

Ein nicht alltägliches Urlaubssouvenir

Claudia Cappelleri^a, Ludwig Theodor Heuss^a, Robert Schorn^{a,b,c}

^a Medizinische Klinik, Spital Zollikerberg, Zollikerberg

^b Nephrologie und Dialysezentrum, Spital Zollikerberg, Zollikerberg

^c Medizinische Klinik, Spital Lachen, Lachen

Fallbeschreibung

Eine 56-jährige Patientin stellte sich mit Diarrhoe und Erbrechen einige Tage nach einem Thailand-Aufenthalt vor. Wegen einer arteriellen Hypertonie bestand eine Medikation mit Lisinopril und Hydrochlorothiazid. Im körperlichen Status fielen eine Hypotonie von 76/34 mm Hg bei leeren Halsvenen, eine Temperatur von 37,2°C, eine diskrete Konjunktivitis sowie eine Druckdolenz im rechten Oberbauch auf. Die initiale Laboranalyse ergab folgende pathologischen Befunde: Hämoglobin 121 g/l, Leukozyten $13,2 \times 10^3/\mu\text{l}$, Thrombozyten $51 \times 10^3/\mu\text{l}$, keine Fragmentozyten im Blutausschlag, CRP 376 mg/l, CK 8057 U/l, GOT 266 U/l, GPT 94 U/l, Bilirubin gesamt 74 $\mu\text{mol/l}$ bzw. direkt 40 $\mu\text{mol/l}$, Kreatinin 292 $\mu\text{mol/l}$, Harnstoff 15,2 mmol/l, Kalium 2,8 mmol/l, Natrium 130 mmol/l. Gegen eine Hämolyse, wie sie im Rahmen eines hämolytisch-urämischen Syndroms vorkommt, sprachen ein erhöhtes Haptoglobin, die Erhöhung des direkten Bilirubins sowie eine nur geringfügig erhöhte LDH von 259 U/l. Nach Abnahme von Blut- und Urinkulturen, die in Folge ohne Erregernachweis blieben, wurde in der Annahme einer bakteriellen Gastroenteritis eine antimikrobielle Therapie mit Ceftriaxon und Azithromycin eingesetzt. Bei Penicillinallergie entwickelte die Patientin ein makulopapulöses Exanthem, so dass nach fünf Tagen von Ceftriaxon und Azithromycin auf Ertapenem gewechselt wurde. Die Diarrhoe schwächte sich ab. Die Stuhlkulturen waren positiv für *Salmonella ent. subsp. enterica Stanley*, welche durch die gewählte antimikrobielle Therapie resistenzgerecht behandelt waren. Shigellen, Campylobacter und Clostridien waren dagegen nicht nachweisbar. Trotz antimikrobieller Therapie, adäquater Hydrierung und Katecholamineinsatz verschlechterten sich Nieren- und Leberfunktion jedoch weiterhin (Kreatinin max. 420 $\mu\text{mol/l}$, Harnstoff 42 mmol/l, Bilirubin 317 $\mu\text{mol/l}$, GPT 386 U/l), und es entwickelte sich ein oligurisches Nierenversagen mit begleitender Hypokaliämie. Dieses bedurfte keines Nierenersatzverfahrens. In den nächsten Tagen besserte sich die Nierenfunktion schrittweise mit einer letztendlich kompletten Erholung. Die initiale CK fiel bereits nach 24 Stunden auf 2033 U/l. Die Diagnostik betreffend Malaria, Hepatitis A/B/C, Dengue-Fieber, Brucellose und Hanta-Viren war negativ. Bei akutem oligurischem Nierenversagen mit begleitender Hypokaliämie, akuter Leberschädigung mit Erhöhung des vorwiegend direkten Bilirubins, Thrombozytopenie sowie Konjunktivitis haben wir bei entsprechender Reiseanamnese differentialdiagnostisch an eine Leptospirose gedacht. Die daraufhin abgenommene Serologie wies nach sieben Tagen

positive IgM-Antikörper gegen *Leptospira interrogans* nach (Titer: 98 U/ml) bei normwertigem IgG (4 U/ml, normal <10). In der Folge kam es zu einer Serokonversion (IgG 80 U/ml, normal <10; IgM >100 U/ml, normal <15). Die Diagnose der Leptospirose wurde erst nach Erholung der Patientin und nach Abschluss der antibiotischen Therapie gestellt, so dass hier von einer suffizienten antimikrobiellen Therapie durch Ceftriaxon/Azithromycin bzw. Ertapenem ausgegangen wurde. Die Patientin erwarb die Erkrankungen wahrscheinlich während des Ferienaufenthalts in Thailand und erholte sich im Verlaufe vollständig.

Diskussion

Die Leptospirose ist eine weltweit verbreitete Zoonose mit einer 10-fach höheren Inzidenz in tropischen Regionen. Verlässliche Zahlen hierzu fehlen allerdings. Die Dunkelziffer ist bei z.T. klinisch unspezifischen Verläufen und fehlender Meldepflicht in vielen Ländern vermutlich hoch. Weltweit geht man von 500 000 schweren Fällen jährlich mit einer Mortalität zwischen 5 und 20% aus [1]. In Südostasien scheint die Leptospirose bei 13–17% der Fälle für eine nicht viral verursachte Hepatitis bzw. ein nicht durch Malaria verursachtes Fieber verantwortlich zu sein [1]. Auch in Europa kommt es mit

Die Dunkelziffer ist, bei fehlender Meldepflicht in vielen Ländern, vermutlich hoch

einer saisonalen Häufung von Juli bis Oktober v.a. in landwirtschaftlich geprägten Regionen immer wieder zu Erkrankungen sowie kleineren Epidemien.

Bemerkenswert sind Ausbrüche in Zusammenhang mit Wassersport- bzw. Triathlon-Veranstaltungen [2]. Möglicherweise müssen wir in Zukunft wegen Klimaveränderungen, einer Zunahme der infizierten Nagerpopulation, einer Bevölkerungszunahme in landwirtschaftlich geprägten Regionen sowie eines geänderten Reise- und Freizeitverhaltens mit einem Anstieg der Erkrankungen rechnen [2].

Risikofaktoren für eine Infektion mit Leptospiren sind in Tabelle 1  aufgeführt.

Bei den Leptospiren handelt es sich um zu den Spirochäten gehörende gramnegative, schraubenförmig gewundene, aerobe Bakterien mit 20 Spezies. Von diesen gelten 9 als pathogen und 5 als intermediär bzw. unklar pathogen. Die für den Menschen vor allem relevante *Leptospira-interrogans*-Spezies weist zahlreiche Serovare auf [3]. Nagetiere stellen das natürliche Reservoir

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 1

Risikofaktoren für eine Infektion mit Leptospiren.

Berufliche Exposition	Landwirte, Kanal-, Feld-, Abwasserarbeiter, Militärangehörige mit Auslandseinsätzen
Häusliche Exposition	Ländliche Wohnumgebung, Regenwasserauffangbehälter, Nagetiere als Haustiere
Freizeitaktivitäten	Wassersport, Triathlon-Veranstaltungen, Outdoor-Aktivitäten mit Kontakt zu infiziertem Urin
Sonstiges	Hautläsionen, Barfusslaufen mit Kontakt zu infiziertem Urin/Kot, Urlaub in tropischen Regionen

Tabelle 2

Antimikrobielle Therapieoptionen zur Behandlung der Leptospirose beim Erwachsenen (Auswahl).

Milder Verlauf	
Amoxicillin	3× 750–1000 mg/Tag für 7 Tage
Doxycyclin	2× 100 mg/Tag p.o. für 7 Tage
Azithromycin	1× 1000 mg/Tag p.o. für 1 Tag, gefolgt von 1× 500 mg/Tag für 2 Tage
Schwerer Verlauf	
Penicillin G	1,5 Millionen E i.v. alle 6 Stunden für 7 Tage
Ceftriaxon	1× 2 g/d i.v. für 7 Tage
Doxycyclin	2× 100 mg/d i.v. für 7 Tage

dar. Die Übertragung erfolgt durch kontaminierten Stuhl und Urin v.a. über Hautläsionen, Konjunktiven und Mundschleimhaut. Die Übertragung via Ingestion oder Aerosol ist selten. Die Inkubationszeit beträgt 2–26 Tage. Der klinische Verlauf der Leptospirose ist variabel und oft oligosymptomatisch. Der klassische biphasische Verlauf tritt in ungefähr 50% der Fälle auf, fehlt aber oft bei schweren Verläufen. Das initiale Stadium als Phase der akuten Bakteriämie beinhaltet zumeist schlagartig einsetzendes Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien, gastrointestinale Symptome wie Nausea, Vomitus und Diarrhoe in 50% der Fälle sowie unproduktiven Husten bei bis zu 35% der Fälle. Die klinische Untersuchung ist unspezifisch und zeigt druckdolente Muskeln, Lymphadenopathien, Hepatosplenomegalien, Pharyngitiden, pathologische pulmonale Auskultationsbefunde und Exantheme. Bei jedem zweiten Patienten findet man eine Konjunktivitis, die differentialdiagnostisch bei febrilen Erkrankungen immer den Verdacht auf eine Leptospirose lenken sollte [3].

Bei jedem zweiten Patienten findet man eine Konjunktivitis

Die zweite Krankheitsphase verläuft als Ausdruck der Immunreaktion meist anikterisch (nur in ca. 5–10% der Fälle liegt der sog. Morbus Weil mit einem ikterischen Verlauf vor). Eine aseptische Meningitis findet man bei durchschnittlich 25%, eine kardiale Beteiligung bei 10–40% der Fälle [3]. Hauptkomplikationen eines schweren Verlaufes sind ein oligo- bis anurisches, oft normo- bis hypokaliämisches Nierenversagen mit zum Teil passagerer Dialysepflichtigkeit sowie ein durch Endothelschäden verursachtes schweres pulmonales Hämorrhagie-Syndrom (SPHS). Die Letalität des SPHS wird mit bis zu 50% angegeben [1]. In der laborchemischen Analyse findet man eine milde Leukozytose mit Linksshift, eine Thrombozytopenie, eine milde Transaminasenerhöhung, eine Hyperbilirubinämie,

eine Rhabdomyolyse sowie eine Hyponatriämie. Man vermutet, dass die Leptospiren die Aktivität des Na⁺-K⁺-Cl⁻-Kotransporters im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife hemmen, was zu einem renalen Natriumverlust mit konsekutiver Kaliummehrausscheidung in den distalen Tubulusabschnitten führt [1, 3]. Radiologische Zeichen können kleine noduläre Veränderungen bis hin zu infiltrativen Veränderungen mit Konsolidation sein. Kein derzeit verfügbarer diagnostischer Test zum Nachweis einer Leptospirose gilt als absolut zufriedenstellend [4]. Der Mikroagglutinationstest (MAT) gilt offiziell als Goldstandard zur Diagnosestellung [3, 4], ist aber in der Schweiz kaum verfügbar. Zur Erregerdifferenzierung ist nämlich beim MAT die ständige Präsenz lebender Leptospirenantigene notwendig, welche die im Patientenserum vorhandenen IgG- oder IgM-Antikörper binden und agglutinieren. Ein Titer >1:800 gilt als diagnostisch. Eine gute Alternative zum MAT stellt der ELISA mit unterschiedlicher diagnostischer Performance je nach Test dar, ohne dass Serovar/Serogruppe identifiziert werden können. Der Nachweis in (Langzeit-)Blutkulturen ist in der ersten Krankheitsphase nicht sensitiv. Im Urin gelingt der Erregernachweis mittels Kultur ab der 2. Krankheitswoche. Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) spielt derzeit im klinischen Alltag keine Rolle in der Routinediagnostik.

Die meisten mild verlaufenden Leptospirose-Fälle sind selbstlimitierend, und der Nutzen einer antimikrobiellen Therapie ist in Bezug auf die Mortalität nicht erwiesen, die Krankheitsdauer sowie die Erregerausscheidung werden aber verkürzt [5]. Bei schweren Krankheitsverläufen ist eine antimikrobielle Therapie indiziert. Einen Überblick über mögliche antimikrobielle Therapieoptionen beim Erwachsenen zeigt Tabelle 2 [↩](#) auf. Ist anhand der (Reise-)Anamnese eine Rickettsien-Infektion differentialdiagnostisch möglich, sollte bei fehlender Wirksamkeit von Penicillinen und Cephalosporinen ge-

gen Rickettsien primär Doxycyclin und als zweite Option Azithromycin eingesetzt werden. In der Schwangerschaft gilt Doxycyclin als kontraindiziert. Für den Einsatz von Kortikosteroiden gibt es keine gute Evidenz [3]. Unter antimikrobieller Therapie kann es im Rahmen einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion zu Zellzerfall mit Toxinfreisetzung und konsekutiver Zytokinfreisetzung mit den klinischen Symptomen Fieber, Rigor und Hypotension kommen [3]. In Ausnahmefällen, z.B. bei Militärangehörigen, kann eine Chemoprophylaxe mit Doxycyclin (1× 200 mg/Woche) eingesetzt werden. Ein Impfstoff steht in der Schweiz nicht zur Verfügung. Koinfektionen in landwirtschaftlich geprägten Regionen mit anderen Erregern bei akutem Status febrilis, wie wir sie bei unserem Fall beobachten konnten, wurden beschrieben.

Fazit

- Die Leptospirose ist eine insgesamt seltene Erkrankung in Europa, wobei möglicherweise in Zukunft mit einer Zunahme der Krankheitsfälle gerechnet werden muss.
- Eine detaillierte Anamnese sowie das Erfassen typischer klinischer Zeichen sind der Schlüssel zur Dia-

gnose, da die serologische Diagnostik in der Regel verzögert eintrifft.

- Bei Fieber in Kombination mit einer akuten Leber- und Niereninsuffizienz sowie einer Konjunktivitis muss frühzeitig differentialdiagnostisch an eine Leptospirose gedacht und die antimikrobielle Therapie der aktuellen Situation angepasst werden.
- Bei schweren Verläufen kann eine frühzeitige antimikrobielle Therapie die hohe Mortalität beeinflussen.

Korrespondenz:

Dr. med. Robert Schorn
 Medizinische Klinik
 Nephrologie
 Spital Lachen
 Oberdorfstrasse 41
 CH-8853 Lachen
[robert.schorn\[at\]spital-lachen.ch](mailto:robert.schorn[at]spital-lachen.ch)

Literatur

- 1 McBride AJ, Athanazio DA, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:376–86.
- 2 Dupouey J, Faucher B, Edouard S, Richet H, Kodjo A, Drancourt M, et al. Human leptospirosis: an emerging risk in Europe? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2014;37:77–83.
- 3 Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:296–326.
- 4 Picardeau M, Bertherat E, Jancoes M, Skouloudis AN, Durski K, Hartskeerl RA. Rapid tests for diagnosis of leptospirosis: Current tools and emerging technologies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78:1–8.
- 5 Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for Leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD008264.