

---

# Anthrax in Heroinkonsumenten

**Roland Grunow**

**Silke Klee, Andrea Kühn, Daniela Jacob**

Robert Koch-Institut

Zentrum für Biologische Sicherheit (ZBS 2)

**Fortbildungsveranstaltung**

**für den Öffentlichen Gesundheitsdienst 2011**

23.-25. März 2011

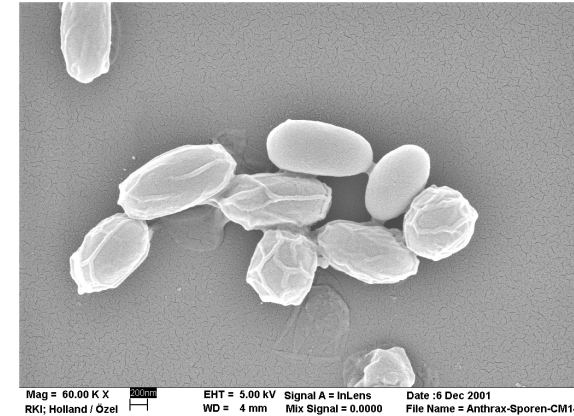
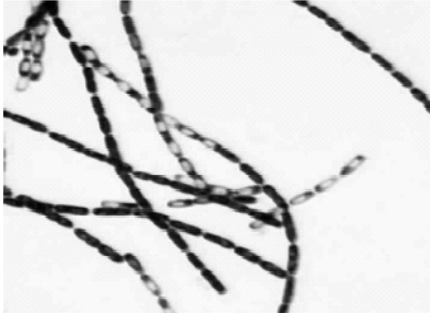
Bundesinstituts für Risikobewertung

# Vortragsplan

---

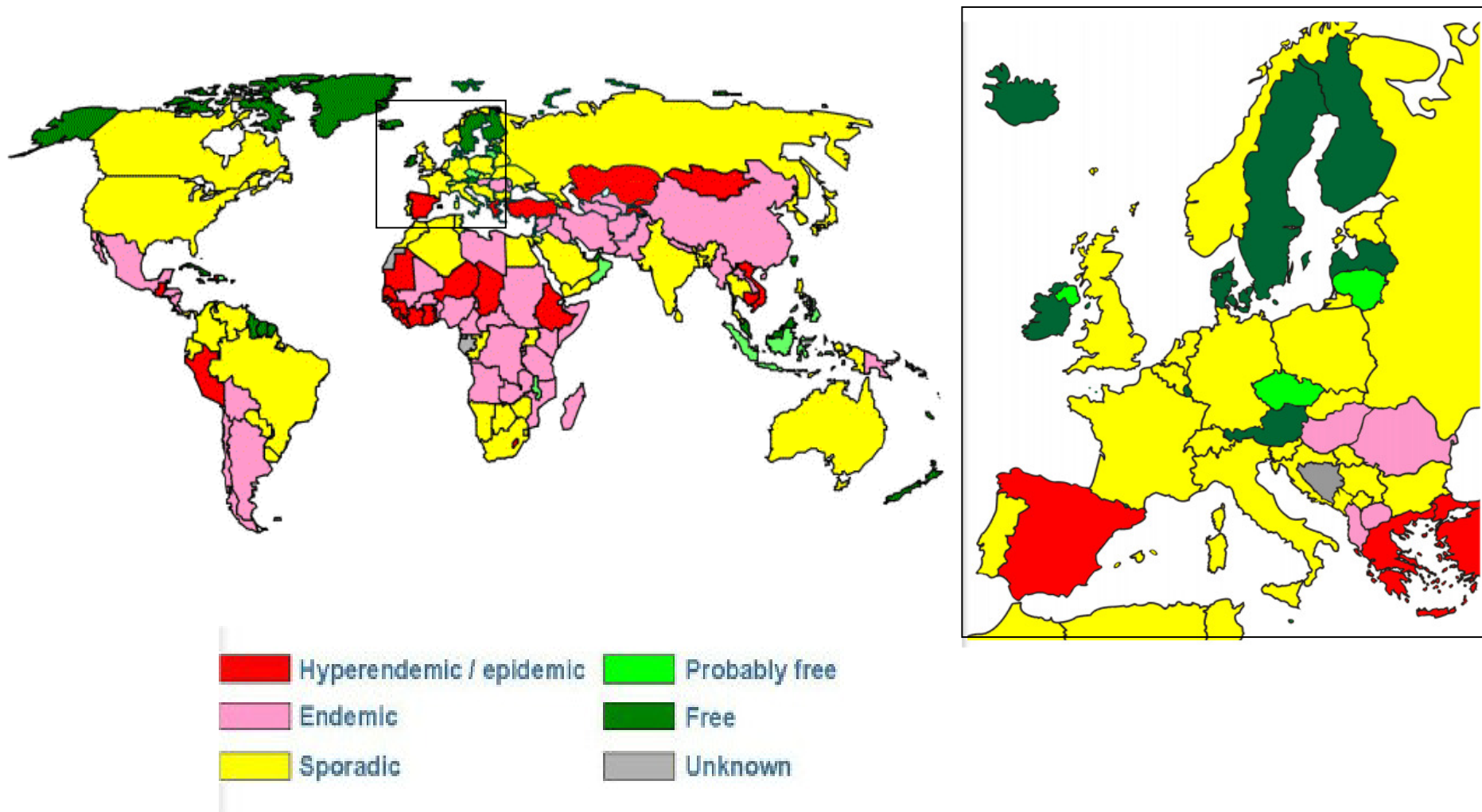
- 1. Einleitung Anthrax**
  - Typischer Anthrax
  - Atypischer Anthrax
- 2. Diagnostik, Klinik, Therapie**
- 3. Epidemiologie, Bedeutung in Deutschland**
  - Natürliche Verbreitung
  - Bioterrorismus
  - Ungewöhnliche Übertragung
- 4. Anthrax in Heroinkonsumenten**
  - Ausbruch UK
  - Fälle in Deutschland (Fallsuche, Aufklärung)
  - Seroepidemiologische Untersuchung
- 5. Schlussfolgerungen**

## *B. anthracis* gehört zur *Bacillus cereus*-Gruppe



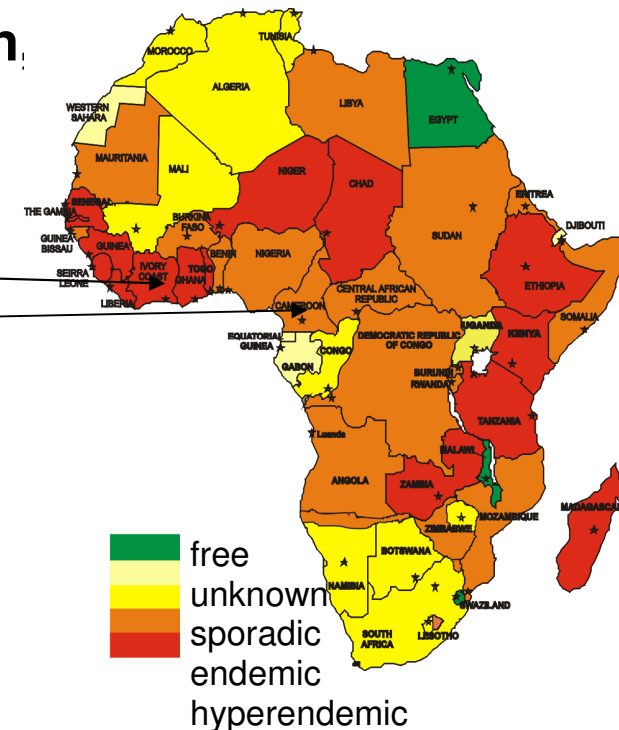
- *Bacillus cereus*-Gruppe:
  - *B. thuringiensis* (Insektenpathogen, Bt-Toxin)
  - *B. cereus* (Lebensmittelinfektionen, Erbrechen/Durchfall)
  - *B. weihenstephanensis* (Lebensmittelinfektionen)
  - *B. mycoides* (apathogen)
  - *B. anthracis* (hochpathogen)
- Gram-positive Stäbchen, aerob, bilden resistente Endosporen
- Auf chromosomaler Ebene eng verwandt (16S rDNA fast identisch)
- Faktoren für unterschiedliche Pathogenität häufig auf Plasmiden kodiert.
- Stämme von *B. anthracis* sind “monomorph” (genetisch sehr ähnlich, wenig Sequenzunterschiede)

# Weltweite Verbreitung von Anthrax



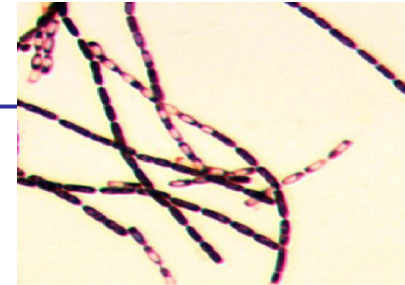
## *B. anthracis* und *B. cereus* bv *anthracis* in Afrika

- Milzbrand tritt meistens bei **Huftieren in der Savanne** auf
- Todesfälle bei **Menschenaffen (Schimpansen, Gorilla) in Regenwaldgebieten**
- Bezeichnung nach Herkunft:
  - **CI**, Côte d'Ivoire
  - **CA**, Cameroon
- Infektion mit *B. anthracis*-ähnlichen Bakterien; **untypisch in Eigenschaften und Ökologie**:  
beweglich,  $\gamma$ -Phage res, Penicillin G res, Hämolyse, ungewöhnliche Kapsel
- Verbreitung in Afrika?
- Infektionen bei Menschen?
- **Import?**

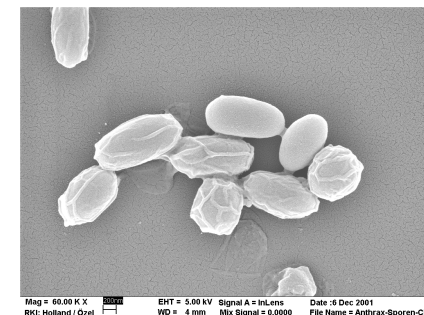


Klee, S. R. et al., PLoS One. 2010 Jul 9;5(7):e10986.

# Diagnostik am RKI



- Licht- und Elektronenmikroskopie
- Anzucht auf Standard- und Selektivmedien
- Real-Time PCR (TaqMan) unter Verwendung von Markern auf beiden Virulenzplasmiden (Gene für Protektives Antigen und Kapsel Synthese) und chromosomale Marker
- Weitere PCRs mit Targets von *B. anthracis*-spezifischen chromosomalen Regionen (Prophagenregionen)
- Typisierung mit „Multi-Locus Variable Number of Tandem Repeat analysis (MLVA)“ und „Multilocus Sequence Typing (MLST)“
- Gesamt-Genomsequenzierung
- Immunologische Methoden für die Detektion von Antigenen und Serumantikörpern gegen das Protektive Antigen: ELISA, cELISA, Immunfluoreszenz
- MALDI-TOF Massenspektrometrie



# Klinik

Formen	Infektionswege	Symptome
<b>Hautmilzbrand</b> (>95% der Fälle) Letalität 5-20 %	Hautkontakt mit kontaminiertem Material	beginnt als Papel, gefolgt von einem Vesikelstadium, bildet schließlich einen abgeflachten schwarzen nekrotischen Ulkus (Schorf)
<b>Darmmilzbrand</b> Letalität fast 100% nach wenigen Tagen	Verzehr kontaminierter Lebensmittel	Bauchschmerzen, in der Regel mit blutigem Erbrechen bzw. blutigem Durchfall, gefolgt von Fieber und Anzeichen einer Blutvergiftung
<b>Lungenmilzbrand</b> Letalität fast 100% nach 3-5 Tagen	Einatmen von Sporen (8000-50000)	beginnt ähnlich wie ein grippaler Infekt; 2 - 4 Tage nach Symptom-beginn entwickeln sich Blutver-giftung, Kurzatmigkeit und Atemnot
<b>Injektionsmilzbrand</b> Letalität ca. 30%	Injektion subcutan oder intravenös	Massive Ödeme, Kompartmentsyndrom, nekrotisierende Fasciitis

# Klinik Hautmilzbrand



**3. Erkrankungsstag,  
Ödem, Erythema  
PenG i.v.,**



**11. Erkrankungsstag,  
Ulcus  
9d PenG i.v., d10 gestoppt**



**17. Erkrankungsstag,  
Ulcus vergrößert**



**4. Woche,  
verschorftes Ulcus  
persistiert**



**d 34,  
Schorf chirurgisch  
entfernt**



**d 44,  
Hauttransplantation**

Ref.: WHO Guidelines: Anthrax in Humans & Animals  
4th Edition 2008



# Therapie und Prophylaxe

---

WHO Guidelines: Anthrax in Humans & Animals; 4th Edition 2008, p.80

## “Suggested antibiotic administration regimens for anthrax”

Antibiotika (Dosierung für Erwachsene und Kinder)

- **Penicilline**
- **Chinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin)**
- Makrolide (Clarithromycin, Erythromycin)
- **Tetrazykline (Doxozyklin)**
- Aminoglykoside (Streptomycin)
- Rifampicin
- Vancomycin

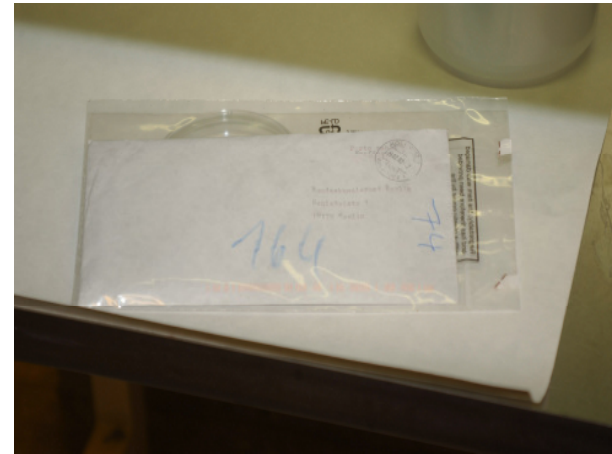
# Anthrax in Deutschland

---

- Sehr seltene Erkrankung in Deutschland
- Letzter Fall beim Menschen (kutane Form) 1994,
- Mehrere Fälle bei Rindern 2009
- Suspekte Regionen mit Standorten von alten Gerbereien
- In den USA tausende von Anthrax Falsch(hoax)- Briefen nach den Anthrax Attacken in 2001
- Auch in Deutschland anhaltend Nachahmer



**„Verpackung“ des  
ersten Berliner  
Anthraxverdachts  
-falls am  
10.10.2001**



**Proben  
2010**

# Anthrax ungewöhnliche Übertragung

## Anthrax und Bongo Trommeln

- 2006 USA
- 2006 Scotland †
- 2007 USA (cutaneous x 2)
- 2008 England †
- 2010 USA (intestinal)



## Probleme:

- Oft keine typische Manifestation mit Hautläsionen
- Klinische Diagnostik schwierig
- Labordiagnostik schwierig
- Risikoabschätzung schwierig, Sampling
- Forensischer Nachweis
- Dekontamination

# Anthraxfälle bei Drogenkonsumenten in U.K.

---

- Schottland: 47 Fälle (33 ♂; 14 ♀,) 13 tödlich  
Hospitalisierung des ersten Falles: 07.12.2009  
Hospitalisierung des letzten Falles : 12.07.2010
- England: 5 Fälle, 4 tödlich  
Hospitalisierung des ersten Falles: 29.01.2010  
Hospitalisierung des letzten Falles : 01.11.2010



# Infektionsquelle?

---

- Erkrankung ist mit Drogenkonsum verbunden  
Heroin?  
Streckungsmittel?  
Kontamination beim Transport oder bei der Abfüllung?
- **Keine anderen Ursachen bekannt!**



# Anthrax Fälle in Drogenkonsumenten

- Neuer Typ von Anthrax: **“Injektionsanthrax”**
- Typische Symptome:
  - Ödem,
  - Kompartmentsyndrom,
  - Nekrotisierende Fasciitis



**Ausgeweitetes Ödem,  
Toxämie, fataler Ausgang**



**Lokale Infektion, keine  
Toxämie, Gesundung**



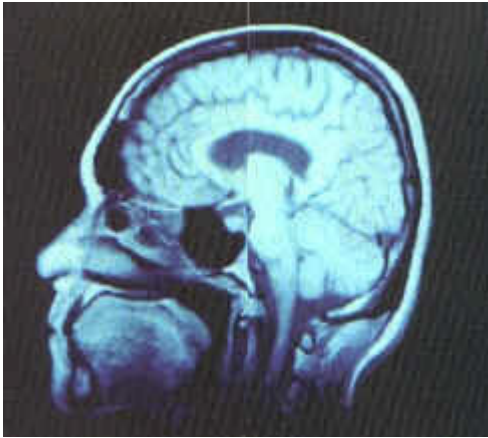
**Nekrotisierende  
Fasciitis**

Ref: Abb. 1+2 Robert Spencer, HPA, U.K.

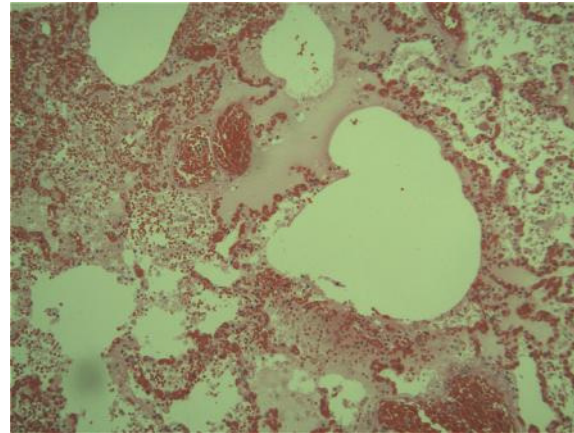
Abb: 3: <http://media.photobucket.com/image/nekrotisierende%20Fasziitis/pathomax/Folie2.jpg>

# Anthrax klinische Manifestation in Drogenkonsumenten

---



Meningitis, mit sub-arachnoidaler Hämorrhagie



Ausgeweitete Sepsis (pulmonare Hämorrhagie)



Begrenzte Lokalinfektion, Möglicherweise keine Isolierung der Erreger

Ref: Abbildungen Robert Spencer, HPA, U.K.

# Anthraxfälle in Drogenkonsumenten in Deutschland

---

- 3 Fälle, 1 Todesfall
  - Aachen Dezember 2009
  - Aachen März 2010
  - Passau März 2010
- Nachweis von *B. anthracis* (isoliert von Wundabstrichen) in zwei Fällen
- Fall in Passau: Positive Serologie Juli 2010 und passende klinische Anamnese
- Deutsche und schottische Isolate identisch hinsichtlich genetischer Marker (VNTR und SNP Typing)  
Alle Isolate in U.K. sind nicht zu unterscheiden (34 wurden getestet)
- Kooperation zwischen Health Protection Agency (U.K.), Friedrich-Löffler Institut und Robert Koch-Institut



# Versuche zum Nachweis von *B. anthracis* in Drogenproben

---

- Proben: 4 x Kokain, 34 x Heroin
  - Material resuspendiert in sterilem Wasser
  - Inkubation mit verschiedenen Medien (nicht-selektive und selektive)
  - DNA Isolation nach Inkubation in Flüssignährmedium zur Keimung der Sporen
  - Real-Time PCR (TaqMan) gerichtet auf Plasmide und chromosomale Marker von DNA und direkt von auffälligen Kolonien
- Analyse von benutzten Spritzen
  - Inkubation in Flüssignährmedium
- **UK: > 50,000 Proben getestet**

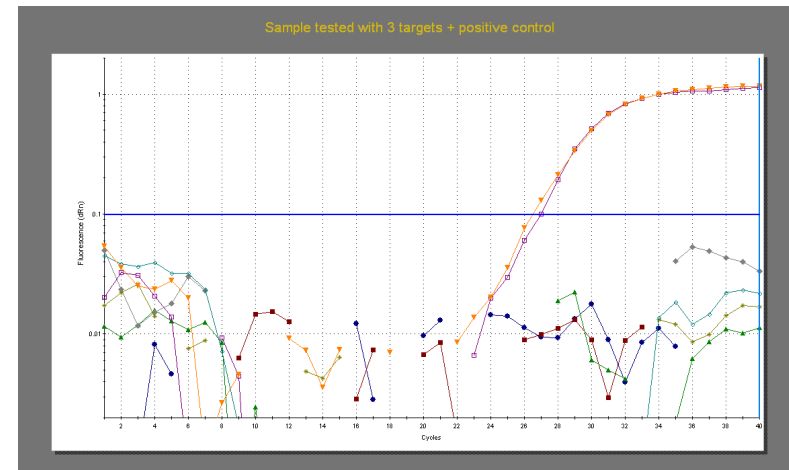


# Ergebnisse der Laboruntersuchungen

- **Ergebnisse der Kulturen:**
  - Kein oder sehr schwaches bakterielles Wachstum
  - Kein Nachweis von *B. anthracis*
  - Kein Nachweis von *Clostridium botulinum*
- **Ergebnisse der Real-Time PCR:**
  - Keine Detektion von *B. anthracis* DNA
  - Positive Kontrollen wie erwartet



- **Kein Anhalt für *B. anthracis***
  - Sehr geringe Kontaminationsrate
  - Richtige Proben?



# Maßnahmen des ÖGD aufgrund der Anthraxfälle

---

- Intensiver Informationsaustausch zwischen RKI und Amtsärztlichen Dienst in Städteregion Aachen und Landratsamt Passau
- Kommunikation mit Sicherheitsbehörden und Risikoabschätzung für polizeilichen Dienst
- Entwicklung eines epidemiologischen Fragebogens
- Entwicklung eines Aufklärungsblattes für Heroinkonsumenten
- Publikationen im Epidemiologischen Bulletin, Eurosurveillance, Ärzteblatt
- Material- und Informationsaustausch mit den Behörden in Großbritannien

# Serologische Untersuchung

---

**Initiierung einer retrospektiven serologischen Untersuchung zur Aufklärung eventuell unerkannt gebliebener Fälle,**

**Klinische Fallsuche mit serologischer Bestätigung durch RKI**

- Krankenhäuser
- Drogenberatungsstellen
- Substitutions- und Hausärzte

**Falldefinition** für diese Untersuchung:

Heroinkonsum und klinisches Krankheitsbild

- Ödem, Kompartmentsyndrom
- Nekrotisierende Fasciitis

**Kontakt:**

PD Dr. Roland Grunow

RKI, ZBS 2

[grunowr@rki.de](mailto:grunowr@rki.de)

T.: 030 18754-0

# Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

---

- Anthrax in Heroinkonsumenten ist keine neue Erscheinung.
  - **Hagmann M: Deaths among heroin users present a puzzle. Science 2000;16: 1941**
  - **Ringertz SH et al.: A, Fossum K: Injectional anthrax in a heroin skin popper. Lancet 2000; 4:1574–1575**
- Importierter Anthrax ist auch in Deutschland ein realistisches Szenario.
- Eine frühe Erkennung mit labordiagnostischer Bestätigung trägt zur zielgerichteten Therapie und Überleben des Patienten bei.
- Injektionsanthrax hat ein eigenes klinisches Bild und sollte bei entsprechender Anamnese differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden.
- Patienten sollten abgesondert, jedoch nicht isoliert werden.
- Bisher sind die vermuteten Dosen in Drogen als äußerst niedrig anzunehmen und somit die Wahrscheinlichkeit einer Infektion von Einsatzkräften vor Ort sehr gering.

# Danksagung

---

- Robert Spencer und Tim Brooks, HPA, U.K., für Informationsaustausch
- Mandy Elschner, FLI, für Isolate und Zusammenarbeit
- RKI, Abt.3 FG35 Helen Bernard, Mirko Faber, Doris Radun, Ruth Zimmermann für die epidemiologische Koordination
- Gesundheitsbehörden Aachen und Passau
- Frau Dr. med. Elisabeth Bernhard für die Übermittlung des Krankheitsfalles in Passau
- RKI/ZBS 3 für Analysen zu *C. botulinum*

**Danke für Ihre Aufmerksamkeit!**