

# Leishmanien und Trypanosomen (Kinetoplastida): selten, aber aktueller, als uns lieb ist

Johannes Blum<sup>a,b,c</sup>, Kerstin Kling<sup>a,b</sup>, Niklaus Labhardt<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel

<sup>b</sup> Universität Basel

<sup>c</sup> LeishMan-TropNet, a European Network for Tropical and Travel Medicine

## Amerikanische Trypanosomiasis oder Chagas-Erkrankung

### Häufigkeit

Weltweit gesehen ist die Chagas-Erkrankung die dritthäufigste Parasitose nach Malaria und Bilharziose. In Lateinamerika ist die Chagas-Kardiopathie nach der ischämischen Herzkrankheit die zweithäufigste Herzkrankung. In der Schweiz fand sich bei lateinamerikanischen Immigranten eine Seroprävalenz von 12,8%. Die Chagas-Erkrankung hat drei Phasen: Eine akute selbstlimitierende fieberhafte Erkrankung, eine asymptomatische Intermediärphase und eine chronische Phase mit Befall von Herz und Magen-Darm-Trakt, die in ungefähr einem Drittel der Infizierten nach 20–30 Jahren auftritt. Die Chagas-Kardiopathie ist durch Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und Herzaneurysmen mit Thrombenbildung gekennzeichnet. Bei Immunsupprimierten kann es zu einer generalisierten Chagas-Erkrankung mit häufig fatalem Ausgang kommen.

### Seit langem erwartete Daten zur Therapie

Die antiparasitäre Behandlung von Chagas ist komplex. Während sie in der Akutphase bei Kleinkindern in >90% und bei immunkompetenten Erwachsenen in etwa zwei Drittel der Fälle zum Erfolg führt, ist ihr Nutzen in der chronischen Phase fraglich. Deshalb und aufgrund von Nebenwirkungen war die Anwendung von anti-trypanosomaler Therapie bei Chagas-Kardiopathie umstritten. Eine lang erwartete prospektiv randomisierte Studie mit 2854 Patienten mit einer Chagas-Kardiopathie verglich anti-trypanosomale Therapie mit Placebo. In der mit Benznidazol behandelten Gruppe kam es zwar doppelt so oft zu Parasiten-Clearance, die Studie konnte über eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 5,4 Jahren jedoch keinen Benefit bezüglich der Endpunkte Tod, schwere Arrhythmie, Herzschrittmacherimplantation, Herzinsuffizienz oder Thromboembolie zeigen [1]. In einer älteren Studie hingegen konnte

bei Chagas-Patienten im intermediären Stadium durch die Gabe von Benznidazol über 30 Tage das Risiko des Auftretens einer Kardiopathie verringert werden. Deshalb wird eine Behandlung zu einem früheren Zeitpunkt diskutiert.

Besonders in folgenden Situationen sind ein Screening und allenfalls eine Behandlung bei Immigranten aus Lateinamerika sinnvoll:

- Organ und Blutspender aus einem Endemie-Gebiet;
- Patienten mit einer Immunsuppression;
- Gebärfähige und schwangere Frauen. Bei positiver Serologie wird die Mutter erst nach der Geburt behandelt; das Neugeborene wird sofort und nach 1, 3 und 6–9 Monaten untersucht;
- Kinder und junge Erwachsene.

Bei Menschen über 50 Jahren und solchen mit einer etablierten Kardiopathie ist eine Behandlung mit Benznidazol kaum erfolgsversprechend.

## Afrikanische Trypanosomiasis oder Schlafkrankheit

### Unterschiede bei Immigranten und Touristen

Bei Touristen mit Schlafkrankheit stehen die Symptome einer akuten, schweren, fieberhaften Erkrankung mit Fieberschüben, Kopfschmerzen, Juckreiz, Lymphadenopathie, Hautausschlag, gastrointestinalen Symptomen und EKG-Veränderungen im Vordergrund. Unbehandelt kommt es rasch zu Bewusstseins-trübung, Niereninsuffizienz und Multiorganversagen. Bei Immigranten liegt der Aufenthalt im Endemiegebiet oft viele Jahre zurück, weshalb chronische psychiatrische und neurologische Symptome im Vordergrund stehen [2]. Obwohl die Krankheit selten ist, ist sie von Bedeutung, da sie unbehandelt fatale Folgen hat. Die Therapie richtet sich nach Spezies und Stadium, ist komplex und erfordert ein tropenmedizinisches Konsilium.



Johannes Blum

## Kutane Leishmaniose

### Flüchtlinge aus Aleppo mit «Aleppobeule»

Der englische Arzt Alexander Russell beobachtete vor mehr als 100 Jahren in Syrien eine Seuche schlecht heilender Wunden, die zuerst als «Aleppobeule» oder «Orientbeule» und später als kutane Leishmaniose bezeichnet wurde und im Orient nach wie vor endemisch ist. Sie sollte bei syrischen Flüchtlingen mit Hauterkrankungen in die Differentialdiagnose einbezogen werden. Die Inzidenz variiert bei Touristen je nach Reiseziel und schwankt gemäss Schätzungen zwischen  $<1/1000000$  (Mexiko) und  $1/1000$  (Surinam). Die höchste Inzidenz von 1:360 wurde bei Reisenden in das bolivianische Amazonasgebiet registriert. Die Klinik der kutanen Leishmaniose ist vielfältig und manifestiert sich durch ulzerierende, granulomatöse oder plaqueartige Hautläsionen (Abb. 1), die eine bis mehrere Wochen nach einem Insektenstich auftreten. Gleichzeitig oder Monate bis Jahre später kann es zu einem Befall der Schleimhäute kommen. Während diese Läsionen klassischerweise nur bei Leishmaniosen der neuen Welt (Lateinamerika) beobachtet wurden, werden sie nun vermehrt auch bei solchen der alten Welt (Europa/Asien/Afrika) gesehen.

### Schwere Fälle bei Immunsupprimierten

Bei einer Immunsuppression kann es zu einem veränderten Bild mit multiplen Hautläsionen, einem Mukosabefall und einem Aufflackern auch viele Jahre

nach der Primärinfektion kommen. Die Diagnose wird durch den Erregernachweis im Bereich der Hautläsion (Hautbiopsie) gestellt. Die PCR-Untersuchung ermöglicht eine rasche und sichere Diagnostik und erlaubt auch die für die Therapiewahl relevante Spezies-Bestimmung.

### Neue Richtlinien zur Therapie

Da die Wahrscheinlichkeit von Spontanheilung und das Ansprechen auf diverse antiparasitäre Medikamente nach Spezies variieren, wurden zur Behandlung jeder Spezies bei Reisenden Empfehlungen von einer europäischen Expertengruppe (LeishMan) harmonisiert und publiziert [3]. Während früher alle kutanen Leishmaniosen der neuen Welt systemisch (meist parenteral) behandelt wurden, kann neuerdings bei klar definierten Fällen (Anzahl, Grösse, Lokalisation der Hautläsion, Spezies, Metastasierung, geographischer Ort der Übertragung) unter strenger Kontrolle eine lokale Behandlung versucht werden.

### Viren in Leishmanien und Therapieansprechen

Eine Symbiose von Viren und Leishmanien führt zu einer verstärkten Entzündungsreaktion, vermehrter Metastasierung und verminderten Ansprechrate auf eine medikamentöse Behandlung und vermehrten Rückfällen. Die Konsequenzen dieser Beobachtungen auf das klinische Management sind bei der jetzigen Datenlage noch nicht abzusehen.

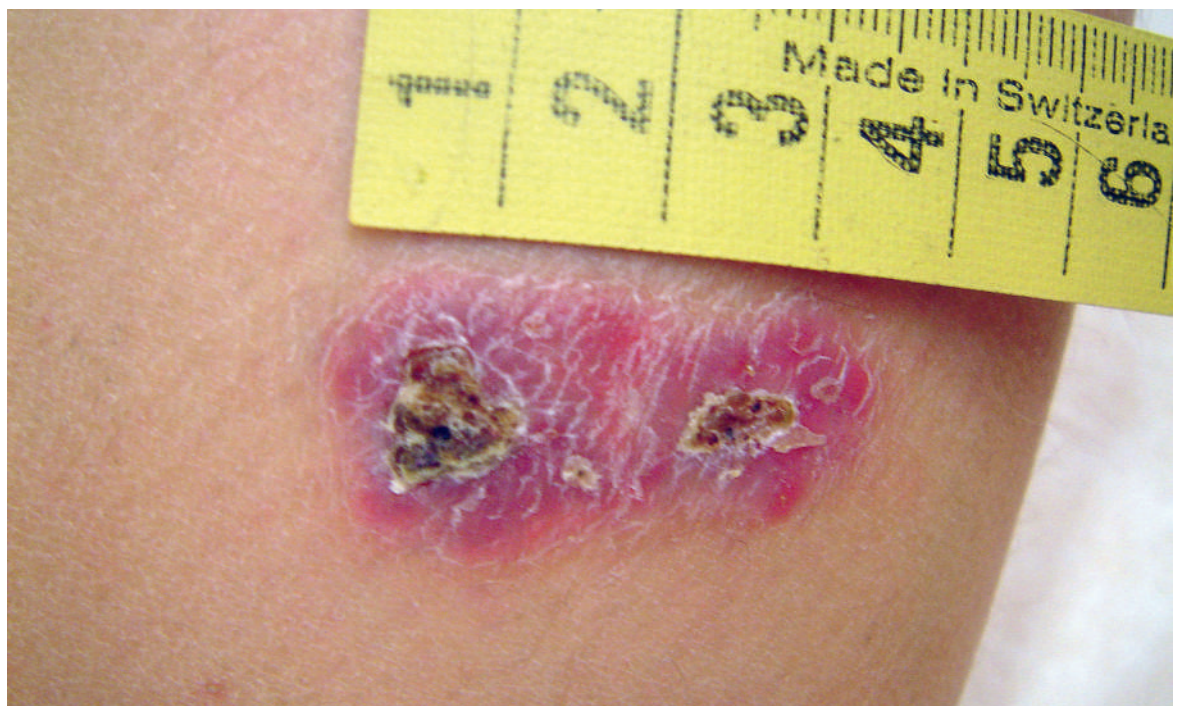


Abbildung 1: Kutane Leishmaniose.

## Viszerale Leishmaniose

### Flüchtlinge aus Eritrea

Während bis anhin die meisten viszerale Leishmaniosen (VL) im erweiterten Mittelmeerraum akquiriert wurden, muss bei Flüchtlingen aus Eritrea mit einer VL aus Ostafrika gerechnet werden, die sich klinisch und therapeutisch von der Mittelmeerleishmaniose unterscheidet.

Die Inkubationszeit beträgt typischerweise 2–6 Monate, kann aber auch wesentlich länger sein. Die Infektion kann asymptomatisch sein, sich jedoch bei Immunsuppression, genetischen Faktoren oder hoher Virulenz der Parasiten zu einer klinisch manifesten Krankheit entwickeln. Die Trias Fieber, Panzytopenie und Hepatosplenomegalie stehen im Vordergrund. Bei Patienten aus Ostafrika wird auch eine Lymphadenopathie beobachtet. Bei Immunsupprimierten kommen atypische Formen mit gastrointestinalem oder pulmonalem Befall vor.

### Diagnose und Verlaufsbeurteilung mittels PCR im peripheren Blut?

Die Diagnose wird klassischerweise durch den Erregernachweis im Knochenmarkspunktat gestellt. Der Stellenwert der PCR-Untersuchung im Blut wird kontrovers diskutiert. Die Sensitivität und die Spezifität werden in den meisten Studien mit über 90% angegeben. In gewissen Zentren reicht eine positive PCR-Untersuchung bei typischer Klinik als Indikation für eine Therapie. Unter einer Behandlung kommt es bei Immunkompetenten innerhalb von 1–2 Wochen, bei Immunsupprimierten innerhalb von wenigen Wochen zur Parasiten-

Clearance [4]. Da bei 58% gesunder Einwohner eines Endemie-Gebietes eine geringe Menge von Leishmanien mittels PCR im peripheren Blut nachgewiesen wurde, gilt der Erregernachweis im peripheren Blut ohne eine entsprechende Klinik nicht als Indikation für eine Behandlung.

### Therapieversagen unter Amphotericin B in Ostafrika

Amphotericin B wird in Europa mit Erfolg eingesetzt, hat aber in Ostafrika schlechte Ansprechraten (33–97%). Wegen zunehmender Resistenzen richtet sich die Behandlung nach dem Herkunftsort, und es braucht vermehrt Kombinationsbehandlungen. Da ohne ein intaktes Immunsystem eine Heilung nicht möglich ist, ist bei immunsupprimierten Patienten eine monatliche Verabreichung von Amphotericin B, Pentamidin oder einem Antimonpräparat indiziert.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

- Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Jr., Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373[14]:1295–306.
- Blum JA, Neumayr AL, Hatz CF. Human African trypanosomiasis in endemic populations and travellers. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2012;31[6]:905–13.
- Blum J, Buffet P, Visser L, Harms G, Bailey MS, Caumes E, et al. Leishman recommendations for treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis in travelers, 2014. *J Travel Med.* 2014;21[2]:116–29.
- Antinori S, Calattini S, Longhi E, Bestetti G, Piolini R, Magni C, et al. Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: A single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases.* 2007;44[12]:1602–10.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med.  
Johannes Blum  
Swiss Tropical and Public  
Health Institute  
Socinstrasse 57  
CH-4002 Basel  
johannes.blum[at]unibas.ch