

# CME-FORTBILDUNGSBEITRAG | CME ARTICLE

Alessandra Handisurya<sup>1</sup>, Stefan Winkler<sup>2</sup>, Edwin Kniha<sup>3</sup>, Florian Thalhammer<sup>4</sup>, Lucie Harpain<sup>1</sup>, Helmut J. F. Salzer<sup>5,6,7</sup>, Robert Krause<sup>8</sup>, Günter Weiss<sup>9</sup>, Julia Walochnik<sup>3</sup>

## Diagnostik und Therapie der kutanen und mukokutanen Leishmaniose

<sup>1</sup> Abteilung für Dermatologie, Medizinische Universität Wien

<sup>2</sup> Abteilung für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Abteilung für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

<sup>3</sup> Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin, Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Medizinische Universität Wien

<sup>4</sup> Abteilung für Urologie, Medizinische Universität Wien

<sup>5</sup> Abteilung für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Abteilung für Innere Medizin 4, Kepler-Universitätsklinik, Linz

<sup>6</sup> Medizinische Fakultät, Johannes Kepler Universität, Linz

<sup>7</sup> Ignaz-Semmelweis-Institut, Interuniversitäres Institut für Infektionsforschung, Wien

<sup>8</sup> Abteilung für Infektionskrankheiten, Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

<sup>9</sup> Abteilung für Innere Medizin II, Medizinische Universität Innsbruck

### Zusammenfassung

Die Leishmaniose stellt eine parasitäre Erkrankung mit einem breiten Spektrum klinischer Manifestationen dar. Insbesondere die kutane und mukokutane Form variieren erheblich in Abhängigkeit von der beteiligten Leishmanien-Art, der betroffenen Körperregion, sowie dem Immunstatus des Wirts. Leishmanien sind obligat intrazelluläre Protisten, die durch den Stich weiblicher Sandmücken übertragen werden. Mehr als 20 Leishmanien-Arten sind für den Menschen pathogen. Die Infektion ist weltweit verbreitet, mit schätzungsweise etwa einer Million neuer Fälle jährlich. Die höchste Inzidenz der kutanen Leishmaniose wird in Ländern wie Afghanistan, Algerien, Brasilien, Kolumbien, Irak, Libyen, Pakistan, Peru, Syrien und Tunesien beobachtet. Die mukokutane Leishmaniose tritt hingegen vorwiegend in Bolivien, Brasilien, Äthiopien und Peru auf. Auch in Südeuropa ist die Leishmaniose endemisch, mit etwa 700 autochthonen Fällen pro Jahr sowie einer hohen Zahl asymptomatischer Infektionen. Mitteleuropa gilt derzeit noch als nicht endemisch, jedoch unterliegt die Epidemiologie der Leishmaniose einem Wandel. Faktoren wie zunehmende Reisetätigkeit, Migration, Globalisierung und klimatische Veränderungen tragen zu einer potenziellen Ausbreitung bei. Diese Übersichtsarbeit konzentriert sich auf die diagnostischen Verfahren und therapeutischen Optionen bei kutaner und mukokutaner Leishmaniose.

### 1.0 Leishmaniose

Unter dem Begriff Leishmaniose wird eine große und vielfältige Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst, die durch verschiedene Arten der Gattung *Leishmania* hervorgerufen werden. Man unterscheidet primär zwei Hauptformen: die viszerale Leishmaniose (VL) (auch als „Kala-Azar“ bekannt) sowie die kutane Leishmaniose (CL) in ihren unterschiedli-

chen Ausprägungen, wozu auch die mukokutane Leishmaniose (MCL) zählt. Der Fokus dieser Übersicht liegt auf den kutanen und mukokutanen Formen der Infektion.

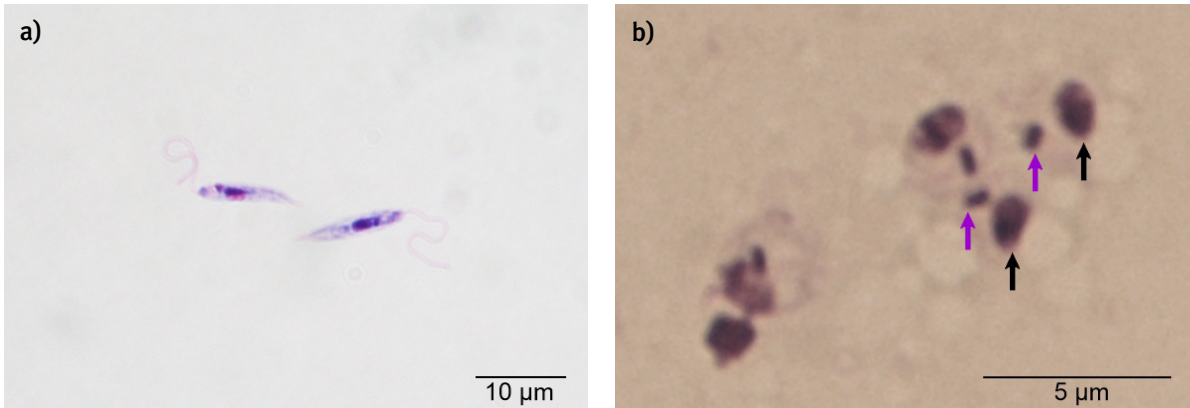
### 1.1 Leishmania-Arten

Die Gattung *Leishmania* umfasst mehr als 50 Arten, von denen über 20 als humanpathogen gelten, also den Menschen infizieren können (Tab. 1). Während lediglich zwei Arten – *L. donovani* und *L. tropica* – primär anthroponotisch sind, gelten alle anderen Arten als zoonotisch. Bei diesen Arten dienen vor allem Nagetiere sowie Hunde (und andere Hundartige) als Reservoirwirte.

Der Lebenszyklus der Leishmanien gliedert sich in zwei Stadien:

- Promastigote Form: Ein extrazelluläres Stadium mit Geißel, das in der Sandmücke (Vektor) auftritt. Promastigote erreichen eine Länge von 15-30 µm und eine Breite von 2-5 µm, wobei Form und Größe je nach Phase des Zellzyklus variieren. Sie besitzen einen zentral liegenden Kern, einen apikalen Kinetoplasten sowie eine 10-20 µm lange Geißel (Flagellum, Abb. 1a).
- Amastigote Form: Ein intrazelluläres Stadium ohne sichtbare Geißel, das sich im Wirbeltierwirt entwickelt. Amastigote weisen eine ovale Form auf und sind mit einer Größe von 2,5 bis 3,5 µm deutlich kleiner als die Promastigoten. Sie besitzen einen stabförmigen Kinetoplasten nahe dem Zellkern (Abb. 1b). Zwar verfügen auch Amastigote über eine (sehr kurze) Geißel, diese ist jedoch ausschließlich mit dem Elektronenmikroskop erkennbar.

Leishmanien können verschiedene phagozytierende Zellen infizieren, insbesondere Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen sowie Neutrophile.



**Abbildung 1.** Promastigote (a) und amastigote (b) Formen von Leishmanien. Schwarze Pfeile: Zellkern; Violette Pfeile: Kinetoplast.

1.2 Übertragungswege

Leishmanien werden durch den Stich weiblicher Sandmücken (Phlebotominae) übertragen. Diese Insekten sind vor allem in der Dämmerung und während der frühen Nachtstunden aktiv. Mit einer Körpergröße von nur 1-3 mm (Abb. 2) sind sie extrem klein und zudem windanfällig. Ihr Aktionsradius ist mit etwa 100 Metern (bei einer Flughöhe von meist unter 2 Metern) stark begrenzt.

Von den rund 1000 beschriebenen Sandmücken-Arten gelten mindestens 100 als potenzielle Überträger [1]. In der Alten Welt sind vor allem Arten der Gattung *Phlebotomus* für die Infektion des Menschen verantwortlich, während in der Neuen Welt Gattungen wie *Lutzomyia*, *Bichromomyia* oder *Psychodopygus* dominieren. Eine detaillierte Auflistung findet sich in Tab. 1. In seltenen Fällen kann die Infektion auch über Blutkontakt oder transplazentar übertragen werden.

Während bei Hunden eine sexuelle Übertragung nachgewiesen wurde, ist deren Relevanz beim Menschen bisher ungeklärt.



**Abbildung 2.** Weibliche Sandmücke (Foto: Gernot Kunz).

**Tabelle 1.** Humanpathogene Leishmanien: Spezies, Hauptverbreitungsgebiet, Vektoren und Reservoirwirte.

| Subgenus/<br>Spezies-Komplex               | Spezies              | Hauptverbreitungsgebiete                                                                                    | Erkrankung        | Vektoren                                                                                                                                                                                                                                                      | Reservoirwirt  |
|--------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <i>Leishmania</i> /<br>Donovani<br>complex | <i>L. donovani</i>   | Zentralafrika, Südasien,<br>Nahe Osten, Indien, China                                                       | VL + PKDL         | <i>Ph. alexandri</i> , <i>Ph. argentipes</i> , <i>Ph. celiae</i> ,<br><i>Ph. chinensis</i> , <i>Ph. martini</i> , <i>Ph. orientalis</i> ,<br><i>Ph. vansomerenae</i>                                                                                          | Mensch         |
|                                            | <i>L. infantum</i>   | Gesamter Mittelmeerraum,<br>Ostafrika, Arabische Halbinsel,<br>Zentralasien, Teile Chinas,<br>Lateinamerika | VL + CL +<br>PKDL | <i>Lu. longipalpis</i> , <i>Ph. ariasi</i> , <i>Ph. balcanicus</i> ,<br><i>Ph. chinensis</i> , <i>Ph. langeroni</i> , <i>Ph. neglectus</i> ,<br><i>Ph. perfliewi</i> , <i>Ph. perniciosus</i> , <i>Ph. tobbi</i> ,<br><i>Pi. evansi</i> , <i>Pi. fischeri</i> | Hund           |
| <i>Leishmania</i> /<br>Tropica complex     | <i>L. tropica</i>    | Zentral- und Nordafrika, Nahe<br>Osten, Zentralasien, Indien                                                | CL                | <i>Ph. arabicus</i> , <i>Ph. guggisbergi</i> , <i>Ph. saevus</i> ,<br><i>Ph. sergenti</i>                                                                                                                                                                     | Mensch         |
|                                            | <i>L. aethiopica</i> | Äthiopien, Teile Kenias                                                                                     | LCL + DL          | <i>Ph. longipes</i> ,<br><i>Ph. pedifer</i>                                                                                                                                                                                                                   | Klippschliefer |

| Subgenus/<br>Spezies-Komplex            | Spezies                 | Hauptverbreitungsgebiete                                                                                         | Erkrankung     | Vektoren                                                                                                   | Reservoirwirt                          |
|-----------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <i>Leishmania</i> /<br>Major complex    | <i>L. major</i>         | Zentral- und Nordafrika, Naher Osten, Zentralasien                                                               | LCL            | <i>Ph. caucasicus</i> , <i>Ph. duboscqi</i> , <i>Ph. papatasi</i>                                          | Nager                                  |
|                                         | <i>L. arabica</i>       | Saudi-Arabien                                                                                                    | CL             | <i>Ph. papatasi</i>                                                                                        | Nager                                  |
| <i>Leishmania</i> /<br>Mexicana complex | <i>L. mexicana</i>      | Belize, Kolumbien, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, Mexiko, USA (Texas nahe der mexikanischen Grenze)             | DL + MCL + ML  | <i>Bi. olmeca</i>                                                                                          | Nager                                  |
|                                         | <i>L. amazonensis</i>   | Nordargentinien, Bolivien, Brasilien, Kolumbien, Ecuador, Französisch-Guayana, Peru, Surinam, Venezuela          | DL             | <i>Bi. flaviscutellata</i>                                                                                 | Nager, andere Säuger                   |
|                                         | <i>L. venezuelensis</i> | Venezuela                                                                                                        | LCL            | <i>Pi. townsendi</i>                                                                                       | Katze                                  |
| Viannia/<br>Braziliensis complex        | <i>L. braziliensis</i>  | Zentralamerika (einschließlich Mexiko), Südamerika (einschließlich Nordargentinien)                              | LCL + MCL + ML | <i>Lu. gomezi</i> , <i>Ny. trapidoi</i> , <i>Pi. ovallesi</i> , <i>Ps. wellcomei</i> , <i>Ps. carrerae</i> | Hund, Nager, Beuteltier, andere Säuger |
|                                         | <i>L. peruviana</i>     | Peru                                                                                                             | MCL            | <i>Lu. verrucarum</i> , <i>Lu. peruensis</i>                                                               | Hund                                   |
| Viannia/<br>Guyanensis complex          | <i>L. guyanensis</i>    | Nordargentinien, Bolivien, Brasilien, Kolumbien, Ecuador, Französisch-Guayana, Guyana, Peru, Suriname, Venezuela | LCL            | <i>Ny. umbratilis</i>                                                                                      | Faultier                               |
|                                         | <i>L. panamensis</i>    | Kolumbien, Panama                                                                                                | LCL + MCL      | <i>Ny. trapidoi</i> , <i>Lu. gomezi</i>                                                                    | Faultier                               |
|                                         | <i>L. shawi</i>         | Brasilien                                                                                                        | LCL            | <i>Ny. whitmani</i>                                                                                        | Säuger                                 |
|                                         | <i>L. lainsoni</i>      | Bolivien, Brasilien, Kolumbien, Ecuador, Französisch-Guayana, Peru, Surinam                                      | LCL            | <i>Pi. nuneztovari</i> , <i>Th. ubiquitalis</i>                                                            | Nager                                  |
|                                         | <i>L. naiffi</i>        | Brasilien, Französisch-Guayana                                                                                   | LCL            | <i>Ps. ayrozai</i>                                                                                         | Gürteltier                             |
|                                         | <i>L. lindenbergi</i>   | Brasilien                                                                                                        | LCL            | <i>Ny. antunesi</i>                                                                                        | ?                                      |

CL: kutane Leishmaniose, DL: diffuse kutane Leishmaniose, DCL: disseminierte kutane Leishmaniose, LCL: Lokalisierte kutane Leishmaniose, MCL: mukokutane Leishmaniose, ML: Schleimhaut-Leishmaniose, PKDL: Post-Kala-Azar-dermale Leishmaniose, VL: viszerale Leishmaniose; Bi.: *Bichromomyia*, Lu.: *Lutzomyia*, Ny.: *Nyssomyia*, Pi.: *Pintomyia*, Ph.: *Phlebotomus*, Ps.: *Psychodopygus*, Th.: *Trichophoromyia*.

### 1.3 Epidemiologie

Die Leishmaniose zählt zu den vernachlässigten Tropenkrankheiten (Neglected Tropical Diseases). Über eine Milliarde Menschen leben weltweit in Endemiegebieten; jährlich kommt es schätzungsweise zu rund einer Million Neuinfektionen mit der kutanen Form [2]. Die höchste Inzidenz an CL-Fällen verzeichnen Afghanistan, Algerien, Brasilien, Kolumbien, Irak, Libyen, Pakistan, Peru, Syrien und Tunesien. Im Gegensatz dazu konzentrieren sich die meisten mukokutanen Fälle auf Bolivien, Brasilien, Äthiopien und Peru [2]. Auch in Europa ist die Erkrankung präsent: die Leishmaniose ist in allen südeuropäischen Ländern endemisch. Hier werden jährlich etwa 700 autochthone Fälle beim Menschen registriert, wobei von einer hohen Dunkelziffer asymptomatischer Infektionen auszugehen ist. Bemerkenswert ist zudem, dass mittlerweile auch aus mehreren mitteleuropäischen Ländern Verdachtsfälle autochthoner Infektionen gemeldet wurden, die sowohl Menschen als auch Tiere betrafen [3, 4].

### 1.4 Klinisches Erscheinungsbild

Die Inkubationszeit der Leishmaniose variiert erheblich und reicht von zwei Wochen bis zu mehreren Monaten, bei der MCL in Einzelfällen sogar über ein Jahr. Symptomatik und Krankheitsverlauf hängen dabei maßgeblich von der Erregerart, der Körperregion sowie dem Immunstatus des Patienten ab. Man unterscheidet allgemein sechs klinische Formen: Lokalisierte kutane Leishmaniose (LCL), diffuse kutane Leishmaniose (DL), disseminierte kutane Leishmaniose (DCL), MCL, Schleimhaut-Leishmaniose (ML) und Post-Kala-Azar-dermale Leishmaniose (PKDL), wobei die LCL mit über 90% der Fälle am häufigsten auftritt.

Die LCL betrifft meist exponierte Stellen wie das Gesicht oder die Extremitäten. Sie beginnt als kleine rötliche Papel an der Stelle eines nicht abheilenden Insektenstichs. Je nach Erreger entwickelt sich diese Papel schnell (*L. major*) oder langsam (*L. tropica*) zu einem Knoten oder einer Plaque, die schließlich ul-

zeriert (Abb. 3). Während die durch *L. tropica* verursachten Ulzera in der Regel einen trockenen Charakter aufweisen, verlaufen Infektionen durch *L. major* zumeist feucht und sind durch eine ausgeprägte zentrale Nekrose gekennzeichnet. Letztere neigen zudem zur Ausbreitung und zur Bildung sekundärer Läsionen, wobei differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen ist, dass multiple Läsionen auch durch mehrere Sandmückenstiche verursacht werden können. Morphologisch präsentieren sich diese Geschwüre typischerweise unregelmäßig geformt, mit einem ödematös aufgeworfenen Randwall und einer zentralen Krustenbildung. Der Verlauf ist meist indolent. Eine Spontanheilung erfolgt bei Infektionen mit *L. major* üblicherweise innerhalb von 2 bis 6 Monaten, während der Heilungsprozess bei *L. tropica* mit 6 bis 15 Monaten deutlich protrahierter verlaufen kann. Eine überstandene Infektion induziert eine lebenslange, spezie-spezifische Immunität. Trotz der klinischen Tendenz zur Selbstheilung hinterlassen die Läsionen häufig permanente lokale Gewebedestruktionen in Form von Narben, die insbesondere bei Befall exponierter Körperareale mit einer erheblichen sozialen Stigmatisierung der betroffenen Patienten einhergehen können. Ergänzend ist festzuhalten, dass in Abhängigkeit von der geografischen Region sowie des individuellen Immunstatus auch *L. infantum* eine LCL induzieren kann, die sich klinisch oft durch eine sehr schwache Abheilungstendenz auszeichnet.



**Abbildung 3.**  
Lokalisierte kutane Leishmaniose.

Die DL tritt primär in Ostafrika sowie Lateinamerika auf; als typische Erreger gelten hierbei *L. aethiopica*, *L. mexicana* und *L. amazonensis*. Im Gegensatz zur lokalisierten Form ist das klinische Bild der DL in der Regel nicht durch Ulzerationen geprägt. Stattdessen manifestiert sich die Erkrankung durch subepidermale Noduli mit einem Durchmesser von etwa 2-4 cm. Ein charakteristisches Merkmal dieser Verlaufsform ist ihre Persistenz: Die Infektion zeigt oft über Jahre hinweg keine Tendenz zur Spontanheilung und kann großflächige Hautareale infiltrieren, was klinisch zu einem Lepra-ähnlichen Erscheinungsbild führt. Diese Form wird signifikant häufiger bei immungeschwächten

Patienten beobachtet, wobei insbesondere eine defizitäre oder beeinträchtigte T-Zell-Antwort des Wirts eine entscheidende Rolle bei der mangelnden Erregerkontrolle spielt.

Die MCL sowie die ML treten gehäuft in Brasilien und Peru unter der Bezeichnung Espundia auf, während in Mittelamerika mit dem Chiclero-Ulkus eine klinisch modifizierte Variante existiert. Bei der Espundia-Form manifestieren sich die Primärläsionen typischerweise an der Nasenschleimhaut und können im weiteren Verlauf auf den Oropharynx, den Larynx sowie den Gaumen expandieren. Patienten berichten anamnestisch oft über eine chronische, ätiologisch unklare Nasenverstopfung oder persistierende Sekretion. Beim Chiclero-Ulkus bleibt die Infektion zumeist auf das äußere Ohr beschränkt. Das initiale klinische Symptom ist in der Regel ein umschriebenes Ulkus an der Einstichstelle. Im weiteren Verlauf entwickeln sich Erytheme, Ödeme und Hyperämien sowie Infiltrationen und Noduli, gefolgt von tiefgreifenden Ulzerationen. Diese können zu massiven Gewebedestruktionen führen, wie etwa der Perforation des Nasenseptums. Pathophysiologisch erfolgt die Dissemination der Parasiten über das Lymphsystem, wobei das Schleimhautgewebe oft erst Jahre nach der Primärinfektion befallen wird (DCL). Bei fortgeschrittener Erkrankung kommt es zur Destruktion von Knorpel- und Knochenstrukturen, was unbehandelt auch letal enden kann.

Davon abzugrenzen ist die PKDL, eine Spätkomplikation der VL, die sich auch nach einer erfolgreich abgeschlossenen Therapie manifestieren kann. Die Morphologie variiert dabei nach Region: Die asiatische Variante präsentiert sich vorwiegend makulös, während die ostafrikanische Form charakteristischerweise einen papulösen Ausschlag zeigt, dessen Ausbreitung klinisch in drei Schweregrade unterteilt wird: Grad 1 beschränkt sich auf das Gesicht, Grad 2 umfasst zusätzlich den Oberkörper und Grad 3 bezeichnet einen generalisierten Befall des gesamten Körpers. Trotz einer oberflächlichen Ähnlichkeit zum Krankheitsbild der Lepra bleibt die kutane Sensibilität bei der PKDL stets unbeeinträchtigt, da die peripheren Hautnerven nicht involviert sind.

In Abhängigkeit der jeweiligen klinischen Manifestation umfasst das differenzialdiagnostische Spektrum der CL und MCL eine Vielzahl dermatologischer Krankheitsbilder. Hierzu zählen insbesondere bakterielle und mykotische Hautinfektionen, der diskoide Lupus erythematoses, ekzematöse Hautveränderungen sowie benigne und maligne Neoplasien oder Karzinome der Haut (Tab. 2).

**Tabelle 2.** Differentialdiagnosen der kutanen und mukokutanen Leishmaniose

| Erkrankung                            | CL/MCL | Spezifika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bakterielle Hautinfektionen (Ekthyma) | CL     | Ulzera durch <i>Staphylococcus aureus</i> /β-hämolysierende Streptokokken stellen die wichtigste Differenzialdiagnose der CL, insbesondere bei Reiserückkehrern aus tropischen Regionen; Entstehung indurierter Ulzera mit dicker braun-schwarzer oder grau-gelber Kruste typischerweise auf dem Boden bereits bestehender Hauterosionen, Insektenstiche oder einer Follikulitis; häufig begleitende purulente oder putride Entzündung, regionale Lymphadenopathie, Schmerzen, Beteiligung von Dermis und Subkutis; rascherer Verlauf und schnelleres Ansprechen auf Antibiose als CL; mikrobiologische Kultur und Gramfärbung der Bakterien. |

| Erkrankung                                                                  | CL/MCL    | Spezifika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Morbus Behçet (Behçet-Syndrom)                                              | MCL       | schmerzhafte orale und genitale Ulzera mit grau-gelblichen nekrotischen Belägen, überhängenden Rändern und erythematösem Randsaum; charakteristisch rezidivierende Schübe mit Remissionsphasen; systemische Manifestationen wie Uveitis oder Arthritis können auftreten; im Gegensatz zur MCL ohne ausgeprägte Gewebsdestruktion; positiver Pathergietest unterstützt Diagnose; histologisch neutrophile Vaskulitis.                                                                      |
| Blastomykose                                                                | CL        | Reiseanamnese in Endemiegebiete (Nordamerika – Regionen des Ohio- und Mississippi-Flusses); Beginn als Papeln, die sich zu verkrusteten, vegetativen, verrukösen Plaques entwickeln, häufig mit zentraler Abheilung oder Ulzeration; mehr verrukös und warzenartig als ulzerierend, nie wie CL; oft tiefere Beteiligung des Subkutangewebes und systemische Symptome (z.B. pulmonale Beteiligung); Bestätigung der Diagnose durch direkten Nachweis von <i>Blastomyces dermatitidis</i> . |
| Hautmilzbrand (Kutaner Anthrax)                                             | CL        | Juckende Papel, die rasch in ein schmerzloses Ulkus mit schwarzem Eschar übergeht, häufig begleitet von satellitenartigen Vesikeln auf dem Boden eines ausgeprägten Ödems; systemische Symptome möglich; schnellerer Verlauf als CL; nach Kontakt zu Tieren oder tierischen Produkten (z.B. Häute, Wolle, Knochenmehl); Diagnose mittels PCR oder Kultur zum Nachweis von <i>Bacillus anthracis</i> .                                                                                     |
| Hautdiphtherie                                                              | CL        | In Regionen mit unzureichender Impfabdeckung; schleichende Entwicklung nach direktem Kontakt mit durch <i>Corynebacterium diphtheriae</i> infizierten Hautläsionen oder respiratorischen Sekreten; klinisch leicht schmerzhaftes, chronisches Ulkus mit einer schmutzig-grauen oder braunen, fest haftenden Membran, die bei Entfernung blutet.                                                                                                                                           |
| Discoider Lupus erythematodes                                               | CL        | An sonnenexponierten Arealen; atrophe Plaques mit zentraler Schuppung und peripheren Papeln; selten Ulzerationen; narbige Abheilung; histologisch Interface-Dermatitis mit Vakuolisierung der Basalzellschicht, follikulärer Verhornung (follicular plusgging) sowie periadnexaler lymphozytärer Infiltration; ANA-Positivität.                                                                                                                                                           |
| Ekzem/Psoriasis                                                             | CL        | Insbesondere bei HIV-Patienten ekzematöse oder psoriasiforme Varianten der CL; schuppende, erythematöse, juckende Plaques, häufig an den Extremitäten-Streckseiten, jedoch ohne Ulzeration; keine Reiseanamnese erforderlich.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Mykose                                                                      | CL        | Juckende, anuläre, schuppende Plaques mit zentraler Abblassung, typischerweise indolent; tiefe Hautmykosen können zusätzlich Pusteln und tiefe, eitriger Infiltration aufweisen und zur Narbenbildung führen; keine Ulzerationen; Pilznachweis im KOH-Präparat, Kultur oder PCR.                                                                                                                                                                                                          |
| Histoplasmose                                                               | MCL       | Reiseanamnese in Endemiegebiete (Amerika, Asien, Afrika) sowie in Hochrisikoregionen (z.B. Fledermaushöhlen); orale Beteiligung häufig als Ulzera/Knoten; kutane Läsionen klinisch variabel; häufig pulmonale oder systemische Beteiligung, vor allem bei immunsupprimierten Patienten; Nachweis von <i>Histoplasma capsulatum</i> mittels Histopathologie und Kultur sowie/oder durch Antigennachweis in Serum oder Urin.                                                                |
| Lepra (tuberkuloide Form)                                                   | DCL, PKDL | Langsamer, schmerzloser Verlauf; Sensibilitätsverlust in den Läsionen sowie eine Verdickung peripherer Nerven sind entscheidende Kriterien zur Abgrenzung der Lepra von der PKDL.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Lethal midline granuloma, extranodales T-/NK-Zell-Lymphom                   | MCL       | Rasch progrediente Nekrose und Destruktion von Nasen- und Mittellinienstrukturen des Gesichts; deutlich schnellerer Verlauf als MCL; überwiegend bei Männern im 5. Lebensjahrzehnt, insbesondere in Asien und Lateinamerika; histologisch angioinvasive lymphoide Infiltrate mit CD56-positiven und EBV-positiven Zellen.                                                                                                                                                                 |
| Aquarien- oder Schwimmbadgranulome/ <i>Mycobacterium marinum</i> -Infektion | CL        | Solitäre livid-violette oder rötliche Plaque bzw. Knoten, gelegentlich mit verruköser oder verkrusteter Oberfläche; sporotrichoide lymphokutane Ausbreitung, typischerweise an Händen und Unterarmen lokalisiert; assoziiert mit vorherigem Kontakt zu kontaminiertem Wasser, Pflanzenmaterial oder Erde; Tenosynovitis oder Osteomyelitis möglich; Bestätigung durch Kultur oder Ziehl-Neelsen-Färbung.                                                                                  |

| Erkrankung                                                                | CL/MCL  | Spezifika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Orf und Melkerknoten                                                      | CL      | Vorheriger Kontakt mit infizierten Schafen/Ziegen (Orf) oder Rindern (Melkerknoten); vorwiegend lokalisiert an Händen und Fingern; erythematöse, druckempfindliche Papeln, die typischerweise verkrustet, aber selten ulzeriert; Nachweis von Parapoxvirus.                                                                                                               |
| Hautkarzinomen (Plattenepithelkarzinom, Basaliom, kutanes T-Zell-Lymphom) | MCL     | Langsamer Krankheitsverlauf; Gewebsdestruktion möglich; häufig an sonnenexponierten (UV-exponierten) Arealen; keine Reiseanamnese erforderlich.                                                                                                                                                                                                                           |
| Parakokzidioidomykose                                                     | MCL     | Bevorzugt im oralen Bereich mit schmerzhaften, „maulbeerartigen“ Ulzera; Lungen- und Hautbeteiligung häufig; ausgeprägte männliche Prädominanz; endemisch in Südamerika, wobei sich die Verbreitungsgebiete überschneiden; histologisch multipolar sprossende Hefen („Steuerrad“- bzw. „Pilot's wheel“) in PAS- oder GMS-Färbung.                                         |
| Pyoderma gangraenosum                                                     | CL      | Rasch progrediente, schmerzhafte Ulzera mit livid-violetten, unterminierten Rändern; häufig assoziiert mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen oder zugrundeliegenden Malignomen; Pathergietest positiv; histologisch dichte neutrophile Infiltration ohne Nachweis einer Infektion.                                                                                 |
| Rhinosklerom                                                              | MCL     | Chronische granulomatöse Erkrankung mit begleitender Rhinitis und purulentem Sekret, im Verlauf Entwicklung von Krusten und granulomatösen Raumforderungen ohne Ulzeration; assoziiert mit niedrigem sozioökonomischem Status; histologisch Mikulicz-Zellen (vakuolisierte Makrophagen).                                                                                  |
| Sarkoidose                                                                | CL, MCL | Schmerzlose, diskrete, rötlich bis bräunliche Papeln, die ohne Narbenbildung abheilen; nicht ulzerierend; histologisch nicht-verkäsende Granulome; häufig systemische Beteiligung (Lymphknoten, Lunge, Augen); gelegentlich erhöhte ACE-Werte.                                                                                                                            |
| Sporotrichose                                                             | CL      | Schmerzhafte, subakut verlaufende exsudative Papeln und Knoten mit lymphokutanem (sporotrichoidem) Ausbreitungsmuster; Ulzerationen entlang der Lymphbahnen möglich; häufig Vorgeschichte mit Gartenarbeit oder Reisen; Diagnose durch Kultur von <i>Sporothrix schenckii</i> .                                                                                           |
| Syphilis                                                                  | CL, MCL | Ulcera klinisch ähnlich aber ohne Krusten; charakteristische Prädilektionsstellen; Anamnese (Aufenthalt in Endemiegebieten vs. Sexualkontakt) richtungsweisend; Serologisch TPHA und VDRL positiv.                                                                                                                                                                        |
| Tuberkulose                                                               | CL, MCL | Kleine Papeln, die rasch zu indolenten, eitrig Ulzera mit unregelmäßigen Rändern ohne Krusten anwachsen; histologisch verkäsende Granulome; Ziehl-Neelsen-Färbung positiv für säurefeste Stäbchen; Kultur und/oder PCR positiv.                                                                                                                                           |
| Vaskuläre (arterielle/venöse) Ulzera                                      | CL      | Chronische Ulzera aufgrund vaskulärer Insuffizienz; venös: meist am medialen Malleolus, flach mit unregelmäßigen Rändern, häufig begleitend Ödem und Hämosiderinablagerungen; arteriell: distal lokalisiert (z.B. Zehen), schmerzhaft „ausgestanzt“ wirkendes Ulkus, kalte Haut, abgeschwächte Pulse; gemischte Ulzera: Kombination aus venösen und arteriellen Merkmalen |
| Granulomatose mit Polyangiitis (ehemals Wegener-Granulomatose)            | MCL     | Imitiert MCL mit Zerstörung von Nasen- und Mittelgesichtsstrukturen; Grippe-ähnliches Prodromalstadium, Arthralgien und Purpura (v.a. an Beinen); mögliche Nierenbeteiligung; ANCA-positiv (meist PR3); histologisch granulomatöse Vaskulitis.                                                                                                                            |
| Yaws                                                                      | CL, MCL | Warzenartige Hautläsionen, die sich zu großen, verkrusteten, juckenden, manchmal eitrig Ulzera entwickeln; nahezu ausschließlich in den Tropen vorkommend, im Gegensatz zur CL; serologisch identisch mit Syphilis (TPHA, VDRL positiv), jedoch mit unterschiedlicher Epidemiologie.                                                                                      |

## 2.0 Diagnostische Verfahren

Eine diagnostische Abklärung ist bei allen Patienten indiziert, die klinisch kompatible, persistierende Läsionen aufweisen und eine entsprechende Expositionsanamnese (Aufenthalte in Endemiegebieten, Insektenstiche) vorlegen.

Das Spektrum der Labordiagnostik hat in den letzten Jahren, insbesondere im europäischen Raum, einen signifikanten Wandel erfahren. Während in vielen Endemiegebieten die Mikroskopie weiterhin als Goldstandard gilt, stützen sich mittlerweile europäische Labore aufgrund der geringeren Fallzahlen und der damit verbundenen geringen mikroskopischen Expertise zunehmend auf molekularbiologische Methoden. Der Einsatz der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) bietet den Vorteil einer deutlich höheren Sensitivität, wodurch weniger invasive Probenentnahmetechniken ausreichen. Ein wesentlicher Vorzug molekularer Tests ist zudem die Möglichkeit der synchronen Spezies-Identifikation. Dies ersetzt die zeitaufwendige konventionelle Methode der Parasitenkultivierung, die andernfalls für eine anschließende Multilocus-Enzymelektrophorese (MLEE/Zymodem-Analyse) zwingend erforderlich wäre. Für eine erfolgreiche Kultivierung müssen Nadelaspirate oder Stanzbiopsien unverzüglich in ein geeignetes Kulturmedium inokuliert werden. Diese Proben sind unter Kühlung maximal zwei Wochen stabil, während die Kulturen selbst bei Raumtemperatur gelagert werden können.

### 2.1 Methoden und Materialgewinnung zum direkten Erregernachweis

#### 2.1.1 Direkte Nachweismethoden

Die Diagnostik der Leishmaniose, insbesondere bei lokalisierten Verlaufsformen, basiert primär auf dem direkten Erregernachweis (mittels Mikroskopie, Kultur oder Nachweis der Parasiten-DNA oder dessen Proteine). Da Leishmanien im menschlichen Wirt obligat intrazellulär persistieren, ist die Gewinnung von zellreichem Probenmaterial essenziell. Hierfür stehen verschiedene Techniken wie Filterabdrücke, Ausstriche, tiefe (dermale) Hautkürettage (skin scraping), Nadelaspirate oder Stanzbiopsien zur Verfügung (siehe Tab. 3).

Grundsätzlich sollte – unter Berücksichtigung der verfügbaren Laborkapazitäten – die am wenigsten invasive Entnahmemethode bevorzugt werden. Sofern molekularbiologische Nachweisverfahren etabliert sind, liefern Ulkusabdrücke auf DNA-stabilisierendem Filterpapier in der Regel hochgradig zuverlässige Ergebnisse. Um die diagnostische Sensitivität zu optimieren, ist die Probenentnahme an den aktiven Rändern der Läsionen sowie an mehreren Stellen bzw. unterschiedlichen Läsionen indiziert. Bereiche mit klinischen Zeichen einer bakteriellen Superinfektion sollten bei der Probenentnahme nach Möglichkeit gemieden werden. Um das Risiko einer Kreuzkontamination zu minimieren, ist zudem darauf zu achten, skin scrapings erst nach der Probenentnahme an sterileren Lokalisationen durchzuführen. Vollschichtige Hautbiopsien bieten

den klinischen Vorteil, auch Parasiten in der tieferen Dermis zu erfassen. Durch die Bereitstellung einer größeren Gewebemenge ermöglichen sie zudem eine umfassende differenzialdiagnostische Untersuchung auf weitere Erreger.

**Tabelle 3.** Probenarten

| Probenmaterial                        | Läsionstypen       | Mögliche diagnostische Verfahren     |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| Filterabdrücke                        | Ulzerierte/erosive | PCR                                  |
| Ausstriche                            | Ulzerierte/erosive | PCR<br>Kultivierung                  |
| Nadelaspirate                         | Alle               | PCR<br>Kultivierung                  |
| Hautkürettage                         | Alle               | PCR<br>Kultivierung<br>(Mikroskopie) |
| Materialentnahme nach Skarififikation | Alle               | PCR<br>Kultivierung<br>Mikroskopie   |
| Stanzbiopsien                         | Alle               | PCR<br>Kultivierung<br>Mikroskopie   |

#### 2.1.2 Indirekte Nachweismethoden

Für den Nachweis von spezifischen Anti-*Leishmania*-Antikörpern stehen verschiedene serologische Testverfahren zur Verfügung. Deren diagnostische Aussagekraft ist jedoch stark von der klinischen Manifestationsform abhängig. Bei LCL ist die Sensitivität dieser Tests in der Regel gering, da die Erregerlast zumeist auf das Hautgewebe beschränkt bleibt und die systemische Immunantwort oft nur schwach ausgeprägt ist. Im Gegensatz dazu ist bei der MCL bzw. ML meist ein positiver Antikörpertiter nachweisbar. Dennoch gilt zu beachten, dass die diagnostische Sensitivität der serologischen Verfahren erheblich schwanken kann, da die Affinität der Tests gegenüber den Antikörpern gegen die verschiedenen *Leishmania*-Spezies nicht einheitlich ist.

### 2.2 Durchführung der Probenentnahme für den Erregernachweis

Vor der Gewinnung des Probenmaterials ist eine sorgfältige Reinigung des betroffenen Hautareals, z.B. mit 70%igem Isopropanol, indiziert. Sofern eine Erregerkultur vorgesehen ist – was in Mitteleuropa primär für spezifische Fragestellungen wie Resistenzprüfungen erfolgt –, muss die Verwendung von Antiseptika mit inhibitorischer Wirkung auf das Parasitenwachstum (z.B. PVP-Jod) strikt vermieden werden. In diesen Fällen sollte die Reinigung stattdessen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt werden. Für invasive Techniken wie die Stanzbiopsie oder tiefe Hautkürettagen ist eine Lokalanästhesie (z.B. 1% Lidocain mit Adrenalinzusatz

**Tabelle 4.** Probengewinnung

| Probenmaterial                       | Durchführung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Filterabdrücke                       | Drücken Sie das Filterpapier vorsichtig auf die Basis des Ulkus und lassen Sie es das Wundexsudat aufnehmen. Nehmen Sie mehrere Abdrücke der Läsion und lassen Sie diese vor dem Versand an der Luft trocknen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Abstrich mit Zytologiebürste         | Rollen Sie die Zytologiebürste über die Ulkusbasis, um zelluläres und exsudatives Material zu gewinnen, und brechen Sie anschließend die Spitze der Zytologiebürste in ein Mikroreaktionsgefäß mit 70-85% Ethanol ab.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Nadelaspirate                        | Verwenden Sie eine 23- bis 27-Gauge-Nadel. Injizieren Sie etwa 0,1 ml konservierungsmittelfreier, steriler 0,9%ige Kochsalzlösung in den aktiven Randbereich der Läsion. Bewegen Sie die Nadel unter der Haut in tangentialer Richtung zum Ulkus hin und her, während Sie die Spritze rotieren und gleichzeitig einen sanften Sog ausüben, bis sich rosafarbenes Gewebsektret zeigt. Führen Sie die Aspiration fort, während die Nadel weiterhin unter der Haut hin- und herbewegt wird.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Hautkürettage                        | Nach der Lokalanästhesie reinigen Sie das Ulkus von Krusten und trocknen Sie es anschließend mit steriler Gaze. Entnehmen Sie Material durch Abschaben des Randbereichs, idealerweise aus dem unmittelbar angrenzenden oder unter dem aktiven Läsionsrand gelegenen Gewebe (z.B. unter dem nekrotischen Rand der Läsion).<br>Gewinnen Sie Gewebsflüssigkeit und Gewebepartikel durch Abschaben der oberen Dermis mit einer Skalpellklinge (z.B. unter dem nekrotischen Rand der Läsion oder entlang der Wundränder, falls ein Hautschnitt gesetzt wurde). Für die mikroskopische Untersuchung sollte möglichst viel Gewebepulpa gewonnen werden. Streichen Sie daraus einen möglichst dünnen Ausstrich, lassen Sie diesen an der Luft trocknen, fixieren Sie ihn in Methanol und färben Sie ihn anschließend mit Giemsa. |
| Material-entnahme nach Skarifikation | Nach der Lokalanästhesie reinigen Sie das Ulkus von Krusten und trocknen Sie es anschließend mit steriler Gaze. Komprimieren Sie die Haut, um Blutung zu reduzieren, und setzen Sie mit einer Skalpellklinge einen wenige Millimeter langen und tiefen Hautschnitt durch die intakte Haut bis in die obere Dermis. Bei ulzerativen Läsionen sollte der Schnitt im Bereich des aktiven Randes begonnen und radial einige Millimeter in die angrenzende intakte Haut fortgeführt werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Stanzbiopsien                        | Nach der Lokalanästhesie reinigen Sie das Ulkus von Krusten und trocknen Sie es anschließend mit steriler Gaze. Entnehmen Sie entlang des aktiven Randes eine 2-3 mm große Stanzbiopsie.<br>Für die mikroskopische Untersuchung können sogenannte Gewebs-Impressionspräparate angefertigt werden: Schneiden Sie dazu die Biopsie auf, um die Oberfläche zu vergrößern, entfernen Sie überschüssiges Blut und drücken Sie das Gewebe anschließend mit einer rollenden Bewegung vorsichtig auf einen Objektträger. Lassen Sie das Präparat an der Luft trocknen, fixieren Sie es in Methanol und färben Sie es anschließend mit Giemsa.                                                                                                                                                                                    |

1:100.000) angezeigt. Die Injektion erfolgt dabei durch die desinfizierte, intakte Haut direkt in die unter der Läsion liegende Dermis. Hierbei ist zu beachten, dass übermäßig hohe Konzentrationen von Lokalanästhetika das Wachstum der Parasiten in der Kultur hemmen können. Unmittelbar vor der Materialentnahme müssen vorhandene Krusten sowie nekrotische Zelltrümmer mittels Skalpell vorsichtig debridiert werden. Eine eventuell auftretende Kapillarblutung sollte durch Kompression mit steriler Gaze gestillt werden, um eine optimale Probenqualität zu gewährleisten. Detaillierte Spezifikationen zur Entnahme der jeweiligen Probenarten sind in Tab. 4 aufgeführt.

### 2.3 Labordiagnostische Verfahren

Im Gegensatz zur VL, für die ein breites Spektrum kommerzieller Diagnosesysteme zur Verfügung steht, gestaltet sich die Labordiagnostik der CL klinisch oft anspruchsvoller. Da die humorale Immunantwort bei der CL in der Regel nur schwach

ausgeprägt ist – mit Ausnahme der MCL sowie anderer disseminierter Verlaufsformen –, basiert die diagnostische Strategie primär auf direkten Nachweismethoden. Eine detaillierte Zusammenfassung der empfohlenen Standardverfahren sowie ergänzender Spezialtechniken für den direkten Erregernachweis findet sich in Tab. 5.

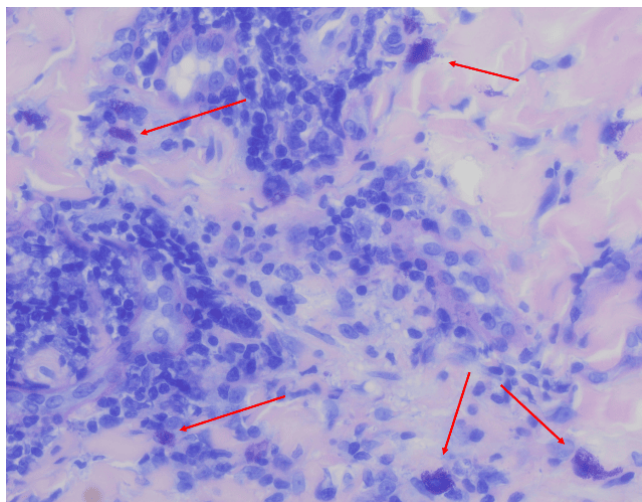
#### 2.3.1 Molekularbiologische Diagnostik (PCR/qPCR)

In den vergangenen Jahren haben sich DNA-basierte Nachweisverfahren als Goldstandard in der Leishmanien-Diagnostik etabliert. Gegenüber konventionellen Methoden bieten sie eine überlegene Sensitivität und Spezifität bei gleichzeitig hoher Prozessgeschwindigkeit. Aufgrund der exzellenten Nachweishorizonten molekularbiologischer Tests kann in der Regel auf invasive Probenentnahmen verzichtet werden. Um eine optimale Nukleinsäureextraktion zu gewährleisten und einer Degradation der DNA entgegenzuwirken, ist die Materialentnahme an klinisch aktiven Infektionsarealen sowie eine

korrekte Präanalytik essenziell. Für die PCR vorgesehene Proben können bei Raumtemperatur (15-25 °C) versandt werden, idealerweise in einer speziellen Nukleinsäure-Konservierungslösung (z.B. RNAlater™ oder DNA/RNA Shield™); alternativ ist die Verwendung von 70-85%igem Ethanol möglich. Der Versand flüssiger Proben muss in sicher verschließbaren Schraubdeckelröhrchen erfolgen. Eine Ausnahme bilden Filterabdrücke, die unter trockenen Bedingungen transportiert werden sollten, wobei sich FTA-Karten (Fast Technology for Analysis) durch eine besonders anwenderfreundliche Handhabung auszeichnen. Die molekularen Zielsequenzen (Targets) umfassen primär die nukleäre ribosomale DNA (rDNA) oder die mitochondriale Kinetoplasten-DNA (kDNA) – ein für Kinetoplastiden charakteristisches Netzwerk aus multikopierter, zirkulärer DNA. Moderne Multiplex-Real-Time-PCR-Verfahren ermöglichen die simultane Differenzierung verschiedener *Leishmania*-Komplexe [5]. Zudem wurden Point-of-Care-Tests auf Basis der Loop-vermittelten isothermen Amplifikation (LAMP) etabliert [6]. Mittels quantitativer Verfahren (qPCR) lassen sich zudem präzise Aussagen über die Parasitenlast sowie das therapeutische Ansprechen treffen. Aktuell kommerzielle Multiplex-Systeme [7] bieten darüber hinaus die Möglichkeit einer direkten Spezies-Identifikation.

### 2.3.2 Mikroskopischer Erregernachweis

Die Sensitivität der Mikroskopie ist bei den meisten Formen der CL im Vergleich zu molekularbiologischen Verfahren als gering einzustufen. Da die Parasitenlast im Verlauf der Infektion kontinuierlich abnimmt, sinkt die diagnostische Erfolgsaussicht insbesondere bei chronischen Verläufen sowie bei der MCL und ML signifikant. Die höchste Erregerdichte findet sich in der Regel in Proben, die direkt aus dem Ulcusgrund gewonnen wurden. In der methodischen Anwendung weisen Zytologie-Ausstriche eine höhere Sensitivität auf als histologische Gewebeschnitte. Dabei stellt die Feinnadelaspiration für den Patienten eine schmerzarme Alternative zur herkömmlichen Kürettage dar. Soll die Parasitenmorphologie für eine parallele mikroskopische Beurteilung erhalten bleiben, empfiehlt sich die Zugabe einiger Tropfen konservierungsmittelfreier steriler 0,9%iger Kochsalzlösung zur Initialprobe. Für die mikroskopische Beurteilung können sowohl Ausstriche als auch Gewebeschnitte (Schnittstärke 4-5 µm) mittels Giemsa-, Leishman- oder Hämatoxylin-Eosin-Färbung aufbereitet werden (Abb. 4). Morphologisch präsentieren sich die intrazellulären Amastigoten als ovale Strukturen mit einer Größe von etwa 2-4 µm. Charakteristisch sind der zentral gelagerte Kern sowie der typische apikale Kinetoplast. Abhängig von der Färbung zeigt sich das Zytoplasma hellblau, während der Zellkern und der angrenzende Kinetoplast aufgrund ihres DNA-Gehalts violett bis rosa gefärbt sind.



**Abbildung 4.** Donovan-Körperchen (Amastigote) in einer Hautbiopsie (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Wolfgang Bauer).

### 2.3.3 In vitro-Kultivierung

Die kulturelle Anzucht von Leishmanien weist eine vergleichsweise hohe Sensitivität auf, wobei ihre klinische Anwendung durch den erheblichen Zeitaufwand limitiert wird. Ein weiterer limitierender Faktor ist zudem die Anfälligkeit der Kulturen für bakterielle oder mykotische Kontaminationen, weshalb sich die Methode nicht für alle klinischen Ausprägungen gleichermaßen eignet. Der wesentliche Vorteil der Kultivierung liegt jedoch in der Bereitstellung von Lebendisolaten für weiterführende Analysen, wie etwa die Speziestypisierung oder *In vitro*-Resistenzprüfungen. Für die Anzucht stehen verschiedene halb feste, flüssige oder zweiphasige Nährmedien zur Verfügung. Das Novy-MacNeal-Nicolle-Medium stellt hierbei das am häufigsten eingesetzte Medium dar und gilt als Referenzstandard. Innerhalb des Kulturmediums transformieren die Parasiten in das promastigote Stadium. Die promastigoten Formen präsentieren sich morphologisch schlank mit einem anterioren Flagellum; sie erreichen eine Körperlänge von circa 15 µm (bis zu 25 µm inklusive Geißel) bei einer Breite von etwa 3-4 µm.

### 2.3.4 Serologische Diagnostik

Die Serologie findet primär in der Diagnostik der VL Anwendung, da die humorale Immunantwort bei kutanen Manifestationen in der Regel nur schwach ausgeprägt ist. Dennoch kann die Bestimmung spezifischer Antikörper bei disseminierten Verläufen sowie bei Schleimhautbeteiligung in Einzelfällen einen diagnostischen Beitrag leisten. Das am häufigsten eingesetzte Verfahren ist der Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), der in Abhängigkeit von der Antigenbeschaffenheit (Rohantigen, gereinigte oder rekombinante Proteine) eine Sensitivität zwischen 80% und 100% erreicht. Es ist jedoch zu beachten, dass die diagnostische Belastbarkeit serologischer Befunde bei immungeschwächten Patienten erheblich eingeschränkt ist. Zudem können

Kreuzreaktionen mit anderen Pathogenen, insbesondere mit Trypanosomen, zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Ein weiterer limitierender Faktor ist die begrenzte Aussagekraft bei Personen aus Hochendemiegebieten: Da spezifische Antikörper auch bei asymptomatischen Infektionen gebildet werden und nach einer klinischen Ausheilung über mehrere Jahre persistieren können, ist die Serologie zur Beurteilung einer akuten Erkrankung bei Langzeitbewohnern endemischer Regionen nur bedingt aussagekräftig.

**Tabelle 5.** Empfohlene und mögliche/zusätzliche labordiagnostische Verfahren basierend auf der klinischen Präsentation.

| Manifestationsform                         | Diagnostische Tests                               | Kommentar                      |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|
| Lokalisierte kutane Leishmaniose (LCL)     | PCR<br>Kultivierung                               |                                |
| diffuse kutane Leishmaniose (DL)           | PCR<br>Serologie<br>Kultivierung<br>(Mikroskopie) | PCR auch aus EDTA Blut möglich |
| disseminierte kutane Leishmaniose (DCL)    | PCR<br>Serologie<br>Kultivierung                  |                                |
| Mukokutane Leishmaniose (MCL)              | PCR<br>Serologie<br>Kultivierung (Mikroskopie)    | PCR auch aus EDTA Blut möglich |
| Schleimhaut-Leishmaniose (ML)              | PCR<br>Kultivierung (Mikroskopie)                 | PCR auch aus EDTA Blut möglich |
| Post-Kala-Azar-dermale Leishmaniose (PKDL) | PCR<br>Kultivierung                               |                                |

### 3.0 Therapie

Die Behandlung der Leishmaniose stellt aufgrund der hohen Speziesdiversität und der Variabilität der klinischen Phänotypen nach wie vor eine therapeutische Herausforderung dar. Obwohl ein Großteil der CL-Fälle innerhalb eines Zeitraums von 2 bis 18 Monaten eine Spontanheilung zeigt, ist ein rein abwartendes Prozedere (watchful waiting) in der klinischen Praxis oft nur schwer umsetzbar, da betroffene Patienten bei bereits seit Wochen persistierenden Läsionen meist eine aktive Intervention fordern. Das primäre Ziel des therapeutischen Managements der CL besteht darin, den Heilungsprozess zu induzieren bzw. zu akzelerieren sowie Komplikationen und irreversible Folgeschäden – wie bakterielle Sekundärinfektionen, lymphogene Dissemination, ausgeprägte Gewebeschäden oder entstehende Narbenbildung – zu verhindern. Trotz einer Vielzahl verfügbarer Therapieoptionen wird die Etablierung allgemeingültiger Behandlungsempfehlungen durch ein Defizit an suffizient konzipierten, randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) sowie eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der vorliegenden Studien erschwert. Diese Heterogenität resultiert unter anderem aus abweichenden Be-

handlungsregimes, variierenden Beobachtungszeiträumen und inkonsistenten Definitionen des klinischen Endpunkts „Heilung“. Folglich existiert derzeit keine universell anwendbare Standardtherapie, und therapeutische Entscheidungen stützen sich meist auf lokale Expertenstandards und empirische Erkenntnisse. Dabei ist hervorzuheben, dass keine der verfügbaren Optionen eine einheitliche Wirksamkeit gegen sämtliche *Leishmania*-Spezies aufweist. Die Wahl des adäquaten Regimes erfordert daher eine differenzierte Nutzen-Risiko-Abwägung, die Faktoren wie die identifizierte Parasitenart, den Immunstatus und die Komorbiditäten des Wirts ebenso berücksichtigt wie die Pharmakokinetik, potenzielle Toxizität, Applikationswege, Behandlungsdauer sowie die ökonomische Verfügbarkeit der Präparate.

### 3.1 Klinische Strategie und Klassifizierung

Da die Initiierung der Therapie bei der CL in der Regel keiner akuten zeitlichen Dringlichkeit unterliegt, ist eine gezielte Behandlungsentscheidung indiziert. Diese sollte idealerweise erst nach Erhebung der geografischen Expositionsanamnese sowie der Identifizierung des Erregers auf Spezies- oder Spezieskomplex-Ebene erfolgen. Zur Vereinfachung des klinischen Managements wird die CL primär in Formen der Alten Welt (OWCL) und der Neuen Welt (NWCL) sowie in „einfache“ und „komplexe“ Krankheitsbilder unterteilt [8]. Die einfache CL ist definiert durch eine Infektion mit Spezies, bei denen kein klinisch relevantes Risiko für eine mukosale Beteiligung besteht. Charakteristisch sind zudem eine maximale Anzahl von drei Läsionen, das Fehlen einer Schleimhautbeteiligung sowie ein immunkompetenter Status des Wirts. Die komplexe CL liegt hingegen vor, wenn die Infektion durch ML-assoziierte Spezies (z.B. *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis*) verursacht wird. Weitere Kriterien sind das Vorhandensein von vier oder mehr Läsionen, eine Läsionsgröße von über 4 cm oder eine sensible Lokalisation (Gesicht, Akren, Genitalbereich) oder in Bereichen, die für eine lokale Behandlung ungeeignet sind. Ebenfalls als komplex eingestuft werden Infektionen bei Immundefizienz, Therapieversagen in der Anamnese, regionale Lymphadenopathien, die Leishmaniasis recidivans, disseminierte oder diffuse Verläufe sowie Infektionen durch *L. aethiopica*.

Hinsichtlich der therapeutischen Modalitäten ist zu beachten, dass einige Optionen mangels spezifischer Zulassung im Off-Label-Use angewendet werden müssen. Eine Lokaltherapie ist primär bei der einfachen OWCL sowie bei der durch *L. mexicana* induzierten einfachen Form der NWCL angezeigt. Darüber hinaus stellt die topische Behandlung die bevorzugte Option für Schwangere oder Patienten mit klinisch relevanten Kontraindikationen gegen systemisch wirksame Agenzien dar. Im Gegensatz dazu ist eine systemische Therapie zwingend erforderlich, sobald das Krankheitsbild als komplexe CL eingestuft wird. Dies betrifft insbesondere Infektionen durch Parasiten der Untergattung *Viannia* oder durch *L. amazonensis* sowie sämtliche Manifestationen der ML, MCL, DL und DCL. Auch im Falle von Rezidiven ist eine systemische Intervention indiziert.

### 3.2 Lokaltherapie

#### Paromomycinsulfat

Paromomycinsulfat (PA) ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum mit ausgeprägter leishmanizider Wirkung. Sein Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch wird vermutet, dass die pathophysiologischen Haupteffekte auf einer Störung der mitochondrialen Funktion sowie einer konsekutiven Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese des Parasiten basieren.

In der klinischen Anwendung erfolgt die topische Verabreichung üblicherweise in einer 15%igen Formulierung. Diese kann in Kombination mit 12% Methylbenzalkoniumchlorid (MBCI) (in Israel im Handel erhältlich als Leshcutan®) oder in einer komplexen hydrophilen Basis unter Zusatz von 0,5% Gentamycinsulfat appliziert werden. Es ist klinisch relevant, dass Formulierungen, die lediglich 15% PA in 10% Harnstoff enthalten, keine signifikante Überlegenheit gegenüber dem reinen Trägerstoff zeigen. Das empfohlene Applikationschema sieht nach einem initialen Debridement der Läsion eine zweimal tägliche Anwendung über einen Zeitraum von 20 Tagen vor. Hierbei sollten die Läsion sowie der indurierte Randwall ca. 1 mm hoch mit dem Präparat bedeckt und idealerweise unter Okklusion fixiert werden, um einen unbeabsichtigten Wirkstoffabtrag zu verhindern.

Die therapeutische Effizienz PA-haltiger Formulierungen wurde in mehreren RCTs belegt. Bei der OWCL durch Infektionen mit *L. major* wurden unter einem 20-tägigen Regime (PA allein oder in Kombination mit MBCI/Gentamicin) Heilungsraten zwischen 74% und 82% dokumentiert [9, 10]. Insbesondere ulzerierte Läsionen profitieren aufgrund der optimierten Wirkstoffabsorption von dieser Therapieform. Im Kontext der NWCL – insbesondere bei Infektionen durch *L. braziliensis*, *L. panamensis* sowie in geringerem Umfang *L. guyanensis* und *L. naiffi* – resultierte eine 20-tägige Applikation PA-haltiger Topika bei ein- bis zweimal täglicher Anwendung in Heilungsraten von 78-86% [11-13]. In den wenigen Vergleichsstudien zur OWCL unterschied sich die therapeutische Effektivität von topischem PA zur intraläsionalen Antimontherapie nicht signifikant [14]. In direkter Gegenüberstellung mit oralem Ketoconazol (400 mg/Tag über 4 Wochen) erwies sich die Kombination von PA mit MBCI als deutlich überlegen. Ketoconazol in der entsprechenden Kontrollgruppe erzielte keine Heilungserfolge [15]. Die in diesem Zusammenhang beobachtete moderate Heilungsrate von 38% unter PA-MBCI ist primär auf die Spezies *L. tropica* zurückzuführen. Bei der durch *L. panamensis* oder *L. braziliensis* induzierten NWCL ist die Wirksamkeit von topischem PA zwar geringer als die der Vergleichsgruppen, die eine parenterale Antimontherapie erhielten [14, 16], zeigt jedoch im Falle von *L. braziliensis*-Infektionen eine mit der intraläsionalen Pentamidin-Anwendung vergleichbare klinische Effizienz [11].

Das Nebenwirkungsprofil von topischem PA erweist sich im Allgemeinen als mild bis moderat, wobei sich die un-

erwünschten Effekte primär auf lokalisierte Hautreaktionen beschränken. Klinische Beobachtungen zeigen, dass lokale Irritationen und Unverträglichkeiten signifikant häufiger auftreten, wenn die Formulierung den Zusatzstoff MBCI enthält. Systemische Nebenwirkungen, wie sie typischerweise mit der parenteralen Applikation von Aminoglykosid-Antibiotika assoziiert sind, konnten nach topischer Anwendung nicht verzeichnet werden. Infolgedessen stellt topisches PA eine sichere und ressourceneffiziente Therapieoption dar, die lediglich eine minimale gesundheitliche Infrastruktur erfordert und eine hohe Patientenautonomie bei der Anwendung ermöglicht. Dennoch limitiert die variierende intrinsische Empfindlichkeit der verschiedenen *Leishmania*-Spezies die universelle Einsetzbarkeit. Zudem korreliert die therapeutische Effizienz stark mit der jeweiligen galenischen Formulierung, was die dringende Notwendigkeit einer standardisierten, homogenen und industriell gefertigten Zubereitung unterstreicht.

#### Photodynamische Therapie

Die photodynamische Therapie (PDT) hat sich als eine vielversprechende Behandlungsalternative für die CL etabliert. Trotz ihrer Attraktivität konnte jedoch aufgrund der erheblichen Heterogenität in den publizierten Studienbedingungen bislang noch kein einheitliches, standardisiertes Protokoll für den klinischen Einsatz definiert werden [17]. Für eine optimierte Wirksamkeit der PDT ist eine Reinigung der Läsionen sowie die sorgfältige Entfernung von Schorf und Nekrosen essenziell, wodurch sowohl das Eindringvermögen des Photosensibilisators als auch die Penetrationstiefe des applizierten Lichts in das infizierte Gewebe signifikant verbessert werden. In der klinischen Praxis kommen vor allem 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) in Konzentrationen von 10% oder 20% sowie Methylaminolevulinat (MAL) in Konzentrationen von 16% oder 20% zum Einsatz. Der Photosensibilisator wird dabei typischerweise in einer etwa 1 mm dicken Schicht auf die Läsion einschließlich eines Sicherheitssaums von circa 1 cm gesunden Randgewebes appliziert. Die anschließende Bestrahlung erfolgt üblicherweise im Wellenlängenbereich von 570 bis 670 nm. Berichtet werden Fluenzen von 75-100 J/cm<sup>2</sup> bei einer Bestrahlungsstärke von etwa 150 mW/cm<sup>2</sup>. Die Therapie wird in der Regel ein- bis zweimal wöchentlich durchgeführt.

Die derzeitige Evidenzlage zur PDT bei CL ist noch limitiert und basiert überwiegend auf Fallserien und kleineren Studien, während RCTs vergleichsweise selten sind. Dennoch weisen die verfügbaren Daten auf ein hohes therapeutisches Potenzial hin: In einer RCT konnte bei Infektionen mit *L. tropica* eine vollständige Remission bei 76% der Patienten erreicht werden (Applikation an den Tagen 1, 15 und 45; Gesamtdosis 90 J/cm<sup>2</sup>). Durch eine fraktionierte Bestrahlung ließ sich die Heilungsrate auf bis zu 91% steigern, bei gleichzeitig reduzierter Nebenwirkungsrate [18]. Eine weitere RCT belegte die Überlegenheit der PDT gegenüber topischen Therapieansätzen: Bei wöchentlicher Anwendung über vier Wochen wur-

de bei *L. major*-assoziierten Läsionen eine Heilungsrate von 94% erzielt, während eine zweimal tägliche Behandlung mit PA-MBCI im gleichen Zeitraum lediglich eine Erfolgsrate von 41% erreichte [19]. Ein innovativer Ansatz ist die sogenannte Tageslicht-PDT, bei der natürliches Sonnenlicht als Lichtquelle genutzt wird. Dieses Verfahren reduziert die Abhängigkeit von apparativer Infrastruktur und verkürzt die Applikationszeit des Photosensibilisators. In einer Single-Center-Studie mit überwiegend kleinen, nicht ulzerierten Läsionen lag die Gesamtheilungsrate bei etwa 89%. Dabei zeigten alle durch *L. major* verursachten sowie 73% der *L. tropica*-induzierten Läsionen ein klinisches Ansprechen [20].

Die im Rahmen der PDT beobachteten Nebenwirkungen sind überwiegend lokal begrenzt und umfassen Schmerzen, Juckreiz, Erytheme, Ödeme sowie Pigmentveränderungen. Diese Reaktionen werden in der Regel als mild, vorübergehend und selbstlimitierend beschrieben. Zu den wesentlichen Vorteilen der PDT zählen exzellente kosmetische Ergebnisse sowie das bislang fehlende Auftreten von Resistenzentwicklungen. Limitationen ergeben sich hingegen aus dem vergleichsweise hohen zeitlichen Aufwand sowie der Abhängigkeit von spezialisierter technischer Ausstattung.

### Kryotherapie

Bei der Kryotherapie wird durch die gezielte Applikation flüssigen Stickstoffs auf die Läsion sowie das angrenzende Gewebe eine thermische Destruktion des infizierten Areals einschließlich der intrazellulär lokalisierten Amastigoten induziert. Eine einheitliche Standardisierung hinsichtlich der optimalen Behandlungsfrequenz und -dauer liegt bislang nicht vor. In der klinischen Praxis haben sich jedoch wöchentliche Anwendungen über einen Zeitraum von ein bis drei Wochen oder zweiwöchentliche Behandlungsintervalle über bis zu sechs Wochen als effektiv erwiesen, um eine vollständige Abheilung zu erreichen.

Die berichteten Heilungsraten variieren erheblich und liegen zwischen 34% und 100%, was die ausgeprägte Heterogenität der Studien hinsichtlich Behandlungsprotokollen, Läsionscharakteristika und untersuchten Erregerspezies widerspiegelt. Die zugrundeliegenden Studien bezogen sich vor allem auf Infektionen mit *L. major*, *L. infantum* und *L. donovani*, wobei in einigen Studien keine differenzierte Spezieszuordnung erfolgte. Eine Metaanalyse von acht Studien zur OWCL und NWCL zeigte eine läsionsbezogene Heilungsrate von 67% für die Kryotherapie im Vergleich zu 68% für intraläsionale pentavalente Antimonverbindungen [21]. Auf Grundlage dieser Daten kann die Kryotherapie als wirksame lokale Monotherapie angesehen werden. Darüber hinaus wird sie häufig als additive Therapie in Kombination mit intraläsionalen Antimonpräparaten eingesetzt.

Die Anwendung der Kryotherapie ist überwiegend mit lokalen Nebenwirkungen wie Hypo- oder Hyperpigmentierungen sowie entzündlichen Reaktionen wie Erythemen, Ödemen

und Schmerzen assoziiert. Zu den wesentlichen Vorteilen der Kryotherapie zählen ihre einfache Durchführung sowie die geringen Kosten. Zudem weist sie ein günstiges Sicherheitsprofil auf und kann auch bei besonderen Patientengruppen, einschließlich Schwangeren, Stillenden sowie immunsupprimierten oder multimorbiden Patienten eingesetzt werden. Eine relevante Limitation ergibt sich jedoch aus der begrenzten Eindringtiefe des flüssigen Stickstoffs. In tieferen Dermis-schichten gelegene Parasiten können unter Umständen nicht vollständig erfasst werden, sodass vitale Amastigote persistieren und Rezidive begünstigt werden können.

### Thermotherapie

Die Thermotherapie basiert auf der biologischen Vulnerabilität bestimmter *Leishmania*-Spezies, insbesondere dermatotroper Spezies, deren Replikationsfähigkeit bei erhöhten Temperaturen signifikant eingeschränkt ist. Neben der direkten thermischen Schädigung der Parasiten wird die Wirksamkeit der Thermotherapie auch auf eine lokal induzierte Hyperämie zurückgeführt, welche die zelluläre Immunantwort im betroffenen Gewebe verstärkt. Zur kontrollierten Abgabe von Wärme stehen verschiedene technologische Verfahren zur Verfügung, darunter radiofrequenzinduzierte Hitze, Ultraschall, Infrarotstrahlung, Mikrowellen sowie exotherme Kristallisationssysteme. Ein radiofrequenzbasiertes Gerät (ThermoMed®) wurde bereits von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung der CL zugelassen. Dennoch fehlen bislang einheitlich standardisierte Behandlungsprotokolle. Eine zusätzliche Herausforderung besteht in der zuverlässigen und reproduzierbaren Kontrolle der tatsächlich im Gewebe erreichten Zieltemperaturen.

Die berichteten Heilungsraten in den Studien variieren erheblich und liegen zwischen 48% und 100%, was deren ausgeprägte Heterogenität widerspiegelt. Untersucht wurden dabei zahlreiche Spezies, darunter *L. donovani*, *L. infantum*, *L. tropica*, *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis*, *L. mexicana*, *L. amazonensis* und *L. major* [22, 23]. Bei Infektionen durch *L. braziliensis* wurden tendenziell geringere Ansprechraten beschrieben. Eine Metaanalyse, die sowohl Daten zur OWCL als auch zur NWCL einschloss, zeigte eine Heilungsrate von 73% für die Thermotherapie im Vergleich zu 71% unter systemischer oder intraläsionaler Antimontherapie. Damit gilt die Thermotherapie als nicht unterlegen, bei gleichzeitigem Vorteil des Verzichts auf systemische Toxizität [23].

Das Nebenwirkungsspektrum ist überwiegend lokal und umfasst Missempfindungen, Pruritus, Schmerzen, Blasenbildung sowie Hyperpigmentierungen. In Einzelfällen können Verbrennungen oder bakterielle Sekundärinfektionen auftreten. Limitationen ergeben sich insbesondere aus anatomischen Gegebenheiten: Läsionen in unmittelbarer Nähe zu Schleimhäuten sowie über oberflächlich verlaufenden Nerven oder Knorpelstrukturen sind für die Thermotherapie ungeeignet. Abgesehen davon bestehen keine strengen Kon-

traindikationen, sodass die Methode auch bei vulnerablen Patientengruppen, einschließlich Säuglingen, Schwangeren, Stillenden sowie immunsupprimierten oder multimorbiden Patienten, eingesetzt werden kann.

## Laser

Die Lasertherapie zielt auf eine photothermische Destruktion des infizierten Gewebes ab. In der Behandlung der CL wurden verschiedene Lasersysteme eingesetzt, darunter kontinuierliche und fraktionierte CO<sub>2</sub>-Laser sowie Argon-, Erbiumglas- und Nd:YAG-Laser [24]. Trotz vielversprechender Ergebnisse ist die Evidenzlage derzeit noch begrenzt, da RCTs fehlen und standardisierte Behandlungsprotokolle bislang nicht etabliert sind.

## 3.3 Systemische Therapie

### Pentavalente Antimonverbindungen

Pentavalente Antimonverbindungen bilden seit mehreren Jahrzehnten das therapeutische Rückgrat in der Behandlung der Leishmaniose. Zu den wichtigsten Vertretern gehören *N*-Methylglucaminantimonat (MA; Glucantime®, 81 mg/ml aktives Antimon) und Natriumstibogluconat (SSG; Pentostam®, Stibanat®, 100 mg/ml aktives Antimon). Der exakte Wirkmechanismus ist bislang nicht vollständig aufgeklärt. Es wird jedoch angenommen, dass Antimonverbindungen intrazellulär zu einer Störung essenzieller Stoffwechselprozesse der Parasiten führen. Ein zentraler Schritt ist die Reduktion des fünfwertigen Antimons (Sb<sup>5+</sup>) zur pharmakologisch aktiven dreiwertigen Form (Sb<sup>3+</sup>) in den Amastigoten. Diese reaktive Form interagiert mit sulfhydrylhaltigen Molekülen in den Parasiten und führt letztlich zur DNA-Fragmentierung und zum programmierten Zelltod (Apoptose). Zusätzlich wird postuliert, dass Antimonverbindungen mit Ribonukleosiden komplexere und so zentrale Prozesse wie die DNA-Replikation und Transkription in den Parasiten hemmen.

Pentavalente Antimonverbindungen können intraläsional, intramuskulär oder intravenös appliziert werden. Die intraläsionale Infiltration ermöglicht dabei eine gezielte Wirkstoffabgabe direkt in das Zielgewebe und führt zu hohen lokalen Konzentrationen bei gleichzeitig geringer systemischer Exposition. Obwohl bislang keine einheitlich standardisierten Protokolle etabliert sind, hat sich in der klinischen Praxis ein strukturiertes Infiltrationsschema bewährt [25]: Nach Lokalanästhesie erfolgt die intradermale Applikation eines Volumens von etwa 1-3 ml. Die Kanüle wird dabei mit nach oben gerichteter Abschrägung von der Läsionsmitte aus eingeführt und unter kontinuierlicher Injektion fächerförmig in Richtung der Läsionsränder zurückgezogen. Durch wiederholte Injektionen in einem V-förmigen Muster wird eine möglichst vollständige Durchtränkung der gesamten Läsion einschließlich Basis und Randwall angestrebt. Als klinischer Indikator für eine suffiziente Infiltration gilt das Auftreten einer sichtbaren Ischämie („Blanching“) des Gewebes. Die Behandlungsfrequenz

variiert in der Literatur; wöchentliche Injektionen bis zur vollständigen klinischen Abheilung haben sich jedoch als praktikables Schema etabliert. Die intramuskuläre Applikation ist aufgrund der erforderlichen hohen Injektionsvolumina häufig mit ausgeprägten Schmerzen verbunden und daher in ihrer Akzeptanz limitiert. Die intravenöse Verabreichung ist mit Risiken wie der Entwicklung einer Thrombophlebitis assoziiert.

Die empfohlene Standarddosierung für die systemische Therapie (intramuskulär oder intravenös) beträgt 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag, wobei derzeit keine klare obere Dosisgrenze definiert ist. Das Therapieschema sieht eine einmal tägliche Applikation über einen Zeitraum von 21 bis 28 Tagen vor. Insbesondere im Kontext der NWCL zeigen aktuelle Daten eine vergleichbare therapeutische Effektivität zwischen intraläsionaler und systemischer Applikation [26, 27].

Trotz der meist heterogenen Evidenzlage gelten Antimonderivate in zahlreichen Ländern weiterhin als Erstlinientherapie für verschiedene Manifestationen der Leishmaniose. Unter Standarddosierungen von 10-20 mg/kg/Tag werden systemische Heilungsraten zwischen 41% und 90% berichtet. Dabei besteht eine ausgeprägte Speziesabhängigkeit des Therapieansprechens: Gute Erfolgsraten finden sich bei Infektionen mit *L. major* (81%), *L. panamensis* (85%) und *L. braziliensis* (62-90%), während bei *L. guyanensis* (56%) geringere Ansprechraten beobachtet werden [8, 28, 29]. Die klinische Anwendung wird zunehmend durch Therapieversagen sowie Krankheitsreaktivierungen nach initialer Remission erschwert, insbesondere bei Patienten mit *L. braziliensis*-assoziierten MCL, DL und DCL. Darüber hinaus wird in Endemiegebieten, vor allem in Teilen Indiens, Boliviens, Brasiliens und Perus, eine zunehmende Resistenzentwicklung gegenüber Antimonverbindungen beschrieben.

Das Nebenwirkungsprofil von MA und SSG ist weitgehend vergleichbar. Bei intraläsionaler Anwendung beschränken sich unerwünschte Effekte in der Regel auf lokale Reaktionen wie Schmerzen sowie Hyper- und Hypopigmentierungen. Demgegenüber ist die systemische Therapie mit einem deutlich breiteren Nebenwirkungsspektrum assoziiert, dessen Ausprägung maßgeblich von der kumulativen Wirkstoffexposition abhängt. Häufige Nebenwirkungen umfassen Myalgien, Arthralgien, gastrointestinale Beschwerden sowie Überempfindlichkeitsreaktionen. Laborchemisch treten nicht selten Panzytopenien sowie reversible Erhöhungen von Lebertransaminasen und Pankreasenzymen auf. Von besonderer klinischer Relevanz sind potenziell schwerwiegende Komplikationen wie Nephrotoxizität und Kardiotoxizität sowie Hinweise auf mutagene Effekte. Diese Risiken limitieren den Einsatz insbesondere bei älteren Patienten mit vorbestehenden kardialen oder renalen Vorerkrankungen sowie bei Schwangeren und Stillenden. Vor Beginn der Therapie und in regelmäßigen Intervallen während der Behandlung ist daher ein Monitoring des EKG, des Blutbildes, der Elektrolyte sowie der Nieren-, Leber- und Pankreasfunktion erforderlich. Angesichts dieser Limitationen gewinnen alternative therapeutische Ansätze zunehmend an Bedeutung.

## Liposomales Amphotericin B (L-AmB)

Liposomales Amphotericin B (L-AmB) (AmBisome®) basiert auf einem Polyen-Antibiotikum, das ursprünglich aus *Streptomyces nodosum* isoliert wurde. Sein Wirkmechanismus beruht auf der Bindung an Ergosterol innerhalb der parasitären Zytoplasmamembran. Dies führt zur Bildung transmembranärer Poren, wodurch die Membranpermeabilität erhöht und ein letaler Verlust intrazellulärer Ionen induziert wird. Im Vergleich zur ursprünglichen Formulierung (Amphotericin B) zeichnet sich die liposomale Variante durch ein deutlich günstigeres Toxizitätsprofil aus, insbesondere hinsichtlich der Nephrotoxizität und schwerer Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie. Aufgrund fehlender enteraler Resorption ist jedoch weiterhin eine intravenöse Applikation erforderlich. Für die CL besteht für L-AmB keine formale Zulassung (Off-Label-Use). In der klinischen Praxis orientiert sich die Anwendung häufig an dem für die viszerale Form etablierten Schema der FDA, das eine Dosierung von 2-3 mg/kg Körpergewicht an den Tagen 1-5, 14 und 21 vorsieht (kumulative Zieldosis etwa 21 mg/kg). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die dermale Penetration sowie spezie-spezifische Unterschiede im Therapieansprechen bislang nicht abschließend geklärt sind.

Mangels großer randomisierter kontrollierter Studien zur kutanen Leishmaniose wird die Wirksamkeit von L-AmB häufig aus Daten zur VL extrapoliert. Eine Metaanalyse von Fallberichten und Fallserien zur OWCL und NWCL schätzte die Gesamtwirksamkeit auf etwa 82-87% [30], wobei die Aussagekraft aufgrund erheblicher Heterogenität der Studienpopulationen, Dosierungsschemata und Erregerspezies eingeschränkt ist. Dokumentierte Ansprechraten betreffen ein breites Spektrum von Spezies, darunter *L. major*, *L. infantum/donovani*, *L. tropica*, *L. aethiopica*, *L. braziliensis* und *L. guyanensis*. Retrospektive und nicht-randomisierte Studien berichten Wirksamkeitsraten zwischen 30% und 100%. In einer Kohortenstudie mit 20 Patienten wurde unter einem Regime von 3 mg/kg/Tag (bis zu zehn Dosen innerhalb von 21 Tagen) eine Ansprechrate von 84% erzielt [31]. Im direkten Vergleich mit systemisch applizierten Antimonverbindungen zeigt L-AmB eine mindestens vergleichbare, teilweise überlegene Effektivität. Berichtet werden Erfolgsraten von etwa 72-88% für L-AmB gegenüber 55-87% für Antimonpräparate, überwiegend bei der NWCL, aber auch bei der OWCL [32-35].

Trotz der verbesserten Verträglichkeit bleibt die Anwendung von L-AmB aufgrund der intravenösen Applikation und des erforderlichen Monitorings in der Regel auf den Klinikbereich beschränkt. Das Nebenwirkungsspektrum umfasst neben der Kardio- und Nephrotoxizität Fieber, Cephalaea, Nausea und Emesis sowie Tremor und Hypotonie. Zudem können relevante Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie und -magnesiämie, allergische Reaktionen sowie Seh- und Hörstörungen auftreten. Daher ist eine engmaschige Überwachung von Serumkreatinin, Blutbild und Elektrolyten vor und während der Therapie obligat. Neben den logistischen Anforderungen stellt insbesondere der hohe Preis eine wesentliche Limitation für den breiten Einsatz dar.

In der klinischen Entwicklung befinden sich verschiedene topische Amphotericin B-Formulierungen. Hierzu zählen unter anderem eine 3%ige Öl-in-Wasser-Emulsion (Anfoleish), nanoliposomale Formulierungen (0,4% Amphotericin B) sowie spezielle Gele oder Tropfen auf Basis von L-AmB. Aufgrund fehlender standardisierter galenischer Zubereitungen und begrenzter klinischer Evidenz lassen sich derzeit jedoch noch keine belastbaren Empfehlungen für deren Einsatz ableiten.

## Pentamidin-Isetionat

Pentamidin-Isetionat (Pentacarinat®) stellt eine weitere systemische Therapieoption bei der Leishmaniose dar, wird jedoch aufgrund seines Nebenwirkungsprofils und der im Vergleich zu moderneren Therapeutika geringeren Wirksamkeit zunehmend zurückhaltend eingesetzt. Als aromatisches Diamin entfaltet Pentamidin seine Wirkung durch Interferenz mit zentralen metabolischen Prozessen der Parasiten, insbesondere der Polyaminsynthese sowie der Aktivität der RNA-Polymerase. In der Folge wird die Synthese essenzieller Proteine, Nukleinsäuren, Phospholipide und Folsäure gehemmt. Zusätzlich wird eine Störung des mitochondrialen Membranpotentials diskutiert, die auf eine intramitochondriale Akkumulation des Wirkstoffs zurückgeführt wird. Pentamidin ist von der FDA nicht für die Behandlung der CL zugelassen. In den verfügbaren Studien erfolgte die Verabreichung überwiegend in einer Dosierung von 2-4 mg/kg Körpergewicht (maximale Einzeldosis 300 mg), zwei- bis viermal wöchentlich intramuskulär oder intravenös.

Die klinische Datenlage zu Pentamidin stützt sich primär auf Untersuchungen zur NWCL, während Daten zur OWCL nur in begrenztem Umfang vorliegen. Eine systematische Übersichtsarbeit, die 26 RCTs und Beobachtungsstudien mit insgesamt 1341 Patientinnen und Patienten einschloss, ergab eine gepoolte Heilungsrate von etwa 79% [36]. Die präzise Differenzierung artspezifischer Wirksamkeiten ist durch die ausgeprägte Heterogenität der Behandlungsregime sowie durch unzureichende Spezies-Angaben in den Primärstudien limitiert. Dennoch konnten klinische Therapieerfolge bei Infektionen mit *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis*, *L. mexicana* und *L. naiffi* nachgewiesen werden. Ein direkter Vergleich der Applikationswege bei durch *L. guyanensis* verursachter NWCL zeigte eine Überlegenheit der intravenösen gegenüber der intramuskulären Gabe, mit höheren Erfolgsraten von 85% vs. 51% [37].

Das Nebenwirkungsspektrum von Pentamidin umfasst Hypo- und Hyperglykämien bedingt durch die direkte Toxizität gegenüber den pankreatischen Inselzellen, Elektrolytentgleisungen, Arrhythmien, Hypo- oder Hypertonie, Panzytopenie, Dysgeusie sowie Nephro- und Hepatotoxizität. Von besonderer klinischer Relevanz sind potenziell irreversible Langzeitfolgen, darunter die Entwicklung eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus sowie persistierende Nierenfunktionsstörungen. Zudem wurden letale Verläufe infolge schwerer Hypotonien, Hypoglykämien oder kardialen Arrhythmien beschrieben. Vor

Beginn sowie während der gesamten Therapie ist daher eine strikte Überwachung der kardiorespiratorischen Parameter, des Blutbildes, des Glukosestoffwechsels sowie der Leber-, Pankreas- und Nierenfunktion einschließlich des Elektrolytstatus erforderlich. Eine gleichzeitige Anwendung mit nephrotoxischen Substanzen, QT-verlängernden Medikamenten sowie mit Wirkstoffen wie Didanosin oder Foscarnet sollte aufgrund potenzieller Interaktionen und additiver Toxizitäten vermieden werden.

### Miltefosin

Miltefosin (Impavido®) ist ein Vertreter der Alkylphosphocholine mit breitem antiparasitärem Wirkspektrum. Der Wirkmechanismus beruht primär auf einer intrazellulären Akkumulation des Wirkstoffs innerhalb der Parasiten, was zu einer ausgeprägten Störung der Biosynthese von Etherlipiden und Phospholipiden in den Zellmembranen führt. Aufgrund dieser Eigenschaften wurde Miltefosin im Jahr 2014 von der FDA für die Behandlung der CL verursacht durch Infektionen mit *L. braziliensis*, *L. panamensis* und *L. guyanensis* zugelassen [38]. Das Präparat ist zur oralen Anwendung in Kapselform (10 mg und 50 mg) verfügbar. Die empfohlene Tagesdosis für Patienten ab 12 Jahren ist gewichtsadaptiert und beträgt 100 mg bei einem Körpergewicht von 30–44 kg beziehungsweise 150 mg bei  $\geq 45$  kg. Die Standardtherapie erfolgt über 28 aufeinanderfolgende Tage.

Klinische Studien belegen eine insgesamt hohe Wirksamkeit, wobei deutliche spezies- und regionsabhängige Unterschiede bestehen [39, 40]. Für *L. panamensis* wurden Heilungsraten von etwa 82% berichtet. Bei *L. braziliensis* liegt das Ansprechen zwischen 48% und 85%, mit tendenziell besseren Ergebnissen in Bolivien, Brasilien und Kolumbien im Vergleich zu niedrigeren Erfolgsraten in Guatemala. Für *L. guyanensis* und *L. tropica* wurden Heilungsraten von etwa 67% beziehungsweise 77% beschrieben [41]. Weitere empfängliche Spezies wie *L. mexicana*, *L. infantum*, *L. aethiopica* und *L. major* zeigen Erfolgsraten von ungefähr 77%. In einer vergleichenden Studie bei durch *L. guyanensis* verursachter NWCL erwies sich orales Miltefosin gegenüber parenteral appliziertem MA als nicht unterlegen [42]. Darüber hinaus zeigte Miltefosin bei Infektionen mit antimonresistenten Stämmen von *L. tropica* in 68–70% der Fälle eine klinische Wirksamkeit [40, 43, 44] und stellt somit eine relevante Zweitlinienoption bei Therapieversagen unter Antimonpräparaten dar.

Miltefosin weist insgesamt ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Häufige Nebenwirkungen betreffen vor allem den Gastrointestinaltrakt und umfassen Nausea, Erbrechen und Diarrhö. Darüber hinaus können Hepato- und Nephrotoxizität, Pruritus, Cephalaea, Vertigo und Somnolenz auftreten. Zur Verbesserung der gastrointestinalen Verträglichkeit wird die Einnahme zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit empfohlen.

Aufgrund seiner potenziellen Teratogenität ist Miltefosin während der Schwangerschaft strikt kontraindiziert. Frauen

im gebärfähigen Alter müssen daher während der gesamten Therapiedauer sowie bis zu fünf Monate nach Therapieende eine zuverlässige Kontrazeption sicherstellen. Weitere Kontraindikationen bestehen beim Sjögren-Larsson-Syndrom; zudem wird die Anwendung bei Stillenden sowie bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen nicht empfohlen. Eine engmaschige Überwachung der Nieren- und Leberfunktion ist vor Therapiebeginn, wöchentlich während der Behandlung sowie nach Therapieabschluss empfohlen. Trotz seiner klinischen Wirksamkeit und der oralen Verfügbarkeit stellt die vergleichsweise hohe Kostenbelastung weiterhin eine relevante Limitation für den breiten Einsatz dar.

### Imidazole und Triazole

Imidazole (Ketoconazol) und Triazole (Fluconazol, Itraconazol) sind antimykotische Substanzen, die *in vitro* eine relevante Aktivität gegenüber Leishmanien zeigen. Ihr Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der Lanosterol-14- $\alpha$ -Demethylase, eines Cytochrom-P450-abhängigen Enzyms, das für die Ergosterolbiosynthese essenziell ist. Die daraus resultierende Störung der Membranstruktur und -funktion beeinträchtigt die Überlebensfähigkeit der Parasiten. Trotz der Vorteile einer oralen Applikation und eines im Vergleich zu Antimonverbindungen günstigeren Toxizitätsprofils ist die klinische Wirksamkeit dieser Substanzen bei der CL uneinheitlich belegt. Entsprechend besteht derzeit keine offizielle Zulassung für diese Indikation. In der Literatur beschriebene Dosierungsschemata umfassen u.a. Ketoconazol in einer Dosierung von 600 mg täglich über 28 Tage sowie Fluconazol oder Itraconazol in einer Dosierung von jeweils 200 mg täglich über einen Zeitraum von etwa sechs Wochen.

Eine Metaanalyse von 37 Studien mit insgesamt 1259 Patienten mit OWCL und NWCL ergab gepoolte Heilungsraten zwischen 60% und 64% [45]. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, weder zwischen den einzelnen Azol-Derivaten noch zwischen den geografischen Manifestationsformen (Heilungsraten: OWCL 66% vs. NWCL 62%).

Auf Speziesebene wurden jedoch deutliche Unterschiede im Therapieansprechen beobachtet. Höhere Erfolgsraten fanden sich bei Infektionen mit *L. mexicana* ( $\approx 89\%$ ), *L. infantum* ( $\approx 88\%$ ) und *L. donovani* ( $\approx 80\%$ ), während die Wirksamkeit bei *L. major* ( $\approx 53\%$ ) und *L. braziliensis* ( $\approx 49\%$ ) deutlich geringer ausfiel. Für *L. tropica* wurde lediglich eine marginale therapeutische Effektivität von etwa 15% beschrieben.

Das Nebenwirkungsprofil ist durch gastrointestinale Beschwerden wie Nausea, Erbrechen, Diarrhö und Abdominalschmerzen sowie Pruritus, Exantheme und eine reversible Erhöhung der Transaminasen gekennzeichnet. Regelmäßige Kontrollen der Leberparameter, typischerweise in zweiwöchentlichen Intervallen, sind empfohlen. Aufgrund der Interaktion mit dem Cytochrom-P450-System ist zudem eine sorgfältige Evaluation potenzieller Arzneimittelinteraktionen erforderlich.

### 3.4 Alternative therapeutische Optionen

Alternative Behandlungsansätze umfassen lokale Therapien wie Imiquimod, hypertonische Salzlösungen oder Trichloroessigsäure, aber auch intraläsionale Applikation von Metronidazol sowie die intensive Pulslichttherapie (IPL). Des Weiteren wurden systemische Optionen, darunter Azithromycin, Methotrexat, Cimetidin, Allopurinol und neuere Azole wie Voriconazol, 3-Imidazolylflavanone und Luliconazol evaluiert. Aufgrund der limitierten, uneinheitlichen und teilweise widersprüchlichen Studienlage, sind jedoch weitere gut geplante Studien notwendig, um den tatsächlichen klinischen Nutzen dieser Therapien zuverlässig beurteilen zu können.

### Nachsorge

Nach Abschluss der Therapie sollten Patienten mit CL über einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten klinisch nachbeobachtet werden. Ziel ist es, ein mögliches Therapieversagen frühzeitig zu erkennen, welches sich typischerweise zuerst am Rand der Läsion zeigt. Ein normaler Heilungsverlauf äußert sich zunächst in einer Abflachung der Läsion. Innerhalb von 4-6 Wochen nach Beginn der Behandlung sollte sich die Läsionsgröße um mehr als 50% verringern. Gleichzeitig sollte eine beginnende Re-epithelisierung bei zuvor ulzerierten Bereichen erkennbar sein, ohne dass neue Läsionen auftreten.

In der Regel ist etwa drei Monate nach Therapiebeginn eine vollständige Re-epithelisierung der betroffenen Hautareale erreicht.

### 4.0 Ausblick

Die steigende Inzidenz der CL in Mitteleuropa [46-48] wird in den kommenden Jahren voraussichtlich eine erhebliche Herausforderung für die regionale Gesundheitsversorgung darstellen. Diese Entwicklung ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen. Klimatische Veränderungen begünstigen die Ausbreitung geeigneter Vektoren sowie die Entwicklungszyklen der Parasiten und tragen damit zur Erweiterung potenzieller Übertragungsgebiete bei. Zudem spielen zunehmende globale Mobilität und internationale Reise- und Migrationsaktivitäten eine wichtige Rolle. Dazu zählen verstärkte Migrationsbewegungen – etwa infolge von Kriegen oder Naturkatastrophen in Endemiegebieten –, Veränderungen im Reiseverhalten mit dem wachsenden Trend zu Individual- und Abenteuerreisen in bislang wenig erschlossene Regionen, was wiederum zu einer erhöhten Exposition führt und das Auftreten von Fällen in zuvor nicht-endemischen Gebieten begünstigt, und letztlich auch der grenzüberschreitende Transport von Haustieren.

**Korrespondenz:** alessandra.handisurya@meduniwien.ac.at

### Literatur

Siehe Originalarbeit in:

**Sk'n**  
deep

Handisurya A, Winkler S, Kniha E, Thalhammer F, Harpain L, Salzer HJF, Krause R, Weiss G, Walochnik J (2026) Diagnostics and treatment of cutaneous and mucocutaneous Leishmania infections: expert recommendations. SKINdeep 2: e182644. <https://doi.org/10.1553/skindeep.2026.182644>

<https://doi.org/10.61783/oegdv11004>

Hier geht's direkt zum Artikel in SKINdeep | Click here to read the article in SKINdeep:



### Danksagung:

Die Herausgeber von **Sk'n** danken Frau Alessandra Handisurya für die Durchsicht des übersetzten Originalartikels aus **Sk'n** sowie der mithilfe von KI erstellten CME-Fragen. Ebenso danken sie allen Koautoren für ihren Beitrag. Ein besonderer Dank ergeht zudem an Martin Laimer aus Salzburg für die Unterstützung bei der DFP-Approbation dieses Beitrags.

### Acknowledgments:

The editors of **Sk'n** would like to thank Alessandra Handisurya for reviewing the translated original article from **Sk'n** as well as the CME questions generated using AI. They would also like to thank all co-authors for their contributions. Special thanks also goes to Martin Laimer from Salzburg for his support in obtaining DFP approval for this article.