch wenn dies sehr selten zu erwarten ist. Der Impfstoff wurde im Rahmen der Risikovorsorge für den Fall angeschafft, dass Pockenviren freigesetzt werden. Nur in solch einem Fall einer aktuellen Bedrohung würde die Impfung staatlicherseits empfohlen oder sogar angewiesen und dann in zu diesem Zweck speziell eingerichteten Impfstellen durchgeführt werden.

Die Zahl der von der FDA für Agentien der Kategorien A und B geprüften und zugelassenen Medikamente und Impfstoffe ist, vergli-

chen mit der Vielzahl der sonst am Markt erhältlichen Medikamente, überaus limitiert. In dem Bestreben, die Zulassung zusätzlicher Medikamente und Impfstoffe für diese Krankheiten zu beschleunigen, hat die FDA für den Fall, dass entsprechende gut kontrollierte klinische Wirksamkeitsstudien am Menschen aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden können, ein neuartiges Zulassungsverfahren für Gegenmaßnahmen gegen bioterroristische Kampfstoffe vorgeschlagen. So empfiehlt die FDA für Indikationen, für die Feldstudien über natürlich auftretende Erkrankungen kein gangbarer Weg sind, allein auf die aus Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse zu vertrauen. Um diesen Verfahrensweg einzuschlagen, muss gezeigt werden, dass es (1) vernünftige und gut verstandene pathophysiologische Mechanismen für diese Behandlungsbedingungen gibt, (2) der Therapieerfolg in zahlreichen Tierarten nachgewiesen wurde, einschließlich solcher Spezies, von denen angenommen werden kann, dass sie eine Vorhersage für die menschliche Reaktion erlauben, (3) der Endpunkt der Tierstudien klar auf den gewünschten Nutzen für den Menschen bezogen ist und (4) die aus den Tierversuchen gewonnenen Daten die Bestimmung einer therapeutischen Dosierung beim Menschen erlauben. Wie bereits erwähnt, wurden Levofloxacin zur Behandlung der Pest und Raxibacumab zur Behandlung des Inhalationsmilzbrands über diesen Mechanismus zugelassen.

Im Jahr 2006 wurde im U.S. Department of Health and Human Services die Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) eingerichtet, um einen integrierten, systematischen Ansatz zur Entwicklung und zum Vertrieb der erforderlichen Impf-

stoffe, Medikamente, Therapien und diagnostischen Verfahren für medizinische Notfälle in der Bevölkerung zu schaffen. Autorisiert durch den All-Hazards Preparedness Reauthorization Act von 2013 und den Project Bioshield Act von 2006 sowie den Pandemic and All Hazards Act von 2006 betreut das BARDA mehrere Initiativen, um eine verlässliche Finanzierungsquelle für die Beschaffung von Gegenmaßnahmen gegen bioterroristische Kampfstoffe zu eröffnen und um eine Art von „Notfallbefugnis“ erteilen zu können. Diese soll es der FDA erlauben, in Zeiten außergewöhnlich widriger Zwangslagen, wie sie im Zusammenhang mit einem bioterroristischen Anschlag auftreten können, die Anwendung nicht lizenzierter Behandlungen zu empfehlen.

Während uns ein vorsätzlicher Anschlag mit Krankheitserregern oder Toxinen gegen Zivilpersonen als ein Akt unvorstellbarer Barbarei erscheinen mag, so lehrt uns die Geschichte, dass dies in der Vergangenheit geschehen ist und wahrscheinlich in der Zukunft wieder passieren wird. Es liegt in der Verantwortung aller in Klinik und Praxis Tätigen, diese Möglichkeit im Auge zu behalten, um erste Anzeichen eines bioterroristischen Anschlages erkennen und entsprechend den Öffentlichen Gesundheitsdienst alarmieren sowie dem einzelnen Patienten schnell helfen zu können. Aktuelle Informationen über Bioterrorismus lassen sich unter anderen auf folgenden Internetseiten finden: [www.who.int/csr/delibepidemics/en/](http://www.who.int/csr/delibepidemics/en/), [www.rki.de](http://www.rki.de), [www.bt.cdc.gov](http://www.bt.cdc.gov), [www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov), [www.cidrap.umn.edu](http://www.cidrap.umn.edu), [www.upmc-biosecurity.org/](http://www.upmc-biosecurity.org/), [www.jhsph.edu/Press\\_Room/preparedness/index.html](http://www.jhsph.edu/Press_Room/preparedness/index.html), [www.whitehouse.gov/homeland/index.html](http://www.whitehouse.gov/homeland/index.html), [www.landesgesundheitsamt.de/download/bluebook.pdf](http://www.landesgesundheitsamt.de/download/bluebook.pdf).