

IMPORTIERTE DERMATOSE

Kutane Leishmaniasis

Asylsuchende und Flüchtlinge verändern das Spektrum der Infektionskrankheiten in Deutschland. Besondere Aufmerksamkeit, vor allem wegen der mangelnden Vertrautheit mit der Erkrankung, erfährt die kutane Leishmaniasis.

Bis vor kurzem trat der Großteil der in Deutschland diagnostizierten Leishmanieninfektionen bei Einheimischen infolge von Auslandsreisen auf. Dies hat sich mit der Zunahme an Flüchtlingen stark verändert. Laut Statistik des Bundesamts für Migration und Flüchtlinge kamen 46 Prozent der 425 000 Asylsuchenden aus Regionen, in denen vor allem die kutane Leishmaniasis endemisch ist (Syrien, Afghanistan, Irak, Pakistan).

Die Weltgesundheitsorganisation geht derzeit bei der **kutanen Leishmaniasis (CL)** von 0,7 bis 1,2 Millionen und bei der **viszeralen Leishmaniasis (VL)** von circa 0,2 bis 0,4 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr aus. Hauptendemiegebiete sind der Mittelmeer-

raum, der Nahe und Mittlere Osten, die südlichen GUS-Staaten, Pakistan, Indien, China, Ost-, Nord-, Zentral- und Westafrika sowie Zentral- und Südamerika. Drei Viertel der **CL-Fälle** stammen aus zehn Ländern (Afghanistan, Algerien, Kolumbien, Brasilien, Iran, Syrien, Äthiopien, Sudan, Costa Rica und Peru). Allein in Syrien wird die jährliche Inzidenz auf 60 000 bis 100 000 Fälle geschätzt (1, 2).

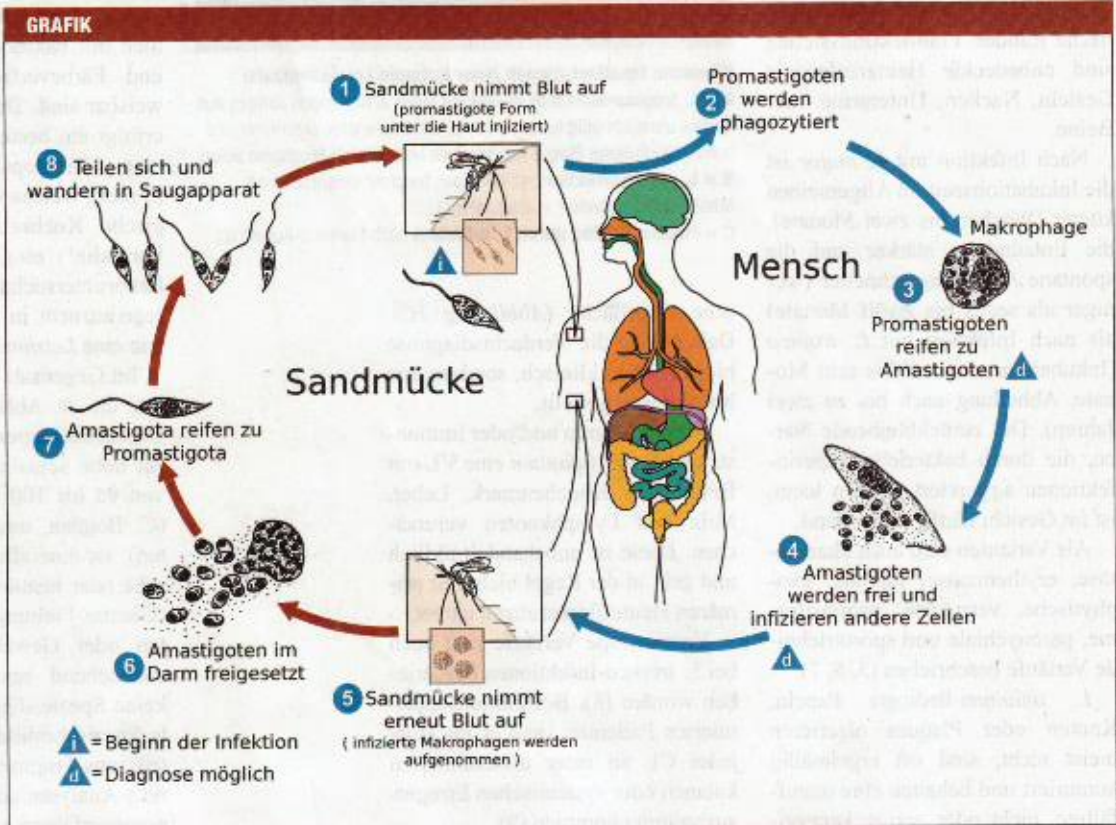
Die **VL** tritt in 90 Prozent aller Fälle in sechs Staaten (Indien, Bangladesh, Sudan, Südsudan, Äthiopien und Brasilien) auf.

Leishmanien werden in ihrer begeißelten Form durch den Stich infizierter Sandmücken (*Phlebotomus*-, *Lutzomyia*- und *Psychodopygus*-Arten) übertragen (Grafik). Nach

Inokulation werden die Parasiten in der Haut zunächst von Granulozyten und dann von Makrophagen und dendritischen Zellen aufgenommen, in welchen sie sich in amastigote (geißellose) Formen umwandeln. Die lokale oder systemische Parasitenvermehrung führt zur Entzündungsreaktion, Ausprägung des Krankheitsbildes sowie zur Entwicklung einer antigen-spezifischen T-Zell-Immunantwort.

Im Falle der CL ist Letztere durch Interferon-gamma produzierende Typ-1-T-Helfer-Zellen charakterisiert, die die Erregerkontrolle und Abheilung der Hautläsionen vermitteln. Bei der VL wird diese protektive Immunantwort und damit die Parasitenkontrolle durch Typ-2-T-Helferzellen antagonisiert.

Lebenszyklus der Leishmanien: Die Leishmaniasis, die von Sandmücken übertragen wird, ist in 98 Staaten endemisch.



Entscheidend für den Krankheitsverlauf sind die Parasitenspezies (**CL-assoziierte Spezies:** *L. major*, *L. tropica*, *L. infantum*; **VL-assoziierte Spezies:** *L. infantum*, *L. donovani*) beziehungsweise der Parasitenstamm (dermotrop versus viszerotrope *L. infantum*-Stämme) und die Immunantwort des Patienten.

Eine klinisch durchgemachte CL hinterlässt zumindest eine homologe Partialimmunität. Mit Ausnahme der in Usbekistan praktizierten Inokulation von virulenten *Leishmania*-Stämmen an kosmetisch unauffälligen Hautarealen gibt es bis heute keinen Impfstoff (3, 4).

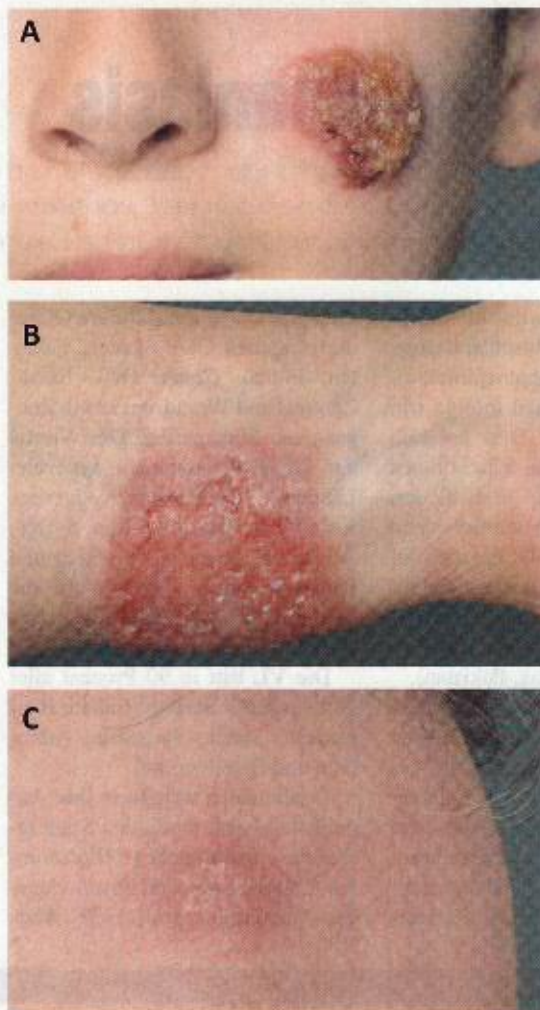
Klinik

Bei einer **lokalisierten CL** des Mittelmeerraumes, des Nahen und Mittleren Ostens (*L. tropica*, *L. major*, seltener *L. infantum*, *L. aethiopica*) entsteht einige Wochen nach der Infektion an der Einstichstelle eine rote Papel, die langsam zu einem Plaque oder Knoten heranwächst, welche oftmals ulzeriert. Das Ulkus ist unregelmäßig konturiert, krustig belegt und trocken (*Abbildung 1A*) (*L. tropica*) oder eher feucht (*Abbildung 1B*) (*L. major*) und hat oft hyperkeratotische Ränder. Prädilektionsstellen sind unbedeckte Hautareale wie Gesicht, Nacken, Unterarme oder Beine.

Nach Infektion mit *L. major* ist die Inkubationszeit im Allgemeinen kürzer (Wochen bis zwei Monate), die Entzündung stärker und die spontane Abheilung schneller (weniger als sechs bis zwölf Monate) als nach Infektion mit *L. tropica* (Inkubationszeit zwei bis acht Monate, Abheilung nach bis zu zwei Jahren). Die zurückbleibende Narbe, die durch bakterielle Superinfektionen aggraviert werden kann, ist im Gesicht häufig entstellend.

Als Varianten sind auch ekzematöse, erythematöse, lupoide, exophytische, verruköse, psoriasiforme, paronychiale und sporotrichoide Verläufe beschrieben (5, 6, 7).

L. infantum-bedingte Papeln, Knoten oder Plaques ulzerieren meist nicht, sind oft regelmäßig konturiert und behalten eine unauffällige, nicht oder gering keratoti-



Klinische Manifestationen einer kutanen Leishmaniasis:
A = L. tropica-infektion im Gesicht eines achtjährigen Jungen aus Syrien: unregelmäßig konturierter, scharf begrenzter, ulzerierter und bakteriell infizierter Plaque mit Keratose und gelblich-krustigem Belag.
B = L. major-infektion mit flächiger, feuchter Ulzeration und erhabenem Randwall („volcano sign“).
C = Flacher Knoten durch *L. infantum* nach Mallorca-Aufenthalt

sche Oberfläche (*Abbildung 1C*). Daher wird die Verdachtsdiagnose hier oft nicht klinisch, sondern erst histologisch gestellt.

Je nach Stamm und/oder Immunstatus kann *L. infantum* eine VL mit Befall von Knochenmark, Leber, Milz und Lymphknoten verursachen. Diese ist unbehandelt tödlich und geht in der Regel nicht mit primären Hautfloreszenzen einher.

Viszerotrope Verläufe sind auch bei *L. tropica*-Infektionen beschrieben worden (8). Bei immunsupprimierten Patienten kann es im Zuge jeder CL zu einer disseminierten kutanen oder systemischen Erregerausbreitung kommen (9).

Die **mukokutane Leishmaniasis** (MCL) kommt vor allem in Zentral- und Südamerika nach Infektion mit Leishmanien des Subgenus *Viannia* (zum Beispiel *L. V. braziliensis*, *L. V. guyanensis*) vor. Bei circa einem bis fünf Prozent der unzureichend oder nicht behandelten, aber auch bei korrekt therapierten Patienten kann sich eine Streuung der Parasiten in die nasalen Schleimhäute ereignen und eine zerstörerische Immunreaktion entfalten. Im Mittelmeerraum sowie im Nahen und Mittleren Osten wurden Fälle von MCL durch *L. infantum*, *L. tropica* und *L. major* beschrieben (10, 11).

Eine wichtige Differenzialdiagnose der CL ist das Ekthym(a), das heißt ein Ulkus mit scharf begrenzten Rändern, das meist durch β -hämolyisierende Streptokokken in feuchtwarmen Klimata verursacht wird. Das Ekthym entsteht innerhalb weniger Tage, also wesentlich schneller als das Ulkus einer CL.

Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnose einer Leishmaniasis erfordert die gezielte Untersuchungsanforderung an ein Speziallabor, da Leishmanien mit bakteriologischen Kultur- und Färbeverfahren nicht nachweisbar sind. Der Erregernachweis erfolgt am besten durch Entnahme einer Hautbiopsie vom Ulcusrand (3 mm), welche in sterile, physiologische Kochsalzlösung (nicht in Formalin!) eingebracht wird. Die Laboruntersuchung umfasst die Erregeranzucht in Spezialmedien sowie eine *Leishmania*-Genus-PCR.

Im Gegensatz zur PCR und Kultur, die in Abhängigkeit von der Leishmanienspezies eine vergleichbar hohe Sensitivität und Spezifität von 95 bis 100 Prozent aufweisen (C. Bogdan, unveröffentlichte Daten), ist eine alleinige mikroskopische oder histologische Diagnostik (Giemsa-Färbung von Tupfpräparaten oder Gewebeschnitten) nicht ausreichend sensitiv und erlaubt keine Speziesdiagnostik. Die exakte Speziesbestimmung mittels Restriktions-Fragment-Polymorphismus-Analysen und/oder Sequenzierungsverfahren gilt heute als medi-

zinischer Standard, da die Therapiewahl entscheidend von der Leishmanienspezies bestimmt wird (siehe unten) (12). Falls aufgrund von vorherigem Therapieversagen indiziert, können die angezüchteten Leishmanien einer *In-vitro*-Sensibilitätestestung unterzogen werden.

Wenn klinisch nicht an eine CL gedacht wurde und der Verdacht erst histologisch aufkommt, kann in Speziallaboren ein *Leishmania*-Genus- und Speziesnachweis mittels PCR und Sequenzierung aus Paraffinmaterial versucht werden. Wenn immer möglich, ist jedoch aufgrund der höheren Sensitivität die Untersuchung von Nativmaterial zu bevorzugen.

Therapieempfehlungen

Aufgrund geringer Erkrankungszahlen sind die meisten leishmanienwirksamen Therapeutika in Deutschland gar nicht oder nicht für die Behandlung der Leishmaniasis zugelassen. Dies muss bei der Aufklärung des Patienten berücksichtigt werden. Darüber hinaus ist die Beschaffung einiger Medikamente aus dem Ausland schwierig.

Keines der verfügbaren Medikamente besitzt eine universelle (das heißt vergleichbar gute) Wirksamkeit gegenüber allen *Leishmania*-Spezies. Ebenso wenig gibt es ein in Hinblick auf Nebenwirkungen, Applikationsform und

Preis generell zu empfehlendes Medikament.

Aufgrund der Toxizität und der speziesabhängigen Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Therapeutika sollte vor Therapiebeginn eine Speziesdifferenzierung angestrebt werden. Da eine Behandlung nicht zeitkritisch ist, kann in Deutschland das Diagnostikergebnis abgewartet werden. Sollte eine entsprechende Diagnostik nicht möglich sein, kann sich im Ausnahmefall die Therapieentscheidung auch auf die epidemiologischen Daten aus der Region stützen, in der sich der Patient potenziell infiziert hat (Tabelle).

Im Weiteren wird zwischen „einfachen“ und „komplexen“ Formen einer CL unterschieden (12). Eine „komplexe“ CL ist durch eines der folgenden Merkmale definiert: mehr als vier Läsionen (13); Einzel-läsion von mehr als 50 mm im Durchmesser; Läsionen an kosmetisch und funktionell heiklen Hautarealen (Gesicht, Hände, über Gelenken, an Haut-Schleimhaut-Übergängen), Läsion mit Lymphangitis oder Lymphadenitis („sporotrichoide“ Verlaufsform) oder Satellitenläsionen; Therapieresistenz; Immunsuppression beziehungsweise Immundefekt beim Patienten.

Zur **Behandlung der CL** stehen lokale, systemische sowie Kombinationstherapien zur Verfügung.

Grundsätzlich sollten komplexe Läsionen, mukokutane Verlaufsformen sowie rezidivierende, disseminierte und diffus kutane Verläufe systemisch behandelt werden. Für eine Lokalbehandlung eignen sich einfache Läsionen sowie CL bei Schwangeren und bei anderen Patienten mit Kontraindikationen für eine systemische Therapie (22).

Die Empfehlung der WHO, bei einfachen Läsionen aus dem Nahen und Mittleren Osten gegebenenfalls die Selbstheilung abzuwarten, sollte nicht ohne weiteres auf Deutschland übertragen werden, weil hier Diagnostik- und Therapieressourcen zur Verfügung stehen und das kosmetische Ergebnis oft einen hohen Stellenwert besitzt.

Dennoch stellt ein Verzicht auf eine spezifische Behandlung im Einzelfall und in Abhängigkeit von der Spezies eine Option dar, die mit dem Patienten besprochen werden sollte, da zum Beispiel bei einer CL durch *L. infantum* oder *L. major* bei Immunkompetenz keine Komplikationen zu erwarten sind.

Neben dem Immunstatus sind bei der Therapieentscheidung auch Grundkrankheiten und Alter des Patienten sowie kosmetische Aspekte und Möglichkeiten des Follow-up zu berücksichtigen. Bevor alternative, weniger gut validierte oder experimentelle Therapieformen ange-

TABELLE

Therapieoptionen bei kutaner Leishmaniasis (12, 47)

Erreger und Verlauf	Therapie einfacher Läsionen	Therapie komplexer Läsionen
L. major Geringes Risiko mukokutaner Metastasierung; Selbstheilungsrate innerhalb 6 Monaten 60 %	Lokaltherapie mit periläsionalem Antimon, ggf. kombiniert mit Kryotherapie (26,27); topische Paromomycin-Kombinationen (29, 37); Thermotherapie (24); ggf. abwarten und lokale Wundbehandlung z. B. mit 0,045 % pharmazeutischem Natriumchlorit (14–16)	1. Wahl: Fluconazol p. o. (28–30); Ketokonazol p. o. (31–33); Miltefosin p. o. (20–22) 2. Wahl: liposomales Amphotericin i. v. 3. Wahl (wegen unerwünschter Wirkungen): Antimon i. v. plus Allopurinol (34, 35) oder Pentoxifyllin (36)
L. tropica Verlauf evtl. mit Satelliten oder chronisch-rezidivierend; Abheilung innerhalb 6–15 Monaten, ausgeprägte Narbenbildung	Lokaltherapie mit periläsionalem Antimon, ggf. kombiniert mit Kryotherapie (26,27); Thermotherapie (25); lokale Wundbehandlung z. B. mit pharmazeutischem Natriumchlorit (14–16)	1. Wahl: Azole p. o. (Itraconazol (38–41), Ketokonazol (32, 33, 42), Fluconazol (29, 30)) 2. Wahl: liposomales Amphotericin i. v. (46, 47) 3. Wahl: (wegen unerwünschter Wirkung): Antimon i. v. plus Allopurinol (34, 35, 43)
L. infantum Immer Immunsuppression ausschließen, da darunter häufiger manifeste Disseminierung	Abwarten und lokale Wundbehandlung*; Lokaltherapie mit periläsionalem Antimon, kombiniert mit Kryotherapie (23, 26, 27)	1. Wahl: liposomales Amphotericin i. v. (46, 47) 2. Wahl: Miltefosin p. o., (wegen unerwünschter Wirkung): Antimon i. v. plus Pentoxifyllin (44)
L. aethiopsica Wenig Erfahrung, kaum Therapiestudien	Lokaltherapie mit periläsionalem Antimon, kombiniert mit Kryotherapie (23, 45)	liposomales Amphotericin i. v.; Antimon i. v. (45); Pentamidin; Miltefosin

* wenn Immunsuppression bzw. Viszeralisierung ausgeschlossen wurde

wendet werden, muss eine sichere Speziesdiagnostik vorliegen.

Das Ulcus der CL ist eine chronische Wunde. Vor und parallel zur antiparasitären Therapie sollte eine optimale Wundbehandlung einschließlich Debridement und eine Behandlung möglicher Sekundärinfektionen erfolgen. Es gibt gute Daten, dass bei einfachen CL-Läsionen auch eine alleinige, zum Teil spezifische Wundbehandlung die Selbstheilung wirksam unterstützt (14–16). Vier bis sechs Wochen nach Therapieende sollte das Ulcus einer CL um mindestens 2/3 verkleinert sein, anderenfalls muss gegebenenfalls eine alternative Therapie überlegt werden.

Die Entscheidung für eine Therapie und die Verfügbarkeit und Dosierung der aufgeführten Therapieoptionen sollten mit einem Tropeninstitut oder einer spezialisierten dermatologischen, infektiologischen oder mikrobiologischen Abteilung besprochen werden.

Im Falle einer Infektion mit *L. infantum* ist bei **kutaner Erregerdisseminierung** oder bei **viszeralem Verlauf** liposomales Amphotericin B in Deutschland Mittel der 1. Wahl. Diese Substanz wurde auch bei komplexen *L. major*- oder *L. tropica*-bedingten Infektionen erfolgreich eingesetzt (17–19).


Zusammenfassung

- Die große Zahl an Flüchtlingen und Asylbewerbern aus Regionen, in denen verschiedene, zum Teil kompliziert verlaufende Infektionserkrankungen endemisch sind, stellt deutsche Ärzte vor eine neue Herausforderung.

- Knapp die Hälfte aller Asylbewerber stammt aus Endemiegebieten für die Leishmaniasis.

- Weitere Details zur Diagnostik und Therapie der kutanen Leishmaniasis können der Leitlinie (12) entnommen werden, die gegenwärtig aktualisiert wird.

Prof. Dr. med. Esther von Stebut
 Dr. med. Gerhard Boecken, M.Sc.
 Prof. Dr. med. Cord Sunderkötter
 Prof. Dr. med. Christian Bogdan

 Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit1516
 oder über QR-Code.

KOMMENTAR

Der. rer. nat. Dr. med. Kurt-Wilhelm Stahl,
 Vorsitzender des Waisenmedizin PACEM e.V.



Die S1-Leitlinie zur kutanen Leishmaniose von 2010 geht nicht auf arzneimittelrechtliche Aspekte ein.

Die zunehmende Zahl von Flüchtlingen verweist Arzneimittel zur Therapie der Hautleishmaniose (CL) in den *Orphan Drug Designation* Bereich (< 5 Fälle pro 10 000 Einwohner). In der Europäischen Union gibt es jedoch keine zugelassenen *Orphan Drugs* für diese importierte Dermatose. Eine effiziente Wundlokalbehandlung der CL wäre in der jetzigen Situation aber ein therapeutischer Gewinn.

Aber das Inverkehrbringen von nicht zugelassenen Arzneimitteln verstößt gegen das Arzneimittelgesetz. Dabei er-

den Wundverschluss leicht selber anwenden können; und der „Verband aus der Tube“ sollte preiswert sein.

In Ländern, in denen die CL endemisch ist, sind die von der WHO propagierten „sauberen Hände“ keine Selbstverständlichkeit. 2012 und 2014 haben beide Waisenmedizinvereine in Mazar-e-Sharif die von der WHO empfohlene alkoholische Händedesinfektion bei der Wundbehandlung von CL-Hautläsionen eingeführt.

Auf der Basis eines Kooperationsvertrages mit dem Institut Pasteur

ARZNEIMITTELRECHT

Handlungsbedarf

gibt sich das Dilemma: Der Hersteller/pharmazeutische Unternehmer kann nicht gezwungen werden, das Gesetz zu verletzen. Er begeht also keine unterlassene Hilfeleistung, wenn er sich weigert, das Arzneimittel abzugeben. Handelt es sich beim Hersteller um einen Arzt, so kann er sich auf seine Berufspflicht zu helfen berufen. Auch ein *compassionate use* wäre denkbar, setzt aber einen entsprechenden Antrag bei der EMA in London voraus.

Seit 50 Jahren gibt es die anti-parasitären Antimon-(Sb³⁺)-Verbindungen, welche die WHO auch ohne formale Zulassung als Therapiestandard für die CL empfiehlt. Die US-Zulassung als *Orphan Drug* des ursprünglich als Hauttumormittel vorgesehenen Miltefosin[®] gilt nicht für die EU. Studien belegen, dass chronische CL-Wunden von „Einhäresbeulen“ nach Wunddebridement mit bipolarer Hochfrequenzelektrochirurgie oder mit Lasern schneller abheilen als mit Sb³⁺-Chemotherapie. Chronische CL-Wunden sollten zudem dichter verschlossen werden, als es ein Pflaster ermöglicht. Der Patient sollte

d'Alger und nach einer Genehmigung durch das algerische Gesundheitsministerium sammeln beide Waisenmedizinvereine gegenwärtig erste positive Erfahrungen mit der Anwendung des LeiClean Pakets bei algerischen Leishmaniose-Patienten. Es beinhaltet die alkoholische Händedesinfektion, die dem CL-Wundverschluss mit dem halbfesten LeiProtect[®]-Zelluloseverband vorausgeht.

Dieses Paket ist eine Entwicklung von Apothekern und Ärzten von Waisenmedizin e. V., muss aber zur industriellen Herstellung als Medizinprodukt in Europa (CE) zertifiziert werden. Die Länder des mediterranen-nordafrikanischen (MENA) Raumes validieren eine entsprechende Medizinprodukt-Zertifizierung. Aber: Gemeinnützige Vereine müssen dazu einen Kredit aufnehmen, den ihnen Banken nicht gewähren, weil sie nicht profitorientiert arbeiten.

Co-Autoren: Prof. em. Dr. Kurt Bauer, Freiburg, Dr. Martin Holzer, Freiburg; Herbert Wartensleben, Stolberg; Dr. Johannes G. Böhrich, Wangen b. Olten, Schweiz