

Lepra und Buruli-Ulkus

Bedeutung der „vernachlässigten tropischen Erkrankungen“ für Kinder weltweit

Vernachlässigte tropische Erkrankungen („neglected tropical diseases“, NTD) betreffen in vielen Regionen der Welt über 1 Mrd., v. a. in Armut lebende Menschen. Lepra und Buruli-Ulkus sind 2 Beispiele dafür, dass die Elimination dieser Erkrankungen bislang noch nicht gelungen ist. Hierzu haben Unklarheit über Infektionswege, Stigmatisierung der Betroffenen und deren Familien, inadäquate Infrastrukturen der Gesundheitssysteme und über lange Jahre ungenügende Investition in Forschung beigetragen. Im Ausland tätige oder Kinder mit Migrationshintergrund betreuende Pädiater können durch Kenntnis dieser Erkrankungen chronische Verläufe mit schwerwiegenden Behinderungen verhindern helfen.

„Neglected tropical diseases“

Die WHO 2020 Roadmap „To overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases“ von 2012, die Resolution der WHO zu NTD von 2013, ein deutlicher Hinweis zu NTD in der Abschlusserklärung des G7-Treffens von 2015 mit definierten finanziellen Zusagen sowie ganz aktuell der Eingang der NTD in die Sustainable Development Goals (SDG) der UN und die kürzliche Verleihung des Nobelpreises für Medizin 2015 für die Entdeckung von Wirkstoffen gegen NTD haben eines gemeinsam: Sie zeigen, dass in den letzten Jahren die internationale Staatengemeinschaft zunehmend bereit ist, seit Langem notwendige Anstrengungen zu unternehmen und zu würdigen, diese

bislang „vernachlässigte“ Gruppe von Erkrankungen mit ihren schweren Folgen für die betroffenen Populationen weiter einzudämmen und zu kontrollieren.

Es gibt viele, schon fast vergessene Erfolge von WHO-Strategien zur Verminderung der NTD. Noch in den 1960er Jahren beispielsweise litten 50 Mio. Menschen an Frambösie, einer teils grotesk verstümmelnden Treponemose. Im Jahr 1965 initiierte die WHO eine Massentherapie mit Penicillin und behandelte 300 Mio. Menschen in den Prävalenzländern. Es wurde eine Reduktion der Inzidenzen um 95% erzielt. Einzelne Länder erreichten die Elimination oder zumindest die Reduktion von NTD-Fallzahlen in einem Ausmaß, dass einige Erkrankungen kein allgemeines Gesundheitsproblem mehr darstellen: z. B. Onchozerkose (Kolumbien, Ecuador), Leishmaniose (Nepal, Bangladesch), Drakunkulose (Ghana), oder Trypanosomiasis (erstmal <10.000 Fälle im Jahr 2014; [46]).

Und doch ist es noch ein sehr langer Weg bis zur Implementierung aller

gelisteten und beschlossenen Maßnahmen, bis die geschätzten 1,4 Mrd. Menschen erkennbar davon profitieren werden (■ **Tab. 1**). Diese Schätzung bezieht sich auf ca. ein Fünftel der Weltbevölkerung, das unter einer oder mehrerer der von der WHO definierten 17 Erkrankungen in 149 Ländern der Welt leidet.

Die Erkrankungen kommen größtenteils in „vernachlässigten“ Anteilen der Weltbevölkerung vor, und man geht davon aus, dass ca. 500 Mio. der 1,4 Mrd. Betroffenen Kinder sind [11].

» Zirka 500 Mio. der 1,4 Mrd. von „neglected tropical diseases“ Betroffenen sind Kinder

Die Lebensumstände der Patienten sind in der Mehrzahl der Fälle von Armut geprägt. Mangelnde Hygiene mit ungenügendem Zugang zu sicherem Trinkwasser und limitierter Zugang zu effektiven Gesundheitssystemstrukturen sind die Hauptursachen.

Tab. 1 Siebzehn von der WHO definierte vernachlässigte Tropenerkrankungen

Protozoosen	Helminthosen
Chagas-Krankheit	Zystizerkose/Taeniasis
Schlafkrankheit („human African trypanosomiasis“, HAT)	Drakunkulose (Guineawurm)
Leishmaniose	Echinokokkose
	Lymphatische Filariose (Elephantiasis)
	Onchozerkose (Flussblindheit)
Bakterielle Infektionen	Schistosomiasis (Bilharziose)
Buruli-Ulkus	Durch Nahrung übertragene Trematoden (Clonorchiose, Fasziole)
Lepra	Bodenübertragene Helminthen (Haken-, Peitschen-, Spulwürmer)
Trachom	
Yaws (Frambösie)	
Virale Infektionen	
Dengue- und Chikungunyafieber	
Tollwut	

Einige Erkrankungen führen unbehandelt zum Tod (z. B. Chagas-Krankheit, Schlafkrankheit, Tollwut), und viele führen zu schweren Behinderungen bis hin zur Blindheit (z. B. Lepra, Buruli-Ulkus, Trachom, lymphatische Filariose, Onchocerkose, Frambösie), wenn Therapien zu spät eingeleitet werden. Viele Helminthosen bedingen eine gestörte kindliche Entwicklung mit vermindertem Wachstum, Anämie und Müdigkeit. Folge ist Unkonzentriertheit oder Fehlen in der Schule mit der Konsequenz von verringerten Bildungschancen [10, 12, 42, 43]. Den meisten Erkrankungen aus der Gruppe der NTD ist gemeinsam, dass sie die Menschen ihrer Zukunft berauben und eine schwere Belastung für das Bruttosozialprodukt der am meisten betroffenen Länder darstellen. Investition in Forschung und effektive Maßnahmen zur Prävention wurden nach anfänglichen Erfolgen jahrelang vernachlässigt.

Die Ansätze zur Bekämpfung der Erkrankungen sind jeweils unterschiedlich: Fünf der Erkrankungen bedürfen der regelmäßigen und koordinierten Massenvergabe von anthelminthischen Medikamenten („mass drug administration“, MDA), 10 der aufgeführten Erkrankungen benötigen hingegen intensive individuelle Behandlungen („intensified case management“).

Zur Prävention bedarf es zusätzlicher Maßnahmen wie der Verbesserung des Zugangs zu Wasser und sanitären Einrichtungen, Vektorkontrolle, Gesundheitsaufklärung und Bildung. Weitere wichtige Maßnahmen sind die Stärkung von Laborkapazitäten, die Ausbildung von medizinischem Personal und eine allgemeine Stärkung der Gesundheitsstrukturen. Des Weiteren sind die Entwicklung von besseren Medikamenten (z. B. für Schlafkrankheit; Leishmaniose; Chagas-Krankheit; [11]) und Impfstoffen (z. B. Denguefieber) essenziell. Es wird deutlich, dass es sich trotz vieler Überschneidungen um eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen handelt.

Die Subsumierung dieser Erkrankungen unter den Begriff „NTD“ birgt Chancen und Risiken. Erfreulich sind die deutlichen Zunahmen an internationaler Aufmerksamkeit und finanziellen Zugeständnissen. Ebenso wurden Bündnisse,

in denen sich internationale Organisationen, Regierungen, Geldgeber, Nichtregierungsorganisationen, Universitäten, Forschungsgruppen und die pharmazeutische Industrie zusammenschließen, gebildet.

Auf der anderen Seite wurde durch die Eingruppierung in NTD-Nationalprogramme die Bedeutung von einzelnen Nationalprogrammen (z. B. Lepra) deutlich geschwächt, und es findet ein Konkurrieren um lokale Ressourcen in den Gesundheitsbudgets statt. In mehreren Berichten über den Fortschritt in der Bekämpfung von NTD ist zu lesen, dass Lepra kurz vor der Eliminierung steht. Gemäß Einschätzung vieler beteiligter Nichtregierungsorganisationen („non-governmental organization, NGO), die weltweit in Lepraprogrammen tätig sind, ist dies jedoch nicht der Fall [41]. Gerade in politisch und sozial instabilen Regionen mit Zusammenbruch der ohnehin fragilen Gesundheitssysteme werden zunehmende Fallzahlen registriert, oder aber es besteht eine deutliche Untererfassung durch Einstellung der Fallsuche vielerorts.

Im Folgenden wird auf 2 Erkrankungen eingegangen, von denen Kinder im Besonderen betroffen ist [12]. Charakteristika beider Krankheitsbilder haben deutliche Parallelen, und nach wie vor gibt es viele offene Fragen im Verständnis zu Übertragung, Pathophysiologie sowie der Behandlung chronischer und komplikationsreicher Verläufe. Der Einfluss auf das Immunsystem, mutilierende Läsionen an Extremitäten, Schmerzfreiheit der betroffenen Hautareale und Reaktionen während der Therapie sind einige der auffallenden und medizinisch interessanten Ähnlichkeiten (■ **Tab. 2;** [45]).

Lepra und Buruli-Ulkus, nach der Tuberkulose weltweit die zweit- und dritthäufigsten mykobakteriellen Infektionen, haben während der letzten Jahrzehnte durch stark sinkende Fallzahlen an internationaler Aufmerksamkeit verloren. Dennoch stellen beide Erkrankungen regional in vereinzelter Populationen eine massive gesundheitliche Belastung dar. Bei Erstkontakt mit dem Gesundheitssystem weisen bei beiden Erkrankungen viele Kinder bereits Deformitäten (bis zu 20% bei Lepra) und Kontrakturen auf, die nur mit intensivierter chirurgischer The-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

rapie und aufwendigen Rehabilitationsmaßnahmen behandelt werden können.

Lepra

Der Norweger Gerhard Armauer Hansen beschrieb 1873 erstmals das säurefeste grampositive Stäbchen *Mycobacterium leprae*, einen obligat-intrazellulären und in vitro nichtanzüchtbaren Keim, mit einer Teilungszeit von ca. 10 bis 14 Tagen. Der Mensch stellt das hauptsächliche Reservoir dar. Die Übertragung ist nicht vollständig geklärt; man geht davon aus, dass wiederholter und enger Kontakt zur Ansteckung führt. Als nachgewiesen gilt die Übertragung durch infizierte Tröpfchen von Nasensekret, die eingeatmet werden und ihren Weg über das lymphatische sowie hämatogene System in Haut und Schwann-Zellen finden.

Mycobacterium leprae besitzt keine hohe Infektiosität, und nur ca. 10% der Weltbevölkerung können aufgrund ihrer genetischen Ausstattung überhaupt erkranken [13]. Hauptrisikogruppe sind Menschen, die mit Lepraerkrankten genetisch verwandt sind und mit ihnen im selben Haushalt leben, wobei Ersteres ein stärkerer Risikofaktor ist [27]. Die Inkubationszeit wird im Mittel mit 3 bis 10 Jahren angegeben (auch bis zu 20 Jahren, [36]). Bei Kindern kann sie aber in seltenen Fällen wenige Monate betragen. Unter Therapie verlieren infizierte Patienten nach wenigen Gaben ihre Infektiosität. Davon leitet sich auch die Idee der Prophylaxe bei Kontaktpersonen durch einmalige Gabe von Rifampicin ab [28].

► Die Lepraerkrankungsrate von Kindern stellt weltweit einen wichtigen Effektivitätsmarker etablierter Kontrollprogramme dar.

Krankheitsfälle bei Kindern deuten auf nichtlange zurückliegende Infektionen und damit aktives Transmissionsgeschehen durch infektiöse Personen hin. Die WHO definiert die Marke von 10% betroffener Kinder als Zielgröße der Programme, dies wird aber in vielen Ländern nicht erreicht. In Indien beträgt die Inzidenz in 10 Bundesstaaten über 10%, vereinzelt über 30%, in Mikronesien bis zu 40% [4].

Monatsschr Kinderheilkd 2015 · 163:1138–1148 DOI 10.1007/s00112-015-3378-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

C. Adamczick · E.-M. Schwienhorst

Lepra und Buruli-Ulkus. Bedeutung der „vernachlässigten tropischen Erkrankungen“ für Kinder weltweit

Zusammenfassung

Hintergrund. Trotz internationaler Bemühungen zu Kontrolle und Elimination vernachlässigter tropischer Erkrankungen („neglected tropical diseases“, NTD) stellen diese für viele in Armut lebende Menschen nach wie vor eine massive Bedrohung dar. Lepra und Buruli-Ulkus, 2 mykobakterielle Erkrankungen, betreffen noch heute teilweise überproportional die pädiatrische Bevölkerung. Fälle in Deutschland werden vereinzelt bei Migranten diagnostiziert.

Ziel der Arbeit. Spät behandelte Fälle münden häufig in chronische Verläufe mit bleibenden Behinderungen. Exemplarisch wird auf die Herausforderungen bezüglich Übertragung, klinischer Betreuung, Behandlung und Prävention von Behinderungen sowie auf aktuelle Forschungsthemen eingegangen.

Material und Methoden. Die Arbeit beruht auf einer selektiven Literaturrecherche bei PubMed und in der WHO-Datenbank sowie auf persönlicher Feld- und Klinik-

erfahrung beider Autorinnen mit Patientenkontakt und Austausch mit Gesundheitspersonal vor Ort.

Schlussfolgerung. Langfristige Investitionen in Forschung und Stärkung von Strukturen der Gesundheitssysteme in Endemiegebieten von Lepra und Buruli-Ulkus, mit Fokus auf die Ausbildung von Gesundheitspersonal, können durch Früherkennung und Einleitung adäquater Therapie bei komplizierten Krankheitsverläufen chronische Behinderungen verhindern helfen. Das Wissen um Übertragung, klinische Erscheinungsbilder, verschiedene Verlaufsformen und Behandlungsmöglichkeiten ist relevant für Pädiater, die Patienten mit Migrationshintergrund betreuen.

Schlüsselwörter

Mycobacterium leprae · *Mycobacterium ulcerans* · Globale Kindergesundheit · Chronische Behinderung · World Health Organization

Leprosy and Buruli ulcer. Significance of neglected tropical diseases for children worldwide

Abstract

Background. Despite international efforts to control and eliminate neglected tropical diseases, these diseases still represent a considerable risk to people living in poverty conditions. The mycobacterial infections leprosy and Buruli ulcer are sometimes a disproportional threat to the pediatric population. In Germany, cases are mainly observed among migrants.

Aim. Cases which are discovered late often follow a chronic course and can frequently result in different forms of disabilities. Diseases such as leprosy and Buruli ulcer represent a challenge with regard to transmission, clinical care, treatment and prevention of disabilities and are discussed in this article with a focus on the latest research results.

Material and methods. This study was based on a selective literature search in PubMed and World Health Organization

(WHO) documents online, supported by personal experiences of the authors in the field and in clinics, as well as personal exchanges with healthcare staff on site.

Conclusion. Prevention of disability can be achieved by long-term investment in research and supporting healthcare systems in regions where leprosy and Buruli ulcer are endemic as well as more research. Training healthcare personnel in early diagnosis plays a key role in a timely initiation of adequate treatment. Knowledge of transmission, the clinical presentation, courses of the disease and treatment options is essential for pediatricians treating migrants.

Keywords

Mycobacterium leprae · *Mycobacterium ulcerans* · Global child health · Chronic disability · World Health Organization

Tab. 2 Vergleich von Lepra und Buruli-Ulkus. (Adaptiert nach einer Vorlage von [45])		
	Lepra	Buruli-Ulkus
Vorkommen	In über 90 Ländern (V. a. Indien, Brasilien, Indonesien, Nepal)	In über 30 Ländern (V. a. Elfenbeinküste, Benin, Ghana, Togo)
Epidemiologie	Zweithäufigste mykobakterielle Erkrankung >200.000 Neuerkrankungen/Jahr (geschätzte Inzidenz deutlich höher) davon ca. 120.000 in Indien, ca. 25.000 in Brasilien	Dritthäufigste mykobakterielle Erkrankung >5000 gemeldete Fälle/Jahr (>10.000 geschätzte Inzidenz)
Kinder unter den Erkrankten	Zirka 5–15%	V. a. in Afrika Kinder im Alter von 5 bis 15 Jahren mehrheitlich betroffen, Angaben variieren zwischen 40 und 60%
Erreger	<i>Mycobacterium leprae</i> <i>M. lepromatosis</i> (umstritten)	<i>Mycobacterium ulcerans</i> <i>M. ulcerans</i> , Subspezies <i>M. shinshuense</i>
Mikrobiologische Befunde	Obligat intrazellulär Teilungszeit/Vermehrungszyklus: 12 bis 14 Tage	Intra- und extrazellulär Teilungszeit/Vermehrungszyklus: ca. 20 h
Toxin	–	Mycolacton
In-vitro-Anzüchtung	Nicht möglich, nur in Mäusepfoten	Möglich
Bevorzugte Körperregionen mit <37°C-Temperatur	Ja, daher häufig Extremitäten, Ohrläppchen, Augenbrauen betroffen	Ja 32–33°C, daher häufig distale Extremitäten betroffen. Im Gegensatz zu Lepra weniger Läsionen im Gesicht
Klinisches Spektrum	Hypopigmentierte Maculae, Papulae, Plaques, Noduli, Hypästhesie der Läsionen und der peripheren Extremitäten Beteiligung von Augen und Testes u. a	Papulae, Noduli und Plaques, entweder selbstlimitierend oder progredient, dann meist ulzerierend, Knochenbeteiligung
HIV als Risikofaktor	Nein	Ja, oft schwerer Verlauf
TB-Koinfektion	Selten	Isolierung beider Erreger in gleicher Läsion kommt vor
Übertragung	Wahrscheinlich Tröpfcheninfektion aus Nasensekret, häufige und lange Exposition nötig Umstritten: Infektion aus Umwelt (Vorkommen im Boden), direkte dermale Übertragung (Schweißdrüsen?) Südliche USA: Zoonose (Gürteltiere)	Nicht Mensch-zu-Mensch Wahrscheinlich wasser-nahe Insekten und Pflanzen
Reservoir	Mensch, Gürteltier, Primaten (?), Umwelt (?)	Umwelt, wenige Säugetiere (Australien)
Inkubationszeit	Geschätzt 5 bis 7 Jahre (bis zu 20 Jahre möglich)	Zirka 3 Monate
Immunologische Antwort	<i>Tuberkuloid (lokalisiert)</i> : starke angeborene zellvermittelte Immunität, wenig Mykobakterien <i>Lepromatös (disseminiert)</i> : schwache angeborene zellvermittelte Immunität, viele Mykobakterien	Angeborene Immunität: Gegenstand der Forschung Zellvermittelte Immunantwort: verstärkt durch Behandlung
Histopathologische Befunde	Mononukleäre Infiltrate, hypertrophe Makrophagen, Epitheloidzellgranulome	Im frühen Stadium: intrazelluläre Bakterien, Nekrosen, Vaskulitis Im späten Stadium: extrazelluläre Bakterien, mononukleäre Infiltrate, Nekrosen und Vernarbungen
Immunreaktionen	Typ 1: reverse Reaktion Typ 2: Erythema nodosum leprosum (ENL)	Paradoxe Reaktionen, Inflammation und Vergrößerung der Läsionen während und nach Abschluss der Therapie möglich
Pathogenese	Zielzellen: Schwann-Zellen – Zerstörung (multimodal) – Nervendestruktion – Sekundärschäden durch Verletzungen/Verbrennungen/Druckulzera v. a. an Extremitäten Verstärkung der Nervendestruktion durch Inflammation bei den Leprareaktionen Erblindung durch sekundäre Schäden bei Augenbeteiligung	Mycolactonvermittelte Zellzerstörung in Haut, Muskeln, Bindegewebe und Knochen
Diagnose	Klinisch und labortechnisch: „Slit skin smear“ wird mikroskopisch auf Mykobakterien (AFB) untersucht; Histopathologie; PGL-1-Antikörper, PCR (Sensitivität MB 90%, PB 34–80%)	Klinisch und labortechnisch: „punch biopsy“, Abstrich oder FNA aus Läsion mit mikroskopischer Untersuchung; Kultur; histopathologische Bestimmung; PCR; radiologisch (Knochenbeteiligung)
Medikamentöse Behandlung	1) <i>Antibakteriell</i> : MDT MB-Lepra: Rifampicin, Clofazimin, Dapson für 12 Monate PB-Lepra: Rifampicin und Dapson für 6 Monate Weltweit kostenlos von Novartis über die WHO zu beziehen 2) <i>Therapie der Reaktionen</i> : Kortikosteroide, Clofazimin, Thalidomid (wo vorhanden)	Streptomycin und Rifampicin Oder Oral: Rifampicin und Clarithromycin oder Fluorchinolon Für 8 Wochen, neuerdings 4 Wochen Chirurgisch (Amputationen bei Knochenbeteiligung, plastische Deckung, Narbenkontrakturen)
Medikamentenresistenz	Sehr gering	Nein

Tab. 2 Vergleich von Lepra und Buruli-Ulkus. (Adaptiert nach einer Vorlage von [45]) (Fortsetzung)

	Lepra	Buruli-Ulkus
Public-Health-Maßnahmen	Frühe Fallfindung: – Untersuchung von Kontaktpersonen (bei Lepra) – „Skin camps“ in Regionen mit hoher Prävalenz – Kontrollfahrten in Dörfer – Aufklärungskampagnen, Ausbildung von Gesundheitspersonal u. a.	
PoD	Patientenschulungen zu Pflege und Schutz von Händen, Füßen und Augen; Hilfsmittel wie Hautpflege, Sonnenbrille, Kopfbedeckung, angepasste Werkzeuge, Hitzeschutz etc.	Individualisiert, eher Therapie: Versorgung mit Hilfsmitteln, plastische Chirurgie zur Lösung der Kontrakturen und Wiederherstellung der Beweglichkeit

AFB „acid fast bacilli“, *HIV* „human immunodeficiency virus“, *FNA* Feinnadelaspiration, *MB* multibazillär, *MDT* „multi drug therapy“, *PB* pauzibazillär, *PCR* „polymerase chain reaction“, *PGL-1* „P granule abnormality protein 1“, *PoD* „prevention of disabilities“ (Prävention von Behinderungen), *TB* Tuberkulose.

Tab. 3 Einteilung der Lepra mit jeweils wichtigen Charakteristika der verschiedenen Formen. (Adaptiert nach [50])

WHO-Einteilung	PB (≤5 Läsionen)		MB (>5 Läsionen)		
	TT	BT	BB	BL	LL
Ridley-Jopling-Klassifikation	Tuberculoid	Borderline			Lepromatös
Madrid-Klassifikation					
Mögliche Lepra-Reaktionen	Keine	<i>Typ 1 (reverse Reaktion)</i>			<i>Typ 2 (Erythema nodosum leprosum)</i>
Immunantwort	Zellvermittelt				Humoral
Keimzahl (Bakterienindex)	Sehr gering				Sehr hoch
	Stabil	Instabil, Weiterentwicklung Richtung LL möglich			Stabil

PB pauzibazillär (wenig Bakterien), *MB* multibazillär (viele Bakterien), *TT* tuberculoid, *BT* „borderline tuberculoid“, *BB* „borderline“, *BL* „borderline lepromatous“, *LL* lepromatös.

Tab. 4 Einteilung der Leprabehinderungsgrade^a. (Nach [50])

Grad	Hände und Füße	Augen
0	Keine Sensibilitätsstörungen, keine sichtbaren Deformitäten	Keine Schäden, kein Visusverlust
1	Sensibilitätsstörungen vorhanden, aber keine sichtbaren Deformitäten	Augenschäden, aber Visus nicht wesentlich verringert
2	Sichtbare Deformitäten vorhanden (z. B. Kontrakturen, muskuläre Atrophie, Paresen, verkürzte Gliedmaßen etc.)	Starke Visusminderung, Lagophthalmus, Iridozyklitis und Schäden der Kornea

^aHier vereinfacht.

Epidemiologie

Im Jahr 1985 waren noch 5,2 Mio. Menschen in 122 Ländern betroffen. Im Jahr 1991 legte die WHO ein umfangreiches Programm zur Eliminierung der Lepra bis 2000 vor und definierte diese als eine Prävalenz von weniger als 1 Fall/10.000 Einwohner [41, 47]. Dies entspricht weltweit weniger als 600.000 Fällen. Tatsächlich konnte dieses Ziel erreicht werden, doch seit einigen Jahren stagniert die Zahl der Fälle um 200.000.

Es konzentrieren sich 90% der weltweit dokumentierten Fälle auf 13 Länder, allen voran Indien (ca. 130.000), Brasilien (ca. 25.000) und Indonesien (ca. 17.000). Aus insgesamt 23 Ländern erfolgen Fallmeldungen. Experten gehen jedoch von „missing millions“, also Millionen unentdeckter Fälle, aus [41], weil unter dem Druck der Eliminierungskampagne vielerorts die aktive Fallsuche eingestellt wurde [23].

Klassifikation

Die Einteilung der Lepra von Ridley und Jopling in 5 Stadien aus dem Jahr 1962 ist immer noch im Gebrauch [50]. Zusätzlich wurde – um die Therapie weltweit zu vereinfachen – die WHO-Klassifikation eingeführt, anhand derer die Unterteilung in pauzibazillär (PB) und multibazillär (MB) jeweils nach der Zahl der Läsionen erfolgt (■ Tab. 3). Je weiter links im Spektrum der ■ Tab. 3 die Form der Lepra eingeordnet wird, desto besser die angeborene Immunantwort, desto geringer die Keimzahl und desto besser das Anprechen auf die medikamentöse Therapie.

Diagnostik

Die 3 Kardinalzeichen der Lepra sind:

- hypopigmentierte Hautläsionen mit reduzierter Sensibilität,
- verdickte periphere Nerven,
- Nachweis von *M. leprae* als säurefestem Stäbchen (aus Haut, peripheren Nerven oder Nasenschleimhaut).

Der klinischen Diagnose kommt v. a. in den Endemiegebieten die größte Bedeutung zu; nicht immer sind adäquate Laborkapazitäten vorhanden. Laut WHO reicht daher die klinische Diagnose zur Therapieindikation. Allerdings kann es ohne die mikroskopische Erregerdiagnostik zur Verwechslung mit einer der vielen Differenzialdiagnosen kommen sowie zur Fehlklassifizierung einer MB- als PB-Form mit in der Folge nichtausreichend langer Therapie.

Die lichtmikroskopische Erregerdiagnostik erfolgt am „slit skin smear“. Hierzu werden eine bis 2 Läsionen sowie ein



Abb. 1 ▲ Typische Zeichen von Lepra am Fuß eines 15-Jährigen Jungen: Hyperkeratose, Anhidrose, Hypästhesie und dadurch Gefahr von Druckulzera ohne intensive Pflege der Füße. (Foto E. Schwienhorst mit freundl. Genehmigung)

bis 2 durch Druck blutleere Ohrläppchen mit einem Skalpell eingeritzt, und daraus wird ein Gewebeerabstrich auf einem Objektträger angelegt. Mikroskopisch wird dann die Bakterienzahl, in 6 Stufen unterteilt, angegeben.

Mycobacterium leprae kann ebenso mithilfe der „polymerase chain reaction“ (PCR) nachgewiesen werden. Dieses Verfahren spielt in ärmeren Ländern jedoch eine sehr untergeordnete Rolle. Darüber hinaus beträgt die Sensitivität der PCR-Diagnostik bei PB-Lepra nur ca. 34–80% und bei MB-Lepra ca. 90% [26].

Weitere Hauttests existieren, haben in der Praxis aber nur untergeordnete Bedeutung. Histologisch können Haut- und Nervenbiopsien untersucht werden, jedoch gelingt die histologische Abgrenzung zu anderen Erkrankungen oft nicht eindeutig. Eine enorme Praxisrelevanz für die klinische Diagnosestellung haben hingegen die Sensibilitätsprüfung der Haut und die Nervenpalpation. Diese sind untersuchungstechnisch einfach zu lernende Maßnahmen, die allerdings durch die fehlende Aufmerksamkeit für Lepra in der Ausbildung von Gesundheitspersonal oft stark vernachlässigt werden.

Nach erfolgter Diagnosestellung kommt dem „voluntary muscle testing and sensory testing“ (VMTST) zur Ein-



Abb. 2 ◀ Erythema nodosum leprosum oder Typ-2-Reaktion, einhergehend mit systemischen Entzündungszeichen und starkem Krankheitsgefühl. (Foto A. Stich, mit freundl. Genehmigung)

ordnung von Behinderungsgraden wichtige Bedeutung zu. Dabei werden palmar und plantar die Sensibilität überprüft und der Grad der Behinderung gemäß WHO in 3 Stadien eingeteilt (■ **Tab. 4**)

► **Es besteht eine ausgeprägte Untererfassung des Behinderungsgrads 1.**

Die Untererfassung führt ohne entsprechende Präventionsmaßnahmen in der Lebensrealität der meisten Leprapatienten fast zwangsläufig zu Behinderungen zweiten Grades. Ursächlich sind unbemerkte Schnitt-, Quetsch- und Druckverletzungen sowie Verbrennungen und Verbrühungen. Dies stellt eine der großen Herausforderungen in der Betreuung von Menschen mit Lepra auch nach Abschluss der medikamentösen Therapie dar (■ **Abb. 1**).

Klinische Symptome

Die morphologische Unterscheidung der Läsionen und die richtige Einordnung in die Klassifikation nach Ridley und Jopling setzen große Erfahrung voraus. Die Läsionen am tuberkuloiden Pol (■ **Tab. 4: im Schema links**) sind meist einzeln, gut abgrenzbar, asymmetrisch, plan oder nur leicht erhaben und hypopigmentiert, erythematös oder kupferfarben. Die Läsionen am lepromatösen Pol (■ **Tab. 4: im Schema rechts**) sind zahlreich, symmetrisch verteilt und wenig abgrenzbar sowie erythematös oder kupferfarben; es treten glänzende Maculae, Papulae und Noduli auf [50].

Typisch für die rein lepromatöse Lepra ist die Facies leonina mit hängenden

Ohrläppchen, aufgetriebener Ohrmuschel, Lippen und Augenbrauenregion, Verlust der Augenbrauen und flächiger Verdickung der Haut bei massenhafter Infiltration von Mykobakterien. Eine Verdickung der peripheren Nerven kann in unterschiedlicher Ausprägung bei allen Formen auftreten. Wichtig ist die Untersuchung der Prädilektionsstellen: N. auricularis magnus, N. supraorbitalis, N. ulnaris, N. medianus, N. radialis und N. tibialis posterior.

Eine große Herausforderung für Patienten und Behandler stellen die lepratischen Reaktionen dar.

Die Typ-1- oder reverse Reaktion entspricht einer „upgrading reaction“ durch Vermehrung der zellulären Immunantwort oder einer „downgrading reaction“ durch deren plötzliche Verminderung. Es kommt zu Inflammation der bestehenden Hautläsionen, aber auch der betroffenen Nerven durch Infiltrate mit T-Helfer-Zellen vom Subtyp 1 (TH-1-Zellen), die Interferon- γ (IFN- γ) und Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) produzieren. Die so entstehende Neuritis kann zu einem raschen Verlust der Nervenfunktion führen. Die Ausprägung der Reaktion fällt nach einer initialen Plateauphase über Wochen gleichmäßig ab.

Bei der Typ-2-Reaktion (Erythema nodosum leprosum; ■ **Abb. 2**) resultiert als Folge einer Ablagerung von Immunkomplexen in verschiedenen Organen eine entzündliche systemische Antwort. Es treten schmerzhafte Knötchen an zuvor nichtbefallenen Hautstellen auf, die von einer ausgeprägten systemischen Reaktion mit hohem Fieber und starkem Krankheitsgefühl begleitet werden. Zu-

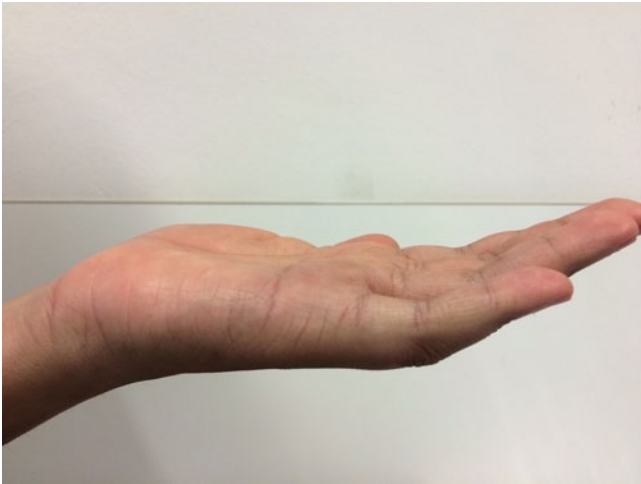


Abb. 3 ▲ Frühzeichen einer Ulnarisläsion bei Lepra mit verminderter Streckfähigkeit der Digits 4 und 5 bei einem 15-Jährigen in Deutschland lebenden Jungen. (Foto E. Schwienhorst mit freundl. Genehmigung)

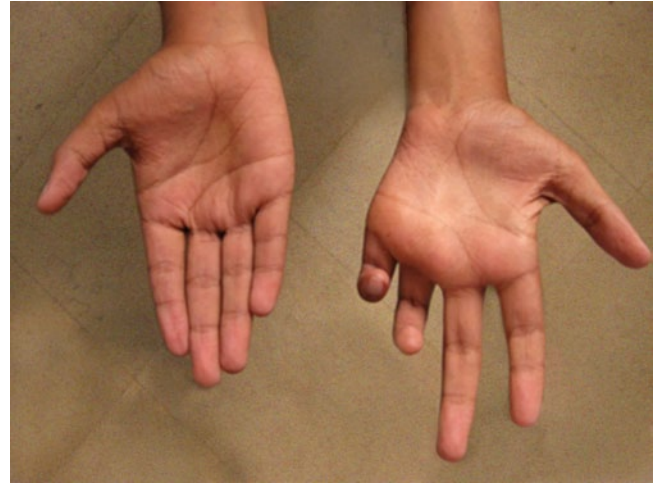


Abb. 4 ▲ Vollbild einer Ulnarisläsion mit Hypothenaratrophy bei Lepra. (Foto C. Adamczick mit freundl. Genehmigung)



Abb. 5 ◀ Grad-I-Läsion eines Buruli-Ulkus. (Foto F. Wiedemann, mit freundl. Genehmigung)

sätzlich entwickeln sich Komplikationen durch die Organbeteiligungen (z. B. Orchitis, Iridozyklitis, Vaskulitiden mit Nekrosen). Die Gewebereaktionen an den Extremitäten und die Nervenentzündungen lassen das Ausmaß der Behinderungen rasch fortschreiten ([44]; ■ **Abb. 3, 4**).

Klinisch schwierig zu unterscheiden ist die Typ-1-Reaktion von einem „Relaps“, dem Wiederauftreten von Lepra nach abgeschlossener Behandlung. Im Anschluss an die standardisierte Therapie tritt dieses Problem heute selten auf, häufiger noch bei Patienten nach früherer Dapsonmonotherapie. Hier hilft zur Unterscheidung die Gabe von Steroiden, denn diese bessert die Symptome im Fall einer Typ-1-Reaktion, nicht aber eines Relapses [50].

Therapie

Obwohl *M. leprae* 1873 identifiziert wurde, dauerte es noch gut 70 Jahre, bis mit Dapson ein erstes wirksames Antibiotikum gefunden wurde, und weitere 40 Jahre, bis 1981 eine Kombinationstherapie („multidrug therapy“, MDT) bestehend aus Rifampicin, Dapson und Clofazimin etabliert wurde. Seit 1995 ist sie weltweit kostenlos zugänglich und von den Nationalprogrammen über die WHO zu beziehen. Die Therapiedauer beträgt je nach Einteilung 6 Monate (PB) oder 12 Monate (MB). Durch die kostenfreie MDT stellt die medikamentöse Therapie der Lepra weltweit kein großes Problem mehr dar. Ganz anders hingegen verhält es sich mit der Therapie der Reaktionen:

Die *Typ-1-Reaktion* muss konsequent mit Steroiden behandelt werden, die über mindestens 12 Wochen erfolgt und graduell reduziert wird. Ziel ist es, einen Verlust von Nervenfunktion möglichst zu verhindern oder zu reduzieren.

Die *Typ-2-Reaktion* ist schwieriger zu behandeln, da sie nach vorübergehendem Abklingen über Monate bis Jahre immer wieder aufflammen kann, durch Auslöser wie physischen und mentalen Stress, Infektionen oder odontologische Eingriffe. Sie spricht oft nicht so gut auf Steroide an wie die Typ-1-Reaktion. Auch geht die lang andauernde Steroidgabe mit den typischen Nebenwirkungen einher, die es besonders bei Kindern zu vermeiden gilt. Clofazimin in höherer Dosierung als in der MDT eignet sich in Ergänzung zu Steroiden, führt aber zu verstärkter Hautpigmentierung, die jedoch vollständig reversibel ist, auch wenn dies Jahre dauern kann. Ebenso kann Thalidomid eingesetzt werden, das aufgrund seiner fetotoxischen Nebenwirkungen in einigen Ländern nicht erhältlich ist, sich aber durch eine sehr gute Wirksamkeit bei Typ-2-Reaktionen auszeichnet.

Buruli-Ulkus

Im Jahr 1948 wurde *M. ulcerans* als auslösendes Bakterium des Buruli-Ulkus identifiziert. Die bis dato zwar bekannte, aber international nicht viel beachtete Erkrankung wurde 1998 erstmals als ein „re-emerging disease“ wahrgenommen. Im



Abb. 6 ▲ Grad-III-Läsion eines Buruli-Ulkus mit Lymphödem bei einem Mädchen in Togo. (Foto F. Wiedemann, mit freundl. Genehmigung)

Jahr 2004 folgte die erste flächendeckende programmgestützte Einführung einer erfolgreichen Therapiestrategie durch die WHO [48].

► **Das Buruli-Ulkus zeigt ein starkes regionales Auftreten in West- und Zentralafrika.**

In diesen Regionen sind Kinder überproportional betroffen. Allein 2014 meldeten Benin 330, Côte d'Ivoire 872, Kamerun 126, Ghana 443 und die Demokratische Republik Kongo 192 Fälle. Aber auch aus Australien und Japan sind Fälle bekannt [49, 51]. Im Jahr 2009 wurden bei der WHO 5000, im Jahr 2014 noch 2200 Neuerkrankungen registriert.

Bei der Auswertung dieser angegebenen Inzidenzen ist allerdings zu beachten, dass die Qualität der Probenentnahme sowie deren Aufarbeitung und die Wahl der Analyse diese Ergebnisse erheblich beeinflussen.

Ähnlich wie bei Lepra ist bis heute der Übertragungsweg nicht vollständig geklärt. Sicher scheint die Rolle eines Vektors zu sein.

In westafrikanischen Ländern werden die meisten Fälle gehäuft in Populationen registriert, die nahe an stehenden oder langsam fließenden Gewässern leben. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Übertragung des *M. ulcerans* im Zusammenhang mit Hautkontakt zu Wasserpflanzen oder nah dem Wasser wachsenden Vegetation steht. Auch können in die-



Abb. 7 ◀ Kniegelenkkontraktur nach Abheilung eines akuten Buruli-Ulkus bei einer Jugendlichen in Togo. (Foto F. Wiedemann, mit freundl. Genehmigung)

sem Medium lebende Insekten, Amöben, Fische und Wasserschnecken als Vektoren und Reservoir dienen [1, 5, 21, 25, 46].

Die Isolierung von genotypisch sehr ähnlichen Bakterien aus Gewebeproben betroffener Patienten aus unterschiedlichen Regionen lässt vermuten, dass nicht nur jene am Wasser gelegene Flora und Fauna als Vektor oder Reservoir dient, sondern sowohl Menschen als auch andere Warmblüter im Übertragungszyklus eine Rolle spielen. Beobachtungen aus Australien bestärken diese Vermutung. Dort wurde *M. ulcerans* in betroffenen Gebieten in Exkrementen von Opossums [6] isoliert. In der Nähe ihres Habitats trafen Buruli-Fälle auf.

Erregerigenschaften

Mycobacterium ulcerans ist ein fakultativ intrazelluläres Bakterium, jedoch finden sich im fortgeschrittenen klinischen Stadium extrazelluläre Mikrokolonien. Es produziert und entfaltet, anders als *M. tuberculosis* oder *M. leprae*, seine pathogene Wirkung über das plasmidcodierte Exotoxin Mycolacton, ein Makrolid [7], das Einfluss auf die Funktion von TH1- und TH2-Zellen nimmt. Mycolacton hemmt in den TH1-Zellen u. a. die Translation der proinflammatorischen Zytokine INF- γ und TNF- α [9, 22], mit der Folge einer verminderten Aktivierung von Entzündungszellen. Zusätzlich wird die Translokation der Zytokine und anderer für den Zellstoffwechsel wichtigen Proteine in das endoplasmatische Retikulum (ER) verhindert [19]. Zytokine und Pro-

dukte der Zellsynthese verbleiben somit im Zytosol und werden dort fälschlich abgebaut. Als Folge kommt es zum Abbau von Zytoskelett und letztlich zur Apoptose [14]. Klinisch zeigt sich dies in der Ausbildung von Nekrosen.

Zusätzlich ist unter Mycolactoneinfluss die Aktivität von TH2-Zell-abhängigen antiinflammatorischen Zytokinen kompensatorisch gesteigert. Hier kommt die Funktion von „transforming growth factor- β “ (TGF- β) zum Tragen, der ebenfalls Apoptose induzieren kann [15, 16].

Subtypen von *M. ulcerans* weisen in verschiedenen geografischen Regionen unterschiedliche Virulenz auf. In den betroffenen westafrikanischen Staaten Benin, Ghana und der Elfenbeinküste sind Nekrosen und Bakterienlast der Läsionen ausgeprägter als in Australien, Asien und Südamerika [32].

Histologische Befunde und Klassifikation

Der typische histologische Befund zeigt Zellnekrosen im Subkutangewebe und im dermalen Kollagen mit wenig Entzündungsreaktion und Positivität auf „acid fast bacilli“ (AFB). Diese Definition grenzt das Buruli-Ulkus von anderen klinisch ähnlich erscheinenden Differenzialdiagnosen ab, wie dem tropischen Ulkus (Erreger: *Fusobacterium ulcerans*), der kutanen Leishmaniose, der kutanen Diphtherie oder auch der Frambösie.

Histologisch werden folgende Stadien beschrieben [17]:

Infobox 1 Informationsstellen für Diagnostik, klinischen Rat und Statistik

Die aufgeführten Institutionen und Organisationen dienen als Referenzzentrum zur Probenanalyse, publizieren Richtlinien, fördern Forschung oder betreuen Projekte in Partnerländern.

Internationale Organisationen: Referenz und Therapierichtlinien

- World Health Organization:
 - <http://www.who.int/lep/en/>
 - <http://www.who.int/buruli/en/>
 - Global Buruli Ulcer Initiative: <http://www.who.int/buruli/gbui/en/>
- International Federation of Anti-Leprosy Associations (ILEP): <http://www.ilep.org>
- International Leprosy Association (ILA): <http://www.leprosy-ila.org>
- Informationsportal für Lepra: <http://www.leprosy-information.org>

Deutsche Referenzzentren für Diagnostik, Therapierichtlinien und klinische Behandlung

- Robert Koch-Institut: <http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/L/Lepra/Lepra.html>
- Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien Borstel: <http://www.fz-borstel.de>
- Abteilung für Tropenmedizin, Missionsärztliche Klinik, Würzburg: <http://www.missioklinik.de/fachabteilungen/tropenmedizin>
- Deutsche Lepra- und Tuberkulosehilfe e. V. (DAHV): <http://www.dahv.de>

Forschungszentren und -initiativen

- Leprosy Research Initiative (LRI): <http://www.leprosyresearch.org>
- Ludwig-Maximilians-Universität, München: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Abteilung-fuer-Infektions-und-Tropenmedizin/de/>

Netzwerke für „neglected tropical diseases“ und weitere Nichtregierungsorganisationen

- <http://www.unitingtocombatntds.org>
- <http://www.ntd-ngonetwork.org>
- <http://www.globalnetwork.org>
- <http://www.dnts.de>
- <http://www.sabin.org>

1. präluzerativ (Knötchen, Plaques, Papeln oder Ödeme),
2. ulzerativ,
3. geheilt mit Narbenbildung.

Neben der histologischen Einteilung unterscheidet man folgende von der WHO definierte Stadien:

- Kategorie I: Läsion <5 cm,
- Kategorie II: Läsion 5–15 cm,
- Kategorie III: Läsion >15 cm, multiple Läsionen.

Diese Kategorieneinteilung unterscheidet nicht nach ulzerierender oder nicht-ulzerierender Form. Sie definiert jedoch unterschiedliche Prognosen und hat Konsequenzen für die Wahl der Therapieform.

Charakteristika der klinischen Symptome und der Spätfolgen

Mycobacterium-ulcerans-Infektionen sind an der Haut lokal begrenzt und gehen ohne systemische Symptome wie Fieber oder Körpergewichtsabnahme einher. Unbehandelt kann eine Infektion über einen Zeitraum von vielen Monaten selbstlimitierend verlaufen. Voraussetzung zum Entstehen von Ulzera sind kleine Verletzungen, hauptsächlich an den distalen Extremitäten, wie sie beim Spielen der Kinder in Gewässern leicht auftreten können.

Aus unscheinbaren kutanen Läsionen oder subkutanen Knötchen entwickelt sich im Verlauf von Wochen ein offenes Ulkus (■ **Abb. 5**). Aufgrund der subkutanen Ausbreitung, die die oberflächlichen Hautschichten noch unversehrt lässt, wird das Stadium der Erkrank-

kung häufig unterschätzt. Die charakteristische Schmerzlosigkeit lässt betroffene Individuen erst spät medizinische Hilfe aufsuchen. Erst Koinfektionen führen zu schmerzhaften Empfindungen [49].

Die Zeitpunkte der Diagnose und des Therapiebeginns definieren die Prognose. Früh behandelt besteht eine Heilungschance bis zu 80% [48]. Werden Patienten erst im fortgeschrittenen Stadium behandelt, bleiben häufig ausgeprägte Vernarbungen zurück, die bis zu extremer Behinderung führen können (■ **Abb. 6, 7**).

Etwa 10% der Buruli-Ulzera gehen mit Osteomyelitiden einher. Knochen kann unmittelbar unterhalb der Läsion betroffen sein, aber auch entfernt durch hämatogene Streuung. Hingegen weisen 25% aller *M. ulcerans* bedingten Osteomyelitiden keine primäre Hautläsion auf [37].

Die Inzidenzen sind in HIV-positiven und -negativen Individuen gleich, allerdings sind die Verläufe, v. a. durch Koinfektionen, wesentlich rascher und schwerer bei HIV-positiven Patienten [8].

Eine Bacille-Calmette-Guérin (BCG)-Impfung scheint eine gewisse protektive Wirkung auf die Entwicklung einer Osteomyelitis auszuüben [37]). Auf leichte oder schwere Verläufe zeigt sie einen geringen Effekt, allerdings scheint die Impfung den Zeitpunkt des Auftretens klinischer Symptome zu beeinflussen [34].

Diagnostik

Die PCR bietet seit der Beschreibung der DNA-Insertionselemente IS 2404 und IS 2606 hohe Detektionsraten [3, 33]. Untersuchungsmaterialien sind in den meisten Fällen „Punch“- und Feinnadelbiopsate sowie Wundabstriche [33]. Die Aussagekraft nach der Punch-Biopsie ist im Vergleich zur Feinnadelbiopsie und zu Abstrichen aus ulzerativem Gewebe bei optimaler Präparation und guter Erfahrung des Untersuchers im Labor signifikant höher [20].

Der Nachweis von Mycolacton in den Läsionen und in Blutproben stellt eine weitere rasche Methode dar, bedarf aber wiederum spezieller labortechnischer Möglichkeiten [38], die in den Endemiegebieten vor Ort in aller Regel nicht gegeben sind.

Therapiekonzepte

Vor der Einführung additiver oder alleiniger antibiotischer Therapie war die großzügige chirurgische Sanierung der Herde im Gesunden die Therapie der Wahl. Heute ergänzen sich antibiotische Therapie und chirurgisches Vorgehen. Häufig werden je nach Stadium adjuvant Antibiotika eingesetzt, um das Ausmaß des notwendigen Eingriffs zu reduzieren, bevor bei fortgeschrittener Buruli-Erkrankung chirurgisch saniert wird.

Die WHO-Standardtherapie umfasst neben Rifampicin aktuell noch die tägliche Gabe von Streptomycin über 8 Wochen. Die über diesen Zeitraum tägliche i.m.-Injektion von Streptomycin wurde von Kindern schlecht toleriert und stellte einen limitierenden Faktor bezüglich der Compliance dar. Nachteile von Streptomycin sind zudem Ototoxizität und die Kontraindikation bei Schwangeren [48].

» Alternativen zu Streptomycin erfolgreich getestet

In abgewandelten Schemata wurden Alternativen zu Streptomycin erfolgreich getestet. Vielversprechende Ergebnisse zeigt die teilweise oder vollständige Substitution von Streptomycin durch Clarithromycin und Gyrasehemmer [35]. Ein neuer, in einer australischen Studie getesteter Ansatz ist die Kombination von Rifampicin und Ivermectin [31]. Der Synergieeffekt wird als gut bewertet, und Ivermectin ist zudem verträglich und kostengünstig. Es ist vielerorts durch von der WHO geförderte Programme zur Behandlung der Onchozerkose bereits erhältlich.

Zunehmend Beachtung erfährt die Behandlung der Koinfektionen [49]. Mischinfektionen mit *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus mirabilis* werden in bis zu 60% der Ulzera gefunden und lassen sich selbst nach kompletten Therapiezyklen teilweise noch in 75% der Fälle nachweisen. Eine sinnvolle ergänzende Antibiotikatherapie, auch im Sinne einer Prophylaxe, kann den Verlauf und die Prognose positiv beeinflussen [2].

Komplikationen unter Therapie

Nach Therapiebeginn beobachtet man vereinzelt eine klinische Verschlechterung, die durch eine überschießende Immunantwort hervorgerufen wird. Es treten multiple neue Läsionen auf, oder alte Herde vergrößern sich erneut [30]. Die Reaktionen sind mit einem „immune reconstitution inflammatory syndrome“ (IRIS) bei einer HIV-Erkrankung nach Beginn einer antiretroviralen Therapie zu vergleichen. Dies ist nicht mit einem Therapieversagen zu verwechseln. Kortikosteroide werden hier erfolgreich eingesetzt.

Forschungsschwerpunkte

Lepra

Forschungsschwerpunkte im Zusammenhang mit Lepra sind:

- Methoden- und Strategieentwicklung zur Auffindung von „silent transmitters“ bei Lepra,
- prophylaktische Rifampicingabe bei Kontaktpersonen von Leprapatienten. Hierzu besteht eine kontroverse Diskussion, da in Studien erfolgversprechende Ergebnisse erzielt wurden [28, 39], bislang von groß angelegten Kampagnen aber abgeraten wird [24]. Aktuell wird eine Machbarkeitsstudie in 6 Ländern durchgeführt [37, 40].

Buruli-Ulkus

Forschungsschwerpunkte im Zusammenhang mit dem Buruli-Ulkus sind:

- verkürzte Therapieschemata unter Umgehung von Streptomycin („injectables“),
- ergänzende effektive Antibiotikakombinationen zur Behandlung von Koinfektionen,
- therapeutische Anwendung von Mycolacton als antiinflammatorisches Agens [18],
- Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten in den Endemiegebieten.

Fazit für die Praxis

- Kenntnisse zu vernachlässigten tropischen Erkrankungen sind bei geplanten

ten Auslandseinsätzen von Bedeutung.

- **Praktizierende Pädiaterinnen und Pädiater in Deutschland können aufgrund der steigenden Zahl von Migranten und Migranten aus Endemiegebieten mit Lepra und seltener mit Buruli-Ulkus konfrontiert werden.**
- **Das Wissen um diagnostische Kriterien, klinischen Verlauf und Therapieoptionen ist eine Voraussetzung, um Komplikationen während der Behandlung und bleibende Behinderungen zu vermeiden.**
- **Aufgrund der variablen und teilweise langen Inkubationszeiten muss bei Personen mit Migrationshintergrund, die auffällige Hautläsionen und/oder Nervenverdickungen mit Sensibilitätsstörungen aufweisen, auch nach schon längerem Aufenthalt in Deutschland differenzialdiagnostisch an Lepra gedacht werden.**
- **Ein interdisziplinärer Ansatz im Austausch mit Dermatologen und Infektiologen sowie der Nutzung von Referenzzentren ist für den therapeutischen Erfolg beider Erkrankungen essenziell.**

Korrespondenzadressen

Dr. C. Adamczick

DTM&H, MIH

Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention, Universität Zürich
Hirschengraben 84, 8001 Zürich
Schweiz
adamczick@tropenpaediatric.de



Dr. E.-M. Schwienhorst

DTMPH, MScIH

Deutsche Lepra- und Tuberkulosehilfe e. V.
Raiffeisenstr. 3
97080 Würzburg
Eva.schwienhorst@dahw.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Adamczick und E.-M. Schwienhorst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Amissh NA et al (2014) Investigating the role of free-living amoebae as a reservoir for *Mycobacterium ulcerans*. *PLoS Negl Trop Dis* 8(9):e3148
2. Barogui YT et al (2013) Towards rational use of antibiotics for suspected secondary infections in Buruli ulcer patients. *PLoS Negl Trop Dis* 7(1):2010
3. Beissner M et al (2012) Detection of viable *Mycobacterium ulcerans* in clinical samples by a novel combined 16S rRNA reverse transcriptase/IS2404 real-time qPCR assay. *PLoS Negl Trop Dis* 6(8):e1756
4. Butlin C, Saunderson P (2014) Children with leprosy. *Lepr Rev* 85(2):69–73
5. Carolan K et al (2014) Ecological niche modelling of Hemipteran Insects in Cameroon; the paradox of a vector-borne transmission from *Mycobacterium ulcerans*, the causative agent of Buruli ulcer. *Int J Health Geogr* 13(1):44
6. Carson C et al (2014) Potential wildlife sentinels for monitoring the endemic spread of human buruli ulcer in South-East Australia. *PLoS Negl Trop Dis* 8(1):2668
7. Chany AC et al (2011) A diverted total synthesis of mycolactone analogues: an insight into Buruli ulcer toxins. *Chemistry* 17(51):14413–14419
8. Christinet V et al (2014) Impact of human immunodeficiency virus on the severity of buruli ulcer disease: results of a retrospective study in Cameroon. *Open Forum Infect Dis* 1(1):ofu021
9. Coutanceau E et al (2005) Modulation of the host immune response by a transient intracellular stage of *Mycobacterium ulcerans*: the contribution of endogenous mycolactone toxin. *Cell Microbiol* 7:1187–1196
10. Cross H (2006) Interventions to address the stigma associated with leprosy: a perspective on the issues. *Psychol Health Med* 11(3):367–373
11. Drugs for Neglected Diseases Initiative (2014) Annual Report 2013. <http://www.dndi.org>. Zugriffen: 12. Okt. 2015
12. Ekeke N et al (2014) Children and leprosy in southern Nigeria: burden, challenges and prospects. *Lepr Rev* 85(2):111–117
13. Fitness J et al (2002) Genetics of susceptibility to leprosy. *Genes Immun* 3(8):441–453
14. Gama JB et al (2014) Proteomic analysis of the action of the *Mycobacterium ulcerans* toxin mycolactone: targeting host cells cytoskeleton and collagen. *PLoS Neg Trop Dis* 8(8):e3066
15. George KM et al (2000) A *Mycobacterium ulcerans* toxin, mycolactone, causes apoptosis in guinea pig ulcers and tissue culture cells. *Infect Immun* 68(2):877–883
16. Gooding TM (2002) Cytokine profiles of patients infected with *Mycobacterium ulcerans* and unaffected household contacts. *Infect Immun* 70(10):5562–5567
17. Guarner J et al (2003) Histopathologic features of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Emerg Infect Dis* 9(6):651–656
18. Guenin-Macé L et al (2015) Shaping mycolactone for therapeutic use against inflammatory disorders. *Sci Transl Med* 7(289):289ra85
19. Hall BS et al (2014) The pathogenic mechanism of the *Mycobacterium ulcerans* virulence factor, mycolactone, depends on blockade of protein translocation into the ER. *PLoS Pathog* 10(4):e1004061
20. Herbinger KH et al (2009) Comparative study of the sensitivity of different diagnostic methods for the laboratory diagnosis of Buruli ulcer disease. *Clin Infect Dis* 48(8):1055–1064
21. Jacobsen KH et al (2010) Risk factors for *Mycobacterium ulcerans* infection. *Int J Infect Dis* 14(8):e677–e681
22. Kiszewski A et al (2006) The local immune response in ulcerative lesions of Buruli disease. *Clin Exp Immunol* 143:445–451
23. Lockwood D et al (2014) Hazards of setting targets to eliminate disease: lessons from the leprosy elimination campaign. *BMJ* 348:g1136
24. Lockwood D et al (2015) Rely to the role of contact tracing and prevention strategies in the interruption of leprosy transmission. *Lepr Rev* 86:124–125
25. Marsollier L et al (2004) Aquatic snails, passive host of *Mycobacterium ulcerans*. *Appl Environ Microbiol* 70(10):6296–6298
26. Martinez AN et al (2014) PCR-based techniques for leprosy diagnosis: from the laboratory to the clinic. *PLoS Negl Trop Dis* 8(4):e2655
27. Moet F et al (2006) Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J Infect Dis* 193(3):346–353
28. Moet F et al, for the COLEP study group (2008) Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 336(7647):761–764
29. Moura R et al (2008) Leprosy serology using PGL-I: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop* 41 Suppl 2:11–18
30. Nienhuis W et al (2012) Paradoxical responses after start of antimicrobial treatment in *Mycobacterium ulcerans* infection. *Clin Infect Dis* 54(4):519–526
31. Omansen T et al (2015) In-vitro activity of avermectins against *Mycobacterium ulcerans*. *PLoS Negl Trop Dis* 9(3):e0003549
32. Ortiz RH et al (2009) Differences in virulence and immune response induced in a murine model by isolates of *Mycobacterium ulcerans* from different geographic areas. *Clin Exp Immunol* 157(2):271–281
33. Phillips R et al (2005) Sensitivity of PCR targeting the IS2404 insertion sequence of *Mycobacterium ulcerans* in an assay using punch biopsy specimens for diagnosis of Buruli ulcer. *J Clin Microbiol* 43(8):3650–3656
34. Phillips RO et al (2015) Effectiveness of routine BCG vaccination on buruli ulcer disease: a case-control study in the Democratic Republic of Congo, Ghana and Togo. *PLoS Negl Trop Dis* 9(1):e3457
35. Phillips RO et al (2014) Clinical and bacteriological efficacy of rifampin-streptomycin combination for two weeks followed by rifampin and clarithromycin for six weeks for treatment of *Mycobacterium ulcerans* disease. *Antimicrob Agents Chemother* 58(2):1161–1166
36. Pinheiro RO et al (2011) *Mycobacterium leprae*-host-cell interactions and genetic determinants in leprosy: an overview. *Future Microbiol* 6(2):217–230
37. Pommelet V et al (2014) Findings in patients from Benin with osteomyelitis and polymerase chain reaction-confirmed *Mycobacterium ulcerans* infection. *Clin Infect Dis* 59(9):1256–1264
38. Sarfo FS et al (2011) Mycolactone diffuses into the peripheral blood of Buruli ulcer patients – implications for diagnosis and disease monitoring. *PLoS Negl Trop Dis* 5(7):e1237
39. Smith CS et al (2014) A strategy to halt leprosy transmission. *Lancet Infect Dis* 14(2):96–98
40. Smith WC, Aerts A (2014) Role of contact tracing and prevention strategies in the interruption of leprosy transmission. *Lepr Rev* 85(1):2–17
41. Smith WC et al (2015) The missing millions: a threat to the elimination of leprosy. *PLoS Negl Trop Dis* 9(4):e0003658
42. Srinivas G (2014) What parents should know while their child is on MDT: insights from a qualitative study in eastern India. *Lepr Rev* 85:81–84
43. Stienstra Y et al (2005) Factors associated with functional limitations and subsequent employment or schooling in Buruli ulcer patients. *Trop Med Int Health* 10:1251–1257
44. Stingl P, Bretzel G (2010) Leprosy. In: Löscher T, Burchard G (Hrsg) *Tropenmedizin in Klinik und Praxis mit Reise- und Migrationsmedizin*. Thieme, Stuttgart, S 1148
45. Walsh DS et al (2015) Leprosy and Buruli ulcer: similarities suggest combining control and prevention of disability strategies in countries endemic for both diseases. *Lepr Rev* 86:1–5
46. Willson SJ et al (2013) Fish and amphibians as potential reservoirs of *Mycobacterium ulcerans*, the causative agent of Buruli ulcer disease. *Infect Ecol Epidemiol* 3:19946. doi:10.3402/iee.v3i019946
47. World Health Organization (2013) Weekly epidemiological record 88:360–380. Zugriffen: 12. Okt. 2015
48. World Health Organization (2015) Buruli Ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection). Fact sheet N°199, Updated May 2015. Zugriffen: 11. Okt. 2015
49. Yeboah-Manu D et al (2013) Secondary bacterial infections of buruli ulcer lesions before and after chemotherapy with streptomycin and rifampicin. *PLoS Negl Trop Dis* 7(5):e2191
50. Yawalkar S (2009) Leprosy. Novartis Foundation, Geneva. <http://www.novartisfoundation.org>. Zugriffen: 12. Okt. 2015
51. Yotsu RR et al (2012) Buruli ulcer and current situation in Japan: a new emerging cutaneous *Mycobacterium* infection. *J Dermatol* 39(7):587–593