

Der neue Wegbegleiter

Ursprünglich nur von reisemedizinischer Bedeutung, mehren sich in den letzten Jahren Berichte über autochthone Infektionen mit Leishmanien in Zentral- und Europa. Rezente Studien belegen, dass die Verbreitung von Leishmanien und ihrer Vektoren im europäischen Raum bislang unterschätzt wurde.

Von Dr. Wolfgang Pöpl und Prim. Dr. Gerhard Mooseder



Leishmanien sind eine Gattung geißeltragender Protozoen – benannt nach dem schottischen Tropenarzt und Pathologen Sir William Boog Leishman (1865–1926). Leishmanien durchleben einen Wirtswechsel zwischen blutsaugenden Sandmücken (im Bild oben *Phlebotomus [Transphlebotomus] mascittii*) und Wirbeltieren (Schafen, Hunden, Menschen, Nagern). Das Vorkommen von Sandmücken als Überträger – und somit von Leishmanien – ist auf tropische und subtropische bzw. warme Regionen beschränkt. Als klassische Verbreitungsgebiete gelten Süd- und Mittelamerika, das östliche Afrika, Asien, aber auch der Mittelmeerraum.

Laut Schätzungen der WHO sind derzeit weltweit etwa zwölf Millionen Menschen in 88 Ländern aller Kontinente (mit Ausnahme von Australien) mit Leishmanien infiziert. Etwa 350 Millionen Menschen leben mit dem täglichen Risiko, sich durch einen infektiösen Sandmückenstich mit dem Parasiten zu infizieren. Noch vor zehn Jahren kam es weltweit jährlich zu etwa 400.000 Neuerkrankungen, heute sind es 1,5 bis zwei Millionen Neuerkrankungen pro Jahr. Die Ursache dieser Zunahme ist unter anderem auf verschiedene Aspekte der Globalisierung und veränderte klimatische Bedingungen im Rah-

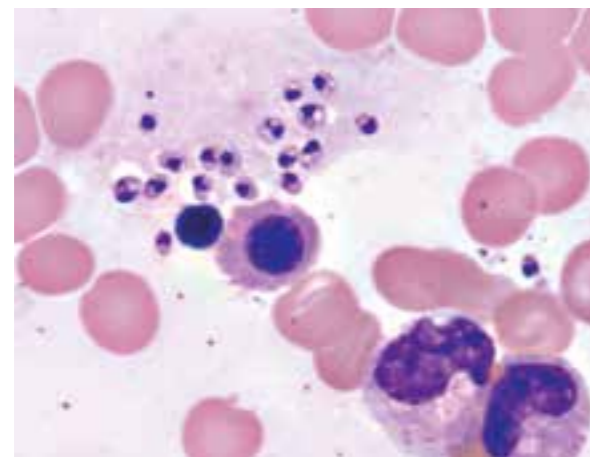


Abbildung 1: Knochenmarksausstrich: Makrophage mit intrazellulären amastigoten Leishmanien (Leishman-Donovan-Körperchen)

men der globalen Erwärmung zurückzuführen, welche mit einer Expansion des Verbreitungsgebietes von Sandmücken einhergehen. Dieses Phänomen wird derzeit auch in Europa beobachtet.

Klinik

Eine Infektion mit Leishmanien tritt bei Menschen – abhängig vom Erregertyp und der Immunantwort des Betroffenen – im Wesentlichen in drei Kategorien in Erscheinung:

Kutane Leishmaniose. Diese ist bei Weitem die häufigste Manifestation einer Leishmanieninfektion. Sämtliche bekannten humanpathogenen Leishmanienspezies können eine kutane Leishmaniose verursachen. In der alten Welt sind dies *Leishmania (L.) major*, *L. tropica*, *L. aethiopica* sowie Erreger aus dem *L.-infantum/donovani*-Komplex. Das klinische Bild einer kutanen Leishmaniose kann äußerst vielseitig sein. Bei der als klassisch beschriebenen Form („Orientbeule“, „Aleppo-Beule“) besteht initial meist eine granulomatöse Entzündung, welche in weiterer Folge häufig ulzeriert und als schmerzloses Ulkus (trocken oder nässend, Abbildungen 2, 3) über viele Monate persistieren kann, ehe es zu einer narbigen Abheilung kommt. Darüber hinaus wurden mit Einführung molekularbiologischer Diagnostik in der letzten Dekade eine Vielzahl atypischer kutaner Manifestationen in Form von sporotrichoiden, psoriasiformen, erysipeloiden, lupinoiden oder ekzematösen Effloreszenzen beschrieben.

Die kutane Leishmaniose ist in vielen Ländern des Vorderen Orients, Zentralasiens, Ostafrikas, Mittel- und Südamerikas sowie des Mittelmeerraumes endemisch. In Europa finden sich als Erreger der kutanen Leishmaniose Vertreter des *L.-infantum/donovani*-Komplexes in sämtlichen Mittelmeerländern als auch *L. tropica* in verschiedenen Regionen Griechenlands. Zuverlässige Daten zur Prävalenz der kutanen Leishmaniose sind für den europäischen Raum nicht verfügbar.

Mukokutane Leishmaniose. Bei der in Südamerika vorkommenden Form der mukokutanen Leishmaniose

kommt es – häufig auch erst sekundär Monate bis Jahre nach einer primären kutanen Leishmaniose (in 90 Prozent innerhalb von zehn Jahren) – zu einem Befall der Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raumes, welche mit mutilierend-destruktivem Wachstum einhergeht. Die mukokutane Leishmaniose tritt bei rund ein bis fünf Prozent der unzureichend oder nicht behandelten, selten aber auch bei korrekt behandelten Patienten mit Infektionen des Subgenus *Viannia* (*V.-braziliensis*-Komplex, *V.-guyanensis*-Komplex) auf, ist aber auch bei Infektionen mit Erregern der Alten Welt beschrieben.

Viszerale Leishmaniose. Bei der potenziell tödlich verlaufenden viszeralen Leishmaniose („Kala-Azar“) sind vor allem Leber, Milz und Knochenmark betroffen, die Patienten präsentieren sich mit Fieber, Gewichtsabnahme, Hepatosplenomegalie und Panzytopenie. Die viszerale Leishmaniose wird durch Erreger des *L.-infantum/donovani*-Komplexes verursacht, seltener durch viszerotrope Formen von *L. mexicana* oder *L. tropica*. Als Länder mit hoher Prävalenz sind Bangladesch, Brasilien, Indien, Nepal und der Sudan zu nennen.

Im Vergleich zu anderen Regionen der Welt scheinen die im europäischen Mittelmeerraum vorkommenden Erreger des *L.-infantum/donovani*-Komplexes für immunkompetente Erwachsene eine geringere Pathogenität aufzuweisen. Eine klinisch manifeste Infektion war jedoch in den 1950er Jahren bei Kindern weit verbreitet, und die viszerale Leishmaniose ist daher in Frankreich, Spanien und Italien heute noch als „Kala-Azar infantil“ bekannt. Während selte in Europa die viszerale Leishmaniose bei Kindern selten ist, sind die Fallzahlen von Kala-Azar bei immunkompetenten Erwachsenen in den letzten 20 Jahren gestiegen.

HIV/Leishmanien-Koinfektion

Das Ausmaß von humanen Leishmanieninfektionen im europäischen Mittelmeerraum wurde erst mit dem Auftreten von HIV demarkiert. Seit den späten 1980er Jahren kam es zu einem starken Anstieg von HIV-Leishmanien-Koinfektionen vor allem in Südwesteuropa (Spanien, Frankreich, Italien, Portugal), wobei ein Großteil der Personen zum Zeitpunkt der HIV-Infektion bereits asymptomatisch mit Leishmanien infiziert war. Die viszerale Leishmaniose gilt heute nach der Toxoplasmose und Kryptosporidiose als dritthäufigste opportunistische parasitäre Erkrankung. Eine HIV-Infektion steigert das Risiko einer manifesten viszeralen Leishmaniose um das 100- bis 1.000-Fache. In südeuropäischen Ländern sind – mit regionalen Unterschieden – bis zu 70 Prozent der viszeralen Leishmaniosefälle mit HIV assoziiert.

Ob auch bei anderen Formen einer Immunsuppression – etwa nach Organtransplantation oder bei einer Langzeittherapie mit Kortikosteroiden oder bei einer Langzeittherapie mit TNF-alpha-Blockern – ein erhöhtes Risiko einer klinisch manifesten Infektion bei asymptomatischen Trägern vorliegt, ist derzeit unklar. Zahlreiche Kasuistiken sprechen dafür. Die derzeit diagnostizierten klinisch manifesten Infektionen scheinen jedenfalls nur die Spitze des Eisbergs einer Vielzahl asymptomatischer Träger darzustellen.

Diagnostik

Die Diagnose einer kutanen Leishmaniose beruht in nicht endemischen Ländern heutzutage auf dem Nachweis von Erreger-DNA mittels molekularbiologischer Me-



Abbildung 2: Kutane Leishmaniose: (a) Klassisches Leishmanien-Ulcus nach Aufenthalt in Belize; (b) Leishmanien-Ulcus in Abheilung

thoden (PCR). Vor allem bei der kutanen Form hat sich gezeigt, dass die Sensitivität einer histologischen Untersuchung – je nach Parasitendichte und Erfahrung des Untersuchers – bei nur 30 bis 60 Prozent liegt. In einigen europäischen Zentren wird daher bei jeder granulomatösen Entzündung unklarer Ätiologie routinemäßig eine Leishmanien-spezifische Untersuchung mittels PCR durchgeführt. Der molekularbiologische Nachweis ermöglicht gleichzeitig eine Differenzierung der Leishmanien auf Speziesebene, was für den späteren Therapieentscheid von wesentlicher Bedeutung ist. Die PCR wird vorzugsweise aus dem nativen Biopsat (welches aus dem Randbereich der Läsion entnommen wird) durchgeführt, es kann aber auch bereits in Paraffin eingebettetes Material verwendet werden.

Die serologische Untersuchung bzw. ein Erregernachweis mittels PCR im peripheren Blut hat bei der rein kutanen Leishmaniose keinen diagnostischen Stellenwert, ein Befall des Nasen-Rachen-Raumes bzw. eine systemische Infektion sollte insbesondere bei immunsupprimierten Patienten ausgeschlossen werden.

Bei Verdacht auf viszerale Leishmaniose ist eine PCR aus peripherem Blut in der Regel ausreichend und dem in zahlreichen Leitlinien oftmals als Goldstandard bezeichneten direkten Erregernachweis mittels Knochenmarks-, Leber- oder Milzbiopsie gleichwertig (Abbildung 1). Eine ergänzende serologische Untersuchung ist sinnvoll.

Der wichtigste Schritt in der Diagnostik von Leishmaniosen in nicht endemischen Ländern ist jedoch der klinische Verdacht seitens des behandelnden Arztes. Dies ist aufgrund von mehrwöchigen, in Ausnahmefällen mehrjährigen Inkubationszeiten bzw. bei fehlender Reiseanamnese in klassisch endemische Gebiete und eventuellen atypischen Manifestationen nicht immer selbstverständlich. Bis die Diagnose gestellt und eine korrekte Behandlung eingeleitet wird, haben die Patienten oft zahlreiche Ärzte konsultiert. ...



Abbildung 3: Bei kutaner Leishmaniose (a, b) in kosmetisch und funktionell heiklen Arealen sowie bei mukokutaner Leishmaniose (c) wäre in jedem Fall eine rasche systemische Therapie indiziert.

Therapie

Ist die Diagnose gestellt, steht eine Vielzahl von therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung, welche im Hinblick auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen allerdings allesamt nicht als optimal angesehen werden können. Aufgrund Spezies-spezifischer Wirkungsunterschiede der einzelnen Substanzen ist für eine optimale Therapieentscheidung jedenfalls eine vorhergehende Speziesbestimmung mittels PCR notwendig. Neben dieser richtet sich die Wahl der Therapie nach der klinischen Manifestation und dem Immunstatus des Patienten. So kann beispielsweise bei einer singulären kutanen Läsion verursacht durch Leishmanien der alten Welt grundsätzlich eine lokale Therapie erwogen oder in Ausnahmefällen eine Selbstheilung abgewartet werden.

Bei multiplen oder großen (>5cm) Läsionen, sporotrichoiden Manifestationen bzw. bei Lokalisationen über Gelenken (Narbenstrikturen) oder in kosmetisch sensiblen Arealen ist jedoch auch bei Altweltformen eine systemische Therapie indiziert.

Bei in der Neuen Welt erworbenen Leishmaniosen verursacht durch *V. braziliensis*-Komplex oder *V. guyanensis*-Komplex kann auf eine systemische Behandlung nur verzichtet werden, wenn keine Risikofaktoren für eine spätere mukokutane Beteiligung – große oder multiple Läsionen, Lokalisation am Kopf/Hals, Immunsuppression, Infektion erworben in Andenländern v.a. Bolivien – vorliegen und die Voraussetzungen für ein langjähriges „Follow-up“ des Patienten gegeben sind.

Als „breit“ leishmanizid wirksame Substanzen stehen für eine systemische Therapie Antimonpräparate, Pentamidin, Miltefosin und liposomales Amphotericin B zur Verfügung.

Von internationalen Organisationen sowie in diversen Behandlungsrichtlinien werden meist Antimonpräparate oder Pentamidin favorisiert. Dies basiert unter anderem auch auf ökonomischen Überlegungen sowie einer fehlenden Evaluation alternativer Therapien.

In Österreich kommen bei der systemischen Therapie unterschiedlichster Leishmaniosen in erster Linie liposomales Amphotericin B oder Miltefosin zum Einsatz.

Leishmanien in Europa

In Europa war das Vorkommen von Leishmaniosen lange Zeit auf den Mittelmeerraum beschränkt, in Österreich trat sie nur in Verbindung mit Reisen in Endemiegebiete auf. Seit den 60er Jahren sind vereinzelt autochthone Fälle aus Mitteleuropa (Schweiz, Österreich, Deutschland,

Niederlande) bekannt geworden, von welchen jedoch nur wenige veröffentlicht wurden. Diesen Meldungen wurde bis vor wenigen Jahren kaum Bedeutung zugeschrieben, da das Vorkommen von Sandmücken im europäischen Zentralraum nördlich der Alpen noch ausgeschlossen wurde. Der erste Nachweis für das autochthone Vorkommen von Sandmücken in diesem Raum erfolgte erst 1999 in Baden-Württemberg. Weitere Funde in Deutschland, Belgien, aber auch in Österreich folgten. Im Rahmen mehrerer Feldstudien wurden in den Jahren 2009 bis 2012 die Präsenz von Sandmücken in regional sehr begrenzten klimatisch begünstigten Gebieten in vier österreichischen Bundesländern – Kärnten, Steiermark, Burgenland und Niederösterreich – bestätigt. In Zusammenschau anderer europäischer Funde und früherer Berichte von autochthonen Leishmanieninfektion repräsentieren diese Sandmückenfunde jedoch keine rezente Einwanderung aus wärmeren Gebieten, sondern vielmehr die Überbleibsel aus vergangenen Wärmeperioden (vermutlich die holozänen Optima zirka 4.500 und 2.500 v. Chr.), welche bisher einfach übersehen worden sind und sich in den letzten Jahren aufgrund begünstigender klimatischer Bedingungen neuerlich ausgebreitet haben.

Dass eine Klimaerwärmung zur weiteren Ausbreitung von Sandmücken in Mitteleuropa führen wird, steht außer Zweifel. Analysen der Klimaverhältnisse in Österreich haben ergeben, dass bereits eine Temperaturerhöhung um 1°C im Vergleich zum Zeitraum 1971 bis 2000 in vielen österreichischen Gebieten zu Bedingungen führt, die für ein Vorkommen von Sandmücken geeignet sind.

Neben der Präsenz eines kompetenten Vektors ist das Vorhandensein eines Reservoirs die zweite Voraussetzung für die Verbreitung der Leishmaniose in bislang nicht endemische Gebiete in Europa. Im Gegensatz zu anderen durch Vektoren übertragenen Infektionskrankheiten – etwa der Malaria, für welche es kein tierisches Reservoir gibt und somit eine Ausbreitung in Ländern mit einem funktionierenden allgemein zugänglichen Gesundheitssystem als unwahrscheinlich gilt – sind für Leishmanien eine Vielzahl von Reserviertieren beschrieben. Im europäischen Raum spielen dabei neben Nagetieren vor allem Hunde eine tragende Rolle. Diese können asymptomatisch infiziert sein und in Folge ein lebenslanges Reservoir darstellen. Aber auch eine erfolgreiche Therapie bei klinisch manifester Infektion bedeutet keineswegs auch eine parasitologische Clearance des betroffenen Tieres (oder Menschen).

In südeuropäischen Ländern sind zwischen 25 und 50 Prozent der Hunde – bei Streunern bis zu 90 Prozent – mit Leishmanien infiziert. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind die in Zentraleuropa beschriebenen Infektionen auf Stiche von autochthonen Sandmücken zurückzuführen, welche sich an Hunden infiziert haben. Mit Leishmanien infizierte Hunde werden von mitleidvollen Mitteleuropäern immer wieder – meist illegal – aus Südeuropa mitgebracht. Es hat sich sogar ein florierender Markt entwickelt, in dem solche erkrankten Hunde aus dem Mittelmeerraum per Internet von geschäftstüchtigen Personen angeboten werden.

Konservativen Schätzungen zufolge leben derzeit 20.000 mit Leishmanien infizierte Hunde in Deutschland. Angesichts der Gefährlichkeit der viszeralen Leishmaniose – besonders für Kleinkinder und Immunsupprimierte – und einer bevorstehenden Expansion von Sandmücken in Mitteleuropa, muss dieser Situation große Beachtung geschenkt werden.

Literatur bei den Autoren



Dr. Wolfgang Pöpl (oben) und Prim. Dr. Gerhard Moeseder
Abteilung für Dermatologie und Tropenmedizin, Sanitätszentrum Ost, Österreichisches Bundesheer, Wien