

VIII – 1.25

Leptospirose

Von A. JANSEN und K. STARK, Berlin

Die Leptospirose ist eine durch humanpathogene Spirochäten des Genus *Leptospira* verursachte zoonotische Infektionskrankheit mit weltweiter Verbreitung. Die schwere Form der Erkrankung wurde erstmals 1886 von dem Heidelberger Arzt Adolf Weil beschrieben [1]. In dieser klassischen Veröffentlichung dokumentiert Weil die Krankheitsverläufe zweier Patienten aus dem Jahr 1882 und bezieht sich ergänzend auf die Aufzeichnungen seines Lehrers Friedreich, der ein ähnliches Krankheitsbild bereits 1870 zweimal gesehen hatte. Bei allen vier Patienten manifestierte sich die Erkrankung durch ein akut einsetzendes Fieber, gefolgt von einer Splenomegalie, einem Ikterus und einer Nephritis. Der Erreger dieser von Weil zuerst als „Typhus biliosus nostras“ (später: Morbus Weil) bezeichneten Erkrankung wurde 1915 von den Japanern Inada und Ido bei der Untersuchung von an Gelbsucht erkrankten Bergarbeitern nachgewiesen, und als *Spirochaeta icterohaemorrhagica japonica* klassifiziert [2]. Noch im selben Jahr folgten die deutschen Forschern Uhlenhuth und Fromme, die Leptospiren bei Soldaten eines Frontbunkers nachweisen konnten, die klinisch an einer schweren Leptospirose erkrankt waren [3]. Bei der Suche nach einem möglichen Reservoir des Erregers waren wiederum japanische Forscher erfolgreich, denen es gelang, Leptospiren im Gewebe und Urin von Ratten nachzuweisen, welche sie in den Kohlegruben von Kyushi gefangen hatten [4]. Es war schließlich das Verdienst des Japaners Noguchi, Leptospiren von den übrigen Spirochäten zu unterscheiden, und sie als neuen Genus mit der Bezeichnung *Leptospira* zu etablieren (welchen er allerdings fälschlicherweise für die Ursache des Gelbfiebers hielt) [5].

1. Erreger

Taxonomie

Leptospiren gehören gemeinsam mit dem Genus *Leptonema* zur Familie der *Leptospiraceae* in der Klasse der Spirochäten. Traditionell wird zwischen der pathogenen Spezies *Leptospira interrogans* und der saprophytär lebenden Spezies *Leptospira biflexa* unterschieden [6]. Beide Spezies werden aufgrund ihrer antigenen Eigenschaften in zahlreiche Serovare unterteilt, wobei die Spezies *L. interrogans* mehr als 200 Serovare umfasst (welche wiederum in 24 Serogruppen eingeteilt werden), die Spezies *L. biflexa* mehr als 60 Serovare.

Diese phänotypische Klassifizierung der Leptospiren wurde zugunsten einer genotypischen Einteilung verlassen [7]. Die neue, auf genetischer Verwandtschaft beruhende Nomenklatur unterscheidet dabei 17 Genospezies des Genus *Leptospira*, die wiederum in zahlreiche verschiedene Serovare aufgeteilt werden [8]. Diese Nomenklatur stimmt jedoch nur teilweise mit der älteren überein und wird aufgrund der in der serologischen Diagnostik bevorzugten, auf der Einteilung in Serogruppen und Serovaren beruhenden Methode nur begrenzt angewandt. Die bewährte Einordnung der Leptospiren in phänotypische Serovare hat daher nach wie vor ihre Bedeutung, und wird von Klinikern und Epidemiologen bis zur Entwicklung von einfachen und validierten molekularen Untersuchungsmethoden weiterhin Verwendung finden.

Morphologie

Leptospiren sind bewegliche, obligat aerobe Spirochäten mit einer Länge von 6–25 µm und einem Durchmesser von ca. 0,1 µm. Sie sind in feinen Spiralen gewunden (*Leptospira* = „zarte Windung“), und in flüssigen Medien sind beide Enden in der Regel hakenförmig umgebogen.

2. Einstufung des Erregers nach Biostoffverordnung

Humanpathogene Leptospiren sind gemäß Biostoffverordnung in die Risikogruppe 2 eingestuft.

Es handelt sich dabei um biologische Arbeitsstoffe, die eine Krankheit beim Menschen hervorrufen können und eine Gefahr für Beschäftigte darstellen können; eine Verbreitung des Stoffes in der Bevölkerung ist unwahrscheinlich; eine wirksame Vorbeugung oder Behandlung ist normalerweise möglich.

3. Reservoir

Die Leptospirose ist eine klassische Zoonose, und zahlreiche Wild- und Nutztierarten wurden bisher als Reservoirs für Leptospiren identifiziert. In Deutschland zählen dazu u.a. Hunde, Mast- und Wildschweine, Ratten, Mäuse, Rinder und Igel [9]. Im Rahmen einer deutschlandweiten seroepidemiologischen Untersuchung an 31 000 Nutztieren wurde eine Seroprävalenz für unterschiedliche Leptospiren-Serovare von 14,4 % bei Schafen und 4,5 % bei Pferden festgestellt [10]. Die wachsende Bedeutung der Leptospirose bei Hunden in Deutschland wurde ebenfalls durch eine seroepidemiologische Studie belegt, die zwischen 1999 und 2002 durchgeführt wurde. Von 3 671 Serumproben zeigten 29,8 % hohe Antikörpertiter gegen Leptospiren [11]. Obwohl gegen die bisher typischen Serovare bei Hunden (insbesondere den Erreger der „Stuttgarter Hundeseuche“, *Leptospira*

ra interrogans Serovar *Canicola*) Impfstoffe zur Verfügung stehen, werden zunehmend auch canine Infektionen durch bisher seltene Serovare festgestellt, gegen die kein Impfstoff verfügbar ist. Inwieweit dies eine Gefahr für die mit diesen Tieren in Kontakt kommenden Personen darstellt, ist zur Zeit noch nicht sicher zu beurteilen.

Obwohl prinzipiell jeder Säuger mit Leptospiren infiziert werden kann, kommt Nagern als Reservoir weltweit die größte Bedeutung zu. Diese Reserviertiere erkranken dabei in der Regel nicht an einer Leptospirose, scheiden jedoch den Erreger zum Teil lebenslang im Urin aus. In den 20er und 30er Jahren des letzten Jahrhunderts kam es in Deutschland zu zahlreichen Ausbrüchen, die vornehmlich durch *Leptospira interrogans* serovar Grippotyphosa verursacht wurden. Das sogenannte „Ernte-“ oder „Schlammfieber“ betraf vor allem Feldarbeiter, die nach Überschwemmungen in Erntegebieten arbeiteten, welche durch mit Leptospiren infizierte Mäuse oder Feldhamster besiedelt waren [12]. Diese Ausbrüche, die zum Teil mehrere Tausend Menschen betrafen, zeigen das mögliche epidemische Potenzial der Leptospirose auf.

Der Nachweis eines bestimmten Serovars gibt in der Regel Hinweise auf ein bestimmtes Reservoir. Ratten sind Hauptwirte für Erreger der Serogruppen *Icterohaemorrhagiae* und *Ballum*, Mäuse für die Serogruppen *Ballum* und *Grippotyphosa*. Andere wirtsspezifische Serovare sind *Pomona* (Schweine), *Hardjo* (Rinder) oder *Canicola* (Hunde).

4. Epidemiologie

Obwohl die Leptospirose in tropischen und subtropischen Ländern die höchsten Inzidenzen aufweist, zeigt sich ein geringes, jedoch recht konstantes Vorkommen auch in Ländern mit gemäßigttem, westeuropäischem Klima. Im letzten Jahrzehnt wurden in Deutschland pro Jahr 25–58 Fälle von Leptospirose

gemeldet. Eine vor kurzem veröffentlichte Studie zur Epidemiologie der Leptospirose in Deutschland zeigt eine seit 1962 bis in die 90er Jahre abnehmende Fallzahl, in den letzten Jahren lässt sich hingegen eine leicht steigende Anzahl von Leptospirose-Fällen erkennen [13]. Aufgrund der häufig unspezifischen klinischen Symptomatik der Leptospirose kann man insgesamt von einer deutlichen Untererfassung ausgehen.

Die Leptospirose ist in Deutschland eine saisonale Erkrankung mit Häufungen im Sommer und Frühherbst, bedingt durch die Überlebensfähigkeit der Leptospiren in der Außenwelt. Die Erkrankung kann aber besonders bei Urlaubern, die aus tropischen Regionen zurückkehren, zu jeder Jahreszeit auftreten (Abb. 1). Erfahrungsgemäß sind bestimmte Berufsgruppen wie

- Kanalarbeiter,
- Laborpersonal,
- in der Landwirtschaft und

- im Veterinärwesen Tätige aufgrund des Kontakts mit von Rattenurin kontaminiertem Wasser oder durch den Umgang mit infizierten Nutztieren besonders gefährdet, an einer Leptospirose zu erkranken.

Die oben bereits genannte Studie zur Leptospirose in Deutschland zeigt jedoch die zunehmende Bedeutung bestimmter Freizeitaktivitäten und Urlaubsreisen als Risiko für eine Infektion. Bei den während einer Reise infizierten Personen fiel auf, dass nicht nur Reisen in tropische Länder ein Risiko darstellten, sondern auch solche in europäische Nachbarländer wie z.B. Frankreich.

In Zusammenhang mit den oben beschriebenen Expositionen zeigt sich auch eine Verschiebung des durchschnittlichen Alters der an einer Leptospirose erkrankten Patienten. Während bei primär beruflicher Exposition hauptsächlich Menschen im arbeitsfähigen Alter betroffen waren, findet sich nun die höchste Krankheitsinzidenz bei Personen im Alter von 60–69 Jahren (Abb. 2). Wie in ande-

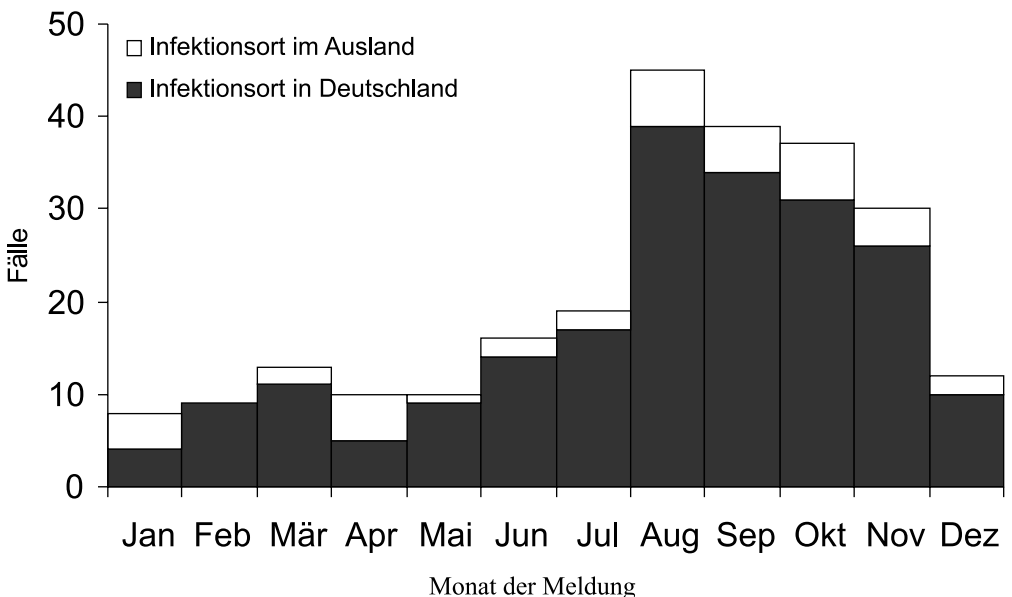


Abb. 1: Leptospirose-Fälle nach Meldemonat, Deutschland, 1997–2003 (n = 248).

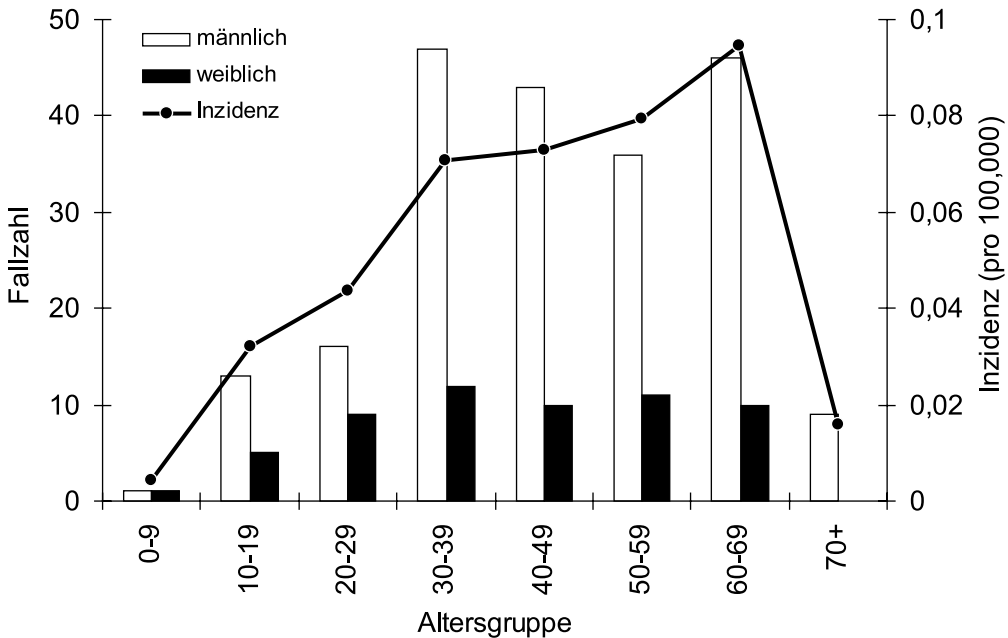


Abb. 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Leptospirose-Fälle in Deutschland, 1997–2003 (n = 269)

ren Ländern ist die Leptospirose eine Erkrankung, die hauptsächlich das männliche Geschlecht betrifft. Ob dies in Deutschland mit einer höheren Expositions-Wahrscheinlichkeit von Männern zusammenhängt, ist unklar. Die bundesweit höchste Inzidenz der Leptospirose ist in Mecklenburg-Vorpommern zu verzeichnen. Im Jahr 2004 zeigte sich dort eine Inzidenz von 0,17 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner (im Vergleich zu 0,07/100 000 im Bundesdurchschnitt). Eine mögliche Erklärung könnte der Reichtum dieses Bundeslandes an Oberflächengewässern sein, die entsprechend touristisch oder beruflich genutzt werden. Zudem sind diese Biotope besonders als Lebensräume für die Wanderratte (*Rattus norvegicus*) geeignet, welche als Träger von Leptospiren eine wichtige Rolle spielt. Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich die epidemiologische Situation der Leptospirose in Deutschland in den letzten Jahrzehnten gewandelt hat. Berufliche Expositionsrisiken treten zunehmend in den Hintergrund, dagegen gewinnen Freizeitaktivitä-

ten wie Reisen, Wassersport oder Triathlon sowie die Heimtierhaltung als mögliche Risiken für eine Leptospirose an Bedeutung.

5. Übertragungsmodus

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt in der Regel durch den direkten oder indirekten Kontakt (kontaminiertes Wasser, Schlamm) mit dem Urin erkrankter Tiere, die den Erreger in hoher Anzahl ausscheiden können, auch ohne dabei selbst erkrankt zu sein. In der Regel gelangen Leptospiren über kleine Hautverletzungen sowie über die Schleimhäute von Auge, Nase und Mund in den Organismus. Auch der Biss von infizierten Tieren und die Aufnahme des Erregers durch Trinkwasser haben zur Erkrankung geführt [14, 15]. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nur in seltenen Fällen beschrieben worden. Auch wenn bei einzelnen Patienten noch lange nach der primären Infektion Leptospiren im Urin nachgewiesen werden konnten [16],

ist das Risiko einer (z.B. nosokomialen) Übertragung als sehr gering zu bewerten. Anekdotisch wurde eine Übertragung von Leptospiren über die Muttermilch beschrieben [17].

Die Infektiosität der Leptospiren in der Außenwelt kann über Wochen und Monate erhalten bleiben. Dabei besteht eine starke Abhängigkeit von den Umweltbedingungen: warme Temperaturen, konstante Feuchtigkeit (Seen, Flüsse, feuchter Boden), sowie ein neutraler oder leicht basischer pH-Bereich (7,0–7,8) fördern das Überleben der Bakterien [18]. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass sich Leptospiren außerhalb der Wirtsorganismen nicht vermehren. In Salzwasser sind Leptospiren nur für kurze Zeit überlebensfähig. Ebenso zeigen sie eine hohe Empfindlichkeit gegen direkte Sonneneinstrahlung [19]. Verlässliche Angaben über die minimale infektiöse Dosis liegen für Menschen nicht vor. Aufgrund von Tierversuchen kann man allerdings davon ausgehen, dass bereits wenige Leptospiren zu einer Erkrankung führen können [20].

6. Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der Leptospirose beträgt in der Regel 7–14 Tage, mit einer Spannweite von 2–30 Tagen.

7. Krankheitsbilder

Das klinische Bild der Leptospirose ist ausgesprochen vielseitig und reicht von milden, grippeähnlichen Symptomen bis hin zu fulminant verlaufenden, septischen Erkrankungen, die innerhalb weniger Tage zum Tode führen. Zwischen diesen beiden Extremen liegt ein Spektrum unterschiedlich schwerer Krankheitsverläufe, die beim Menschen potenziell jedes Organsystem betreffen können. Die schweren und mit einer hohen Letalität belasteten Infektionen stellen jedoch nur einen

kleinen Anteil aller Infektionen durch Leptospiren dar; man geht davon aus, dass sich über 90 % der Leptospirosen als milde, zum Teil subklinische Erkrankung manifestieren.

Häufig wird bei einer klinisch apparenten Leptospirose ein biphasischer Krankheitsverlauf beobachtet. Eine akute oder septikämische Phase geht nach ungefähr einer Woche in eine Immunphase über, die durch Antikörperproduktion und Ausscheidung der Leptospiren im Urin gekennzeichnet ist. Die meisten Komplikationen der Leptospirose treten während der Immunphase, und damit folglich ab der zweiten Erkrankungswoche auf, und werden nicht notwendigerweise durch eine direkte Gewebebeschädigung verursacht, sondern durch die Immunantwort des Körpers.

Die traditionelle Einteilung des Verlaufs und des Schweregrads einer Leptospirose in „ikterische“ (schwere) und „anikterische“ (leichte) Erkrankungen wurde in letzter Zeit weitgehend verlassen, da schwere Formen zunehmend auch ohne Ikterus beschrieben wurden [21].

Eine neuere Einteilung der WHO gliedert die Erkrankung in vier grobe klinische Kategorien [22]:

- Grippeähnliche Symptome
- Morbus Weil
- Meningitis/Meningoenzephalitis
- Pulmonale Hämorrhagien mit respiratorischer Insuffizienz

Grippeähnliche Symptome

In der Mehrzahl der Fälle manifestiert sich die Leptospirose als unspezifischer, grippaler Infekt.

- Plötzlich einsetzendes Fieber,
- Gelenk- und
- Muskelschmerzen sowie
- Zephalgien sind typische Zeichen. Das Fieber ist dabei von Beginn an hoch (39–40 °C), und zeigt häufig einen zweiphasigen Verlauf. Nicht selten werden starke

- Myalgien besonders in der Wadenmuskulatur beschrieben. Die Frühphase einer Leptospirose kann von einem
- morbilliformen Exanthem begleitet sein, das entweder diffus oder am Rumpf lokalisiert auftritt. Durch die Vasodilatation kommt es zudem zu einer intensiven Rötung der Schleimhäute und zu einer
 - Bindehauthyperämie, die als Konjunktivitis imponiert, und die dem Patienten eine charakteristische Erscheinung verleiht.

Morbus Weil

Die klassische Trias aus

- Nierenversagen,
- Ikterus und
- Splenomegalie (Morbus Weil) wurde lange Zeit als typische Manifestation der Leptospirose angesehen, was unter anderem dazu führte, dass „atypische“ Verläufe nicht erkannt wurden.

Der Morbus Weil kann als zweiter Teil einer biphasischen Erkrankung in Erscheinung treten, sich aber auch als eigenständige, rasch progrediente Erkrankung manifestieren. Der Ikterus ist dabei typischerweise nicht mit Leberzellnekrosen assoziiert, sondern beruht auf einer intrahepatischen Störung bei der Sekretion der Gallensäuren. Dies führt typischerweise zu einer Hyperbilirubinämie ohne bzw. mit einem nur geringen Anstieg der Transaminasen. Als infektiöse Ursachen eines akuten Nierenversagens zeichnen sich Leptospiren besonders dadurch aus, dass die Patienten eher eine Hypokaliämie und ein polyurisches Nierenversagen entwickeln. Tritt eine Oligurie ein, so ist diese als wichtiges, negativ prognostisches Kriterium zu werten.

Meningitis/Meningoenzephalitis

Die Leptospirose betrifft häufig das Zentralnervensystem. Zeichen und Symptome umfassen

- starke Kopfschmerzen,

- Photophobie,
- Nackensteife und
- geänderten Vigilanz und entsprechen damit dem klinischen Bild anderer viraler oder bakterieller Meningitiden. Diese Symptome können bei der Leptospirose auch ohne hepatische, Nieren- oder Lungenbeteiligung auftreten. Eine aseptische Meningitis wird in 5 bis 24 % der Krankheitsfälle beobachtet. Obgleich Leptospiren besonders in der Frühphase häufig im Liquor nachgewiesen werden können, werden schwere meningitische Symptome im Allgemeinen nur in der Immunphase der Erkrankung gesehen.

Pulmonale Hämorrhagien

Diffuse pulmonale Hämorrhagien wurden erstmals 1965 in China als Symptom einer Leptospirose beschrieben [23], wobei sie in der Regel während größerer Epidemien und seltener als sporadische Fälle auftraten. Bemerkenswert ist dabei, dass die pulmonalen Hämorrhagien auch ohne Nierenversagen und Ikterus in Erscheinung treten, und dann mit einer hohen Letalität belastet sind. Auch in Deutschland sind einzelne Fälle mit pulmonalen Hämorrhagien bekannt geworden, die zum Teil fatal endeten.

Weitere Symptome

Im Blutbild findet sich regelmäßig eine

- Thrombozytopenie, begleitet von einer
- Leukozytose und
- Neutrophilie mit Linksverschiebung.
- Peri- und
- Myokarditiden wurden in Verbindung mit EKG-Veränderungen und Arrhythmien beschrieben, und treten wahrscheinlich häufiger auf als bisher angenommen. Weitere seltene Manifestation der Leptospirose sind eine
- Pankreatitis bzw.
- Cholezystitis und eine
- Rhabdomyolyse.

Pathologische Untersuchungen stützen die Theorie, dass eine diffuse Vaskulitis für viele Zeichen und Symptome der Leptospirose verantwortlich ist [21]. Die Vaskulitis scheint dabei hauptsächlich die Kapillaren zu betreffen, was die schweren Symptome an Filterorganen wie der Leber, den Lungen und den Nieren erklärt. Bisher wurden keine Toxine identifiziert, die für die erhöhte Gefäßpermeabilität verantwortlich sind. Diese Phänomene scheinen nicht vom Vorhandensein der Leptospiren abhängig zu sein, da sie nach der Entfernung der Bakterien bestehen bleiben.

Folgeerkrankungen

Bei Menschen und Pferden kann sich noch mehrere Jahre nach der Primärfektion eine ein- oder beidseitige Uveitis als Folgeerkrankung einer Leptospirose manifestieren. Es wird vermutet, dass es sich dabei um eine autoimmune Erkrankung handelt [24]. Die Uveitis spricht in der Regel gut auf eine Behandlung mit Kortikosteroiden an [25].

8. Differenzialdiagnosen

Die Differenzialdiagnose einer reiseassoziierten Leptospirose umfasst je nach Ursprungsland zahlreiche fieberhafte Erkrankungen. Neben Malaria, Rickettsiosen, Typhus, Arbovirus-Infektionen (u.a. Dengue, Gelbfieber) und akuter Schistosomiasis (Katayama-Fieber) kommt – besonders bei Reisenden aus dem südostasiatischen Raum und bei Patienten mit Lungenbeteiligung – auch die Melioidose in Betracht. Weitere Virusinfektionen wie Influenza, virale Hepatitiden (durch HAV, HEV) HIV-Infektion (Serokonversion mit akutem HIV-Syndrom) und – besonders bei hämorrhagischer Lungenbeteiligung – Hantavirus-Infektionen sind ebenfalls abzuklären.

Zur Differenzialdiagnose autochthon erworbener Leptospirosen gehören unter anderem gastrointestinale Toxinbildner wie EHEC und

Shigellen, die ein hämolytisch-urämisches Syndrom verursachen können.

9. Labordiagnostik

Die Labordiagnose einer Leptospirose kann entweder durch den direkten Erregernachweis oder durch serologische Methoden erfolgen.

Erregernachweis

Der direkte Erregernachweis stellt die sensitivste Methode zum Nachweis von Leptospiren dar, und erfolgt entweder durch die Anzucht der Leptospiren aus Körperflüssigkeiten oder Gewebe, bzw. durch den Nachweis leptospiraler DNA in der PCR. Die Verfahren zur Anzucht von pathogenen Leptospiren haben sich in den letzten Jahrzehnten wenig geändert. In der ersten Woche nach Erkrankungsbeginn können Leptospiren aus dem Blut oder aus Liquorproben kultiviert werden. Die Anzucht aus dem Urin kann während der 2. und 3. Erkrankungswoche erfolgen. Der kulturelle Nachweis ist generell kompliziert und langwierig, da sich Leptospiren in Kultur mit einer Verdopplungszeit von ca. 8 Stunden nur langsam vermehren. Blut und Liquor sollten in Heparin- oder Natriumoxalat transportiert werden; eine Antikoagulation mit Citrat ist aufgrund hemmender Eigenschaften zu vermeiden.

Eine Alternative für den direkten Erregernachweis stellt die PCR dar. DNA kann dabei aus Blut, Liquor, Gewebe oder Urin isoliert werden. Diese Methode erlaubt den Nachweis auch bei Patienten, die bereits antibiotisch vorbehandelt sind.

Neben der kulturellen Anzucht des Erregers und der PCR kommt auch der Direktnachweis in der Dunkelfeldmikroskopie in Frage. Als Untersuchungsmaterial eignen sich Blut in der ersten Woche der Infektion (Liquor aufgrund der häufig geringen Erregeranzahl nur

eingeschränkt), und Urin im weiteren Verlauf der Erkrankung. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass diese Methode ein hohes Maß an Erfahrung voraussetzt, da insbesondere in Blutproben zahlreiche Artefakte (z.B. Zellmembranen von Erythrozyten) leicht mit Leptospiren verwechselt werden können. Stehen histologische Präparate zu Verfügung, können Leptospiren auch durch eine Silberfärbung nach Warthin-Starry oder durch immunhistologische Untersuchungen dargestellt werden.

Antikörpernachweis

Der Mikroagglutinationstest (MAT) gilt als die Referenzmethode in der serologischen Leptospirendiagnostik. Die Methode beruht auf der Agglutination vitaler Leptospiren durch Antikörper im Serum des Patienten und setzt daher ein Labor der Sicherheitsstufe 2 voraus, welches mehrere, in der jeweiligen Region endemische Leptospiren-Serovare in Dauerkultur halten kann. Die MAT ist serovar- bzw. serogruppenspezifisch; dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass insbesondere bei frischen Infektionen regelmäßig Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Serovaren auftreten. Die Bestimmung einzelner Serovare durch die MAT ist daher weniger für den individuellen Patienten relevant, erlaubt jedoch wichtige Aussagen über die in einer Population zirkulierenden Leptospiren-Serovare. In der WHO-Referenzmethode gilt ein Titer von 1:100 und höher als positiv, wobei grundsätzlich die Untersuchung eines Serumpärchens im Abstand von ein bis zwei Wochen anzustreben ist, um einen Titerverlauf zu dokumentieren. Antikörper können nach einer durchgemachten Infektion mehrere Jahre in der MAT nachweisbar bleiben. Eine Serokonversion oder ein deutlicher Titeranstieg (4-fach oder höher) gilt als Beleg einer frischen Infektion.

Eine Vielzahl weiterer serodiagnostischen Methoden wurde für die Leptospirose entwickelt und zum Teil auch kommerzialisiert. Zu nennen sind dabei besonders die häufig

eingesetzten ELISA-Assays. Diese automatisierten Assays benutzen im Allgemeinen ein klassenspezifisches Antigen, welches z.B. aus einem Ganzzelllysat gewonnen wird. Teilweise wird zwischen IgM- und IgG-Antikörpern unterschieden. ELISA-Assays können daher früher positiv reagieren (d.h. bereits im Verlauf der 1. Woche nach Erkrankungsbeginn), im Vergleich zur MAT, die erst im Verlauf der 2. Erkrankungswoche positive Ergebnisse bringt. Es ist jedoch zu bedenken, dass auch ein negativer ELISA in den ersten Tagen der Erkrankungen eine Leptospirose nicht ausschließt.

10. Behandlung

Eindeutige und einheitliche Leitlinien für die Therapie der Leptospirose liegen zur Zeit nicht vor. Eine im Jahr 2000 durchgeführte Literaturliteraturanalyse der Cochrane-Library stellte fest, dass die Evidenz für Antibiotikaschemata als Therapieoption der Leptospirose aufgrund der geringen Studienanzahl und methodischer Probleme bei den Therapiestudien als nicht ausreichend gewertet werden muss. Die Autoren stellten jedoch auch fest, dass „... die Studien nahe legen, dass Antibiotika eine nützliche Leptospirosebehandlung darstellen könnten. Die Evidenz deutet ... darauf hin, dass Penicillin möglicherweise eher nutzt als schadet“ [26].

Unter Fachleuten besteht ein weitgehender Konsens, dass Antibiotika insbesondere in der Frühphase der Erkrankung eine sichere Indikation besitzen. Während für leichte Krankheitsverläufe Doxycyclin (2x100 mg/d p.o. für 7 Tage) empfohlen wird, wird bei der schweren Leptospirose Penicillin G (1,5 Mio E/6 h i.v. für 7 Tage) oder Ceftriaxon (1 g/d i.v. für 7 Tage) eingesetzt, wobei Ceftriaxon aufgrund der einfacheren Anwendung, der geringeren Kosten und des größeren Wirkungsspektrums häufig bevorzugt wird. Alternativ wurde bei schweren Krankheitsverläufen auch die Wirksamkeit von Cefotaxim (1 g/6 h i.v. für 7

Tage) und Doxycyclin i.v. gezeigt, wobei letzteres eher in tropischen Hochendemiegebieten mit begrenzten diagnostischen Möglichkeiten sinnvoll erscheint, da durch Doxycyclin auch Rickettsien therapeutisch erfasst werden, die in diesen Ländern eine wichtige Differenzialdiagnose darstellen.

Bei schweren pulmonalen Verlaufformen zeigte eine Studie kürzlich den positiven Effekt von Methylprednisolon auf die Letalität der Patienten [27].

11. Gesetzliche Regelungen

Die Erkrankung beim Menschen war nach dem BSeuchG bereits seit 1962 (in der DDR seit 1958) meldepflichtig, seit 2001 besteht nach § 7 Abs. 1 des Infektionsschutzgesetzes eine Meldepflicht für den direkten oder indirekten Erregernachweis (*Leptospira interrogans*), soweit er auf eine akute Infektion hinweist.

12. Bedeutung als Berufskrankheit

Nach dem Merkblatt zu der Berufskrankheit Nr. 3102 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) ist die Leptospirose eine anerkannte Berufserkrankung für bestimmte Risikogruppen. Dazu zählen u.a. Kanal-, Feld- oder Abwasserarbeiter.

13. Schutzimpfung

In Deutschland steht anders als in Frankreich kein zugelassener Impfstoff für die Leptospirose zur Verfügung.

14. Amtliche Impfempfehlung

Derzeit besteht in Deutschland keine Impfempfehlung für die Leptospirose.

15. Prophylaxe

Für Risikogruppen ist eine Expositionsprophylaxe anzuraten, die neben einer geeigneten (d.h. wasserdichter) Schutzkleidung auch Handschuhe und ggf. eine Schutzbrille umfasst. Doxycyclin wurde erfolgreich zur Prophylaxe der Leptospirose bei Hochrisikogruppen mit einer Dosierung von 200 mg/Woche angewandt [28].



Abb. 3: Röntgen-Thorax a.p.; ausgedehntes, bilaterales Infiltrat bei pulmonaler Leptospirose.

Fallbericht



In Deutschland erworbene Leptospirose

Im September 2003 stellte sich ein 39-jähriger Mann mit einer seit zwei Tagen andauernden Gastroenteritis, Fieber und Bauchkrämpfen in der Notaufnahme einer Universitätsklinik vor [29]. Anamnestisch lag kein Auslandsaufenthalt vor, der Patient gab jedoch an, 12 Stunden vor Beginn der Symptomatik eine rohe Eierspeise verzehrt zu haben. Die körperliche Untersuchung zeigte ein akutes Krankheitsbild mit einer Temperatur von 39,8 °C, einer Tachykardie von 120/min und einer ausgeprägten Hypotension (90/60 mmHg). Die initiale Röntgenaufnahme der Lunge war ohne pathologischen Befund. Unter der Verdachtsdiagnose einer infektiösen Gastroenteritis wurde der Patient zunächst symptomatisch behandelt und intravenös rehydriert. Am dritten Tag nach Aufnahme kam es zu einer deutlichen Verschlechterung des Krankheitsbildes. Im Zustand eines protrahierten Schocks entwickelte der Patient klinische und laborchemische Zeichen einer Pancreatitis, einer Cholezystitis und einer Hepatitis. Umfangreiche mikrobiologische, parasitologische und serologische Untersuchungen führten nicht zur Identifizierung eines Krankheitserregers, und zahlreiche Blutkulturen blieben steril. Trotz einer empirischen antibiotischen Behandlung mit Ciprofloxacin und Clarithromycin sowie einer Infusionstherapie wurde der Patient hämodynamisch instabil und musste auf die Intensivstation verlegt werden. Am folgenden Tag wurde der Patient respiratorisch zunehmend insuffizient, und musste intubiert werden. Ein Röntgenbild der Lunge zeigte nun ein ausgedehntes Infiltrat, das zu dem Bild eines ARDS passte (Abb. 3). Bei der Bronchoskopie zeigte sich eine blutige Lavageflüssigkeit, was als Hinweis auf eine alveolare Hämorrhagie gewertet wurde. Zudem wurde ein polyurisches Nierenversagen und eine beginnende Rhabdomyolyse festgestellt. Unter Intubation, forcierter Diurese und einem antibiotischen Regime mit Imipenem, Ciprofloxacin und Clarithromycin, konnte der Patient in den folgenden Tagen stabilisiert werden.

Eine wiederholt durchgeführte Fremdanamnese mit zwei nahen Verwandten stellte sich schließlich heraus, dass der Patient zwei Wochen vor Beginn der Erkrankung einen Gartenteich gesäubert hatte. Bei dieser Arbeit watete er durch das schlammige Wasser, wobei er sich einige kleine Abschürfungen und Wunden an den Beinen zuzog. Um diese Zeit wurde der Teich häufig durch Wildschweine als Tränke und Suhlplatz benutzt. Auch aufgrund dieser Angaben wurde differenzialdiagnostisch eine Leptospirose vermutet und Serumproben wurden zum Deutschen Konsiliarlabor für die Leptospirose in Berlin geschickt. In der MAT zeigten sich positive Reaktionen für die Serovare Pomona, Bratislava und Autumnalis, mit einem Titeranstieg von 1 : 100 auf 1 : 800 (Serovar Pomona) bzw. von 1 : 200 auf 1 : 800 (Serovare Bratislava und Autumnalis). Die antibiotische Therapie wurde entsprechend optimiert (Ceftriaxon), und der Patient konnte nach einer zweiwöchigen Therapie entlassen werden. Ein Jahr nach der Entlassung zeigten sich in der Serologie persistierende Antikörper gegen den Serovar Pomona (1 : 100), ohne Kreuzreaktion zu anderen Serovaren.

LEPTOSPIROSE – ÜBERBLICK

1. **Erreger:** *Leptospira interrogans* (Familie der Spirochäten) mit über 200 verschiedenen Serovaren. Neuere Einteilung in 17 Genospezies.
2. **Einstufung nach Biostoffverordnung:** Risikogruppe 2.
3. **Epidemiologie:** Weltweit vorkommende Zoonose mit höchsten Inzidenzen in tropischen und subtropischen Ländern. In Deutschland jährlich zwischen 40–60 gemeldete Erkrankungen mit saisonaler Häufung im Sommer und Frühherbst.
4. **Epidemiologie:** Reservoirtiere: Hauptsächlich Nagetiere (Ratten, Mäuse), aber auch zahlreiche weitere Wild- und Nutztiere (u.a. Schweine, Rinder, Hunde, Igel).
5. **Übertragungsmodus:** Direkter Kontakt mit erregerhaltigem Urin. Indirekter Kontakt mit durch Urin kontaminiertem Wasser oder Schlamm.
6. **Inkubationszeit:** In der Regel 1–2 Wochen.
7. **Krankheitsbilder:** Meist als febrile oder grippeähnliche Erkrankung. Schwere, häufig biphasische Verlaufsform als Morbus Weil mit Ikterus, Nephritis, Splenomegalie und Hämorrhagien. Ausgeprägte pulmonale Hämorrhagien können auch ohne Beteiligung der Niere oder der Leber auftreten. Ist das ZNS betroffen, können Symptome einer Meningitis dominieren (starke Kopfschmerzen, Photophobie, Nackensteife). Typisch sind auch starke Myalgien, besonders in der unteren Extremitäten (Waden), und eine Bindehauthyperämie, die als Konjunktivitis imponiert. Myokarditiden mit Arrhythmien wurden ebenfalls beschrieben. Mögliche Spätfolge: Uveitis.
8. **Differenzialdiagnose:** Bei Reisenden abhängig vom Reiseland Malaria, Rickettsiosen, Typhoide Fieber, Arbovirus-Infektionen (u.a. Dengue, Gelbfieber), akute Schistosomiasis (Katayama-Fieber) und Melioidose. Virusinfektionen wie Influenza, virale Hepatitiden (HAV, HEV), akutes HIV-Syndrom, Hantavirus-Infektionen. Infektionen durch EHEC und Shigellen (hämolytisch-urämisches Syndrom).
9. **Labordiagnostik:** In der ersten Erkrankungswoche direkter Erregernachweis aus Blut oder Liquor (Anzucht, PCR). Ab der 2. Krankheitswoche Nachweis spezifischer Antikörper im Mikroagglutinationstest (MAT) oder im ELISA (IgM/IgG) oder Erregernachweis aus dem Urin.
10. **Behandlung:** Kein verbindliches Therapieschema. Bei leichten Fällen Gabe von Doxycyclin p.o., ansonsten Penicillin oder Ceftriaxon i.v. für mind. 7 Tage.
11. **Meldepflicht:** Der direkte oder indirekte Erregernachweis ist nach § 7, Abs. 1 Infektionsschutzgesetz meldepflichtig.
12. **Berufskrankheit:** Nr. 3102 z.B. bei Kanal-, Feld- oder Abwasserarbeiter.
13. **Schutzimpfung:** In Deutschland ist bisher kein humaner Impfstoff zugelassen.
14. **Impfempfehlungen:** Existieren bisher nicht.
15. **Prophylaxe:** Bei Risikogruppen Expositionsprophylaxe mit geeigneter (d.h. wasserdichter) Schutzkleidung, Handschuhe und ggf. Schutzbrille. In Endemiegebieten kann bei Hochrisikopersonen (z.B. Soldaten) eine Prophylaxe mit Doxycyclin durchgeführt werden.

Praktische Hinweise

Der von der International Leptospirosis Society (ILS) und der WHO herausgegebene Leitfaden zur Leptospirose kann unter folgender Internetadresse kostenlos bezogen werden: <http://www.leptonet.net/>.

Anzucht der Leptospiren und serologische Diagnostik mittels MAT werden am Bundesinstitut für Risikobewertung (Dr. Karsten Nöckler, Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin, Tel. 030/412-0) durchgeführt.

Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Seestraße 10, 13353 Berlin, Tel. 030/45 47 34 59, E-Mail JansenA@rki.de. <http://www.rki.de>.

Literatur

- [1] Weil, A.: Ueber eine eigentümliche, mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende akute Infektionskrankheit. *Dtsch.Arch.Klin.Med.* 39, 209–232 (1886)
- [2] Inada, R., Y. Ido, R. Hoki, R. Kaneko, Ito, H.: The etiology, mode of infection, and specific therapy of Weil's disease (spirochaetosis icterohaemorrhagica). *J.Exp.Med.* 23, 377–402 (1916)
- [3] Uhlenhuth, P., Fromme, W.: Experimentelle Untersuchungen über die sogenannte Weilsche Krankheit (ansteckende Gelbsucht). *Med.Klin.* 44, 1202–1203 (1915)
- [4] Ido, Y., R. Hoki, H. Ito, Wani, H.: The rat as a carrier of *Spirochaeta icterohaemorrhagiae*, the causative agent of Weil's disease (spirochaetosis icterohaemorrhagica). *J.Exp.Med.* 26, 341–353 (1917)
- [5] Noguchi, H.: *Leptospira Icteroides* and Yellow Fever. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 6, 110–111 (1920)
- [6] Levett, P.N.: Leptospirosis. *Clin.Microbiol.Rev.* 14, 296–326 (2001)
- [7] Vinetz, J.M.: Leptospirosis. *Curr.Opin.Infect.Dis.* 14, 527–538 (2001)
- [8] Brenner, D.J., Kaufmann, A.F., Sulzer, K.R., Steigerwalt, A.G., Rogers, F.C., Weyant, R.S.: Further determination of DNA relatedness between serogroups and serovars in the family Leptospiraceae with a proposal for *Leptospira alexanderi* sp. nov. And four new *Leptospira* genomospecies. *Int.J.Syst.Bacteriol.* 49, 839–858 (1999)
- [9] Kathe, J., Mochmann, H. (eds.): *Leptospiren und Leptospirosen*. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag (1967)
- [10] Schonberg, A., Staak, C., Kampe, U.: Leptospirosis in West Germany. Results of a research program on leptospirosis in animals in the year 1984. *Zentralbl.Veterinarmed.B.* 34, 98–108 (1987)
- [11] Geier-Doemling, D., Heil-Franke, G., Mueller, E.: The prevalence of serum antibodies against some *Leptospira* in dogs. *Kleintierpraxis* 12, 755–758 (2003)
- [12] Mochmann, H.: The role of the field hamster (*Cricetus cricetus*) as of a source of infection of the swamp-field fever. *Z.Hyg.Infektionskr.* 143, 327–333 (1957)
- [13] Jansen, A., Schoneberg, I., Frank, C., Alpers, K., Schneider, T., Stark, K.: Leptospirosis in Germany, 1962–2003. *Emerg.Infect.Dis.* 11, 1048–1054 (2005)
- [14] Luzzi, G.A., Milne, L.M., Waitkins, S.A.: Rat-bite acquired leptospirosis. *J.Infect.* 15, 57–60 (1987)
- [15] Ramakrishnan, R., Patel, M.S., Gupte, M.D., Manickam, P., Venkataraghavan, S.: An institutional outbreak of leptospirosis in Chennai, South India. *J.Communit.Dis.* 35, 1–8 (2003)
- [16] Bal, A.E., Gravekamp, C., Hartskeerl, R.A., De Meza-Brewster, J., Korver, H., Terpstra, W.J.: De-

- tection of leptospire in urine by PCR for early diagnosis of leptospirosis. *J.Clin.Microbiol.* 32, 1894–1898 (1994)
- [17] Bolin, C.A., Koellner, P.: Human-to-human transmission of *Leptospira interrogans* by milk. *J.Infect.Dis.* 158, 246–247 (1988)
- [18] Trueba, G., Zapata, S., Madrid, K., Cullen, P., Haake, D.: Cell aggregation: a mechanism of pathogenic *Leptospira* to survive in fresh water. *Int.Microbiol.* 7, 35–40 (2004)
- [19] Stamm, L.V., Charon, N.W.: Sensitivity of pathogenic and free-living *Leptospira* spp. to UV radiation and mitomycin C. *Appl. Environ.Microbiol.* 54, 728–733 (1988)
- [20] Mori, M., Arimitsu, Y., Otani, S., Akama, K.: Intracutaneous infection with *Leptospira icterohaemorrhagiae* (Shibaura strain) of the guinea pig. *Jpn.J.Med.Sci.Biol.* 27, 297–308 (1974)
- [21] Plank, R., Dean, D.: Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. *Microbes.Infect.* 2, 1265–1276 (2000)
- [22] World Health Organization: Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. WHO (2003)
- [23] Wang, C.P., Chi, C.W., Lu, F.L.: Studies on anicteric leptospirosis. *Chin.Med.J. (engl)*. 84, 298–306 (1965)
- [24] Faine, S.: *Leptospira* and leptospirosis. CRC Press, Boca Raton, Fla. (1994)
- [25] Rathinam, S.R.: Ocular manifestations of leptospirosis. *J.Postgrad.Med.* 51, 189–194 (2005)
- [26] Guidugli, F., Castro, A.A., Atallah, A.N.: Antibiotics for treating leptospirosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD001306 (2000)
- [27] Shenoy, V.V., Nagar, V.S., Chowdhury, A.A., Bhalgat, P.S., Juvele, N.I.: Pulmonary leptospirosis: an excellent response to bolus methylprednisolone. *Postgrad.Med.J.* 82:602–606 (2006)
- [28] Guidugli, F., Castro, A.A., Atallah, A.N.: Antibiotics for preventing leptospirosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4, CD001305 (2000)
- [29] Jansen, A., Nockler, K., Schonberg, A., Luge, E., Ehlert, D., Schneider, T.: Wild boars as possible source of hemorrhagic leptospirosis in Berlin, Germany. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect. Dis.* 25(8), 544–546 (2006)