

Leptospirose

Der gelbe Patient nach der Flut

Zoë Frigg, dipl. Ärztin^a; Dr. med. Adrian Schibli^b; Dr. med. Daniel Wyder^c; KD Dr. med. Thomas Herren^{d,e}

^a Medizinische Klinik, Spital Limmattal, Schlieren; ^b Infektiologie, Spitalhygiene & Arbeitsmedizin, Stadtspital Zürich Triemli, Zürich; ^c Institut für Anästhesie und Intensivmedizin, Spital Limmattal, Schlieren; ^d Kardiologie, Spital Limmattal, Schlieren; ^e Universität Zürich, Zürich

Hintergrund

Kurz nach einem heftigen Unwetter mit Überflutungen von Häusern, Warenlagern und Magazinen stellte sich ein Patient mit ausgeprägtem Ikterus und blutigem Husten vor. Wir schildern den Fall einer schweren Leptospirose (Morbus Weil).

Die Leptospirose zählt weltweit zu den häufigsten Zoonosen. Insbesondere nach Überschwemmungen kommt es zu einem Anstieg der Fallzahlen. Dennoch bleibt diese Erkrankung bei oligosymptomatischen Verläufen unterdiagnostiziert; bei typischen wird die Diagnose mitunter verzögert gestellt.

Fallbericht

Anamnese

Ein 56-jähriger Patient ohne Vorerkrankungen und ohne Reiseanamnese stellte sich mit einem Ikterus auf unserer Notfallstation vor. Eine Woche zuvor hatte ein heftiges Unwetter zu verbreiteten Überflutungen geführt. Der Patient berichtete, dass er mit Aufräumarbeiten in einer überschwemmten Lagerhalle beschäftigt gewesen sei. Einige Tage danach habe er sich erkältet, mit Husten, Schüttelfrost – Fieber habe er nicht gemessen – und blutigem Auswurf. Des Weiteren klagte er über Oberbauchschmerzen und rezidivierendes Erbrechen. Er nahm keine Medikamente ein.

Status

Der afebrile (36,4°C) Patient präsentierte sich mit hypotonen Blutdruckwerten (80/56 mm Hg) und einem neu diagnostizierten Vorhofflimmern mit einer Herzfrequenz von 170/min. Die Sauerstoffsättigung (nativ) betrug lediglich 50%. Bei der klinischen Untersuchung fand sich ein ausgeprägter Ikterus von Integument und Skleren. Eine Konjunktivitis war nicht vorhanden. Das Abdomen war weich mit positivem Murphy-Zeichen.

Befunde und erste Diagnosen

In der laborchemischen Analyse fanden sich eine akute Niereninsuffizienz (Kreatinin

224 µmol/l) und eine erhebliche Thrombozytopenie (24 G/l). Der Wert für die «International Normalized Ratio» (INR) stieg im Verlauf auf 1,3 an (Quick 64%). Die Entzündungsparameter waren pathologisch (C-reaktives Protein [CRP] 299 mg/l, Leukozyten 18,8 G/l mit Linksverschiebung). Deutlich erhöht waren das Gesamtbilirubin (299 µmol/l; Anteil des direkten Bilirubins von 91%), nur leicht dagegen die Transaminasen (Aspartat-Aminotransferase [ASAT] 76 E/l [Norm: <50 E/l], Alanin-Aminotransferase [ALAT] 65 E/l [Norm: <50 E/l]). Die Gamma-Glutamyl-Transferase [γ-GT] 44 E/l [Norm: <60 E/l]) und die alkalische Phosphatase (82 E/l [Norm: 40–129 E/l]) waren normwertig, ebenso die Konzentration des Ammoniaks im Blut (<10 µmol/l). Der errechnete «sequential organ failure assessment score» (SOFA) betrug 14 Punkte.

Aufgrund des klinischen Bildes und der Laborergebnisse wurde die Verdachtsdiagnose einer akuten obstruktiven Cholangitis gestellt, obschon der Patient afebril war und die alkalische Phosphatase nicht erhöht.

Im nativen thorakoabdominalen Computertomogramm zeigte sich eine Cholezystitis mit Cholezystolithiasis. Der Ductus choledochus war jedoch wider Erwarten steinfrei und die Gallenwege waren nicht gestaut. Zusätzlich fanden sich multiple, vorwiegend peripher gelegene Milchglasstrübungen und Konsolidie-

rungen, vor allem in beiden Lungenunterlappen, sowie zentrilobuläre azinäre Infiltrate in den Oberlappen (Abb. 1A). Der radiologische Befund war vereinbar mit einer bilateralen Bronchopneumonie oder mit diffusen alveolären Blutungen [1].

Eine SARS-CoV-2-Infektion wurde mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) ausgeschlossen.

Therapie, Verlauf und weitere Befunde

Der septische Schock wurde mit intravenöser Volumen- und Noradrenalingabe therapiert. Ceftriaxon, Clarithromycin und Metronidazol bildeten die initiale empirische Antibiotikatherapie. Nach Verlegung auf die Intensivstation konvertierte der Patient spontan in einen tachykarden Sinusrhythmus.

Zum sicheren Ausschluss einer Gallenabflussstörung wurden eine Endosonographie und eine endoskopische retrograde Cholangiographie durchgeführt. Die Cholezystolithiasis wurde bestätigt, eine Choledocholithiasis definitiv ausgeschlossen. Eine Stenteinlage in den Ductus choledochus (eine Papillotomie war wegen der Thrombopenie zu riskant) führte nicht zu einer Regredienz der Hyperbilirubinämie.

Wegen der ausgedehnten pulmonalen Infiltrate liessen wir eine Bronchoskopie durchführen, die eine schwere chronisch-hypertrophe Bronchitis mit reichlich zähflüssigem, blutig-eitrigem

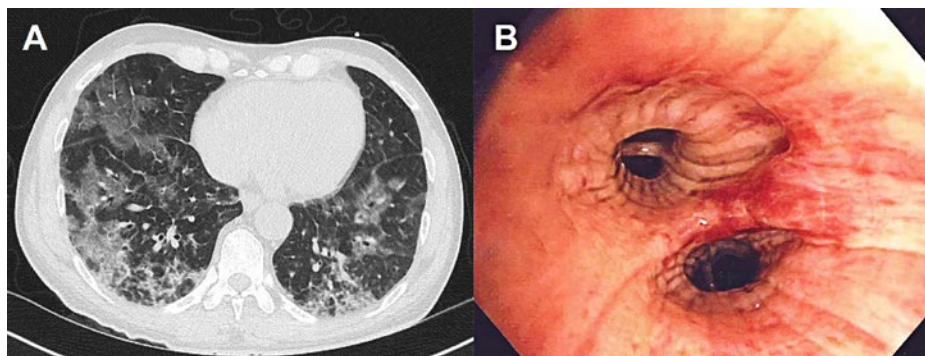


Abbildung 1: A) Computertomogramm des Thorax (Axialschnitt) mit Nachweis multipler Milchglasstrübungen und Konsolidierungen in beiden Unterlappen. B) Bronchoskopische Darstellung der Tracheabifurkation mit einer blutigen Bronchitis.

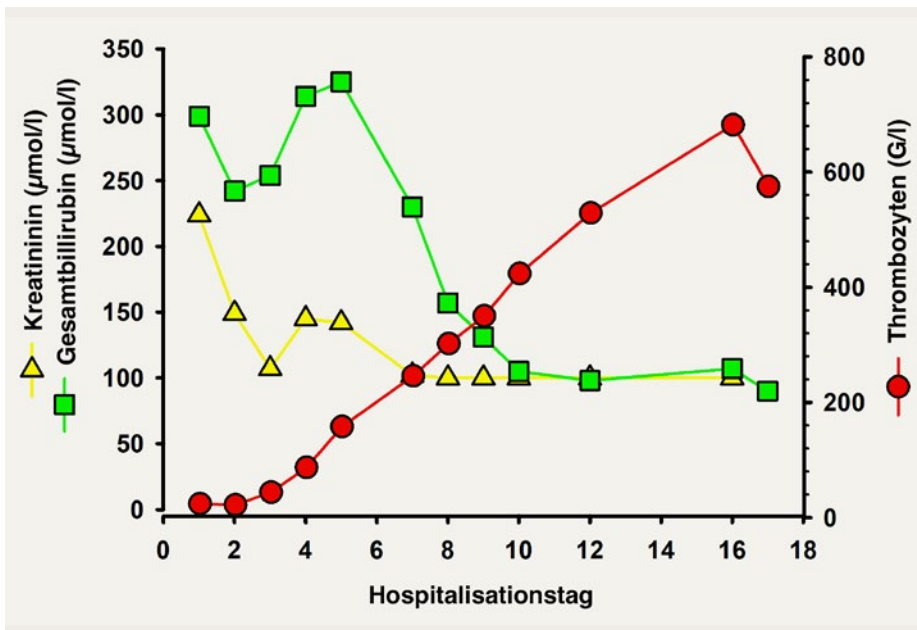


Abbildung 2: Verlauf ausgewählter Laborwerte (Kreatinin, Gesamtbilirubin und Thrombozyten) des Patienten.

Sekret aus den Unterlappen zeigte (Abb. 1B). Die durchgeführten kulturellen und PCR-Untersuchungen des gewonnenen Bronchialsekrets auf Bakterien und respiratorische Viren blieben ohne Wachstum respektive waren negativ.

Auch im Blut konnten keine Bakterien nachgewiesen werden, und eine bakterielle Breitspektrum-PCR im Citratblut unter antibiotischer Therapie war negativ. Im Verlauf musste der Patient intubiert und maschinell beatmet werden.

Diagnose und weiterer Verlauf

Aufgrund der Kombination von Ikterus, hämorrhagischer Pneumonitis, akuter Niereninsuffizienz und ausgeprägter Thrombozytopenie (der minimale Hämoglobinwert lag bei 69 g/l) stellten wir die Verdachtsdiagnose einer Leptospirose. Diese wurde durch den positiven Nachweis von Immunglobulin-(Ig-)G- und IgM-Antikörpern (mittels ELISA [«enzyme linked immunosorbent assay»]; je >100 E/ml [Norm: <10 E/ml]) gegen *Leptospira interrogans* bestätigt. Es gelang aber nicht mehr, Gensequenzen von *Leptospira interrogans* aus Blut und Urin mittels PCR zu amplifizieren. Wahrscheinlich hatte sich der Patient, der eine chronische Dermatitis an beiden Beinen hatte, während des Aufenthalts in der überschwemmten Lagerhalle infiziert. Das Flutwasser war vermutlich mit dem Urin infizierter Nagetiere kontaminiert gewesen.

Die antibiotische Therapie wurde aufgrund der Sepsis empirisch auf Piperacillin/Tazobactam und später, nach Bestätigung der Leptospiren-Infektion, auf Doxycyclin (Therapiedauer 14 Tage) umgestellt. Darunter kam es zu einer klinischen, laborchemischen (Abb. 2) und ra-

diologischen Verbesserung. Nach sechs Tagen konnte der Patient extubiert und nach zwölf Tagen auf die Normalstation verlegt werden.

Diskussion

Die Leptospirose gilt als eine der häufigsten Zoonosen weltweit mit etwa 1,03 Millionen Fällen pro Jahr, wovon etwa 60 000 zum Tode führen. Betroffen sind insbesondere ärmere Bevölkerungsschichten in tropischen oder subtropischen Ländern [2]. Australien zeigt eine hohe Inzidenz von 0,3–1,85 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner pro Jahr (Daten der Jahre 2007–2016) [3]. Die Erkrankung tritt jedoch auch in unseren Breitengraden auf.

Nach Ausscheidung über den Urin infizierter Säugetiere können die gramnegativen Leptospiren wochenlang überleben und auf Menschen übertragen werden. Man geht davon aus, dass die Leptospiren, wie typisch für Spirochäten, über Schleimhäute oder Hautläsionen aufgenommen werden. In Zürich wurde 2001 die Durchseuchung von Nagern und Mäusen untersucht, und bei 12,6% der Tiere konnte *Leptospira* spp. mittels PCR in Nierengewebe nachgewiesen werden [4].

Erwachsene Männer sind statistisch gesehen am häufigsten betroffen, wobei dies am ehesten durch die höhere berufliche Exposition bedingt ist. Weltweit wichtige Risikopopulationen sind Bäuerinnen und Bauern sowie Menschen, die in Slums wohnen [2]. Im Ökotourismus und im Süßwassersport findet sich eine kleinere, aber in unseren Breitengraden signifikante Risikogruppe [3].

Nach Hochwassern und Überflutungen, den weltweit häufigsten Naturkatastrophen,

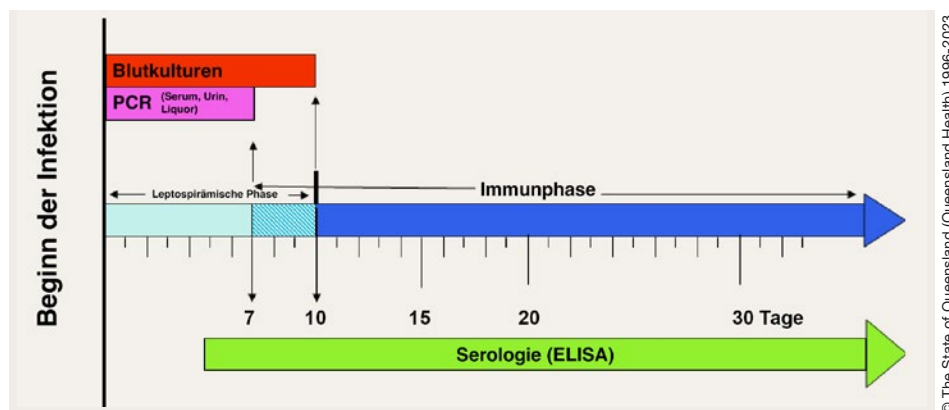
wird oft über steigende Fallzahlen der Leptospirose berichtet [5]. Die Leptospirose ist in der Schweiz keine meldepflichtige Erkrankung.

Die Inkubationszeit der Leptospirose beträgt 3–30 Tage [6]. Die Erkrankung nimmt oft einen biphasischen Verlauf mit einer initialen bakteriämischen Phase, die nach etwa einer Woche in eine immunologische Phase übergeht. Man vermutet einen grossen Anteil an subklinischen Verläufen ohne adäquate Diagnostik [2, 7].

Während der bakteriämischen Phase kommt es zu grippeähnlichen Symptomen mit Fieber, Myalgien und Kopfschmerzen. Seltener, aber hinweisend auf das Vorliegen einer Leptospirose, ist eine Konjunktivitis [3, 7]. Unser Patient stellte drei Tage vor der Hospitalisation eine deutliche Verschlechterung seines Allgemeinzustands mit Kraftlosigkeit und Schüttelfrost fest. Diese Symptome waren wahrscheinlich Ausdruck der bakteriämischen Phase. Zusätzlich berichtete der langjährige Zigarettenraucher (circa 40 Packungsjahre) über Husten mit blutigem Auswurf. Diese Zeichen waren zusammen mit dem Ikterus schon hinweisend auf die immunologische Phase: Dabei kommt es zu immunmedierten Organschäden mit schweren Verläufen. Eine ikterische Verlaufsform wird bei circa 10% der Betroffenen gesehen. Typisch – wie bei unserem Patienten – ist die (direkte) Hyperbilirubinämie ohne Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase, was für eine intrahepatische Störung der Gallensäureexkretion und gegen eine Leberzellnekrose spricht. Weitere Manifestationen sind eine aseptische Meningitis, ein akutes Nierenversagen und eine hämorrhagische Pneumonitis. Das Auftreten von Dyspnoe und pulmonalen Infiltraten im Rahmen einer hämorrhagischen Pneumonitis ist prognostisch ungünstig [7]. Computertomographisch finden sich typischerweise bilateral verteilte Milchglas-Opazitäten (Abb. 1) als möglicher Ausdruck diffuser alveolärer Blutungen [1].

Der Morbus Weil ist die schwerste Verlaufsform der Leptospirose und charakterisiert durch Ikterus, Nierenversagen und Blutungen, die zeitgleich oder zeitlich versetzt auftreten können. In 5–15% der Fälle kommt es zu einem letalen Verlauf [7].

Ein der Leptospirose ähnliches klinisches Bild können *Coxiella burnetii* (Q-Fieber) oder die durch Zeckenbiss übertragenen Rickettsien und rickettsienähnlichen Erreger («Rocky Mountain spotted fever» respektive Ehrlichiose, Anaplasmose) auslösen. Bei einem hämorrhagischen Fieber sollte man zudem an ein Dengue-Fieber oder eine Infektion mit Hantaviren denken, bei entsprechender Reiseanamnese auch an eine Malaria. Differentialdiagnostisch kommt eine mikroangiopathische



© The State of Queensland (Queensland Health) 1996-2023

Abbildung 3: Verlauf der Leptospirose mit den empfohlenen Laborbestimmungen. Die Durchführung einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist nur in der ersten Woche sinnvoll, nachher empfiehlt sich die Serologie. Schweizweit gibt es zwei Labore (ADMED La Chaux-de-Fonds, Zentrum für Labormedizin, St. Gallen), die an 1–2 Tagen pro Woche einen «enzyme-linked immunosorbent assay» (ELISA) oder eine PCR durchführen. Aus: www.health.qld.gov.au/cdcg/index/lepto [11], adaptiert mit freundlicher Genehmigung. Quelle: WHO/FAO/OIE Collaborating Centre for Reference and Research on Leptospirosis. National leptospirosis surveillance report no 18. Queensland Health Forensic and Scientific Services: Coopers Plains, 2009.

hämolytische Anämie als Ausdruck einer thrombotisch-thrombozytopenen Purpura respektive eines hämolytisch-urämischen Syndroms in Frage. Bei unserem Patienten waren im peripheren Blut keine Fragmentozyten nachweisbar und das Haptoglobin war normwertig. Die exakte Pathogenese der ausgeprägten Thrombopenie ist unklar. Neben einer Koagulopathie im Rahmen einer Sepsis [8] werden auch toxische Effekte der Leptospiren auf das Knochenmark, immunologische Mechanismen und eine gesteigerte Adhäsion der Thrombozyten an aktiviertes Endothel diskutiert [9].

Grundsätzlich gibt es vier mikrobiologische Nachweismethoden für Leptospiren: Dunkelfeldmikroskopie, Blutkultur, PCR und Antikörperbestimmung. Dunkelfeldmikroskopie und Blutkultur sind jedoch unzuverlässig, da technisch anspruchsvoll [7]. Eine PCR anhand von Blut, Urin oder Liquor ist nur während der bakteriämischen Phase, also in der ersten Woche nach Symptombeginn, sinnvoll möglich. Mittels PCR kann man zwischen pathogenen und nicht pathogenen Spezies der Leptospiren unterscheiden [7]. Der diagnostische Goldstandard ist der serologische Nachweis von Antikörpern. Diese sind frühestens eine Woche nach Symptombeginn nachweisbar. In der Schweiz wird der serologische Goldstandard, der Mikroagglutinationstest (MAT), nur selten verwendet, da dafür vitale Leptospiren benötigt werden. Als labortechnisch einfachere Alternative steht die Antikörperbestimmung mittels ELISA zur Verfügung; Spezifität und Sensitivität von MAT und ELISA sind in etwa vergleichbar, allerdings kann mit dem MAT im Parallelansatz der Titerverlauf bestimmt werden [10]. Abbildung 3 gibt eine Übersicht über die diagnostischen Nachweisverfahren je nach Krankheitsstadium.

Bei milden Verläufen empfiehlt sich eine Therapie mit Doxycyclin. Eine Alternative ist Amoxicillin, insbesondere während der Schwangerschaft. Bei schweren Verläufen sollte eine intravenöse Therapie mit Penicillin oder Ceftriaxon erfolgen [12]. Die empfohlene Therapiedauer beträgt sieben Tage [6]. Zusätzlich können organunterstützende Therapien auf einer Intensivstation nötig sein. Kurz nach Beginn der antibiotischen Therapie kann es bei 20–40% der Erkrankten zu einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion kommen. Hierbei handelt es sich um eine zytokinvermittelte, ausgeprägte Entzündungsreaktion als Folge des Zerfalls grosser Mengen an Bakterien [13]. Der Nutzen einer Kortikosteroidtherapie bei schwerer Leptospirose ist umstritten [14]. In verschiedenen Ländern sind Impfungen gegen Leptospiren in Entwicklung, wobei bisher kein langzeitiger Impfschutz nachgewiesen werden konnte [7]. In der Schweiz gibt es derzeit keinen zugelassenen Impfstoff.

Korrespondenz

Zoë Frigg
Klinik für Anästhesiologie
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
[zoe.frigg\[at\]hotmail.ch](mailto:zoe.frigg[at]hotmail.ch)

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Verdankung

Wir danken Frau Dr. med. Ni Jian-Lüssi, Fachärztin für Radiologie, und Frau KD Dr. med. Eva Achermann, Fachärztin für Pneumologie und Innere Medizin, beide am Spital Limmattal, für die wertvollen Diskussionen und für die Abbildung 1.

Disclosure Statement

Die Autorin und die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Leptospirose präsentiert sich oft mit grippeähnlichen Symptomen, kann jedoch einen schweren Verlauf bis hin zum Vollbild eines Morbus Weil mit Ikterus, Nierenversagen und Blutungen bei ausgeprägter Thrombozytopenie nehmen.
- Übertragen wird die Erkrankung durch den Urin infizierter Tiere. Die lokale Durchseuchung von Nagetieren der Stadt Zürich liegt bei über 10%.
- Nachweismethode der Wahl ist in der ersten Woche nach Erkrankungsbeginn die PCR in Blut oder Urin, in der zweiten Woche gelingt der Nachweis nur noch serologisch.
- Therapie der Wahl ist Doxycyclin per os, je nach Verlauf ist ein stationärer Aufenthalt mit intravenöser Antibiotikagabe (Penicillin oder Ceftriaxon) und Unterstützung der Organfunktionen notwendig.



Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter <https://doi.org/10.4414/smf.2023.09140>.



Zoë Frigg, dipl. Ärztin
Medizinische Klinik, Spital Limmattal,
Schlieren