

Anthrax door moedwillige besmetting

J.T.VAN DISSEL, B.J.KULLBERG, P.C.M.VAN DEN BERG EN J.E.VAN STEENBERGEN

Anthrax is een zoönose, een infectieziekte die vooral bij runderen, geiten en schapen voorkomt, en wordt veroorzaakt door de *Bacillus anthracis*, een Gram-positief sporenvormend aëroob micro-organisme. De bacterie vormt in ongunstige groeiomstandigheden, dat is buiten het lichaam, resistente endosporen, die vele tientallen jaren kunnen overleven. De sporen zijn aanwezig op haren, huid, en met bloed besmette grond na de dood van het dier. Geïnfecteerde dieren sterven met verschijnselen van sepsis en inwendige bloedingen. Opvallend is de zeer sterke zwelling van de milt: vandaar de naam 'miltvuur'.

Anthrax kan overgaan op de mens wanneer endosporen het lichaam binnentreden door een verwonding aan de huid, door inhalatie of door besmet voedsel.¹⁻³ Symptomen van ziekte zijn afhankelijk van de wijze waarop de aandoening verkregen wordt en treden meestal op binnen één week na blootstelling. Onafhankelijk van de porte d'entrée kunnen door hematogene verspreiding en groei van de bacillen in het bloed een ernstige toxicemie, foudroyant verlopende sepsis en meningitis ontstaan. Hematogene verspreiding treedt altijd op bij inhalatieanthrax en deze vorm is dodelijk binnen dagen na de eerste verschijnselen.

In landen waar anthrax nog endemisch voorkomt in de veestapel, te weten in Afrika, het Midden-Oosten en Zuid-Azië, komt de ziekte bij de mens vooral voor als huidaandoening van degenen die met vee omgaan, zoals boeren, dierenartsen en schapenscheerders. Soms betreft dit grote uitbraken, zoals die in de jaren tachtig in Zimbabwe met circa 10.000 besmettingsgevallen.^{4,6} Ook bij sorteerdere van ruwe wol en leerlooiers wordt anthrax gezien, waaruit blijkt dat het hanteren van besmette huiden en wol tot ziekte kan leiden. Er is geen overdracht van persoon tot persoon. In Nederland komt de ziekte sporadisch voor bij de mens: sinds 1976, het jaar waarin anthrax meldingsplichtig werd, zijn er 7 gevallen gemeld (Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding: <http://www.lci.lcr.nl>).

De recente aandacht voor anthrax is niet ingegeven doordat dit ziektebeeld in Nederland een belangrijk of hernieuwd klinisch probleem vormt, maar door het ge-

Zie ook de artikelen op bl. 2364 en 2386.

SAMENVATTING

- Anthrax is een zoönose die vooral bij runderen, geiten en schapen voorkomt en wordt veroorzaakt door *Bacillus anthracis*, een Gram-positief sporenvormend aëroob micro-organisme. De endosporen kunnen vele tientallen jaren buiten het lichaam overleven.
- Natuurlijke anthrax heeft een cutane, een pulmonale en een intestinale vorm. De pulmonale vorm verloopt snel fataal, maar is moeilijk te onderkennen door een aanvankelijk specifiek griepachtig beeld.
- Door inhalatie van sporen ontstaat een mediastinale lymfadenitis vanwaaruit systemische ziekte zich ontwikkelt met een heftige toxicemie, beschadiging van bloedvatendotheel, oedeem, inwendige bloedingen en circulatoire collaps.
- Anthrax wordt gediagnosticeerd door het aantonen van de bacterie in de huidafwijking, in bloed of een ander steriel lichaamscompartiment zoals liquor, door middel van een direct preparaat, immunofluorescentie op kapselantigenen, moleculaire diagnostiek met polymerasekettingreactie, of door kweek.
- *B. anthracis* is gevoelig voor chinolonen, clindamycine en tetracyclinen, en meestal voor penicilline.
- Ofschoon natuurlijk-verkregen cutane anthrax met een korte kuur effectief is te behandelen, wordt in de VS geadviseerd om toch de totale 60 dagen vol te maken, en de huidmanifestatie als verklikerteken van mogelijke respiratoire blootstelling op te vatten.
- Anthrax wordt niet van mens op mens overgedragen.

bruik van anthraxsporen bij bioterroristische aanslagen.^{7,8}

Bij personen die blootgesteld zijn aan anthraxsporen kan ziekte voorkómen worden door preventief innemen van antibiotica.⁹ Bij systemisch-manifeste ziekte is de prognose alleen gunstig wanneer tijdige behandeling met antibiotica wordt ingesteld; bij inhalatieanthrax is een snelle diagnose levensreddend. Eraan denken in de juiste epidemiologische context is de eerste stap tot de diagnose. Dit geldt niet alleen voor anthrax, maar ook voor andere agentia die gerekend worden tot mogelijke biologische wapens (tabel 1).

In dit artikel bespreken wij het ziektebeeld, de preventie, de diagnostiek en de behandeling van anthrax.

PATHOGENESE

Tijdens de Tweede Wereldoorlog werden proefnemingen gedaan met *B. anthracis* op het eiland Gruinard voor de westkust van Schotland; de over de afgelopen 50 jaar genomen grondmonsters bevatten steeds weer levensvatbare anthraxsporen, tot er medio jaren negentig een schoonmaakoperatie uitgevoerd werd.¹⁰ Anthrax kan

Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden. Afd. Infectieziekten: prof.dr.J.T.van Dissel, internist-infectioloog. Afd. Intensive Care en Beademing: dr.P.C.M.van den Berg, anesthesist. Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Algemeen Interne Geneeskunde, Nijmegen. Dr.B.J.Kullberg, internist-infectioloog. Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding, Den Haag. J.E.van Steenberg, arts-epidemioloog. Correspondentieadres: prof.dr.J.T.van Dissel (j.t.van_dissel@lumc.nl).

TABEL I. Anthrax en enkele andere ziekteagentia die gerekend worden tot mogelijke biologische wapens

	<i>anthrax</i>	<i>longpest</i>	<i>pokken</i>	<i>botulisme</i>
verwekker	<i>Bacillus anthracis</i> (sporen)	<i>Yersinia pestis</i>	variolavirus	<i>Clostridium botulum</i> (toxine)
infectieroute	ingestie, beschadigde huid, inhalatie	inhalatie	inhalatie	ingestie, beschadigde huid
incubatieperiode	1-7 dagen (maximaal 42 dagen)	1-4 dagen	7-19 dagen	6 uur-2 weken
letaliteit	tot 80% bij inhalatieanthrax	tot 60%	tot 30%	10-100%
verspreiding van persoon tot persoon	neen	ja, respiratoir	ja, respiratoir	neen
therapie bij ziekte	ja, antibiotica	ja, antibiotica	neen	kunstmatige beademing, antitoxine
isolatiemaatregelen	neen	ja	ja	neen
vaccin beschikbaar	neen	neen	ja, maar met teveel bijwerkingen voor universele toepassing	neen

dus endosporen vormen die zeer lang kunnen overleven. Wanneer sporen het lichaam binnenkomen, worden ze opgenomen door residente macrofagen. Lokaal in de huid of in regionale lymfklieren (van long en mesenterium bij inhalatie of ingestie van de sporen) vindt ontkieming plaats, waarbij de vegetatieve bacteriën ontstaan die ziekteverschijnselen veroorzaken.^{11 12} De vegetatieve vorm komt vrij uit de weefselmacrofagen, de bacteriën vermenigvuldigen zich en produceren toxinen waardoor ze necrose en bloedingen in de lymfklieren veroorzaken.¹³⁻¹⁶ Het proces breidt zich ook per continuïtat uit, van lymfklieren in de longhilus naar mediastinum en pleura. Door inhalatie van sporen ontstaat zo een mediastinale lymfadenitis, maar in de regel geen pneumonie. Via de lymfvaten komen de bacillen in groten getale in het bloed, tot wel 10^8 micro-organismen per ml. Hierdoor treedt een heftige toxinemie op met beschadiging van bloedvatendotheel, oedeem, inwendige bloedingen en circulatoire collaps. De weefselnecrose en de heftige ontstekingsreactie met oedeem berusten op de werking van exotoxinen van *B. anthracis*.¹⁶ Daarnaast vormt het kapsel, dat de opname van de bacterie door fagocyterende cellen voorkomt, een belangrijke virulentiedeterminant van de vegetatieve vorm van *B. anthracis*.

KLINISCHE MANIFESTATIES

De symptomen van anthrax en de ernst van de ziekte variëren afhankelijk van de wijze waarop de infectie is opgelopen, maar treden meestal op binnen 7 dagen na blootstelling.¹⁻³ Welke vorm ontstaat, cutane anthrax of inhalatieanthrax, is dus niet afhankelijk van het type of de virulentie van de bacterie, maar uitsluitend van de wijze van besmetting.

Cutane anthrax. De aandoening ontstaat door inbrengen van sporen in een insectenbeet of schaafwondje en doet zich voor op arm, hand of gelaat. Door dragen van besmette huiden of vles op de schouders werd de infectie in het verleden ook in de nek gevonden. Twaalf uur tot 7 dagen na besmetting ontstaat een papeltje, dat lijkt op een vlooien- of insectenbeet. Waarschijnlijk zijn enkele tientallen sporen voldoende om dit te veroorza-

ken. De papel neemt snel in grootte toe en heeft een verheven, rode hof, veroorzaakt opvallend veel jeuk, maar is niet pijnlijk. Op de 2e of de 3e dag vormen zich rond de basis kleine blaasjes, die donker vocht bevatten. In dit vocht zijn anthraxbacillen aan te tonen, maar zelden veel leukocyten. Ofschoon de aandoening bekend staat als 'pustula maligna', ontbreekt derhalve juist de pus. Het centrum van de papel gaat omstreeks de 4e dag necrotiseren, zakt in en vormt een zwarte korst, de eschar. Daaromheen is een zone met vast-elastisch oedeem. In de loop van 2 weken komt de eschar los en valt af, waarna het ulcus geneest.

Zeker de eerste dagen is de algemene toestand van de patiënt niet gestoord. Naar het einde van de eerste week kan koorts optreden, die gepaard gaat met regionale lymfadenitis, griepachtige verschijnselen en soms gastroenteritis. In zeldzame gevallen ontstaat er in de omgeving van de laesie in de nek of het gelaat een zich snel uitbreidend oedeem. Bij 5 tot 20% van niet-behandelde patiënten ontstaan bacteriëmie en toxinemie, met een hoge sterfte. Bij tijdige herkenning is de aandoening goed te behandelen met antibiotica en in de meeste gevallen is *B. anthracis* dan binnen 2 dagen niet meer te kweken uit de wond. Antibiotica hebben weinig invloed op de snelheid waarmee de huidafwijking verdwijnt.

Inhalatieanthrax. De pulmonale vorm, of beter, de inhalatievorm van anthrax ontstaat door inademen van anthraxsporen. De primaire afwijking zit niet in de trachea of de bronchi, maar ontstaat door opname van sporen door alveolaire macrofagen, gevolgd door versleping naar lymfklieren in de longhilus. Om alveoli te bereiken, moeten de sporen op deeltjes van 1-5 µm diameter worden ingeademd. Deeltjes die groter zijn, worden door het trilhaarepitheel en de mucuslaag in neus en trachea weggevangen en uiteindelijk ingeslikt, kleinere deeltjes worden weer uitgedemd.^{17 18}

Symptomen van inhalatieanthrax lijken op een griepachtig ziektebeeld, met hoofdpijn, spierpijn, rillerigheid, hoest, en soms pijn op de borst. Na enkele dagen nemen de klachten kortdurend af om daarna binnen uren over te gaan in ernstige verschijnselen van kortademigheid,

hoge koorts, cyanose, delier en circulatoire collaps. De mediastinale lymfadenopathie kan een inspiratoire stridor veroorzaken. Bij slechts een kwart van de patiënten met inhalatieanthrax is de long aangedaan en zijn de bacillen in bloederig sputum aan te tonen.¹⁴ Karakteristiek wordt op de röntgenopname van de thorax een verbreed mediastinum gevonden, als uiting van de hemorrhagische mediastinitis en lymfadenitis.^{19,20} Echter, uit de evaluatie van gevallen van inhalatieanthrax in de VS wordt duidelijk dat de genoemde ziekteverschijnselen en röntgenafwijkingen verontrustend weinig sensitief zijn; sommige van de slachtoffers hadden zelfs geen koorts, en de eerste patiënt van de recente terroristische aanslagen in Florida presenteerde zich met een meningitis, de tweede met een pneumonie en hemorrhagische pleuritis.^{7,8} Veel hangt af van een hoge mate van verdacht-zijn voor inhalatieanthrax wanneer zich een opvallende clustering van ernstige en fatale griepachtige ziektebeelden voordoet.

Intestinale anthrax. De intestinale vorm, waarbij sporen ingeslikt zijn en deze het darmslijmvlies, met name van het terminale ileum, hebben aangetast, is zeldzaam, waarschijnlijk omdat maagzuur veel sporen vernietigt. Bij intestinale anthrax ontstaan darmulceraties en een hemorrhagische mesenteriale lymfadenitis en, net als bij inhalatieanthrax, treedt door hematogene verspreiding een heftige toxinemie op. Het ziektebeeld lijkt op een acute buik, met heftige, krampachtige pijnen, bloederige diarree en braken.

EPIDEMIOLOGIE: TOEN EN NU

Aan het begin van de vorige eeuw betrof de meerderheid van de infecties bij de mens cutane anthrax en was de aandoening een beroepsziekte van sorteerders van ruwe wol, wolspinners, verwerkers van geitenharen en leerlooiers. *B. anthracis* werd gekweekt uit dierlijke huid en ruwe wol, die vaak afkomstig was uit India of Pakistan. Medio vorige eeuw werd in de VS *B. anthracis* aangetroffen in luchtmonsters en stof en in uitstrijken van de machines, wanden en vloeren van fabriekshallen waar ruwe wol werd verwerkt.^{18,21,22} Echter, ondanks de aanwezigheid van *B. anthracis* in de werkomgeving kwam cutane anthrax relatief zelden voor en kwamen andere vormen van anthrax slechts sporadisch voor: over een periode van 20 jaar werden in een regio met fabrieken voor wolverwerking 117 patiënten met anthrax gezien, van wie slechts één met inhalatieanthrax.²³ Dit is temeer opmerkelijk daar bij een groot percentage van de werknemers (circa 15%) wel *B. anthracis* werd gekweekt uit uitstrijkjes of spoelingen van neus en keel en de arbeiders elke werkdag blootgesteld werden aan honderden anthraxsporen in deeltjes van 1 tot 5 µm.²⁴

Klassiek wordt inhalatieanthrax toch aangeduid met 'wolsorteerdersziekte', ook al kwam deze aandoening slechts sporadisch of in kleine uitbraken voor bij de beroepsgroep.²² In de VS zijn de afgelopen eeuw minder dan 20 gevallen van inhalatieanthrax bekend, waarvan de laatste in 1976. Naar schatting komen jaarlijks wereldwijd meer dan 20.000 gevallen van anthrax voor, het merendeel daarvan betreft de cutane vorm.¹⁻³

Moedwillige verspreiding van sporen. Anthraxsporen

hechten aan stofdeeltjes en oppervlakten, zodat secundaire aerosolvorming (het opwarrelen van neergeslagen sporen) waarschijnlijk niet voorkomt. Men gaat er daarom van uit dat de anthraxsporen of het aerosolvehiculum voor het gebruik bij biologische oorlogsvoering zodanig gemanipuleerd worden dat langdurig een effectieve aerosol wordt verkregen, en sporen minder hechten aan oppervlakten. Er zijn aanwijzingen voor een dergelijke modificatie nu er een opvallend hoog percentage personen inhalatieanthrax en geen cutane anthrax heeft gekregen bij de recente aanslagen in Washington DC, New York City en New Jersey.

Infectieuze dosis. De dosis die nodig is om infectie bij de mens te veroorzaken is niet precies bekend. Bij acute blootstelling van apen aan een aerosol met anthraxsporen varieert de dosis waardoor binnen 10 dagen de helft van de dieren overlijdt van circa 2000 tot 4000 sporen.^{25,26} Geschat wordt dat deze aantallen bij de mens een factor 2 hoger zijn. De dosisresponscurve bij apen verloopt vlak, wat inhoudt dat een relatief grote variatie in de dosis (bijvoorbeeld met een factor 100) slechts een geringe invloed heeft op het sterftepercentage. Ook na blootstelling aan slechts een gering aantal sporen zal bij sommige mensen derhalve een dodelijk verloopende inhalatieanthrax optreden. In Sverdlovsk, gelegen juist oostelijk van het Oeralgebergte, kwam in 1979 anthrax vrij vanuit een militair complex.²⁷ De mensen en de dieren die later ziek werden, bevonden zich in een smalle strook direct benedenwinds van het complex. In een keramiekbakfabriek, die op bijna 3 km afstand van de bron lag, werden 10 van de 450 werknemers ziek. Naar schatting bedroeg het aantal geïnhaleerde anthraxsporen bij deze personen slechts 10 tot 1000 per persoon.

De recente aanslagen met anthrax in de VS. Tussen afgelopen oktober en de eerste week van november is in de VS bij 10 personen inhalatieanthrax vastgesteld en bij 12 personen cutane anthrax. Waarschijnlijk door prompte diagnose en behandeling is de sterfte door inhalatieanthrax (tot nu toe zijn 4 van de 10 patiënten overleden) lager dan verwacht. Met uitzondering van 2 personen bij wie de wijze van besmetting nog onbekend is, houden alle gevallen verband met de verwerking van post en de gevallen van inhalatieanthrax met het gebruik van hogesnelheidssorteermachines daarbij. Ruim 32.000 personen zijn mogelijk aan anthrax blootgesteld en hebben een preventieve behandeling gekregen. Echter, na 2 weken blijkt al 20% van hen de inname van de antibiotica te hebben gestaakt. Meer dan 7500 verdachte poststukken werden aangeboden voor onderzoek op *B. anthracis*.

DIAGNOSTIEK

Anthrax wordt gediagnosticeerd door aantonen van de bacterie in de huidafwijking (in een uitstrijkje van de rand van de eschar of in een biopt), in bloed of in een ander steriel lichaamscompartiment zoals liquor. Dit kan gedaan worden met een direct preparaat, met immunofluorescentie op kapselantigenen, met moleculaire diagnostiek door een polymerasekettingreactie (PCR) of met een kweek.¹⁻³ Een *B. anthracis*-specifieke PCR wordt ontwikkeld, maar is in Nederland nog niet geva-

lideerd voor menselijk materiaal. Bij inhalatieanthrax berust de definitieve diagnose op aantonen van *B. anthracis* in bloed, pleurvocht en dergelijke met directe preparaten of kweek. Door zeer hoge aantallen bacteriën in het bloed is de gekapselde *B. anthracis* aan te tonen met methyleenblauwkleuring of met een Oost-Indische-inkt-preparaat van het bloeduitstrijkje of de 'buffy-coat'.

Bacteriologie. *B. anthracis* is een niet-beweeglijk, niet-hemolytisch, Gram-positief sporenvormend aëroob micro-organisme, dat tezamen met *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis* en *Bacillus mycoides* tot de *Bacillus cereus*-groep behoort. Om *B. anthracis* te onderscheiden van de andere bacillen die nogal eens als contaminatie worden afgedaan, zijn selectieve media beschikbaar en een biochemische karakterisering. De initiële microbiologische bewerking wordt in het laboratorium uitgevoerd op beheersniveau 2, dat wil zeggen met gebruik van verticale luchtstroom ('downflow') en handschoenen. Bij kweek en bij sterk vermoeden van besmet materiaal wordt een hoger beheersniveau gehanteerd.

Serologie. Na 2 weken kan bij patiënten een sterke toename van de antistoftiter tegen kapselantigenen en exotoxinen van *B. anthracis* worden gevonden.

Brononderzoek. Het niet-klinisch materiaal (bijvoorbeeld poeders als verdachte expositiebron) wordt in Nederland onderzocht op anthrax door het Instituut voor Dierhouderij en Diergezondheid (ID-Lelystad). De GGD meldt de monsters aan en krijgt de bevindingen van de sporenkleuring en de eerste resultaten van kweek (Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding: <http://www.lci.lcr.nl>).

BEHANDELING

De natuurlijk voorkomende *B. anthracis* is gevoelig voor chinolonen, clindamycine en tetracyclinen en meestal voor penicilline. Echter, bij gebruik voor bioterrorisme kunnen stammen genetisch gemodificeerd zijn en resistent gemaakt tegen penicilline, chlooramfenicol of tetracyclinen.¹⁻³ De stammen die de laatste maanden in de Verenigde Staten geïsoleerd zijn, blijken goed gevoelig voor de gebruikelijke antibiotica.^{7, 8} Omdat sommige stammen constitutief of na inductie β -lactamasen tot expressie brengen, wordt geadviseerd om penicilline of ampicilline niet als monotherapie te geven.⁷

Preventieve behandeling. Dierexperimenteel onderzoek heeft duidelijk gemaakt dat anthraxsporen zeer lang, tot wel 60 dagen na blootstelling, in de long aanwezig kunnen zijn alvorens te ontkiemen. Dit is van belang omdat alleen de vegetatieve vorm en niet de sporen gevoelig zijn voor antibiotica, en een preventieve behandeling dus wekenlang voortgezet moet worden om te beschermen tegen laat ontkiemende sporen. Bij de Sverdlovsk-uitbraak kwamen gevallen van inhalatieanthrax voor tot 42 dagen na blootstelling.²⁷

Zoals wij al schreven, kan bij personen die blootgesteld zijn aan anthraxsporen ziekte voorkomen worden door een preventieve behandeling met antibiotica (tabel 2). Na deze behandeling blijft waakzaamheid geboden, daar er nog weinig ervaring is wat betreft de duur van de preventieve behandeling.

Prognose. Bij manifeste ziekte is de prognose door vroege behandeling met antibiotica gunstig; de reactie op doxycycline, ciprofloxacine of een van de alternatieven

TABEL 2. Antimicrobiële therapie bij anthrax*†

	initiële therapie	therapie duur
<i>inhalatieanthrax</i>		
volwassenen‡§	ciprofloxacine 400 mg 2 dd i.v. of doxycycline 100 mg 2 dd i.v., én clindamycine (of rifampicine)	60 dagen (orale therapie is mogelijk indien de klinische conditie dit toelaat; doseringen: ciprofloxacine 500 mg 2 dd p.o., doxycycline 100 mg 2 dd p.o., clindamycine 500 mg 3 dd)
kinderen	ciprofloxacine 10-15 mg/kg 2 dd i.v. of doxycycline < 8 jaar: 2,2 mg/kg 2 dd i.v. ≥ 8 jaar (> 45 kg): 100 mg 2 dd i.v., én clindamycine (of rifampicine)	60 dagen (orale therapie is mogelijk indien de klinische conditie dit toelaat, in dezelfde dosering als bij i.v.-toediening)
<i>cutane anthrax en preventieve behandeling</i>		
volwassenen‡	ciprofloxacine 500 mg 2 dd p.o. of doxycycline 100 mg 2 dd p.o.	60 dagen
kinderen	ciprofloxacine 10-15 mg/kg 2 dd p.o. of doxycycline < 8 jaar: 2,2 mg/kg 2 dd p.o. ≥ 8 jaar (> 45 kg): 100 mg 2 dd p.o.	60 dagen

*Richtlijnen van de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) opgesteld naar aanleiding van recente ervaring met de eerste 22 gevallen van inhalatieanthrax en cutane anthrax in de VS.^{7, 8}
†Ofloxacin en levofloxacin zijn waarschijnlijk equivalent aan ciprofloxacine.
‡Gezien de ernst van het ziektebeeld worden dezelfde richtlijnen geadviseerd voor zwangere en immuungecompromitteerde personen.
§Bij manifeste meningitis is er een voorkeur om doxycycline te combineren met benzylpenicilline 12 miljoen eenheden per dag i.v.
||Dosering van ciprofloxacine of doxycycline tot maximaal zoals vermeld bij volwassenen.

(zie tabel 2) is bij ongecompliceerde gevallen van cutane anthrax dermate gunstig dat meestal met een poliklinische behandeling kan worden volstaan. Ofschoon natuurlijk verkregen cutane anthrax met een korte kuur effectief is te behandelen, wordt in de VS geadviseerd om toch de hele kuur van 60 dagen af te maken en de huidmanifestatie als verklikkerteken van mogelijke respiratoire blootstelling op te vatten.^{7 8}

Intraveneuze behandeling. Bij cutane anthrax met systemische verschijnselen of lymfadenitis en bij inhalatie-anthrax is intraveneuze behandeling geïndiceerd. Bij meningitis is er een voorkeur om benzylpenicilline toe te voegen aan de behandeling met doxycycline. Bij sterk toegenomen hersendruk worden wel glucocorticosteroiden gegeven, maar er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken die het nut van toediening aantonen.

Vaccinatie. Het bij het Amerikaanse leger gebruikte vaccin (6 injecties met jaarlijkse booster)²⁸ is niet verkrijgbaar in Nederland. De productie is recent op last van de Food and Drug Administration (FDA) stopgezet wegens kwaliteitsproblemen. Van de nog beschikbare doses wordt een deel gebruikt om medewerkers van postsorteerinstellingen te vaccineren.

BESCHERMENDE MAATREGELEN

De patiënt met anthrax wordt opgenomen in barrière-verpleging, strikte isolatie zoals bij tuberculose is niet nodig.¹⁻³ Dat inhalatieanthrax niet besmettelijk is door aanhoesten of via de lucht laat onverlet dat een goede hoesthygiëne met gebruik van papieren zakdoekjes belangrijk is. Bij onderzoek van cutane anthrax dragen het verplegend/verzorgend personeel en de artsen handschoenen en (wegwerp)schoort/jas. Aan contacten van patiënt en verplegend/verzorgend personeel hoeft dus geen profylaxe met antibiotica aangeboden te worden, maar natuurlijk wel aan personen die mogelijk aan dezelfde bron blootgesteld zijn. Materiaal dat met de wond of met bloed van de patiënt in aanraking geweest is, valt onder 'specifiek ziekenhuisafval'.

Bij de intestinale vorm van anthrax kunnen de feces sporen bevatten en potentieel besmettelijk zijn, daarom wordt gebruikgemaakt van wegwerppo's. De gebruikelijke was- en desinfectieprocedure van metalen po's is namelijk onvoldoende om de anthraxsporen te doden. Ook niet-wegwerpartikelen die besmet kunnen zijn met bloed of uitscheidingsproducten dient men te steriliseren volgens een aangepast protocol (autoclaaf bij 121°C, tenminste 30 min). Besmette oppervlakten, tenslotte, kan men desinfecteren met een 0,5%-hypochlorietoplossing (bleekmiddel). Ook buiten het ziekenhuis kan die gebruikt worden. Bij de bereiding van deze oplossing dient men beschermende maatregelen te nemen. Nadere aanwijzingen voor de voorbereiding zijn te vinden op de website van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (<http://www.lci.lcr.nl>); protocollen, anthrax, paragraaf 'Desinfectie').

BESLUIT

In Nederland zijn tot op heden (begin november) meer dan 500 verdachte poststukken aan ID-Lelystad aange-

boden voor onderzoek op anthrax. In geen van de stukken is anthrax aangetoond. Toch blijft waakzaamheid geboden, vooral bij risicoplaatsen zoals de postbehandeling bij Amerikaanse vertegenwoordigingen in Nederland en bij die van Amerikaanse bedrijven. Het is zorgwekkend dat anthrax is vastgesteld bij personen die geen aantoonbaar contact gehad hebben met poeder in een geopend verdacht poststuk. Waarschijnlijk is de systematiek van postsortering en postsortermachines verantwoordelijk voor de verspreiding van ziekmakende hoeveelheden anthraxsporen uit op het oog gesloten poststukken. Personeel van de posteries moet zonder twijfel alert blijven en verdient behandelaars in de eerste lijn die dat ook zijn.

Informatie over identificatie en behandeling van ziekten ten gevolge van moedwillige verspreiding van ziekteverwekkers is te vinden op de website van de Vereniging voor Infectieziekten (<http://www.infectieziekten.org>) en die van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (<http://www.lci.lcr.nl>). Gegevens over laboratoriumdiagnostiek zijn te vinden op de website van de Nederlandse vereniging voor Medische Microbiologie (<http://www.nvmm.nl>). Actuele Engelstalige informatie over dit onderwerp is beschikbaar op de websites van de Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.bt.cdc.gov/> en <http://www.cdc.gov/mmwr/>), en ook op <http://www.phls.co.uk/facts/deliberate-releases.htm>.

ABSTRACT

Anthrax due to deliberate infection

- Anthrax is a zoonosis which is particularly prevalent in cattle, goats and sheep and is caused by *Bacillus anthracis*, a Gram-positive spore forming aerobic microorganism. The endospores can survive outside of the body for many decades.
- The natural form of anthrax has a cutaneous, pulmonary and intestinal form. The pulmonary form can be rapidly fatal but is difficult to recognise due to an initially non-specific, flu-like clinical picture.
- As a result of spores being inhaled, a mediastinal lymphadenitis arises from which a systemic disease develops with a violent toxæmia, damage to the vascular endothelium, oedema, internal haemorrhages and circulatory collapse.
- Anthrax is diagnosed by demonstrating the presence of the bacteria in the cutaneous abnormality, in blood or another sterile body component such as cerebrospinal fluid, by means of a direct preparation, immunofluorescence or surface antigens, molecular diagnostics with PCR, or by means of culturing.
- *B. anthracis* is sensitive to quinolones, clindamycin and tetracyclines, and often to penicillin.
- Although naturally acquired cutaneous anthrax can be effectively treated with a short antibiotic cure, it is nevertheless advised in the USA to complete the full 60-day cure and to regard the cutaneous manifestation as a telltale sign of possible respiratory exposure.
- Anthrax is not transmitted from one person to another.

LITERATUUR

- 1 Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. *N Engl J Med* 1999;341:815-26.
- 2 Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Friedlander AM, et al. Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA* 1999;281:1735-45.

- ³ Swartz MN. Recognition and management of anthrax – an update. *N Engl J Med* [ter perse].
- ⁴ Davies JCA. A major epidemic of anthrax in Zimbabwe. Part I. *Cent Afr J Med* 1982;28:291-8.
- ⁵ Davies JCA. A major epidemic of anthrax in Zimbabwe. Part II. *Cent Afr J Med* 1983;29:8-12.
- ⁶ Davies JCA. A major epidemic of anthrax in Zimbabwe. The experience at the Beatrice Road Infectious Diseases Hospital, Harare. Part III. *Cent Afr J Med* 1985;31:176-80.
- ⁷ Update. Investigation of bioterrorism-related anthrax and adverse events from antimicrobial prophylaxis. *MMWR* 2001;50:973-6.
- ⁸ Update. Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for clinical evaluation of persons with possible anthrax. *MMWR* 2001;50:941-8.
- ⁹ Friedlander AM, Welkos SL, Pitt MLM, Ezzell JW, Worsham PL, Rose KJ, et al. Postexposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax. *J Infect Dis* 1993;167:1239-43.
- ¹⁰ Manchee RJ, Broster MG, Stagg AJ, Hibbs SE. Formaldehyde solution effectively inactivated spores of *Bacillus anthracis* on the Scottish island of Gruinard. *Appl Environ Microbiol* 1994;60:4167-71.
- ¹¹ Young GA, Zelle MR, Lincoln RE. Respiratory pathogenicity of *Bacillus anthracis* spores. I. Methods of study and observations on pathogenesis. *J Infect Dis* 1946;79:233-46.
- ¹² Barnes JM. The development of anthrax following the administration of spores by inhalation. *Br J Exp Pathol* 1947;28:385-94.
- ¹³ Ross JM. The pathogenesis of anthrax following the administration of spores by the respiratory route. *J Pathol Bacteriol* 1957;73:485-95.
- ¹⁴ Abramova FA, Grinberg LM, Yampolskaya OV, Walker DH. Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak of 1979. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2291-4.
- ¹⁵ Hanna PC, Acosta D, Collier RJ. On the role of macrophages in anthrax. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10198-201.
- ¹⁶ Smith H, Keppie J. Observations on experimental anthrax: demonstration of a specific lethal factor produced in vivo by *Bacillus anthracis*. *Nature* 1954;173:869-70.
- ¹⁷ Langmuir AD. Epidemiology of airborne infection. *Bacteriol Rev* 1961;25:173-81.
- ¹⁸ Glassman HN. Industrial inhalation anthrax. *Bacteriol Rev* 1966;30:657-9.
- ¹⁹ Cowdery JS. Primary pulmonary anthrax with septicemia. *Arch Pathol* 1947;43:396-9.
- ²⁰ Albrink WS, Brooks SM, Biron RE, Kopel M. Human inhalation anthrax. A report of three fatal cases. *Am J Pathol* 1960;36:457-71.
- ²¹ Dahlgren CM, Buchanan LM, Decker HM, Freed SW, Phillips CR, Brachman PS. *Bacillus anthracis* aerosols in goat hair processing mills. *Am J Hyg* 1960;72:24-31.
- ²² Eurich FW. The history of anthrax in the wool industry of Bradford, and of its control. *Lancet* 1926:57-8.
- ²³ Gold H. Anthrax. A report of one hundred seventeen cases. *Arch Intern Med* 1955;96:387-96.
- ²⁴ Carr EA, Rew RR. Recovery of *Bacillus anthracis* from the nose and throat of apparently healthy workers. *J Infect Dis* 1957;100:169-71.
- ²⁵ Albrink WS, Goodlow RJ. Experimental inhalation anthrax in the chimpanzee. *Am J Pathol* 1959;35:1055-65.
- ²⁶ Fritz DL, Jaax NK, Lawrence WB, Davis KJ, Pitt MLM, Ezzell JW, et al. Pathology of experimental inhalation anthrax in the rhesus monkey. *Lab Invest* 1995;73:691-702.
- ²⁷ Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, Langmuir A, Popova I, Shelokov A, et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science* 1994;266:1202-8.
- ²⁸ Turnbull PCB. Anthrax vaccines: past, present and future. *Vaccine* 1991;9:533-9.

Aanvaard op 19 november 2001

Farmacotherapie

Myotoxiciteit en rhabdomyolysis ten gevolge van statinen

J.D.BANGA

Statinen (cholesterolsyntheseremmers) zijn nuttige medicijnen: cholesterolverlaging met statinen kan de incidentie van coronaire hartziekten met 25-60% verlagen en het algehele sterfterisico met 30% reduceren.¹ Bovendien wordt het risico van angina pectoris en beroerte verkleind, de noodzaak voor rekanalisatieprocedures verminderd en de uitkomst van orgaantransplantatie op lange termijn verbeterd.¹ Deze waarnemingen hebben geleid tot een brede indicatiestelling voor het gebruik van statinen.²

MYOPATHIE EN RHABDOMYOLYSIS DOOR STATINEN

Bijwerkingen van statinen zijn relatief zeldzaam en meestal onschuldig. Myopathie is echter een potentieel ernstige bijwerking. Van myopathie wordt gesproken als pijn of zwakte in dwarsgestreept spierweefsel optreedt in combinatie met stijgingen van de activiteit van creatinekinase (CK) in plasma van 10 maal boven de bovengrens van de normaalwaarde.³ Aanwijzingen voor myotoxiciteit worden gerapporteerd bij 1-7% van gebruikers

SAMENVATTING

– Rhabdomyolysis is een zeldzame, doch potentieel dodelijke bijwerking van cholesterolsyntheseremmers (statinen).

– De bijwerking kan optreden bij daarvoor gevoelige personen en bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de afbraak van een statine verhinderen, bijvoorbeeld via de biotransformatie door het cytochroom-P450-systeem.

– Hierdoor kunnen de plasma- en weefselspiegels van een statine en van eventuele actieve metabolieten daarvan toenemen tot waarden die toxisch zijn voor dwarsgestreept spierweefsel. – Van myopathie is sprake als de creatinekinaseactiviteit in plasma verhoogd is tot tenminste 10 maal de bovengrens van de normaalwaarde.

– Spierklachten die kunnen wijzen op myotoxiciteit en daaruit voortvloeiende myopathie komen voor bij 1-7% van statinegebruikers. De kans op myotoxiciteit is niet bij alle statinen even hoog, doch is bij elke statine aanwezig, vooral bij hoge doseringen.

– De frequentie van rhabdomyolysis in relatie tot cerivastatinegebruik bleek beduidend hoger dan bij andere statinen, reden waarom cerivastatine onlangs uit de handel is genomen.

– Bij vermoeden van myopathie dient men het gebruik van statinen direct te staken. Dit kan de ontwikkeling van rhabdomyolysis mogelijk voorkomen.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Interne Geneeskunde, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.
Dr.J.D.Banga, internist (j.d.banga@azu.nl).