

Schmerzlose Makrohämaturie

Urogenitale Schistosomiasis

Dr. med. Ana Durovic^a; Dr. med. Rachel Groebli Bolleter^b; Dr. med. Marcus Zahner^b; Dr. med. (I) Eva Gruner^c;PD Dr. med. Andreas Neumayr^{a,d}^a Zentrum für Tropen- und Reisemedizin, Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut, Basel; ^b Urologische Praxis, Wettingen; ^c medica, Medizinische Laboratorien Dr. F. Kaeppli AG, Zürich; ^d Universität Basel, Basel

Hintergrund

Wir präsentieren den Fall einer chronischen urogenitalen Schistosomiasis (Blasenbilharziose) und diskutieren relevante Aspekte der Klinik, Diagnostik und Therapie für die Praxis.

Fallbericht

Anamnese

Eine 14-jährige, aus der Elfenbeinküste stammende Patientin wurde zur urologischen Abklärung zugewiesen. Anamnestisch bestand seit drei Monaten eine intermittierende Makrohämaturie ohne Begleitsymptome. Bisher waren keine Vorerkrankungen bekannt. Die Patientin war seit gut einem Jahr in der Schweiz wohnhaft, davor hatte sie an der Elfenbeinküste gelebt.

Befunde und Diagnose

Die klinische urologische Untersuchung war unauffällig. In den Urinuntersuchungen zeigten sich eine Hämaturie (25–30 Erythrozyten/

Gesichtsfeld) und eine Leukozyturie (10–15/ Gesichtsfeld) sowie Urothelzellen mit unspezifischen Kernatypien. Die Sonographie von Blase und ableitenden Harnwegen war ohne Auffälligkeiten. In der Zystoskopie imponierten knotige Läsionen im Bereich der Blasen hinterwand ohne Blutungszeichen (Abb. 1A und B). Bei normwertigem Differentialblutbild konnten serologisch schwach positive Antikörper gegen Schistosomen-Antigene nachgewiesen werden (Adult-Antigen-Enzyme-linked-Immunosorbent-Assay (ELISA): 0,17 OD [optische Dichte; Normwert: <0,15], Ei-Antigen-ELISA: 0,6 OD [Normwert: <0,3], Immunofluorescence-Antibody-Test-(IFAT-) Titer: 1:160 [Normwert: <1:80]). Der Nachweis von *Schistosoma haematobium*-Eiern im Urinsediment (Abb. 1C) bewies schliesslich das Vorliegen einer urogenitalen Schistosomiasis.

Zusätzlich wurden zum Ausschluss einer potentiell gleichzeitig bestehenden Darmbilharziose mikroskopische Stuhluntersuchungen durchgeführt, die ohne Parasitennachweis blieben. Ebenso erfolgte vor Therapieeinleitung ein serologisches Screening auf eine allfällige Neurozystizerkose, das ebenfalls negativ ausfiel.

Therapie und Verlauf

Die Therapie der Blasenbilharziose bestand aus einer zweitägigen peroralen Therapie mit Praziquantel (Tagesdosis 60 mg/kg Körpergewicht) mit anschliessenden Nachkontrollen zur Überprüfung des Therapieansprechens und des Verlaufs der Blasenwandveränderungen [1]. Klinisch zeigte sich bereits in der ersten Nachkontrolle nach drei Monaten die

Makrohämaturie sistiert, ebenso konnten im Urin keine Schistosomen-Eier mehr nachgewiesen werden. Die Veränderungen der Blasenwand waren noch abgrenzbar, jedoch bei insgesamt regredientem Schleimhauterythem.

Diskussion

Die Schistosomiasis (Bilharziose) ist eine parasitäre Infektion, die durch Pärchenegel (Saugwürmer, Trematoden) verursacht wird und vor allem in Afrika südlich der Sahara weit verbreitet ist (Abb. 2).

Der Lebenszyklus erfolgt über Süsswasserschnecken als Zwischenwirte und ei-

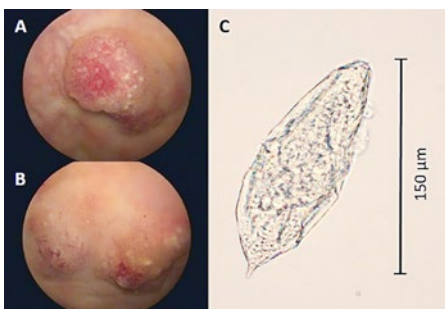


Abbildung 1: A, B) Zystoskopie mit Nachweis von «sandy patches» an der Blasen hinterwand und am Blasendach. C) Mikroskopischer Befund des Urinsediments (500-fache Vergrößerung): typisches *Schistosoma haematobium*-Ei mit terminalem Stachel.

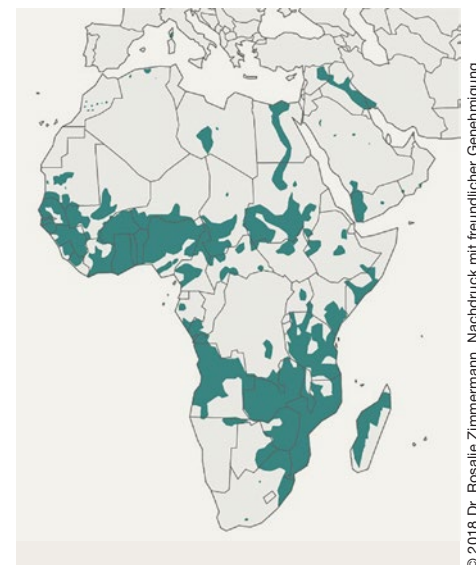


Abbildung 2: Verbreitungskarte von *Schistosoma haematobium* (betroffene Regionen in Türkis) (aus [6]).

© 2018 Dr. Rosalie Zimmermann. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

nen Endwirt. Der Mensch ist Endwirt von fünf Schistosomen-Arten, wobei *Schistosoma* (*S.*) *haematobium* und *S. mansoni* die häufigsten sind. Erstere verursacht die urogenitale Schistosomiasis (Blasenbilharziose), letztere die intestinale Schistosomiasis (Darmbilharziose).

Der Mensch wird bei Süsswasserkontakt perkutan infiziert. Gabelschwanzlarven (Zerkarien) dringen über die intakte Haut ein, entwickeln sich im Blutstrom zu zweigeschlechtlichen Würmern und besiedeln schliesslich artspezifisch die Gefässe des urogenitalen respektive des mesenterialen Venenplexus, wo sie über Jahre bis Jahrzehnte kontinuierlich Eier produzieren. Die Eier wandern wiederum aus dem Gefässbett durchs Gewebe und erreichen schliesslich das Blasen- respektive Darm-lumen, wo sie mit dem Urin respektive Stuhl ausgeschieden werden (Abb. 3).

Die mit der Bilharziose assoziierten Pathologien beruhen vor allem auf den ausgeprägten lokalen Entzündungsprozessen, die durch die Eier im Gewebe ausgelöst werden. Diese Prozesse begünstigen zwar die Passage der Eier durch das Gewebe, führen aber auch zur Ausbildung von Granulomen und Vernarbungen, die besonders bei ständiger Reinfektion und hoher Parasitenlast zu Komplikationen führen können. Das menschliche Immunsystem kann die Infektion weder eliminieren noch einen ausreichenden Schutz vor Reinfektion ausbilden.

Typische Klinik und Pathologien der urogenitalen Schistosomiasis

Die Mehrzahl der Infektionen bleibt asymptomatisch. Bei symptomatischen Verläufen ist die Klinik abhängig von Infektionsdauer und Parasitenlast. Eine «akute Schistosomiasis» («Katayama-Syndrom») kann sich 2–12 Wochen nach Erstinfektion mit grippalen Symptomen, Fieber, Husten sowie einer Bluteosinophilie präsentieren und stellt eine Hypersensitivitätsreaktion auf heranreifende Parasiten dar. Sobald die Parasiten zu Adulten herangereift sind und mit der Eiablage beginnen (Präpatenzzeit von 2–3 Monaten) ist das Stadium der «chronischen Schistosomiasis» erreicht. Die klassische Symptomatik ist dann eine schmerzlose, oft terminale Makrohämaturie. Die Spätfolgen einer unbehandelten urogenitalen Schistosomiasis sind – infolge entzündlicher Vernarbungen – obstruktive Uropathien (Stenosen, vesikoureteraler Reflux, Hydronephrose) sowie ein erhöhtes Risiko für Harnblasenkarzinome. Das Auftreten von Spätfolgen korreliert hierbei mit der Parasitenlast, und entsprechend treten solche vor allem bei Personen in oder aus Endemiegebieten auf, da diese ständigen Reinfektionen ausgesetzt sind.

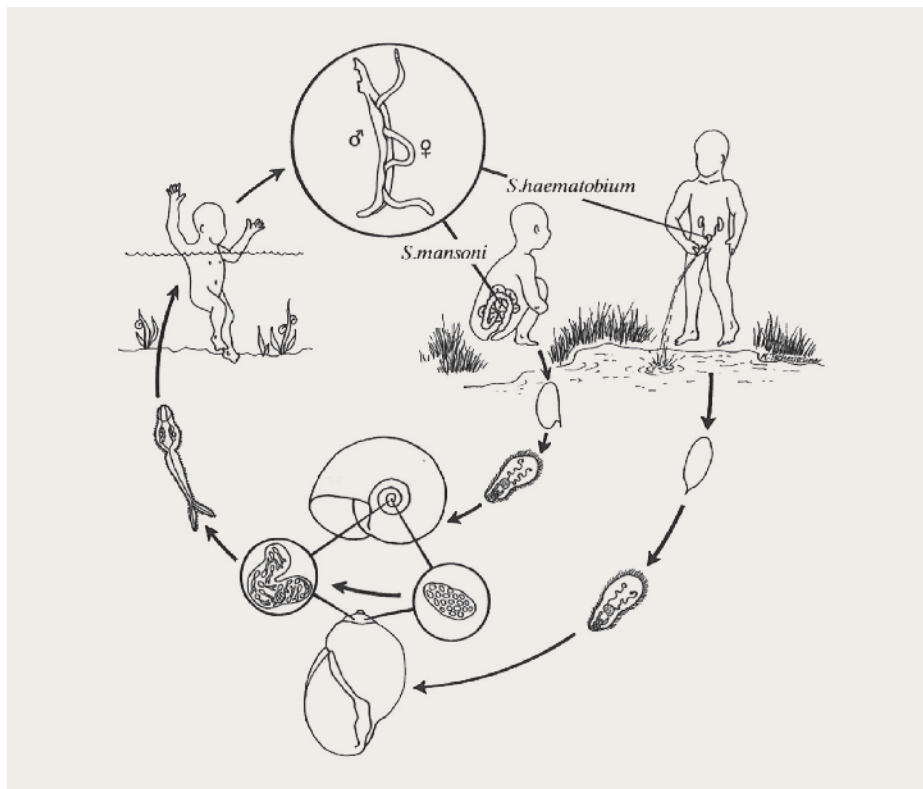


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Lebenszyklus von *Schistosoma haematobium* und *Schistosoma mansoni* (aus [7]).

Diagnostik

Die Diagnosestellung der urogenitalen Schistosomiasis beruht auf direkten oder indirekten Nachweismethoden, die alle durch eine unzureichende Sensitivität und Spezifität limitiert sind. In der Regel ist daher eine Kombination aus verschiedenen Diagnostikmethoden erforderlich, um eine Infektion mit hoher Wahrscheinlichkeit nachweisen oder ausschliessen zu können.

Dabei ist die *Bluteosinophilie* suggestiv, aber weder ausreichend sensibel noch spezifisch, und sie kann bei Personen aus Endemiegebieten fehlen.

Der *mikroskopische Ei-Nachweis* gilt als diagnostischer Goldstandard, erlaubt die Quantifizierung und Speziesidentifizierung. Die Sensitivität ist abhängig von der Parasitenlast und der Ei-Nachweis erst nach Ende der Präpatenzzeit möglich. Bei hoher Parasitenlast, wie bei chronisch reinfizierten Personen aus Endemiegebieten, ist die Mikroskopie ein sensitives Nachweisverfahren. Bei Reisenden ist hingegen der Befall meist gering und liegt oft unter der Nachweisgrenze. Um die Sensitivität zu erhöhen, wird daher als Standard empfohlen, mindestens drei Sammelurinproben von verschiedenen Tagen zu untersuchen.

Die *Serologie* bietet eine höhere Sensitivität als der mikroskopische Nachweis und ist daher der Screening-Test der Wahl. Die Testung ist

erst 2–3 Monate nach dem letztmöglichen Infektionszeitpunkt (Süsswasserkontakt) zuverlässig. Da die Antikörper auch nach erfolgreicher Therapie jahrelang persistieren (Serumnarbe), ist die Serologie nicht zur Therapiekontrolle geeignet.

Die von lebenden adulten Schistosomen ins Wirtsblut abgegebenen Antigene können im Blut und Urin detektiert werden und weisen eine aktive Infektion nach. Aktuell ist der *Nachweis von zwei Antigenen* etabliert, dem «circulating cathodic antigen (CCA)» und dem «circulating anodic antigen (CAA)». Infektionen können so bereits nach etwa drei Wochen und mit höherer Sensitivität als durch die Mikroskopie nachgewiesen werden und sind auch zur Therapiekontrolle geeignet [2]. Kommerziell ist derzeit nur ein Antigen-Schnelltest erhältlich, der CCA im Urin nachweist. Nachteilig bei diesem Test ist seine eingeschränkte Spezifität mit falsch positiven Resultaten in 20–30% der Fälle, sodass seine Verwendung ausserhalb von Massentestungen in Endemiegebieten kritisch zu beurteilen ist [3, 4]. Kommerzielle Assays zur Bestimmung des sensitiveren und spezifischeren CAA sind derzeit in der Routinediagnostik leider noch nicht verfügbar.

Der Nachweis parasitärer Desoxyribonukleinsäure (DNA) mittels *Polymerase-Kettenreaktion (PCR)* aus dem Blut hat sich zur Diagnostik der akuten Schistosomiasis eta-

Der besondere Fall

bliert, da in dieser Phase weder der Nachweis von Antikörpern noch von Eiern möglich ist. Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität etabliert sich die PCR zunehmend auch in der Diagnostik der chronischen Schistosomiasis. Eine PCR-Untersuchung ist auch aus dem Urin möglich.

Bei Diagnosestellung einer urogenitalen Schistosomiasis sollte immer eine Sonographie der Blase und der Harnwege erfolgen. Typische Befunde sind Irregularitäten, Verdickungen und Pseudopolypen der Blasenwand.

Eine Zystoskopie, gegebenenfalls mit Biopsieentnahme ist bei negativer Diagnostik und weiterhin hohem Verdacht zur Abklärung von sonographischen Auffälligkeiten sowie eines Malignitätsverdachts indiziert. Klassische Befunde der Blasenbilharziose sind petechiale Hämorrhagien und kleine gruppierte Knötchen (Pseudotuberkel, Ei-Granulome), die als «sandy patches» bezeichnet werden (Abb. 1A und B).

Therapie

Die Therapie einer chronischen Bilharziose besteht aus einer zweitägigen peroralen Therapie mit Praziquantel (Tagesdosis 60 mg/kg Körpergewicht). Bei Menschen mit Migrationshintergrund aus einem Zystizerkose-Endemiegebiet sollte die Möglichkeit einer Koinfektion in Betracht gezogen werden und vor Therapiebeginn ein serologisches Screening erfolgen [5]. Eine asymptomatische Neurozystizerkose könnte durch die Praziquantel-Therapie demaskiert werden und sich mit schweren neurologischen Symptomen äussern.

Aufgrund des kanzerogenen Potentials einer urogenitalen Schistosomiasis ist die Überprüfung des Therapieerfolgs obligat. Diese besteht im Wesentlichen aus der Nachkontrolle der initialen pathologischen Befunde nach erfolgter Therapie:

- Bei initialer Eosinophilie: Differentialblutbild drei und sechs Monate nach Behandlung. Innert dieser Zeit ist eine Normalisierung der Eosinophilen zu erwarten.
- Bei initialem Ei-Nachweis: Untersuchung von drei Urin- und/oder drei Stuhlproben auf Eier drei, sechs und zwölf Monate nach Behandlung.
- Falls initial urogenitale und/oder hepatische Pathologien bestanden, sollten diese bildgebend nachkontrolliert werden.

Auch nach erfolgreicher Therapie kann die Ei-Ausscheidung noch einige Zeit andauern. Praziquantel wirkt nicht ovizid, sodass die bereits gelegten Eier weiterhin durch das Gewebe wandern und ausgeschieden werden. Sollten vitale Eier länger als drei Monate nach The-

rapie nachweisbar sein, ist dies als Therapieversagen oder als Reinfektion zu werten, und es sollte ein erneuter Behandlungszyklus mit Praziquantel erfolgen.

Eine persistierende Eosinophilie kann ein Hinweis auf eine andere parasitäre Infektion sein. In diesem Fall sollte nach einer Infektion mit *Strongyloides stercoralis* und anderen Ursachen einer Eosinophilie gesucht werden.

Korrespondenz

Dr. med. Ana Durovic
Infektiologie und Spitalhygiene
Luzerner Kantonsspital
Spitalstrasse
CH-6000 Luzern 16
ana.durovic[at]luks.ch

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Swiss TPH, Hg. Schistosomiasis Treatment Recommendations 2020 [Internet]. Basel: Swiss TPH; 2020 [Abruf am 09.02.2024; SGTR Guidelines]. Verfügbar unter: <https://www.tropenmedizin-fmh.ch/dokumente/swisstph-schistosomiasis-2020.pdf>.
- 2 Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. Lancet. 2014;383(9936):2253–64.
- 3 Hoekstra PT, Chernet A, de Dood CJ, Brienens EAT, Corstjens PLAM, Labhardt ND, et al., Sensitive diagnosis and post-treatment follow-up of schistosoma mansoni infections in asymptomatic eritrean refugees by circulating anodic antigen detection and polymerase chain reaction. Am J Trop Med Hyg. 2022;106(4):1240–6.
- 4 Marti H, Halbeisen S, Bausch K, Nickel B, Neumayr A. Specificity of the POC-CCA urine test for diagnosing S. mansoni schistosomiasis. Travel Med Infect Dis. 2020;33:101473.
- 5 Neumayr A, Chernet A, Sydow V, Kling K, Kuenzli E, Marti H, et al. Performance of the point-of-care circulating cathodic antigen (POC-CCA) urine cassette test for follow-up after treatment of S. mansoni infection in Eritrean refugees. Travel Med Infect Dis. 2019;28:59–63.
- 6 Neumayr A. Antiparasitic Treatment Recommendations – A practical guide to clinical parasitology, 2. Aufl. Hamburg: Tredition Publishing; 2018.
- 7 Appleton C, Miranda N. Locating bilharzia transmission sites in South Africa: guidelines for public health personnel. Southern African Journal of Infectious Diseases. 2015;30(3):95–102. doi: 10.1080/23120053.2015.1074438.



Dr. med. Ana Durovic
Zentrum für Tropen- und Reisemedizin,
Schweizerisches Tropen- und Public
Health-Institut, Basel

Das Wichtigste für die Praxis

- Eine chronische urogenitale Schistosomiasis verläuft meist klinisch inapparent. Die klassische Präsentation bei symptomatischem Verlauf ist eine schmerzlose Hämaturie. Eine begleitende Bluteosinophilie kann, muss aber nicht bestehen.
- Die Diagnostik umfasst den direkten oder indirekten Erregernachweis und die Suche nach bereits bestehenden Spätfolgen einer chronischen Infektion.
- Praziquantel ist die Behandlung der Wahl für Infektionen mit allen *Schistosoma*-Spezies.