

Tropen- und Reisemedizin: Leishmaniose – Neues zu einer alten Krankheit

Johannes Blum, Christoph Hatz

Schweizerisches Tropeninstitut, Basel; Fachgesellschaft für Tropen- und Reisemedizin FMH

Im Jahr 1580 beschrieb der spanische Geistliche Balthazar Ramírez eine Krankheit der Landarbeiter in den heissen Tälern der Ostkordilleren Südamerikas. Er nannte sie «mal de los Andes». Mehr als 100 Jahre später beobachtete der englische Arzt Alexander Russell in Syrien eine Seuche schlecht heilender Wunden, die bei der Bevölkerung wohl schon lange bekannt war und später als «Aleppobeule» bezeichnet wurde. Im Nahen Osten wurden junge Mädchen artifiziell mit den Erregern dieser Leishmaniose am Oberschenkel infiziert, um sie später vor entstehenden Gesichtsläsionen zu schützen. Möglicherweise war diese artifizielle Infektion eine der ersten Präventionsmassnahmen gegen Infektionskrankheiten überhaupt.

In den letzten Jahren wurde zwar keine marktreife Impfung gegen Leishmanien entwickelt, aber es gab in den Bereichen der Diagnostik und der Therapie einige Entwicklungen, die sich in der praktischen Arbeit auch bei der Betreuung von Patienten in nichtendemischen Ländern als nützlich erweisen. In der Folge möchten wir einige dieser für Touristen und Langzeitaufenthalter relevanten Neuigkeiten kurz vorstellen.

Neues aus der Epidemiologie bei Reisenden

In den letzten Jahren wurde eine Zunahme der kutanen Leishmaniosefälle bei Touristen beobachtet. In Holland wurden im Zeitraum von 1990 bis 2000 fast doppelt so viele Fälle diagnostiziert wie in den zehn Jahren zuvor. Im Unterschied zu den 1980er Jahren tauchten im folgenden Jahrzehnt mehr Leishmaniosefälle in Lateinamerika als in den Mittelmeerländern auf. In einem auf Tropenkrankheiten spezialisierten Spital in London wurden zwischen 1995 und 2003 79 Patienten mit kutaner Leishmaniose dokumentiert. Dabei registrierte man einen Anstieg von 4 auf 18 diagnostizierte Fälle in der Patientengruppe der Reisenden pro Jahr [1]. Das geschätzte Risiko, sich auf Reisen eine Leishmanieninfektion zuzuziehen ist für Lateinamerika 20mal, für Afrika 10mal und für Asien 5mal höher als für Südeuropa [2]. Die Inzidenz variiert bei Touristen je nach Reiseziel und schwankt gemäss Schätzungen zwischen <1 pro 1 000 000 in Mexiko und 1/360 im bolivianischen Amazonasgebiet [3].

Interessanterweise wurden relativ wenige Infektionen aus Ländern beobachtet, in welchen weltweit mehr als 90% der Leishmanien vorkommen (Afghanistan, Algerien, Brasilien, Iran, Peru, Saudi-Arabien und Syrien) [1, 2]. Dies weist auf grosse Unterschiede in Expositionsmuster und -dauer der Reisenden und der einheimischen Bevölkerung hin.

Zunahme der Fallzahlen von mukokutaner Leishmaniose

Während bis 2003 nur zwei Fälle einer mukokutanen Leishmaniose bei Reisenden publiziert wurden, waren es in den letzten drei Jahren elf [1, 2]. Bei der Hälfte der Patienten war das bolivianische Amazonasgebiet der wahrscheinliche Infektionsort. Bei einer Leishmaniose aus Lateinamerika wird deshalb zu einer genauen HNO-Abklärung geraten.

Gibt es einen Unterschied des klinischen Bildes bei Reisenden und Bewohnern aus Endemiegebieten?

Studien aus Endemieländern zeigten, dass Unterschiede zwischen Patienten mit einer durchgemachten kutanen Leishmaniose und Erstinfizierten bestehen: So fanden sich bei Patienten mit Narben einer kutanen Leishmaniose weniger Parasiten in den neuen Läsionen, dafür liessen sich mehr Riesen- und Epithelialzellen als Zeichen einer Immunantwort nachweisen. Bei Kindern wurde zudem ein schlechteres Ansprechen auf eine Behandlung mit Antimonpräparaten beobachtet. In Bolivien hatten Immigranten in einem Endemiegebiet ein drei- bis zehnmal höheres Risiko für eine mukokutane Leishmaniose als Einheimische. Bisher waren die Kollektive bei Reisenden jedoch zu klein und zu heterogen, um Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild dokumentieren zu können. Die Klinik der kutanen Leishmaniose ist vielfältig. Es werden ulzerierende, granulomatöse und plaqueartige Läsionen beobachtet, wobei bei Reisenden in der Hälfte der Fälle ein Ulkus gefunden wurde. Plaqueartige Hautveränderungen werden vor allem bei der kutanen Leishmaniose der Alten Welt diagnostiziert. Noduläre Lymphangitiden treten hingegen öfter bei Leishmaniosen der Neuen Welt auf.

Die hohe Variabilität des Krankheitsbildes und der geringe Bekanntheitsgrad sind Gründe, weshalb die Diagnose in der Allgemeinarztpraxis bei zwei von fünf Fällen primär nicht gestellt wurde.

Neues aus der Diagnostik

Die PCR-Untersuchung ermöglicht eine rasche und sichere Diagnostik und hat frühere Methoden wie Direktpräparat und Kultur abgelöst. Ihre Sensitivität (89–100%) [1, 4] ist sowohl bei der kutanen als auch bei der mukokutanen Leishmaniose deutlich höher als die des Direktpräparates (19–77%) oder der Kultur (58–62%) [1, 4]. Die PCR-Untersuchung erlaubt auch die für die Therapiewahl relevante Speziesbestimmung [5]. Deshalb ist dieser Test als wichtigste Methode der Diagnostik der kutanen Leishmaniose anerkannt. Die Serologie ist bei der kutanen Leishmaniose in der Regel negativ und nur bei grossen Läsionen, bei einer Metastasierung in das lymphatische System oder bei einem mukokutanen Befall positiv. Sie ist deshalb für die Diagnostik von geringerer Bedeutung.

Neues aus der Therapie

Zu Beginn der 1990er Jahre wurde die Leishmanienspezies mittels Isoenzymuntersuchungen und monoklonaler Antikörper bestimmt. Leider stand diese Methode nicht routinemässig zur Verfügung, und das Resultat der Speziesbestimmung traf oft erst mehrere Monate nach Behandlungsbeginn ein. Aus diesem Grund legte man die Behandlungsform anhand epidemiologischer Überlegungen abhängig vom mutmasslichen Infektionsort und der dort dominierenden Erreger fest. Heute kann die Spezies mittels der PCR-Untersuchung in fast allen industrialisierten Ländern durchgeführt werden, was eine spezies-spezifische Behandlung erlaubt. Bei *Leishmania*

brasiliensis gelten Antimonpräparate weiter als Medikamente der ersten Wahl. Pentamidin wird bei Infektionen mit *Leishmania guyanensis*, Ketokonazol bei solchen mit *Leishmania panamensis* empfohlen. Bei einer Infektion mit *Leishmania mexicana* kann zuerst eine topische Behandlung versucht werden. Bei Leishmaniosen der Alten Welt sind Fluconazol oder Ketokonazol bei Infektionen mit *Leishmania major* wirksam, wirken aber nur in begrenztem Mass bei *Leishmania tropica* und *Leishmania infantum*.

Miltefosin ist eine vielversprechende Substanz zur Behandlung der viszerale Leishmaniose, die im Gegensatz zu den meisten anderen Präparaten oral verabreicht werden kann. Bei der kutanen Leishmaniose erzielte Miltefosin auch bei Infektionen mit *Leishmania panamensis* eine Heilungsrate von 91%. Bei Läsionen, die durch *Leishmania mexicana* oder *Leishmania brasiliensis* verursacht wurden, war die Wirkung allerdings nur marginal. Wegen seines (noch) hohen Preises und der fehlenden Registrierung in der Schweiz konnte sich Miltefosin für die Behandlung der kutanen Leishmaniose bei uns allerdings bislang nicht etablieren.

Während das liposomale Amphotericin B bei der Behandlung der viszerale Leishmaniose zunehmend an Bedeutung gewinnt, gibt es ausser Fallberichten keine Literatur zum Einsatz gegen die kutane Leishmaniose. Liposomales Amphotericin B wurde mit Erfolg bei Touristen mit kutaner und mukokutaner Leishmaniose eingesetzt, insbesondere in Zusammenhang mit einem Therapieversagen von Antimon oder Pentamidin [1].

In Anbetracht der steigenden Zahl kutaner Leishmaniosen in der Schweiz und der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten ist ein standardisiertes Protokoll zur Vorgehensweise bei Verdacht auf eine Infektion mit Leishmanien in Planung. Ziel ist es, den klinischen Verlauf und das therapeutische Ansprechen in Zukunft besser erfassen zu können.

Literatur

Eine detaillierte Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

- 1 Lawn SD, Whetham J, Chiodini PL, Kanagalingam J, Watson J, Behrens RH, et al. New world mucosal and cutaneous leishmaniasis: an emerging health problem among British travellers. *Q J Med* 2004;97:781–8.
- 2 Weitzel T, Muhlberger N, Jelinek T, Schunk M, Ehrhardt S, Bogdan C, et al. Imported leishmaniasis in Germany 2001–2004. Data of the SIMPID surveillance network. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:471–6.

- 3 Scope A, Trau H, Anders G, Barzilai A, Confino Y, Schwartz E. Experience with New World cutaneous leishmaniasis in travelers. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:672–8.

- 4 Seaton RA, Morrison J, Man I, Watson J, Nathwani D. Out-patient parenteral antimicrobial therapy – a viable option for the management of cutaneous leishmaniasis. *Q J Med*. 1999; 92:659–67.

- 5 Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:158–66.

Korrespondenz:
Dr. med. Johannes Blum
Schweizerisches Tropeninstitut
Postfach
CH-4002 Basel
johannes.blum@unibas.ch