hautnah 2021 · 20:213–219
<https://doi.org/10.1007/s12326-021-00468-0>
 Angenommen: 27. September 2021
 Online publiziert: 4. Oktober 2021
 © Der/die Autor(en) 2021

N. Urban¹ · J. Walochnik² · A. Handisurya¹

¹ Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

² Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin, Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Kutane Leishmaniasis

Epidemiologie

Die Leishmaniasis (syn. Leishmaniose) ist eine weltweit verbreitete, durch protozoische Parasiten der Gattung *Leishmania* hervorgerufene Infektionskrankheit. Sie zählt gemäß der World Health Organization (WHO) zu den vernachlässigten Tropenkrankheiten („neglected tropical diseases“) und ist in 98 Staaten der Alten und Neuen Welt endemisch. Weltweit gelten etwa 350 Mio. Menschen vor allem in ärmeren Ländern als infektionsgefährdet. Aktuell sind ungefähr 12 Mio. Menschen an Leishmaniasis erkrankt und pro Jahr treten geschätzt 0,4–2 Mio. neue Fälle auf. Etwa die Hälfte aller Erkrankungen entfällt auf Kinder und junge Erwachsene [1–3].

» Aktuell sind ungefähr 12 Mio. Menschen an Leishmaniasis erkrankt

Die kutane Leishmaniasis ist mit 95 % die häufigste Manifestationsform. Jährlich erkranken etwa 0,7–1,2 Mio. Menschen, vor allem in den Hauptverbreitungsgebieten, wie dem Nahen und Mittleren Osten, Zentralasien, Afrika sowie Mittel- und Südamerika. Die am stärksten betroffenen Länder stellen Afghanistan, Algerien, Brasilien, Iran, Irak, Kolumbien, Libyen, Pakistan, Syrien und Tunesien dar [4]. Zudem wurde in den vergangenen Jahren von epidemieartigen Ausbrüchen mit über 100.000 Fällen aus den Konfliktgebieten des Nahen Ostens berichtet [5, 6]. In Europa ist die Inzidenz mit geschätzt 1 % verhältnismäßig niedrig, die meisten Fälle werden im europäischen Mittelmeerraum verzeichnet [4]. In den letzten Jahrzehnten wurde

jedoch auch in Europa eine Zunahme der kutanen Leishmaniasis beobachtet. Am Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Medizinischen Universität Wien werden pro Jahr etwa 15 Fälle kutaner Leishmaniasis diagnostiziert. Die genaue Inzidenz in Österreich ist allerdings nicht bekannt, da keine gesetzliche Meldepflicht besteht.

Erreger

Insgesamt werden mehr als 20 Spezies der Gattung *Leishmania* (■ Tab. 1) als humanpathogen klassifiziert. Diese werden wiederum in die Subgenera *Leishmania* und *Viannia* eingeteilt [2]. Der Untergattung *Leishmania* gehören folgende Arten an: der *L.-major*-Komplex mit der Spezies *L. major*, der *L.-tropica*-Komplex mit den Spezies *L. tropica* und *L. aethiopica*; der *L.-donovani*-Komplex mit den Spezies *L. donovani* und *L. infantum* (syn. *L. chagasi* in der Neuen Welt); und der *L.-mexicana*-Komplex mit den Spezies *L. mexicana*, *L. amazonensis* und *L. venezuelensis*. Die Untergattung *Viannia* besteht aus dem *L.-braziliensis*-Komplex mit den Spezies *L. braziliensis* und *L. peruviana* sowie dem *L.-guyanensis*-Komplex mit den Spezies *L. guyanensis* und *L. panamensis* [7]. Während die *L.-tropica*- und *L.-donovani*-Komplexe in der Alten Welt verbreitet sind, kommen der *L.-mexicana*-Komplex, *L. chagasi* und die *Viannia*-Spezies in der Neuen Welt vor [3, 8].

Übertragung

Als Vektoren der Leishmanien werden ungefähr 90 Arten phlebotominer Sandmücken (*Phlebotominae*; ■ Abb. 1a) der Genera *Phlebotomus*, *Lutzomyia*

und *Psychodopygus* angesehen [2]. Die dämmerungs- bzw. nachtaktiven Sandmücken kommen grundsätzlich in allen wärmeren Regionen der Welt mit Ausnahme von Neuseeland und den Pazifischen Inseln vor. *Phlebotomus*-Spezies sind vor allem in Regionen der Alten Welt, *Lutzomyia*- und *Psychodopygus*-Spezies in jenen der Neuen Welt verbreitet.

Die Übertragung erfolgt durch den Stich einer infizierten Sandmücke [5]. Der Mensch stellt, mit Ausnahme der durch *L. tropica* verursachten kutanen Leishmaniasis, aber nur einen akzidentellen Wirt dar. Als Reservoir dienen hauptsächlich Hunde oder kleine Nagetiere, welche zumeist nicht erkranken, sondern die Parasiten latent beherbergen.

Die weiblichen Sandmücken nehmen im Zuge einer zumeist nächtlichen („from dusk to dawn“) Blutmahlzeit die amastigote Form der Leishmanien von einem infizierten Wirt auf. Im Darm der Mücke reifen die Parasiten dann zu den hochinfektiosen, geißeltragenden Formen der Leishmanien, den Promastigoten (■ Abb. 1b), heran. Diese verstopfen den Darm der Mücke, wodurch es bei der neuerlichen Blutaufnahme zur Regurgitation der Leishmanien in die Stichwunde kommt. Bei einem Stich gelangen etwa 1–1000 Leishmanien in den neuen Wirt und infizieren dessen Gewebsmakrophagen (■ Abb. 1c). In diesen Zellen findet dann die Transformation der Leishmanien in die obligat intrazelluläre, amastigote Form sowie deren Vermehrung statt. Nach Freisetzung aus der dabei zugrunde gehenden Wirtszelle werden weitere Zellen befallen. Die Amastigoten oder die gesamte infizierte Wirtszelle gelangen bei einer weiteren Blutmahlzeit in die nächste Sandmücke

Tab. 1 Krankheitsbild, Vorkommen und Erreger. (Nach [9])

Krankheitsbild	Alte-Welt-Spezies	Neue-Welt-Spezies
Lokal kutane Leishmaniasis	<i>L. tropica</i> <i>L. major</i> <i>L. aethiopica</i> <i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. chagasi</i> <i>L. mexicana</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. venezuelensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. peruviana</i>
Rezidivierende Leishmaniasis	<i>L. tropica</i> <i>L. major</i>	<i>L. braziliensis</i>
Diffuse kutane Leishmaniasis	<i>L. aethiopica</i>	<i>L. mexicana</i> <i>L. amazonensis</i>
Disseminierte kutane Leishmaniasis	–	<i>L. amazonensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. peruviana</i>
Mukokutane Leishmaniasis	–	<i>L. amazonensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. peruviana</i>
Viszerale Leishmaniasis	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i> <i>L. tropica</i>	<i>L. chagasi</i> <i>L. amazonensis</i>
Post-Kala-Azar-dermale Leishmaniasis	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. chagasi</i>

und der Zyklus wird beendet. Weitere, jedoch sehr seltene Transmissionswege stellen die parenterale (Organtransplantation, Bluttransfusion, intravenöser Drogenabusus) und die pränatale Übertragung dar [2, 9].

Immunologie der Infektion

Die T-Zell-vermittelte Immunantwort des befallenen Individuums auf eine Infektion mit den Erregern spielt eine wichtige Rolle in der Abheilung und Rezidivprophylaxe der Leishmaniasis [10]. Durch die Auslösung einer Th1-Antwort mit Freisetzung von Interferon- γ und Interleukin-2 kommt es zu einer Aktivierung der Makrophagen mit nachfolgender Produktion aktiver Sauerstoffradikale und Stimulierung natürlicher Killerzellen [11]. Dieses führt zur Abtötung der intrazellulären Leishmanien und zur Abheilung der Infektion. Allerdings steigt hierbei das Risiko für eine mukokutane Manifestation, welche mit einer überschießenden Immunantwort und Zellvernichtung assoziiert ist. Bei Fehlen oder Ausbleiben einer

Th1-Immunantwort und gleichzeitigem Vorherrschen einer Th2-vermittelten Immunantwort kommt es durch eine Sekretion von Interleukin-4 und -10 zu einer Hemmung der Abtötung der Leishmanien und zu einer Verschlechterung der Erkrankung. Durch die mangelnde Elimination des Erregers besteht hierbei ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer viszeralen Leishmaniasis. Eine durchgemachte Infektion führt bei einigen Leishmanien-Arten (insbesondere bei *L. major* und *L. tropica*) aufgrund der spezifischen T-Zell-Antwort zu einer lebenslangen Immunität gegenüber derselben Erregerspezies. Leishmanien können jedoch dauerhaft im Körper verbleiben und bei Immunsuppression eine Exazerbation der Erkrankung verursachen [12].

Klinische Manifestationsformen der kutanen Leishmaniasis

Je nach Leishmanien-Spezies und Immunitätslage des befallenen Individuums können unterschiedliche Krankheitsbilder auftreten. Bei Immunsupprimierten,

Kindern und älteren Menschen kann die Erkrankung schwerer verlaufen und eine erhöhte Tendenz zur Viszeralisierung zeigen.

Lokal kutane Leishmaniasis

Die lokal kutane Leishmaniasis stellt mit mehr als 90 % die häufigste Form der kutanen Leishmaniasis dar [1]. Sie tritt vor allem im Mittleren Osten bis nach Indien, in Mittel- und Südamerika, aber auch im Mittelmeerraum auf. Die bedeutendsten Erreger sind *L. major*, *L. tropica* und *L. infantum*. Nach einer Inkubationszeit von einigen Wochen (*L. major*) bis zu einigen Monaten (*L. tropica*) entwickelt sich typischerweise eine kleine erythematöse Papel an der Einstichstelle (Abb. 2a), die meist an unbedeckten Arealen, wie Kopf oder Extremitäten, lokalisiert ist. Innerhalb von Wochen erfolgt eine langsame, aber stetige Vergrößerung zu einem Knoten oder einer Plaque mit nachfolgender Ulzeration (Abb. 2b). Das meist münzgroße Ulkus ist unregelmäßig konturiert und besteht aus einem erythematösen, leicht erhabenen, manchmal hyperkeratotischen Randwall und einem zentralen Krater („volcano sign“; Abb. 2c), der oft von krustigen Belägen bedeckt ist.

» Die bedeutendsten Erreger der lokal kutanen Leishmaniasis sind *L. major*, *L. tropica* und *L. infantum*

L. tropica erzeugt ein trockenes, *L. major* eher ein feuchtes und zentral nekrotisierendes Geschwür. Gelegentlich finden sich weitere Ulzera zumeist durch Autoinokulation in unmittelbarer Nähe oder als Resultat mehrerer infektiöser Sandmückenstiche an weiteren unbedeckten Körperteilen (multilokale Infektion). Die Läsionen sind relativ schmerzfrei. Bei bakterieller Superinfektion können auch Schmerzen sowie eine regionale Lymphadenopathie auftreten. In der Regel erfolgt die spontane Abheilung des Ulkus innerhalb von 2–6 Monaten (*L. major*), 6–15 Monaten (*L. tropica*) oder nach Jah-

ren (*L. aethiopica*) unter Hinterlassung einer atrophischen Narbe [5].

Rezidivierende Leishmaniasis

Der rezidivierenden Leishmaniasis liegt eine ausgeheilte Läsion durch meist *L. tropica* oder *L. braziliensis* zugrunde. Klinisch zeigen sich multiple, schuppende, erythematöse Papeln, welche am Rand einer verheilten Läsion entstehen und sich zunehmend ausbreiten können. Die neuen Läsionen enthalten nur wenige Erreger, sind aber stark lymphozytär infiltriert und erinnern differenzialdiagnostisch an einen Lupus vulgaris, weswegen der Begriff „lupoider Leishmaniasis“ als Synonym gebräuchlich ist [3].

Diffuse kutane Leishmaniasis

Die diffuse kutane Form ist in Ostafrika und Mittel- und Südamerika verbreitet und wird vorwiegend von *L. aethiopica*, *L. amazonensis* oder *L. mexicana* verursacht [5]. Sie ist die Folge einer fehlenden T-Zell-Antwort (Anergie), wodurch die Anzahl an Erregern sehr hoch ist.

Bedingt durch eine unkontrollierte lymphogene oder hämatogene Ausbreitung treten multiple, entzündliche, nichtulzerierende, kleine Papeln und Knoten vorwiegend im Gesicht und an den Extremitäten auf. Eine flächenhafte Ausbreitung ist möglich und erinnert an eine lepromatöse Lepra, daher das Synonym „leproide Leishmaniasis“. Die Abheilung ist langwierig und erfolgt oft erst nach Jahren.

Disseminierte kutane Leishmaniasis

Die disseminierte kutane Leishmaniasis wird ausschließlich in der Neuen Welt durch eine Infektion mit Vertretern der *Viannia*-Spezies oder *L. amazonensis* beobachtet. Auch hier liegt eine reduzierte zelluläre Immunantwort zugrunde [3].

Bei einer Infektion mit *L. braziliensis* kommt es durch eine rasche lymphogene oder hämatogene Parasitenausbreitung ausgehend von der Primärläsion zu 10–800 pleomorphen (erythematösen, papulösen, akneiformen, ulzerierten) Läsionen

hautnah 2021 · 20:213–219 <https://doi.org/10.1007/s12326-021-00468-0>
© Der/die Autor(en) 2021

N. Urban · J. Walochnik · A. Handisurya

Kutane Leishmaniasis

Zusammenfassung

Die Leishmaniasis ist eine weltweit verbreitete, durch protozoische Parasiten der Gattung *Leishmania* hervorgerufene und durch Sandmücken übertragene Infektionskrankheit. Bislang sind mehr als 20 humanpathogene Leishmanien-Spezies bekannt, die gemäß ihren Verbreitungsgebieten in sog. Alte-Welt- (Afrika, Asien, Mittelmeerraum) und Neue-Welt-Arten (Mittel- und Südamerika) unterteilt werden. In Abhängigkeit von der Leishmanien-Spezies sowie der Immunitätslage des Befallenen kann das durch die Infektion verursachte Krankheitsbild vielfältig sein. An der häufigsten Form, der kutanen Leishmaniasis, welche typischerweise Papeln, Knoten und Ulzera mit narbiger Abheilung der Haut verursacht, erkranken weltweit jährlich bis zu 1,2 Mio. Menschen. Die Hauptverbreitungsgebiete stellen der Nahe und Mittlere Osten, Zentralasien, Afrika sowie Mittel- und Südamerika dar. In den letzten

Jahren wird jedoch auch eine Zunahme der Inzidenz in Europa beobachtet. Diese könnte auf einer vermehrten Reisetätigkeit und Migration aus Endemiegebieten sowie einer zunehmenden Verbreitung der Vektoren, bedingt durch Klimaveränderungen, Globalisierung und Urbanisierung, beruhen. Beweisend für die Diagnosestellung ist der Nachweis der Leishmanien oder der Leishmanien-DNS im Gewebe. Aufgrund der speziesspezifischen Therapieempfehlungen ist die Bestimmung der Erregerspezies von großer Bedeutung. Zur Behandlung der kutanen Leishmaniasis stehen verschiedene lokale und systemische Therapeutika zur Verfügung.

Schlüsselwörter

Leishmaniasis · Leishmaniose · Leishmanien · Protozoen · Ulkus

Cutaneous Leishmaniasis

Abstract

Leishmaniasis is a vector-borne, parasitic disease caused by infection with protozoan parasites belonging to the genus *Leishmania*. These parasites are transmitted between mammalian hosts by infected female phlebotomine sand flies. About 20 different species of *Leishmania* have been identified to date, which can be geographically divided into Old World (Africa, Asia, Mediterranean countries) and New World (Central and South America) species. Depending on the causative species and the immune system of the infected host, infection can lead to diverse clinical manifestations of leishmaniasis, ranging in severity from self-curing cutaneous lesions to life-threatening visceral disease. The most common form, cutaneous leishmaniasis, which is characterized by papules, nodules, ulceration and subsequent scarring of the skin, affects up to 1.2 million people worldwide. Cutaneous leishmaniasis is predominantly

endemic in regions of the Middle East, Central Asia, Africa, Central and South America. In recent years, however, increasing incidences have been observed in Europe, which could be caused by increasing travel or migration activities from endemic regions as well as by the spread of the vectors due to climate change, globalization and urbanization. Diagnosis is based upon detection of the *Leishmania* parasites or their DNA in tissue specimens. The accurate identification of the causative *Leishmania* species is of utmost importance due to species-specific treatment recommendations. Therapeutic options for cutaneous leishmaniasis encompass a variety of topical and systemic agents.

Keywords

Leishmaniasis · Leishmaniosis · Leishmania · Protozoa · Ulcer

mit geringer Parasitenzahl in mehr als zwei nicht benachbarten Körperregionen. In fast 40 % der Fälle tritt ohne adäquate Therapie eine Mitbeteiligung der Schleimhäute (mukokutane Leishmaniasis) auf. Bei der durch *L. amazonensis* verursachten Form entstehen durch eine

langsamere, lymphogene Parasitenausbreitung, wenige (bis zu 10) erythematöse Plaques, die aber eine hohe Anzahl an Parasiten enthalten.

Abb. 1 ▲ a Weibliche Sandmücke des Genus *Phlebotomus*. (Foto: Edwin Kniha, MSc; Assoc. Prof. Dr. Julia Walochnik). b Pro-mastigote, begeißelte Leishmanien. c Amastigote, obligat intrazelluläre Leishmanien in Makrophagen. (Fotos zur Verfügung gestellt von Assoc. Prof. Dr. Julia Walochnik)

Abb. 2 ▲ a Asymptomatische, erythematöse Papel an der Einstichstelle. b Entwicklung eines unregelmäßig konturierten, vulnerablen Ulkus mit erythematösem, leicht erhabenem, hyperkeratotischem Randsaum und krustigen Belägen im Zentrum. c Klassisches „volcano sign“ mit erhabenem Rand und zentralem Krater. (Fotos zur Verfügung gestellt von Ao. Univ.-Prof. Dr. Stefan Winkler)

Mukosale und mukokutane Leishmaniasis

Diese schwer verlaufende Form mit Beteiligung der Schleimhäute tritt vor allem in Bolivien, Brasilien, Peru und Äthiopien, aber auch in Mittelamerika auf [2]. Hierbei handelt es sich um eine lymphogene, seltener hämatogene Disseminierung der Leishmanien, insbesondere der *Viannia*-Spezies oder *L. amazonensis*, aus den ursprünglich kutanen Herden in mukosales Gewebe. Sie tritt bei ca. 1–5% der unzureichend oder nicht behandelten, selten aber auch bei korrekt behandelten Patienten auf und geht mit einer gesteigerten zellulären Immunreaktion einher.

Klinisch zeichnet sich diese Verlaufsform durch einen Befall und eine Zerstörung der oronasalen Schleimhäute aus, oft erst mehrere Jahre oder Jahrzehnte nach der Infektion [5]. Die Primär-

infektion an der Haut ist zu dem Zeitpunkt meist schon narbig abgeheilt. Anamnestisch wird in den Anfangsstadien oft von einer verstopften Nase, Epistaxis und Ausfluss berichtet. Der Prozess kann den Nasen-Rachen-Raum, Pharynx, Larynx, Trachea und auch die Augen betreffen. Mit fortschreitender Infektion werden auch Knorpel und Knochen zerstört.

Unbehandelt verläuft die Erkrankung durch Gewebsdestruktion, Superinfektion, Obstruktion und Kachexie nach Jahren letal. Im Allgemeinen wird durch die adäquate Behandlung der kutanen Leishmaniasis, welche durch diese Untergruppe ausgelöst wird, das Risiko für die Entstehung der mukosalen Form reduziert. Als Risikofaktoren werden Immunsuppression, das Auftreten der primären Läsion oberhalb der Gürtellinie sowie eine verzögerte Heilung der ersten Läsion diskutiert [3].

Viszerale Leishmaniasis mit Post-Kala-Azar-dermaler Leishmaniasis

Jährlich erkranken 50.000–90.000 Menschen weltweit an der viszeralen Leishmaniasis. Die meisten Fälle werden aus Brasilien, Ostafrika, Indien, Bangladesch und Nepal berichtet. In Europa ist sie auch im Mittelmeergebiet verbreitet. Bei der viszeralen Leishmaniasis handelt es sich um einen systemischen Verlauf der Infektion, bei Erwachsenen meist mit *L. donovani* und vor allem bei Kindern außerdem mit *L. infantum* bzw. *L. chagasi* [3].

Die Inkubationszeit beträgt zwischen 2 Wochen und 3 Jahren, kann bei asymptomatischen Infektionen aber auch Jahrzehnte dauern, wobei das Krankheitsbild durch Immunsuppression, wie bei HIV/AIDS, hervorgerufen werden kann. Die Erkrankung ist durch eine starke Organbeteiligung mit Ausbrei-

Abb. 3 ◀ Hämatoxylin-Eosin-gefärbtes, Formalinfixiertes Biopsat von einem Ulkusrand mit amastigoten Leishmanien in den Makrophagen. (Foto zur Verfügung gestellt von Univ.-Prof. Dr. Peter Petzelbauer)

tung der Parasiten ins Knochenmark und in die inneren Organe, insbesondere Leber und Milz, gekennzeichnet. Die häufigsten Symptome sind Gewichtsverlust, Husten, Blässe, Nachtschweiß, Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie. Unbehandelt verlaufen 95 % der Erkrankungen aufgrund von Sepsis, Multiorganversagen oder einer schwerwiegenden Anämie innerhalb von 2 Jahren tödlich.

Eine Spätkomplikation der viszerale Leishmaniasis, typischerweise nach Infektion mit *L. donovani*, stellt die Post-Kala-Azar-dermale Leishmaniasis dar [2, 5]. Diese tritt zwischen 6 und 12 Monaten, manchmal aber auch erst nach 20 Jahren auf. Auf der Haut entstehen perioral oder im Gesicht beginnende, dann generalisierte erythematöse oder hypopigmentierte Maculae, Papeln und Knoten. Die Sensibilität der erkrankten Haut bleibt erhalten.

Differenzialdiagnosen

Prinzipiell sollte bei Vorliegen chronischer, nichtheilender ulzerierter Papeln, Plaques oder Knoten an primär unbedeckten Körperstellen und vorangegangenem Aufenthalt in einem Endemiegebiet an eine kutane Leishmaniasis gedacht werden. Differenzialdiagnostisch kommen bakterielle Hautinfektionen mit *Staphylococcus aureus* oder β -hämolyisierenden Streptokokken, wie Ekthymata bzw. erosiv-ulzerierte Pyodermien, in Betracht, wobei hier eine weitaus schnellere Ausbreitung sowie eine Schmerzhaftig-

keit der Läsion charakteristisch sind. Des Weiteren muss an eine primäre Hauttuberkulose sowie an die Tuberculosis cutis verrucosa gedacht werden. Atypische Mykobakterien, wie das Buruli-Ulkus durch *Mycobacterium ulcerans*, das Schwimmbadgranulom durch *Mycobacterium marinum*, eine Furunkulose durch *Mycobacterium fortuitum*, die Lepre, eine tiefe Trichophytie bzw. entzündlich-pustulöse Tinea, die Lues I sowie Hauttumoren stellen weitere Differenzialdiagnosen dar [13].

Diagnostik

Die Diagnosestellung der kutanen Leishmaniasis ist schwierig und wird aufgrund des seltenen Vorkommens der Erkrankung in Nicht-Endemiegebieten wie Österreich und Deutschland häufig erst spät gestellt. Aufgrund der spezialspezifischen Therapieempfehlungen ist eine Differenzierung der verursachenden *Leishmania*-Spezies unbedingt anzustreben. Für die Gewinnung des Untersuchungsmaterials, das möglichst zellreich sein sollte, eignen sich eine Biopsie vom Rand eines Knotens oder Ulkus sowie „skin scraping“, „slit skin smear“ oder Aspiration als Verfahren. Bei den letzten 3 Verfahren wird das Material für die mikroskopische Untersuchung unfixiert auf einem Objektträger platziert [13, 14].

In Österreich ist der molekularbiologische Nachweis der Leishmanien-DNS mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) plus Sequenzierung bzw. die Real-Time-PCR aufgrund ihrer sehr

hohen Spezifität und Sensitivität von nahezu 100 % sowie der Möglichkeit der Speziesbestimmung Mittel der Wahl. Nachteilig sind die hohen Kosten und die mangelnde breite Verfügbarkeit dieser Spezialuntersuchung [3].

Der mikroskopische Nachweis von Leishmanien mit Giemsa- oder Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Präparaten in Geweben (Abb. 3) oder Ausstrichpräparaten erlaubt einen zeitnahen direkten Erregernachweis, allerdings ohne Möglichkeit einer Speziesspezifizierung. Diese Methode weist zwar eine hohe Spezifität auf, jedoch ist die Sensitivität mit 20–90 % gering und insbesondere bei chronischen Läsionen, in denen nur wenige Amastigote vorhanden sind, oder bei der mukokutanen Leishmaniasis herabgesetzt. Außerdem erfordert die Untersuchung ein hohes Maß an Expertise [13].

Die Kultivierung der Parasiten in speziellen Medien, wie Novy-MacNeal-Nicolle- oder Tobie-Medium, weist eine sehr hohe Spezifität auf und kann für weitere Tests, wie beispielsweise molekularbiologische Untersuchungen oder Resistenzbestimmungen, verwendet werden. Allerdings ist diese Methode aufgrund des langsamen Wachstums der Amastigoten im Kulturmedium sehr zeitaufwändig und weist nur eine geringe Sensitivität auf. Diese Spezialuntersuchung ist nur in sehr wenigen Labors verfügbar.

Eine serologische Untersuchung ist primär bei disseminierenden Formen der kutanen Leishmaniasis einsetzbar, da Patienten mit einer einzelnen Leishmanienbedingten Hautläsion meist seronegativ sind. Die Titer der Leishmanien-spezifischen IgG korrelieren aber nicht mit der Krankheitsaktivität. Die Serologie ist bei der kutanen Leishmaniasis der Alten Welt überflüssig [12]. Die Kombination mehrerer Nachweismethoden erhöht die Sensitivität und ist daher anzustreben. Auch durch Entnahme mehrerer Proben lässt sich die Sensitivität der Diagnostik steigern.

Therapie

Zur Behandlung der kutanen Leishmaniasis stehen verschiedene lokale und

Tab. 2 Verfügbare Therapieoptionen. (Nach [12, 13])

Lokale Therapie	Anwendung
Paromomycin 5 %	Topische Applikation
Pentavalente Antimonderivate, wie Natrium-Stibogluconat (Pentostam®) und Meglumin-Antimonat (Glucantime®)	Peri- und intraläsionale Injektion
Lokalexzision, ggf. mit Deckung	–
Thermotherapie	Oberflächlich (55 °C)
Kryotherapie	Lokal
Photodynamische Therapie	5-Aminolävulinsäure 10 % oder Methyl-5-amino-4-oxopentanoat mit Rotlichtbestrahlung
Systemische Therapie	Anwendung
Liposomales Amphotericin B (AmBisome®)	2–3 mg/kg KG intravenös; 14–21 Tage
Miltefosin (Impavido®)	1,5–2,5 mg/kg KG oral; 28 Tage
Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol	200 mg/Tag oral; 28 Tage
Pentavalente Antimonderivate	20 mg/kg KG intramuskulär oder intravenös; 20 Tage

Tab. 3 Therapieentscheidung bei kutaner Leishmaniasis. (Nach [12, 13])

Lokale Therapie	Anwendung
	Einfache Läsionen verursacht durch Leishmanien-Spezies der Alten Welt
	Einfache Läsionen verursacht durch <i>L.-mexicana</i> -Komplex
	Läsionen bei Schwangeren, Stillenden
	Läsionen bei Patienten mit Kontraindikationen für eine systemische Therapie
Systemische Therapie	Anwendung
	Komplexe Läsionen:
	– Mehr als 3 Läsionen
	– Eine Einzelläsion von mehr als 4 cm im Durchmesser
	– Lokalisation an kosmetisch und funktionell heiklen Hautarealen wie Gesicht, Hände, über Gelenken und in der Nähe von Haut-Schleimhaut-Übergängen
	– Lymphangitis oder -adenitis
	– Auftreten von Satellitenläsionen
	– Therapierefraktäre Läsionen
	Läsionen verursacht durch Leishmanien des Subgenus <i>Viannia</i> oder <i>L. amazo-nensis</i>
	Mukokutane Verlaufsformen
	Rezidivierende, disseminierte und diffus kutane Verläufe
	Immunsuppression

systemische Therapeutika zur Verfügung (■ Tab. 2). Für die Lokalbehandlung der kutanen Leishmaniasis kommen die topische Applikation von 5 % Paromomycin, eine lokale Infiltration mit 5-wertigen Antimonderivaten, wie Natrium-Stibogluconat oder Meglumin-Antimonat, oder eine Thermo- bzw. Kryotherapie (eventuell auch in Kombination mit einer Antimon-Infiltration) in Betracht. Auch die photodynamische Therapie stellt eine zulässige Behandlungsmodalität dar. Für die systemische Therapie steht liposomales Amphotericin B zur Verfügung. Alternativ kann die orale Verabreichung

von Miltefosin oder Itraconazol, Ketoconazol und Fluconazol in Betracht gezogen werden. Die pentavalenten Antimonpräparate können auch intravenös oder intramuskulär verabreicht werden [13].

Da eine Behandlung nicht zeitkritisch ist, sollte eine adäquate Diagnostik sowie die Bestimmung der auslösenden Erregerspezies abgewartet werden. Gemäß der S1-Leitlinie können bestimmte Kriterien für die Entscheidungshilfe für eine lokale oder systemische Therapie herangezogen werden (■ Tab. 3; [13]).

Einfache Läsionen verursacht durch Leishmanien-Spezies der Alten Welt sowie durch *L. mexicana* können zumeist lokaltherapeutisch behandelt werden. Auch ist zu bedenken, dass nicht jede einfache Verlaufsform der kutanen Leishmaniasis der Alten Welt zwingend therapiert werden muss, da die Komplikationsrate zumeist gering und die Spontanabheilungsrate auch ohne spezifische Therapie hoch ist (z. B. bei *L. major*). Aufgrund der hohen Selbstheilungstendenz bei *L. mexicana* ist auch hier ein abwartendes Vorgehen ohne Therapie möglich. In der Schwangerschaft und Stillzeit oder bei Vorliegen von Kontraindikationen für eine systemische Therapie sollte eine Lokaltherapie erfolgen.

» Eine Bestimmung der auslösenden Erregerspezies sollte vor Therapiebeginn abgewartet werden

Komplexe Läsionen ebenso wie rezidivierende, disseminierte, diffus kutane oder mukokutane Verläufe sollten immer systemisch therapiert werden. Aufgrund der möglichen Komplikation eines mukokutanen Verlaufs sollte bei einer Infektion mit Leishmanien des Subgenus *Viannia* immer eine Systemtherapie durchgeführt werden. Ebenso sollten immunsupprimierte Patienten stets eine systemische Behandlung erhalten [8, 12].

Die Patienten sollten über die Möglichkeit der Entwicklung von Rezidiven und der Entstehung mukokutaner Läsionen aufgeklärt werden. Eine klinische Kontrolle 1 und 3 Monate nach Abheilung wäre empfehlenswert. Bei Vorliegen einer mukokutanen Leishmaniasis oder einer Leishmaniasis verursacht durch Erreger der Neuen Welt sollte eine zusätzliche Nachkontrolle nach einem Jahr erfolgen.

Prophylaxe

Da Sandmücken sehr schlechte Flieger sind, kann durch Nüchternungen in höheren Stockwerken und die Verwendung von Klimaanlage oder Ventilatoren, welche durch die Luftbewegung das Fliegen der Sandmücken verhindern, das

Risiko eines Sandmückenstichs deutlich reduziert werden. Außerdem empfiehlt sich die Verwendung DEET(N,N-Diethyl-m-toluamid oder N,N-Diethyl-3-methylbenzamid)-haltiger Repellenzien und engmaschiger, idealerweise imprägnierter Moskitonetze [8]. Ein Vakzin steht derzeit für Menschen nicht zur Verfügung.

Ausblick

In den letzten Jahren werden zunehmend auch in Europa Infektionen mit Leishmanien beobachtet. Ursächlich für diesen Aufwärtstrend sind die vermehrte touristische Reisetätigkeit sowie durch Krieg, Unruhen und bewaffnete Konflikte im Nahen und Mittlerem Osten ausgelöste Migrationsbewegungen. Bei Letzteren bietet einerseits die hohe Menschendichte in den Flüchtlingslagern ein ideales Verbreitungsmilieu, andererseits kommt es auch zur Ausbreitung von Leishmanien-Fällen auf die Nachbarregionen [6, 15, 16].

Außerdem wird die Verbreitung der Vektoren und damit das Auftreten der Leishmaniasis durch teils vom Menschen verursachte Umweltveränderungen getriggert. So führen etwa die vermehrte Abholzung von Wäldern, der Bau von Dämmen und Bewässerungssystemen und die zunehmende Urbanisierung zu einer Verlagerung des natürlichen Leishmanien-Vektor-Host-Reservoirs in den peridomestischen Bereich. Des Weiteren begünstigen der Klimawandel und seine Folgen, wie globale Erwärmung, erhöhter Niederschlag und das Auftreten von Überschwemmungen, die Entstehung geeigneter Lebensräume für Sandmücken und deren Ausbreitung in vormals Nicht-Endemiegebiete [17, 18].

Hinsichtlich der Erregerausbreitung spielt der Import von Haustieren, wie Hunden oder seltener Katzen, aus Mittelmeerländern mit erhöhtem Vorkommen von Leishmanien, wie beispielsweise Spanien, Italien, Frankreich, Griechenland und Portugal, eine bedeutende Rolle. Ebenso fördert die Reisetätigkeit von Menschen gemeinsam mit ihren Haustieren in Endemiegebiete die Verbreitung der Leishmanien. Durch die Aufklärung der Tierbesitzer sowie durch regelmä-

ßige Kontrollen der betroffenen Tiere könnte das Infektionsrisiko wahrscheinlich reduziert werden. Zuletzt führt eine zunehmende Verbreitung resistenter Leishmanien-Stämme zu einem verminderten Ansprechen der etablierten Therapien und somit zu einer kontinuierlichen Erhöhung der Fallzahl.

Korrespondenzadresse

Assoc. Prof. PD Dr. A. Handisurya

Universitätsklinik für Dermatologie,
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
alessandra.handisurya@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Urban, J. Walochnik und A. Handisurya geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. World Health Organization (2021) Leishmaniasis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Zugriffen: 9. Aug. 2021
2. Centers for Disease Control and Prevention (2020) Parasites—Leishmaniasis. <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/>. Zugriffen: 9. Aug. 2021
3. Burza S, Croft SL, Boelaert M (2018) Leishmaniasis. *Lancet* 392(10151):951–970

4. World Health Organization (2020) Weekly epidemiological record. Global leishmaniasis surveillance, 2017–2018, and first report on 5 additional indicators. No. 25 Bd. 95, S 265–280 (<https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9525>.)
5. Gurel MS, Tekin B, Uzun S (2020) Cutaneous leishmaniasis: a great imitator. *Clin Dermatol* 38(2):140–151
6. Du R, Hotez PJ, Al-Salem WS, Acosta-Serrano A (2016) Old world cutaneous Leishmaniasis and refugee crises in the middle east and north africa. *PLoS Negl Trop Dis* 10(5):e4545
7. Akhoundi M, Downing T, Votýpka J, Kuhl K, Lukeš J, Cannet A et al (2017) Leishmania infections: molecular targets and diagnosis. *Mol Aspects Med* 57:1–29
8. Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R (2017) Leishmaniasis: a review. *F1000Res* 6:750
9. Mann S, Frasca K, Scherrer S, Henao-Martínez AF, Newman S, Ramanan P et al (2021) A review of Leishmaniasis: current knowledge and future directions. *Curr Trop Med Rep*. <https://doi.org/10.1007/s40475-021-00232-7>
10. Scott P, Novais FO (2016) Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. *Nat Rev Immunol* 16(9):581–592
11. Maspi N, Abdoli A, Ghaffarifar F (2016) Pro- and anti-inflammatory cytokines in cutaneous leishmaniasis: a review. *Pathog Glob Health* 110(6):247–260
12. von Stebut E, Sunderkötter C (2007) Cutaneous leishmaniasis. *Hautarzt* 58(5):445–458
13. Boecken G, Sunderkötter C, Bogdan C, Weitzel T, Fischer M, Müller A et al (2011) Diagnosis and therapy of cutaneous and mucocutaneous Leishmaniasis in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 9(Suppl8):1–51
14. Reimão JQ, Coser EM, Lee MR, Coelho AC (2020) Laboratory diagnosis of cutaneous and visceral Leishmaniasis: current and future methods. *Microorganisms* 8(11):1632
15. Bizri NA, Alam W, Khoury M, Musharrafieh U, Ghosn N, Berri A et al (2021) The association between the Syrian crisis and cutaneous Leishmaniasis in Lebanon. *Acta Parasitol*. <https://doi.org/10.1007/s11686-021-00395-3>
16. Rehman K, Walochnik J, Mischlinger J, Alasil B, Allan R, Ramharter M (2018) Leishmaniasis in Northern Syria during civil war. *Emerg Infect Dis* 24(11):1973–1981
17. Sasidharan S, Saudagar P (2021) Leishmaniasis: where are we and where are we heading? *Parasitol Res* 120(5):1541–1554
18. Aspöck H, Gerersdorfer T, Formayer H, Walochnik J (2008) Sandflies and sandfly-borne infections of humans in Central Europe in the light of climate change. *Wien Klin Wochenschr* 120(19–20 Suppl 4):24–29

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.