

Humane Babesiosen

Malaria des Nordens

Prof. Dr. med. H.-P. Seelig



Medizinisches Versorgungszentrum
Labor Prof. Seelig

Kriegsstraße 99 · 76133 Karlsruhe
Telefon: 07 21 850000 · www.laborseelig.de

© 2004

Die humane Babesiose, eine der Malaria ähnliche Infektionskrankung, wird durch obligat intrazelluläre Hämoparasiten der Gattung *Babesia* verursacht. Sie wird ebenso wie die Erreger der Borreliose, Frühsommer-Meningoenzephalitis, Ehrlichiose, Tularämie, des Q-Fiebers und Rückfallfiebers durch Schildzecken (*Ixodes ricinus*, Europa; *I. scapularis*, Nordamerika) übertragen. Die 1888 von dem Pathologen und Bakteriologen Victor Babes (Wien 1854, Bukarest 1926) bei Rindern mit hämoglobinurischem Fieber entdeckten und später nach ihm benannten Babesien sind Erreger weltweit verbreiteter Tierseuchen. Nach der ersten Entdeckung einer humanen Babesiose in Jugoslawien (1957) wurde der humanmedizinischen Bedeutung der Babesien in den letzten zwanzig Jahren wegen der vor allem in den USA mit steigender Inzidenz auftretenden und der in Europa zwar seltenen, aber besonders schwer verlaufenden Erkrankungen, vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt.

Babesien sind birnenförmige Protozoen (Titelbild) mit einem Apikalkomplex aus einem motilen mikrotubulären Conoid (1), keulenförmigen Rhoptrien (2), Mikronemen (3) und dichten Granula, d.h. sekretorischen Vesikeln, die während des Andockens und Eindringens in den Erythrozyten in regulierter Weise freigesetzt werden.

Babesien unterliegen einem haplohomophasischen Generationswechsel. Im Zeckendarm reifen die mit den infizierten Erythrozyten übertragenen Gamonten zu Gametozyten, die sich zur Zygote (Ookinete) vereinigen, welche die Darmwand durchdringt, sich zur beweglichen Sporokinete weiterentwickelt und über die Hämolymphe in die Organe gelangt. In den Speicheldrüsen bilden sich hieraus undifferenzierte, multinukleäre Sporogonien, aus denen **während des nächsten Saugaktes** die infektiösen Sporozoiten absprossen, die mit dem Zeckenspeichel übertragen werden und die Erythrozyten des Wirts infizieren. Dort reifen die Sporozoiten zu Trophozoiten, aus denen durch Teilung die Merozoiten entstehen, die sich im Blutausschlag als Ringformen, Doppelbirnen, Tetraden (Malteserkreuze) darstellen. Die aus lysierten Erythrozyten freigesetzten Merozoiten infizieren weitere Erythrozyten und verstärken so die Parasitämie. Einige der Trophozoiten entwickeln sich zu Gamonten, die in eine neue Zecke aufgenommen, den nächsten Generationszyklus einleiten.

► Humane Babesiosen

Erreger: Einzelfälle humaner Babesiosen wurden aus China, Ägypten, Mexiko, Südafrika und Taiwan berichtet.

In **Europa** sind humane Babesiosen selten. Bisher wurden 34 Fälle veröffentlicht, die pauschal immer wieder als Infektionen mit

der bei Rindern vorkommenden *Ba. divergens* zitiert werden, obwohl in 30% der Fälle andere Erreger erwähnt wurden (Tabelle 1). Bei 22 Fällen wurde *Ba. divergens* aufgrund morphologischer Kriterien, epidemiologischer Gesichtspunkte (Kontakt mit Rindern) oder serologischer Ausschlussreaktionen als Erreger diagnostiziert. Fünf Erkrankungen wurden auf *Ba. microti*, *bovis*, oder *cani* zurückgeführt, zweimal ließen sich die Babesien nicht klassifizieren. Bei den restlichen fünf molekulargenetisch analysierten Babesiosen fanden sich *Ba. divergens* (Canaren, Portugal), *Ba. microti* (Schweiz) sowie ein mit *Ba. odocoilei* und *Ba. divergens* phylogentisch verwandter, als EU1 bezeichneter Erreger (Italien, Österreich). Aufgrund der Speziesverteilung der molekulargenetisch bestimmten Babesien ist zu vermuten, dass die Mehrzahl der europäischen Babesiosen auf Infektionen mit der *Ba. divergens/odocoilei*/EU1-Gruppe beruht (Abbildung 1).

In den USA werden Babesiosen vorwiegend durch die in kleinen Nagern vorkommende *Ba. microti* ausgelöst. Mehrere hundert Erkrankungsfälle wurden im Nordosten und nördlichen Mittelwesten der USA beobachtet. Nur vereinzelt wurden auch andere humanpathogene Spezies gefunden. Zwei dem Hundepathogen *Ba. gibsoni* nahestehende, mit WA1 (Washington) oder CA1 (Kalifornien) bezeichnete Spezies unterschieden sich serologisch und molekulargenetisch von *Ba. microti*. Drei weitere in Washington, Missouri (MO1) und Kentucky identifizierte Erreger wiesen ausgeprägte Homologien (99,5-100%) zu der europäischen *Ba. divergens/odocoilei*/EU1-Gruppe auf.

Klinik: Krankheitsbestimmend ist das durch die Parasitämie vorgegebene Ausmaß der Hämolyse. Die klinischen Manifestationen erstrecken sich von subklinischen Verläufen über influenzaähnliche Symptome bis hin zu bedrohlichen Krankheitszuständen mit tödlichem Ausgang. Nach einer Inkubationszeit von 1 - 6 (12) Wochen stellen sich Symptome wie Übelkeit, Appetitlosigkeit, Müdigkeit ein; nach einigen Tagen treten Fieber, Muskelschwäche, Kopfschmerzen und Arthralgien auf. In Extremfällen finden sich Zeichen einer fulminanten, malariaähnlichen Infektion mit Schüttelfrost, Fieber bis über 40°C, Schweißausbrüchen, schweren Erschöpfungserscheinungen, einer über Tage bis Wochen dauernden hämolytischen Anämie, Hämoglobinurie, Ikterus, Hepato-Splenomegalie, Nierenversagen und akutem Lungenversagen. Die Symptome können über einen längeren Zeitraum bestehen, sich dann langsam zurückbilden und auch wiederkehren. Komplikationen finden sich vermehrt bei splenektomierten, transplantierten, immunsupprimierten und alten Patienten. Drei Viertel der europäischen Babesiosepatienten waren splenektomiert, bei 45% dieser Patienten verlief die Krankheit fatal.

Die Mehrzahl der behandelten nordamerikanischen *Ba. microti*-Infektionen nimmt einen günstigen, selbstlimitierenden Verlauf und heilt selbst bei protrahierten Krankheitsbildern komplikationslos aus; die Mortalität liegt unter 5%. Chronische Infektionen

Tabelle 1 Humane Babesiosen

| Spezies | Fälle | | | Vorkommen |
|------------------------------------|-------|----|----|--|
| | N | ME | † | |
| Europa | | | | |
| <i>Ba. divergens</i> | 22 | 20 | 9 | Frankreich, Großbritannien, Russland, Schweden, Schweiz, Jugoslawien |
| <i>Ba. divergens</i> ^{*1} | 2 | 2 | 1 | Kanaren, Portugal |
| EU1-Agens | 2 | 0 | 0 | Italien, Österreich |
| <i>Ba. microti</i> | 2 | 1 | | Belgien, Polen |
| <i>Ba. microti</i> | 1 | 0 | 0 | Schweiz |
| <i>Ba. bovis</i> | 2 | 1 | 2 | Spanien, Jugoslawien |
| <i>Ba. canis</i> | 1 | 1 | | Frankreich |
| unbekannt | 2 | 1 | | Frankreich, Spanien |
| Nordamerika | | | | |
| <i>Ba. microti</i> | >400 | | 5% | Nantucket, Long Island, Wisconsin, Connecticut, Rhode Island, New Jersey |
| WA1-Agens | 3 | | | Washington } phylogenetisch Californien } der <i>Ba. gibsoni</i> nahestehend. |
| CA1-Agens | 4 | 4 | 1 | |
| MO1-Agens | 1 | 1 | 1 | 100% Homologie mit <i>Ba. divergens</i> . Serologische Reaktion mit <i>Ba. divergens</i> . |
| <i>Ba. spp.</i> | 1 | | 1 | Washington, 99.5% Homologie zu <i>Ba. divergens</i> . |
| <i>Ba. spp.</i> | 1 | | 1 | Kentucky, 99.8% Homologie zu <i>Ba. divergens</i> . |

N = Fälle † = tödlicher Verlauf
ME = Milzexstirpation ^{*1} Fettdruck = molekulargenetisch diagnostiziert

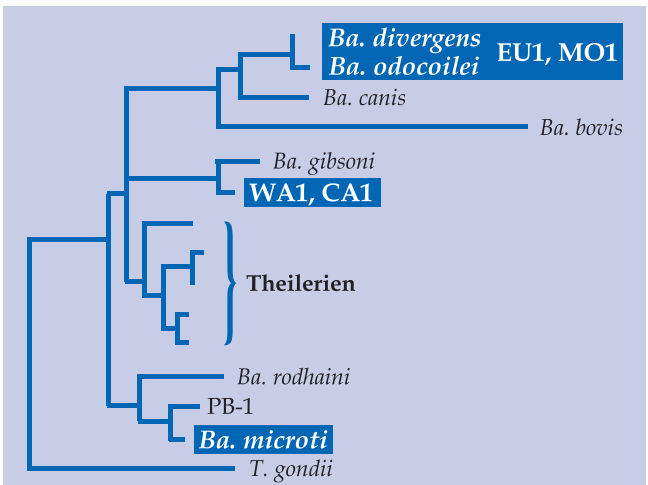


Abbildung 1 Phylogenetischer Stammbaum der Babesien und Theilerien

finden sich bei unbehandelten, schwere tödliche Erkrankungen bei splenektomierten, immunsupprimierten, HIV-infizierten oder alten Patienten.

Koinfektionen: Koinfektionen von Babesien mit *B. burgdorferi* und *Ehrlichia spp.* wurden beobachtet. Bei 23% der Patienten mit *Ba. microti*-Infektionen fanden sich serologische Zeichen einer Infektion mit *B. burgdorferi*. Zum Teil waren bei Koinfektionen larvierte, schwere und langdauernde Krankheitsverläufe vorherrschend.

Labordiagnostik: Angestrebt werden sollte der sofortige und schnelle Nachweis der Erreger im gefärbten Blutaussstrich. Das Verfahren ist zwar nicht sensitiv, eine Parasitämie, die in schweren Fällen bis zu 80% der Erythrozyten betreffen kann, ist aber nicht zu übersehen. Serologische und molekulargenetische Tests können bei Infektionen durch bisher nicht bekannte Erregerspezies negativ ausfallen.

Sensitiver lässt sich die Infektion mit molekulargenetischen Methoden (NAT, PCR) erkennen. Mit der Amplifikation der 18SrRNA-Gene lassen sich bei entsprechender Primerwahl alle genetisch charakterisierten Babesien erfassen. Die Spezies kann dann mit entsprechenden Sonden oder durch DNA-Sequenzanalyse bestimmt werden.

Babesien-Infektionen führen in der Regel zu einer deutlichen humoralen Immunantwort. Antikörper der Klasse IgG und IgM gegen *Ba. microti* oder *Ba. divergens* (auch gegen andere Spezies) lassen sich mit dem indirekten Immunfluoreszenztest etwa 7-10 Tage nach der Infektion nachweisen. Andere Testverfahren wie Westernblot und Elisa sind in der Erprobung oder Entwicklung. Die Antikörperkonzentrationen steigen während der ersten 3 Monate nach der Infektion an und fallen danach langsam ab. Bei persistierender Parasitämie bleiben die Antikörpertiter hoch.

Krankheitstypisch veränderte Laborparameter sind Blutbild, Transaminasen, alkalische Phosphatase, LDH, Bilirubin, Haptoglobin, Kreatinin und die Hämoglobinurie.

Risiken: Babesien können vereinzelt auch nach Ausheilung der akuten Infektion noch Monate lang im Blut persistieren. Hierdurch steigt das Risiko transfusionsbedingter Babesiosen von denen bisher über 30 Fälle, auch mit schweren Verläufen, beobachtet wurden.

Therapie: Empfohlen werden Chinin, Clindamycin über 7-8 Tage, Atovaquon und Azithromycin haben geringere unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Bei schweren Hämolysen und drohendem Nierenversagen können Austauschtransfusionen notwendig werden.

Vorbeugung: Allgemeine Maßnahmen zur Vorbeugung vor Zeckenstichen. Da die Reifung der Sporozoiten erst während des Blutsaugens stimuliert wird, kann das Risiko einer Infektion durch frühzeitiges Entfernen der Zecke vermindert werden.

► Humane Babesiosen in Deutschland

Bisher wurde in Deutschland noch kein Fall einer humanen Babesiose publiziert. Nach den Ergebnissen epidemiologischer Untersuchungen bestehen in Deutschland aber die gleichen Voraussetzungen für Infektionen wie in den anderen europäischen Ländern.

1. *Ba. divergens* und *Ba. microti* wurden in Deutschland aus Zecken, Nagern und Rindern isoliert.
2. Im süddeutschen Raum fanden sich in jeder hundertsten freilebenden Zecke Genome von *Ba. divergens* (0.9%) und *Ba. microti* (0.1%). In 1% der von Patienten entfernten Zecken (N=200) konnten in unserem Labor von Renate Seelig Genome des EU1-Agens und in 2% Genome von *Ba. microti* nachgewiesen werden.
Vergleichbare molekulargenetische Untersuchungen in Slowenien und Polen ergaben eine Durchseuchung von *I. ricinus* mit der *Ba. divergens/odocoilei*-Gruppe von 2-3%, mit *Ba. microti* von 2-13%.
3. Einen Hinweis auf das Ausmaß asymptomatischer Infektionen gibt die Seroprävalenz erregerspezifischer Antikörper. Gegen *Ba. microti* gerichtete Antikörper (IgG) ließen sich bei 9.3%, gegen *Ba. divergens* gerichtete bei 3.6% zeckenexponierter Personen nachweisen (Lyme-Borreliose, anti-*B. burgdorferi* seropositive Personen und solche mit anamnestischen Zeckenkontakt). Bei gesunden Personen ohne Zeckenkontaktanamnese fanden sich Antikörper in 1.7% (anti-*Ba. microti*) oder 0.8% (anti-*Ba. divergens*), Häufigkeiten, die den Daten anderer europäischer Länder entsprechen.
4. In der Schweiz und in Österreich aufgetretene humane Babesiosen sprechen für die Möglichkeit solcher Erkrankungen auch im benachbarten Deutschland.

Da eine ausgereifte serologische und molekulargenetische Diagnostik der humanen Babesiosen nicht überall zur Verfügung steht und die Symptome bei milden Verlaufsformen wenig charakteristisch sind, wird die Erkrankung differentialdiagnostisch selten in Betracht gezogen. Dennoch sollte bei gefährdeten Personen mit Zeckenexposition (Immunsupprimierte, Splenektomierte, alte Patienten), bei Reiserückkehrern aus Endemiegebieten (USA) an eine Babesiose gedacht werden, ebenso wie an die Möglichkeit einer Babesiose als Zweitkrankheit bei einer Lyme-Borreliose mit atypischem Krankheitsverlauf oder bei scheinbarem Versagen einer für *B. burgdorferi* spezifischen antibiotischen Therapie.