

Meldeprozesse bei klinischem Verdacht von Botulismus

Der Botulismus tritt in der Schweiz nur sporadisch auf. Seit Einführung der Meldepflicht im Jahr 1987 wurden dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) insgesamt 34 Fälle gemeldet. Fälle von Botulismus sind bereits bei klinischem Verdacht innerhalb von zwei Stunden durch Ärztinnen und Ärzte zu melden. Angesichts der Seltenheit dieser Krankheit in der Schweiz möchte das BAG sicherstellen, dass die Ärzteschaft und Laboratorien über die Abläufe im Rahmen der Meldungen, Diagnostik und Botulismus-Antitoxin Bestellung angemessen informiert sind, damit die Meldepflicht eingehalten und allfällige Massnahmen rechtzeitig eingeleitet werden können. Der vorliegende Artikel beschreibt den Meldeprozess und die Vorgehensweise für die Labordiagnostik und Bestellung von Botulismus-Antitoxin.

1. EINFÜHRUNG

Innerhalb von 26 Jahren (1987–2013) wurden dem BAG 34 Erkrankungen von Botulismus gemeldet. Von diesen können 19 als lebensmittelbedingter Botulismus und 10

als Wundbotulismus bezeichnet werden. Für die restlichen fünf Fälle ist die Form des Botulismus unbekannt. Besonders hervorzuheben ist ein Ausbruch von lebensmittelbedingtem Botulismus mit zwölf Erkrankten, der sich Ende 1993 im

Botulismus ist eine durch das Botulinumtoxin verursachte Intoxikation, die zu lebensbedrohlichen Lähmungserscheinungen führt. Bisher sind keine direkten Mensch-zu-Mensch-Übertragungen beschrieben worden.

Erreger

Clostridium botulinum ist ein grampositives, sporenbildendes Stäbchenbakterium, das unter anaeroben Bedingungen hitzelabile Neurotoxine bildet. Die Typen A, B, E und F verursachen beim Menschen eine Intoxikation. Das Botulinumtoxin gilt als giftigster bekannter Stoff [1].

Vorkommen

Die widerstandsfähigen Sporen von *Clostridium botulinum* kommen ubiquitär in Böden, See- und Meeressedimenten vor. Erkrankungen an Botulismus sind in der Schweiz selten.

Infektionsweg

Eine Vergiftung mit Botulinumtoxin tritt in den meisten Fällen nach Einnahme von toxinhaltigen Lebens-

mitteln auf (lebensmittelbedingter Botulismus). Botulismus kann jedoch auch infolge einer Aufnahme von sporenhaltigen Nahrungsmitteln mit anschliessender Besiedelung und Toxinbildung im Magen-Darmtrakt bei Säuglingen auftreten (Säuglingsbotulismus) oder die Folge einer Toxinresorption aus mit *Clostridium botulinum* infizierten Wunden ins Blut sein (Wundbotulismus, oft bei i.v.-Drogenkonsumenten). Der Säuglingsbotulismus kann in seltenen Fällen auch bei Erwachsenen mit veränderter Anatomie oder veränderter bakterieller Besiedelung des Magen-Darmtraktes auftreten (Darmbotulismus, intestinaler Botulismus).

Klinik

Inkubationszeit: 12–72 Stunden (Spannbreite 2 Stunden bis 8 Tage).

Unabhängig von der Expositionsart ist Botulismus durch eine akute, afebrile, symmetrische und beim Kopf beginnende absteigende schlaffe Lähmung charakterisiert. Multiple Hirnnervenparalysen führen zu pathognomonischem Doppelsehen, Ptosis der Augenlider

Wallis ereignete. Als Ursache stellte sich ein Rohschinken heraus, der anlässlich einer Feier konsumiert wurde [4]. Der letzte gemeldete Fall von lebensmittelbedingtem Botulismus ereignete sich im Frühjahr 2014.

2. ÜBERWACHUNG

2.1 Meldepflicht

Botulismus ist bereits bei klinischem Verdacht mit Veranlassung einer Labordiagnostik für Ärztinnen und Ärzte sowie der Nachweis von *Clostridium botulinum* oder des Botulinumtoxins für die Laboratorien meldepflichtig (kein Säuglings- und Wundbotulismus). Seit dem Jahr 2008 entfällt die Meldepflicht für Wund- und Säuglingsbotulismus. Die Meldekriterien und Meldefristen werden in der Verordnung des EDI¹ über Arzt- und Labormeldungen genannt.

2.2 Meldeverfahren

Das Meldeverfahren ist auch in Abbildung 1 dargestellt.

und verschwommenem Sehen sowie Sprach- und Schluckstörungen. Es folgt eine symmetrische, absteigende Skelettmuskellähmung. Lebensgefahr besteht vor allem bei der Affektion peripherer Nerven mit Atemlähmung. Die Patienten sind in der Regel bei klarem Bewusstsein [2].

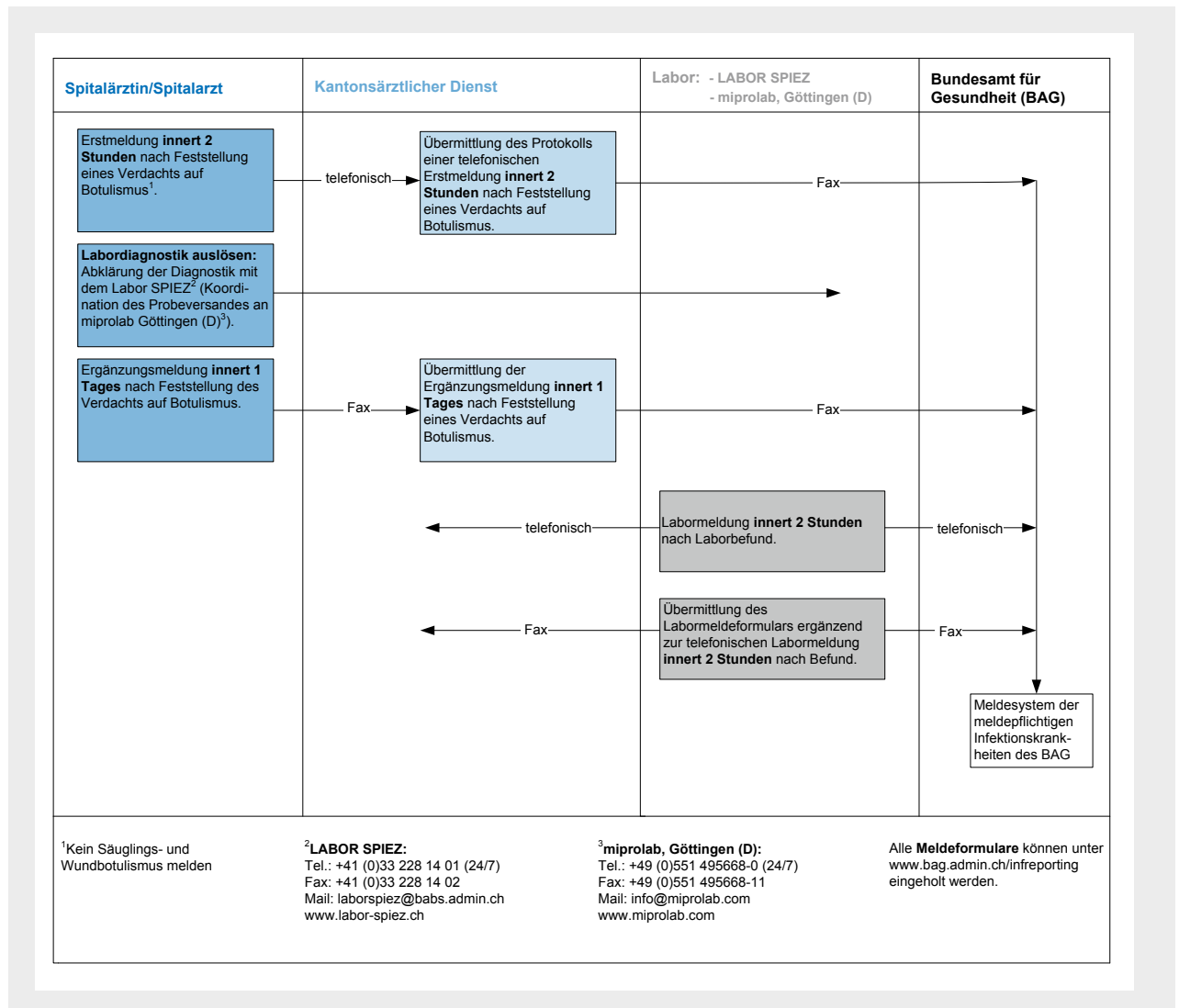
Beim lebensmittelbedingten Botulismus beginnt die Erkrankung zunächst mit unspezifischen gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Therapie

Im Vordergrund steht die symptomatische Therapie der Lähmungserscheinungen mit intensivmedizinischer Überwachung und Stützung der Vitalfunktionen sowie gegebenenfalls maschineller Beatmung. Zirkulierende Toxine können durch Verabreichung eines Antitoxins neutralisiert werden. Die Letalität des lebensmittelbedingten Botulismus kann mit Behandlung auf ca. 5–10 % gesenkt werden [3]. Die Rekonvaleszenz kann viele Monate dauern.

Abbildung 1

Meldeprozess bei klinischem Verdacht auf Botulismus mit Veranlassung einer Labordiagnostik.



- Die Ärztin oder der Arzt meldet den Verdacht auf Botulismus innerhalb von zwei Stunden dem zuständigen kantonsärztlichen Dienst.
 - Die Meldung an den kantonsärztlichen Dienst erfolgt telefonisch und unter Angabe des vollen Namens der erkrankten Person. Damit können umgehend Abklärungen zur Identifikation der Expositionsquelle in die Wege geleitet und weitere möglicherweise exponierte Personen informiert werden.
 - Die Kantonsärztin oder der Kantonsarzt leitet innerhalb von zwei Stunden das Protokoll der telefonischen Erstmeldung per Fax an das BAG weiter.
 - Die Ärztin oder der Arzt füllt innerhalb eines Tages die Ergänzungsmeldung aus und übermittelt diese dem kantonsärztlichen Dienst.
 - Die Kantonsärztin oder der Kantonsarzt leitet die Ergänzungsmeldung dem BAG so rasch als möglich weiter und ist für die Vollständigkeit der Meldungen besorgt.
 - Das Labor meldet den Nachweis von Botulinumtoxin oder *Clostridium botulinum* innerhalb von zwei Stunden an den zuständigen kantonsärztlichen Dienst und das BAG. Die Meldung erfolgt sowohl telefonisch wie auch mit dem Labormeldeformular per Fax.
- Alle Formulare können unter www.bag.admin.ch/infreporting eingeholt werden.

3. LABORDIAGNOSTIK

Nach wie vor gilt der Maus-Bioassay für den Nachweis von Botulinumtoxin als Goldstandard (DIN 10102 vom Juni 1988). In der frühen Phase einer Erkrankung ist es möglich, das Toxin in Serum, Mageninhalt und Stuhl direkt nachzuweisen. Vorläufige Resultate mit dem Maus-Bioassay sind nach ein bis mehreren Tagen verfügbar. Endgültige Ergebnisse liegen üblicherweise nach zwei bis drei Wochen vor.

Beim lebensmittelbedingten Botulismus wird das Toxin rasch aus

dem Blut absorbiert, nach drei bis vier Tagen nach Symptombeginn erscheint der Toxinnachweis aus dem Serum nicht mehr sinnvoll. Zu diesem Zeitpunkt ist aber häufig noch ein Nachweis des Toxins und der Bakterien aus einer Stuhlprobe machbar und sinnvoll. Von einigen Fällen abgesehen, sind nach 10 bis 14 Tagen Toxine und Erreger auch in der Stuhlprobe nicht mehr nachweisbar. In diesem Fall ist der serologische Antikörpernachweis angezeigt, vorausgesetzt es wurde kein Antiserum appliziert. Eine Serokonversion ist frühestens 14 Tage nach Erkrankungsbeginn nachweisbar und lässt sich zudem nicht bei allen Botulismuspacienten beobachten.

Im Rahmen einer epidemiologischen Abklärung ist eine Identifizierung der mutmasslichen Quelle der Vergiftung wenn immer möglich anzustreben. Der Maus-Bioassay zum Toxinnachweis ist auch zur Untersuchung von Lebensmittelproben geeignet.

Untersuchungen von Botulismuspacienten mit dem Maus-Bioassay bietet kein Schweizer Labor an. Da bei klinischen Fällen solche Tests notwendig sind, werden sie im Rahmen einer Zusammenarbeit mit dem LABOR SPIEZ von einem deutschen Partnerlabor in Göttingen (miprolab, Deutschland) durchgeführt. Die Firma miprolab² ist spezialisiert auf den direkten und indirekten Toxinnachweis.

Alternative funktionelle In-vitro-Methoden stehen (noch) nicht zur Verfügung. Weltweit werden grosse Anstrengungen unternommen, um einen vollwertigen Ersatz für den In-vivo-Maustest zu entwickeln.

3.1 Versand der Untersuchungsproben

Ärztinnen oder Ärzte bzw. Laboratorien können die Untersuchungsproben nach Absprache mit dem LABOR SPIEZ³ direkt der Firma miprolab zustellen. Die labordiagnostischen Befunde werden den behandelnden Ärztinnen oder Ärzten in der Regel direkt von der Firma miprolab übermittelt, gegebenenfalls auch vom LABOR SPIEZ.

Mit dem LABOR SPIEZ können folgende Einzelheiten geklärt werden:

- Allgemeine Beratung zum Thema Botulismus
- Untersuchungen, Probenentnahme, Probenmenge
- Lieferadresse, Verpackung, Transport
- Zollformalitäten
- Termine, Finanzierung

4. BOTULISMUS-ANTITOXIN

Der Bezug des Botulismus-Antitoxin ist in der Schweiz nur über die Armeeapotheke möglich. Die Armeeapotheke hält das trivalente Botulismus-Antitoxin Behring bereit (Proteine vom Pferd max. 100 mg mit Antitoxin gegen *C. botulinum* Typ A 750 I. E., Typ B 500 I. E., Typ E 50 I. E.). Zu beachten ist, dass es sich beim Botulismus-Antitoxin um ein kühllistenpflichtiges Produkt handelt.

4.1 Bezug von Botulismus-Antitoxin

Für Ärztinnen und Ärzte stehen zwei Beschaffungswege offen:

1. Die Anfrage kann an das Schweizerische Toxikologische Informationszentrum (STIZ)⁴ gerichtet werden, das die Armeeapotheke informiert. Die Armeeapotheke ihrerseits nimmt im Anschluss telefonisch Kontakt mit der zuständigen Ärztin oder dem zuständigen Arzt auf.
2. Die Anfrage kann auch direkt an die Armeeapotheke⁵ gerichtet werden.

Die Auslieferung erfolgt im Anschluss direkt durch die Armeeapotheke an den vereinbarten Ort (z. B. die Notaufnahme eines Spitals).

Mit der Armeeapotheke können folgende Einzelheiten geklärt werden:

- Benötigte Anzahl Flaschen von Botulismus-Antitoxin
- Fachinformationen zum Produkt
- Kosten

Weitere produktspezifische Informationen sowie Informationen zu Dosierung und Anwendung können vor Ort besprochen werden. Die Fachinformation ist zusätzlich auf der Internetseite der Armeeapotheke⁶ abrufbar.

Dank

Für die Beiträge danken wir Marc Avondet (LABOR SPIEZ) und Dr. Frank Gessler (miprolab Göttingen) sowie Dr. Thomas Meister (Armeeapotheke).

Das BAG dankt allen meldenden Ärztinnen und Ärzten sowie Laboratorien für ihren Beitrag zur Überwachung dieser Krankheit. ■

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Sektion Krisenbewältigung und internationale Zusammenarbeit
Telefon 031 323 87 06
epi@bag.admin.ch

Referenzen

- ¹ SR 818.141.11
- ² miprolab GmbH, Göttingen (D),
Telefon: +49 (0)551 495668-0 (24/7),
Fax: +49 (0)551 495668-11,
Mail: info@miprolab.com,
www.miprolab.com
- ³ LABOR SPIEZ, Telefon: 033 228 14 01 (24/7), Fax: 033 228 14 02,
Mail: laborspiez@babs.admin.ch,
www.labor-spiez.ch
- ⁴ Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum (STIZ),
Telefon: 145 (24/7)
- ⁵ Armeeapotheke,
Telefon: 031 324 34 08.
Pharmazeutischer Pikettdienst:
031 324 44 44 (ausserhalb Bürozeit)
www.lba.admin.ch/internet/lba/de/home/themen/armeeapotheke.html
- ⁶ www.lba.admin.ch/internet/lba/de/home/themen/armeeapotheke.html

Literatur

1. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001 Feb 28;285(8):1059–70.
2. Bossi P, Tegnell A, Baka A, van LF, Hendriks J, Werner A, et al. Bichat guidelines for the clinical management of botulism and bioterrorism-related botulism. *Euro Surveill* 2004 Dec;9(12):E13–E14.
3. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Botulism: Factsheet. www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/botulism/Pages/index.aspx
4. Bundesamt für Gesundheit. Botulismus-Epidemie im Wallis. *Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit*, 1994;(4):68.