



Leishmaniasis Richtlijn

Samenvatting

Verwekker: Eencellige parasiet *Leishmania*, verschillende soorten

Besmettingsweg: Transdermaal

Incubatietijd: Varieert per soort *Leishmaniae*

Besmettelijke periode: Zolang de parasiet in de huid of het bloed van de gastheer aanwezig is.

Maatregelen: Bedekken v.d. wond.

Symptomen: Cutane, mucocutane en viscerale leishmaniasis.

Let op: de geldigheidstermijn van deze richtlijn is verlopen. De informatie is mogelijk verouderd. De richtlijn zal worden herzien.

Versiebeheer

De richtlijn is vastgesteld door LOI en goedgekeurd door de Gezondheidsraad in september 2010.

Wijzigingen:

- Juni 2013: Zoönotische paragrafen zijn toegevoegd.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

Er zijn meer dan twintig verschillende soorten *Leishmaniae* bekend die infectieus zijn voor mensen. *L. infantum* kan viscerale leishmaniasis (VL) veroorzaken bij mensen en bij honden. Cutane leishmaniasis (CL) bij mensen wordt veroorzaakt door andere *Leishmania* species waarbij enkele species een dierlijk reservoir hebben, bestaande uit diverse knaagdiersoorten. *Leishmaniae* zijn weefselparasieten die voornamelijk intracellulair in mononucleaire fagocyten leven [2]. De levenscyclus van *Leishmaniae* wordt gekenmerkt door twee verschillende morfologische stadia. In zoogdieren bevinden de parasieten zich intracellulair in de vorm van amastigoten, rond-ovale lichaampjes zonder zweepdraad. In de vector, een vrouwelijk zandvliegje van het geslacht *Phlebotomus* of *Lutzomya*, en in kweekmedia komt *Leishmania* extracellulair voor in de vorm van promastigoten: spoelvormige organismen met een zweepdraad. Zowel amastigoten als promastigoten vermenigvuldigen zich door eenvoudige deling, er is geen seksuele vermeerdering. Leishmaniasis is een groep van ziekten met een breed scala aan klinische manifestaties.

De ziektebeelden worden veroorzaakt door protozoa die tot het genus *Leishmania* behoren. In de praktijk worden drie verschillende indelingen gehanteerd:

1. Geografisch: [1]

- Oude Wereld (Europa, Afrika en Azië)
- *L. major*-complex (en ondersoorten)

- *L. tropica*
- *L. aethiopica*
- *L. infantum*
- *L. donovani*
- Nieuwe Wereld (Amerika)
- *L. mexicana*-complex (*L. Mexicana*, *L. venezuelensis* en *L. amazonensis*)
- *L. braziliensis*-complex (*L. braziliensis* en *L. peruviana*)
- *L. guyanensis*-complex (*L. guyanensis* en *L. panamensis*)

2. Klinisch:

- cutane leishmaniasis (CL)
- mucocutane leishmaniasis (MCL)
- viscerale leishmaniasis (VL)

3. Fylogenetisch: [1,2]

- Protozoa (stam)
- Sarcomastigophora (substam)
- Kinetoplastida (orde)
- Trypanosomatidae (familie)
- *Leishmania* (genus)
- *Leishmania*, *Viannia* (subgenus)
- (complex)
- (soort)
- (ondersoort)

Pathogenese

Eenmaal in de huid worden de parasieten door macrofagen opgenomen. De promastigoot verandert intracellulair tot amastigoot en vermenigvuldigt zich. Afhankelijk van de soort *Leishmania*, de biologische eigenschappen van de vector en de genetische predispositie van de gastheer, ontstaan de verschillende ziektebeelden. [2,3,4] Bij cutane leishmaniasis beperken de ziekteverschijnselen zich tot de huid. De parasiet kan zich via de lymfebanen verspreiden. Bij mucocutane leishmaniasis verspreidt de parasiet zich hematogeen van de huid naar de slijmvliezen. Bij viscerale leishmaniasis verspreidt de parasiet zich via het mononucleair fagocytensysteem (voorheen reticulo-endotheliaal systeem genoemd) en nestelt de parasiet zich vooral in de milt, lever en beenmerg. [2,3]

Incubatieperiode

De incubatieperiode voor *cutane en mucocutane leishmaniasis* duurt een week tot enkele maanden. Mucocutane leishmaniasis kan zich maanden tot jaren na genezing van de primaire huidlaesie manifesteren.

De incubatieperiode van *viscerale leishmaniasis* kan 10 dagen (zelden) tot meer dan 10 jaar bedragen (maar duurt meestal 2 tot 6 maanden). [3,4] In endemische gebieden raken velen besmet met parasieten, maar slechts een deel van hen ontwikkelt symptomatische ziekte. Parasieten kunnen overleven in monocyten-macrofagen, vergelijk latente tuberculose. Ook in Nederland werd leishmaniasis vastgesteld bij mensen van wie de weerstand was verminderd door ziekte (onder andere lymfoom, aplastische anemie, hiv/aids) of therapie (corticosteroïden, chemotherapie) en die vele jaren eerder in een endemisch gebied waren geweest (vrijwel altijd het Middellandse Zeegebied). Asymptomatische en subklinische vormen kunnen klinisch manifest worden door vermindering van de immuniteit van de patiënt.

Incubatieperiode bij dieren

Bij honden varieert de incubatietijd van 3 maanden tot levenslang.[Z1]

Ziekteverschijnselen

De ziektebeelden worden ingedeeld in cutane leishmaniasis, mucocutane leishmaniasis en viscerale leishmaniasis.

Cutane leishmaniasis (CL)

Primaire huidlaesies hebben lokaal verscheidene namen, zoals oriental sore, Delhi boil en Baghdad boil in Azië en pian bois, bush yaws, uta en chiclero ulcer in Zuid-Amerika.

Cutane leishmaniasis wordt in de Oude Wereld veroorzaakt door *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica* en zelden door *L. infantum* en *L. donovani*. In de Nieuwe Wereld wordt cutane leishmaniasis veroorzaakt door parasieten die behoren tot *L. mexicana*-complex, *L. braziliensis*-complex en *L. guyanensis*-complex. [3,4,5] De morfologie en het beloop van de huidafwijkingen varieert sterk, afhankelijk van de soort *Leishmania*, de biologische eigenschappen van de vector en de immunrespons van de gastheer. [6] De huidafwijking kan bestaan uit een solitaire laesie, een hoofdlaesie met satellietlaesies of, mede afhankelijk van het aantal infectieuze prikken, diverse laesies discreet of confluërend gedissemineerd. Bij de porte d'entree ontstaat een erythemateuze papel. Door infiltratie van macrofagen, lymfocyten en plasmacellen vormt zich een nodus waarin granulomen aanwezig kunnen zijn. Gedurende enkele weken neemt de nodus in grootte toe en ontstaat er soms schilfering. Dit wordt ook wel de droge vorm genoemd; het komt vooral voor in de Oude Wereld. De droge vorm wordt voornamelijk veroorzaakt door *L. tropica*, maar kan ook voorkomen bij een infectie met *L. infantum* en *L. donovani*.

De natte vorm (het klassieke beeld dat vaker voorkomt) wordt veroorzaakt door *L. major*. Er treedt centrale verweking op en er vormt zich een ulcus met een opgeworpen rand en een korst van opgedroogd exsudaat. Het ulcus zelf is niet pijnlijk, tenzij er sprake is van een secundaire infectie. Soms ontstaat er lokale lymfangitis die wordt geassocieerd met *L. major* en *L. guyanensis*. Bij palpatie is dan een niet-pijnlijke streng te voelen van subcutane noduli die soms secundaire huidlaesies vormen. Over een periode van maanden treedt spontane genezing op met littekenvorming.

Diffuus cutane leishmaniasis is een zeldzame vorm van cutane leishmaniasis die voornamelijk voorkomt bij een infectie met *L. aethiopica*, ook wel met *L. amazonensis* en soms *L. mexicana*. [3] Het beeld kan sterk lijken op lepromateuze lepra en wordt geassocieerd met een defect in de cellulaire afweer. In de huid ontstaan symmetrisch talrijke noduli, die confluëren en grote plaques vormen. Het beloop kenmerkt zich door exacerbaties en remissies. Diffuus cutane leishmaniasis geneest niet spontaan en is uiterst therapieresistent. [5,7,8]

Leishmaniasis recidivans is een andere chronische vorm van cutane leishmaniasis die voornamelijk voorkomt bij een infectie met *L. tropica* in Centraal-Azië en Iran. De huidafwijking is in het gezicht gelokaliseerd en wordt gekenmerkt door centrale genezing met een actieve rand die zich uitbreidt. [7] Soms veroorzaakt ook *L. viannia braziliensis* in Zuid-Amerika deze vorm van leishmaniasis. [4,5]

Mucocutane leishmaniasis (MCL)

Mucocutane leishmaniasis (ook bekend onder de naam espundia) komt hoofdzakelijk voor in Brazilië, Peru en Bolivia. De belangrijkste verwekker van mucocutane leishmaniasis is *L. braziliensis braziliensis*. Ook *L. panamensis*, *L. amazonensis* en *L. guyanensis* kunnen MCL veroorzaken, zij het veel minder vaak. [1]

Maanden, zelfs jaren, na genezing van de primaire huidlaesie ontstaat bij 1-5% van de

geïnficeerden laesies van de slijmvliezen van neus, neusseptum, mond en keel. Zelden zijn het slijmvlies van de ogen of genitalia aangedaan. [5] Infiltratie en ulceratie kunnen tot ernstige misvormingen leiden. Obstructie en secundaire infecties van de luchtwegen zijn potentieel letaal. [3,7]

Viscerale leishmaniasis (VL)

Viscerale leishmaniasis, ook wel 'kala-azar' genoemd, is de meest ernstige manifestatie. De Hindi-naam 'kala-azar' betekent 'zwarte ziekte', naar de huidverkleuring die bij patiënten in India optrad, maar tegenwoordig niet vaak wordt gezien. Mogelijk duidt 'zwarte ziekte' op ernst en dood zoals in onze contreien de pest met 'zwarte dood' werd aangeduid. Minder waarschijnlijk is de verklaring van bloedingen en daardoor blauw-zwarte verkleuring van de huid. Viscerale leishmaniasis is een chronische aandoening van het mononucleair fagocytensysteem die wordt veroorzaakt door *L. donovani* in het Indische subcontinent, Zuid-China en Oost-Afrika en *L. infantum* in het Middellandse Zeegebied en Zuid-Amerika, waar de parasiet *L. chagasi* wordt genoemd. Ook *L. tropica* en *L. amazonensis* kunnen bij immuungecompromitteerden soms viscerale leishmaniasis veroorzaken. [6]

De ziekteverschijnselen worden veroorzaakt door hyperplasie en een gestoorde functie van de organen die bij het ziekteproces betrokken zijn. Milt, lever, lymfeklieren en beenmerg zijn vooral aangedaan, maar ook andere organen en weefsels, zoals de longen of darmen die vooral zijn aangedaan bij ernstige ziekte en sterk verminderde weerstand (hivinfectie).

Het ziektebeeld kan acuut, maar ook geleidelijk ontstaan en wordt gekenmerkt door koorts, gewichtsverlies, splenomegalie, lymfadenopathie, hepatomegalie en pancytopenie.

Het koortsbeloop is grillig en de temperatuur kan oplopen tot 41°C. Splenomegalie ontstaat vroeg in het ziektebeloop en is vrijwel altijd aanwezig. Hepatomegalie ontstaat later en is minder frequent aanwezig. Pancytopenie ontstaat door een combinatie van splenomegalie, immunologische reacties en dyserythropoëse. Anemie is de oorzaak van extreme bleekheid van huid en mucosa. Stollingsstoornissen kunnen ernstige bloedingen veroorzaken. Leukopenie en verstoring van cellulaire immuniteit verhogen de vatbaarheid voor secundaire infecties. Diarree komt vaak voor: de oorzaak is ulceratie van darmmucosa.

De symptomen verergeren langzaam progressief over een periode van maanden of jaren. Door secundaire infecties en bloedingen verloopt de ziekte – indien onbehandeld – in 90% van de gevallen fataal. [3,4]

Tijdens of na de behandeling van viscerale leishmaniasis kunnen zich huidlaesies ontwikkelen. Deze huidlaesies worden 'Post-kala-azar dermal leishmaniasis' (PKDL) genoemd. PKDL komt voornamelijk voor bij een infectie met *L. donovani* en kan zich ook nog vele jaren na behandeling van viscerale leishmaniasis manifesteren. Het is een aandoening die relatief vaak voorkomt: in Soedan bij meer dan 50% van de patiënten en in India bij 10-20%. De pathogenese is onbekend en het ziektebeeld varieert van cutane depigmentatie tot hyperkeratose en confluerende papels en noduli die zich over het hele lichaam kunnen uitbreiden. [3,7] PKDL-patiënten zijn wellicht een bron van besmetting voor zandvliegen.

Ziekteverschijnselen bij dieren

Honden kunnen na besmetting met *L. infantum* antistoffen aanmaken, dit gaat gepaard met ziekteverschijnselen. Een hond kan ook reageren met een Th 1 cellulaire respons, waardoor het vermenigvuldigen van de parasiet wordt onderdrukt en er geen symptomen optreden. Wanneer weerstandsvermindering optreedt, kan het dier jaren na infectie alsnog ziekteverschijnselen gaan vertonen. *L. infantum* geeft bij de hond multisystemische ziekteverschijnselen, waarbij huid en ogen mee kunnen doen. Soms zijn alleen de nieren aangetast. Katten krijgen voornamelijk last van huidandoeningen, zoals schilfering of zweren.

Natuurlijke Immuniteit

Besmetting met *Leishmania*en genezing resulteert in een immuunrespons die geassocieerd wordt met een Th 1 cellulaire immuunrespons. Th 1 cellen produceren interferongamma, die macrofagen activeert om de intracellulaire mastigoot te doden. In hoeverre de immuunrespons daadwerkelijk bescherming biedt tegen re-infectie is niet geheel duidelijk. Besmetting met de ene soort biedt geen bescherming tegen de andere soort. [9]

Natuurlijke immuniteit bij dieren

Bij honden kan een Th1 cellulaire immuunrespons bescherming bieden tegen klinische verschijnselen. Afweerstoffen tegen leishmaniasis geven geen bescherming en gaan doorgaans wel samen met ziekteverschijnselen. Of honden in staat zijn de *Leishmania* parasiet volledig te elimineren is niet aangetoond, omdat deze zich goed voor het immuunsysteem kan verstoppen [Z2]

Reservoir

Afhankelijk van de geografische locatie en de soort *Leishmania* varieert het reservoir. De mens vormt het reservoir voor *L. donovani* (veroorzaker van viscerale leishmaniasis in Oost-Afrika, India en China) en voor *L. tropica* (veroorzaker van cutane leishmaniasis in onder andere het Midden-Oosten en Afghanistan).

Dierlijke reservoirs

Voor *L. infantum* vormt de hond de belangrijkste besmettingsbron voor zandvliegjes, in het wild vossen en wolven. Andere *Leishmania* species worden wel bij honden aangetroffen, maar zij spelen daarbij geen rol als reservoir [Z3].

In Spanje vormen hazen mogelijk een reservoir [Z4]. De rol van katten als reservoir is niet bekend. Diverse knaagdiersoorten vormen een reservoir voor *Leishmania* species die bij de mens cutane leishmaniose veroorzaken. Bepaalde knaagdiersoorten vormen het reservoir voor *L. major* in Afrika en het Midden Oosten. De vector van *L. major* (*P. papetassi*) komt ook in landen rond de Middellandse zee voor, maar het reservoirdier (gerbil) is daar niet aanwezig.

Besmettingsweg

De vector

Transmissie vindt plaats door middel van een steek van de zandvlieg, in de Engelse literatuur 'sand flies' genaamd. Tot op heden zijn er ongeveer duizend soorten beschreven die worden onderverdeeld in vijf geslachten. Alleen zandvliegjes die behoren tot het geslacht *Phlebotomus* (Oude Wereld) en het geslacht *Lutzomyia* (Nieuwe Wereld), bij elkaar ongeveer zeventig soorten, brengen voor de mens pathogene *Leishmaniae* species over.

De volwassen zandvliegjes worden nauwelijks opgemerkt. Ze zijn erg klein (ongeveer 2-4 mm), vliegen geruisloos en de steek is nauwelijks voelbaar. De meeste zandvliegjes rusten overdag op schaduwrijke plaatsen en zijn vooral actief tussen zonsondergang en zonsopkomst. De vrouwelijke zandvliegjes voeden zich met bloed, omdat zij eiwitten nodig hebben voor de

ontwikkeling van eitjes. Tijdens de zoektocht naar voedsel leggen de zandvliegjes slechts korte afstanden af en hoppen van de ene voedingsplaats naar de andere. Het zijn slechte vliegers die vooral laag bij de grond verblijven. De zandvliegjes kunnen passief door de wind diverse kilometers meegevoerd worden. [3,4]

Besmetting van de vector vindt plaats wanneer een vrouwelijk zandvliegje geïnfecteerd bloed tot zich neemt. De parasieten vermenigvuldigen zich in het spijsverteringskanaal van het zandvliegje en veroorzaken obstructie van de steeksnuit. Bij een volgende bloedmaaltijd worden de parasieten als het ware uitgebraakt in de huid van de nieuwe gastheer. Cutane en mucocutane leishmaniasis wordt door een daarvoor geschikte vector van mens op mens overgedragen. Viscerale leishmaniasis kan ook direct van mens op mens worden overgebracht via bloed door het delen van injectienaalden bij intraveneus drugsgebruik, bij bloedtransfusie of bij bevalling. [4,6] Verticale transmissie tijdens zwangerschap of bevalling komt zeer zelden voor. Andere besmettingswegen zoals seksueel contact bij viscerale leishmaniasis of direct contact met actieve laesies zijn beschreven, maar zijn zeer uitzonderlijk. [3]

Relevante transmissieroutes bij dieren

Viscerale leishmaniasis kan door specifieke zandvliegen worden overgedragen van honden naar mensen. Overdracht door teken of vlooiën is niet aangetoond. De aanwezigheid van een geïnfecteerde hond in een huishouden leidt gewoonlijk niet tot een verhoogd risico op humane viscerale leishmaniasis.

Besmettelijke periode

Zolang de parasiet in de huid of het bloed van de gastheer aanwezig is, kan de vector besmet worden. [12] Het is niet duidelijk of, en zo ja, in welke mate en hoe lang een patiënt na genezing infectieus is voor de vector.

Besmettelijke periode bij dieren

Zowel geïnfecteerde honden mét als zónder ziekteverschijnselen kunnen *L. infantum* overdragen op specifieke zandvliegjes. Ook zijn dieren na medicamenteuze behandeling tegen leishmaniasis nog altijd infectieus voor zandvliegjes.

Besmettelijkheid

De parasiet overleeft zeer kort (korter dan een uur) in menselijk bloed buiten het lichaam.

Besmettelijkheid bij dieren

Mensen lopen via direct contact met een geïnfecteerde hond nauwelijks kans op besmetting met *Leishmania* parasieten. De mate van risico op besmetting is voor zowel mensen als honden afhankelijk van het aantal aanwezige geïnfecteerde zandvliegjes en het aantal aanwezige, geïnfecteerde honden. Het percentage geïnfecteerde zandvliegjes is meestal niet hoog (ongeveer 2%). Lokaal kan dit percentage hoger zijn, net als het aantal aanwezige geïnfecteerde honden.

Diagnostiek

Zie ook het [Diagnostisch Vademecum Leishmania](#)

Microbiologische diagnostiek

De diagnostiek van leishmaniasis berust op het direct aantonen van de parasiet door microscopisch onderzoek, kweek en/of moleculair onderzoek van diverse klinische materialen, of

het indirect aantonen van antilichamen tegen de parasiet door middel van serologisch onderzoek.

Bij cutane leishmaniasis, mucocutane leishmaniasis en PKDL kan de parasiet na kleuring microscopisch worden aangetoond in huidmateriaal. Het huidmateriaal wordt verkregen door aspiratie of biopsie van weefsel aan de rand van een actieve laesie, eventueel door oppervlakkig schaven. Bij verdenking van viscerale leishmaniasis kan de parasiet in weefselaspiraats uit een lymfeklier, het beenmerg, de milt of de lever worden aangetoond. Met microscopie is soortidentificatie echter niet mogelijk.

De parasietendichtheid in het verkregen materiaal varieert en kan erg gering zijn. Het materiaal kan worden geënt in een cultuurmedium. Bekende kweekmedia zijn dat van Novy-McNeal-Nicolle (NNN), RPMI-medium en het Schneider- of Dwyermedium. De kweek kan al binnen een week positief zijn; dit kan echter ook enkele weken duren. Deze arbeidsintensieve methode wordt daarom buiten parasitologische laboratoria vrijwel niet toegepast.

Serologisch onderzoek bij cutane leishmaniasis heeft een geringe sensitiviteit door het ontbreken van een meetbare antistofrespons. Dit in tegenstelling tot viscerale leishmaniasis. Er zijn verschillende methoden voor serodiagnostiek: indirecte immunofluorescentiereactie, directe agglutinatie-test (DAT) of ELISA. Een dip-stick test (rK39) wordt thans op grote schaal toegepast in endemische gebieden vanwege gebruiksgemak en hoge sensitiviteit en specificiteit. Serologisch onderzoek kan lang positief blijven na succesvolle behandeling. Men kan met een serologische test dan ook geen onderscheid maken tussen een nieuwe of een reeds eerder doorgemaakte infectie. Bij *Leishmania*-hiv-co-infectie kan serologisch onderzoek fout-negatief zijn.

Met behulp van PCR-technieken kunnen materialen zoals huidbiopten, aspiraten van beenmerg, lymfeklieren en perifeer bloed worden onderzocht op de aanwezigheid van *Leishmania*-DNA. PCR is de meest sensitieve diagnostische test voor cutane leishmaniasis. [10] Door middel van een combinatie van PCR en restrictie-enzymenanalyse kunnen de verschillende soorten *Leishmania* worden getypeerd. Verschillende laboratoria gebruiken echter verschillende PCR-methoden. Een standaard-*Leishmania*-PCR-methode bestaat tot op heden niet. [2]. De PCR kan na behandeling nog enige tijd positief blijven. Het is van belang dat voor PCR aangeboden materialen niet worden gefixeerd in formaline.

Microbiologische diagnostiek bij dieren

Bij asymptomatische dieren heeft een negatieve serologie weinig betekenis: slechts in 30% van de gevallen is deze positief. Bij dieren met symptomen kan serologie in combinatie met een PCR van lymfeknopen, beenmerg of milt worden gebruikt om een vermoedelijke infectie met *Leishmania* parasieten te bevestigen. PCR kan worden gedaan door het RIVM of het UMC in Leiden.

Niet-microbiologische diagnostiek

Geen

Risicogroepen

Risicogroepen

Risicogroepen zijn:

- Reizigers naar gebieden waar leishmaniasis endemisch voorkomt (met name militairen, ontwikkelingswerkers, vluchtelingen, asielzoekers, maar ook toeristen); [13]

- Kinderen en personen die met hiv geïnfecteerd zijn, woonachtig in het endemische gebied. [1]
- Risico op een ernstiger beloop hebben kinderen tot 2 jaar, ondervoedde personen, immuun-incompetenten.

Verhoogde kans op ernstig beloop

Infecties met *Leishmania* in populaties in endemische gebieden kunnen asymptomatisch verlopen of slechts milde symptomen veroorzaken. Echter, ernstige viscerale leishmaniasis kan ontstaan wanneer de cellulaire immuniteit afneemt door ziekte of medicatie. Dit werd met name duidelijk door een toename van *Leishmania*-hiv-co-infecties in Afrika, Spanje, Portugal, Zuid-Frankrijk en Italië.[4,7]

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

Wereldwijd vormt leishmaniasis een ernstig probleem voor de volksgezondheid. Het komt voor in 88 landen en naar schatting 350 miljoen mensen lopen risico op infectie. Incidentie voor cutane leishmaniasis wordt geschat op één tot anderhalf miljoen gevallen per jaar. Incidentie van viscerale leishmaniasis wordt geschat op een half miljoen gevallen per jaar. 90% van de cutane leishmaniasisgevallen komt voor in Afghanistan, Algerije, Brazilië, Iran, Peru, Saudi Arabië en Syrië. [8] 90% van de mucocutane leishmaniasisgevallen komt voor in Brazilië, Bolivia en Peru. 90% van de viscerale leishmaniasisgevallen komt voor in Bangladesh, India, Nepal, Sudan en Brazilië. [4] In Europa komt leishmaniasis voor rondom de Middellandse Zee en op de eilanden in de Middellandse Zee. De verwachting is dat de geografische distributie zal uitbreiden en de incidentie zal toenemen. [8] Zo is in het noorden van Italië *L. infantum* aangetoond bij vector, reservoir (hond) en autochtone patiënten [14] en is er in het zuiden van Duitsland een autochtone infectie bij een kind en bij een paard beschreven. [15,16]

Verspreiding in de wereld bij dieren

Zoönotische viscerale Leishmaniasis (*L. infantum*) komt voor in landen rond het Middellandse Zeegebied tot in Midden Frankrijk en Noord Italië. In Zuid Duitsland wordt de geschikte zandvliegsoort sporadisch aangetroffen. *L. infantum* komt verder voor in het Midden Oosten en in Midden en Zuid Amerika. De ziekte is laag endemisch in landen in Centraal Azië en China. Zoönotische cutane Leishmaniasis (ZCL) komt voor in Afrika, Azië en Zuid Amerika. Huisdieren die meegenomen worden naar endemische gebieden lopen daar kans op infectie met *leishmania* parasieten.

Voorkomen in Nederland

Er zijn geen exacte gegevens beschikbaar over het aantal gevallen van leishmaniasis bij mens en dier in Nederland. [17] Voor leishmaniasis bestaat geen meldingsplicht en patiënten worden in diverse centra gediagnosticeerd en behandeld. In Nederland zijn er elk jaar verschillende gevallen van importleishmaniasis van zowel hond als mens. [17] De laatste jaren is er een toename van het aantal gevallen van cutane leishmaniasis, met name bij reizigers uit Spanje, Turkije, Marokko, Midden- en Zuid-Amerika, en recentelijk ook bij militairen uit Afghanistan. [18] Jaarlijks worden naar schatting twintig à dertig gevallen van cutane leishmaniasis en vijf à tien gevallen van viscerale leishmaniasis gezien. Vooral import vanuit het Middellandse Zeegebied en Latijns-Amerika is van belang. [2] De vector komt in Nederland niet voor, zodat voor lokale transmissie niet hoeft te worden gevreesd.

Voorkomen in Nederland bij dieren

Er zijn geen aanwijzingen dat in Nederland een zandvliegsoort voorkomt, die geschikt is als vector voor *L. infantum*. De zandvliegsoort *P. perniciosus* verspreidt zich steeds verder richting

het noorden en wordt sporadisch gevonden in Zuid Duitsland. Zolang er in Nederland geen geschikte vector voorkomt, lopen huisdieren geen risico om hier besmet te raken.

Preventie

Immunisatie

Vaccins tegen leishmaniasis zijn in ontwikkeling, maar een effectief vaccin is nog niet beschikbaar.

Immunisatie bij dieren

In Europa bestaat er voor honden een vaccin tegen *L. infantum*: Canileish. Het is bedoeld voor niet geïnfekteerde honden, zonder antistoffen tegen de parasiet. Bij gevaccineerde honden wordt het risico op ontwikkeling van klinische leishmaniasis gereduceerd. Het is onbekend of het vaccin transmissie naar de vector kan blokkeren.

Algemene preventieve maatregelen

In gebieden waar leishmaniasis endemisch voorkomt, moet men zich maximaal tegen beten van zandvliegen beschermen.

Zie de pagina '[Muggenwerende maatregelen](#)'.

Beperk het reservoir van honden en katten in endemisch gebieden door ze te beschermen tegen infectie via zandvliegjes, dit kan met een speciale halsband (delthametrin, 2 weken voor vertrek omdoen en halfjaarlijks vervangen) of met topicale druppels (imidacloprid, 2 dagen voor vertrek aanbrengen, tweewekelijks herhalen).

Desinfectie

Conform de richtlijn [standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

Maatregelen

Meldingsplicht

Geen. [28]

Inschakelen van andere instanties

Niet noodzakelijk.

Bronopsporing

Bronopsporing is niet nodig, omdat het een importziekte betreft. Indien de patiënt niet in het buitenland is geweest, is overleg met de GGD of het Centrum Infectieziektebestrijding (RIVM) gewenst.

Contactonderzoek

Contactonderzoek is niet nodig. Indien zich meerdere gevallen voordoen in één reisgezelschap of groep militairen is verbetering van de voorlichting noodzakelijk in verband met blootstelling van nieuwe reizigers.

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Bedekken van de wond. [27]

Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Leishmaniasis is in normaal maatschappelijk verkeer niet overdraagbaar van mens op mens. Wering is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol. [27]

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Geen

Behandeling

Cutane leishmaniasis geneest in het algemeen spontaan over een periode van 2-15 maanden, maar genezing kan ook langer duren. [6] Lokale behandeling is geschikt bij huidlaesies in het beginstadium. Systemische behandeling is geïndiceerd bij patiënten met een risico op mucocutane uitbreiding of met multipele en uitgebreide laesies. Andere overwegingen om systemisch te behandelen zijn localisatie, grootte, persistentie en progressie van symptomen en de aanwezigheid van nodulaire lymfangitis. [19,20] Ook met behandeling verloopt de genezing traag. Er zijn verschillende behandelingsmethoden, afhankelijk van het soort *Leishmania* en het klinisch beeld. Lokale behandelingsmethoden zijn cryotherapie, hittetherapie en intralesionaal natriumantimoongluconaat, een vijfwaardig antimoon(stibium)verbinding, ook wel aangeduid als Sb^V of een combinatie van cryotherapie en Sb^V. Voor systemische behandeling worden verschillende medicijnen gebruikt, zoals imidazolonen (fluconazol of itraconazol) voor infecties met *L. major* en *L. Mexicana*, of parenteraal Sb^V en soms pentamidine (*L. guyanensis* en *L. panamensis*). [20] De plaats van het nieuwe, orale middel miltefosine is nog onduidelijk. [6]

Mucocutane leishmaniasis kan potentieel levensbedreigende secundaire infecties veroorzaken en moet daarom altijd behandeld worden. Vijfwaardige antimoonverbindingen worden al meer dan 50 jaar gebruikt als geneesmiddel. Dit geneesmiddel wordt steeds minder effectief [2,21] en kan ernstige bijwerkingen veroorzaken. [22] Beschikbare antimoonpreparaten zijn natriumantimoongluconaat (Pentostam) en meglumineantimonaat (Glucantime). Antimoon interfereert met het metabolisme van de parasiet. De klinische respons wordt ook bepaald door de immuunrespons van de drager. Bij onvoldoende effect op antimoonbevattende preparaten kan amfotericine B als tweede keus gebruikt worden, wellicht binnenkort miltefosine. [6]

Viscerale leishmaniasis is een letale ziekte, indien onbehandeld. De keuze van behandeling wordt bepaald door resistentie, toxiciteit, beschikbaarheid, co-infectie en kosten. Eerstekeuzegeneesmiddel is veelal een antimoonbevattend preparaat, natriumantimoongluconaat (Pentostam) of meglumineantimonaat (Glucantime). In Bihar (India) waar naar schatting 45% van de gevallen van viscerale leishmaniasis voorkomt, heeft zich resistentie ontwikkeld [6,21] en wordt miltefosine als eerstekeuzegeneesmiddel gebruikt. [23] Parenteraal paramomycine is een goed alternatief, maar is beperkt beschikbaar. [24,25] Pentamidine wordt steeds minder gebruikt wegens toenemende resistentie en hoge toxiciteit. In Europa wordt vaak als eerste keuze liposomaal amfotericine B voorgeschreven omdat het zeer werkzaam is en minder toxisch dan het klassieke amfotericine B en slechts een korte kuur vereist (kinderen 2 dagen, volwassenen 5 dagen). Het is duur, maar de kosten van opname zijn beperkt. [6,26] PKDL geneest nogal eens vanzelf. Bij ernstige vormen is therapie vereist die dan vaak langdurig (maanden) moet zijn. Therapie van *Leishmania*-hiv-co-infectie is als bij een niet met hiv geïnfecteerde patiënt (de liposomale amfotericinekuur wordt verlengd, wellicht tot 14

dagen) maar na behandeling dient secundaire profylaxe te worden toegepast, in ieder geval totdat het CD4 getal >350 à 400 per ml is. Welk middel het beste kan worden toegepast, met welke dosis en welk interval is onduidelijk; hieromtrent zijn geen goede studies verricht.

Behandeling bij dieren

Een hond of kat wordt alleen behandeld om klinische verschijnselen te onderdrukken. Behandelde dieren blijven drager en blijven infectieus voor zandvliegjes.

Historie

De waarschijnlijk oudste beschrijving van cutane leishmaniasis staat in de papyrus-Ebers, die dateert van rond 1500 voor Christus. Keramiekfiguren uit Peru en Ecuador van 200-900 A.D. tonen afwijkingen passend bij cutane en mucocutane leishmaniasis. De eerste beschrijving van viscerale leishmaniasis, kala-azar, wordt toegeschreven aan Twining (1790-1835) die in Calcutta werkte: "patients with chronic splenomegaly, general debility, paleness and emaciation who eat and drink as they did in health and seem to endure the disease for many months without much suffering". Twining merkte op dat de aandoening veel ernstiger was bij kinderen bij wie hij ook de complicatie cancrum oris (noma) beschreef.

De Schotse arts Sir William Boog Leishman (1865-1926) ontdekte karakteristieke celbestanddelen in de milt van een uit India gerepatrieerde Engelse soldaat die aan koorts was overleden. Hij publiceerde zijn bevindingen in 1903. Hij dacht met trypanosomen te maken te hebben. Een paar maanden later publiceerde Charles Donovan dezelfde waarnemingen. Ross beslechtte de discussie over de aard van de gevonden organismen en concludeerde dat hier sprake was van een nieuw genus dat hij noemde naar de ontdekkers: *Leishmania donovani*.

De ziekte is een aandoening die in Nederland alleen als importziekte wordt gezien.

Literatuur

1. Nederlandse Vereniging voor Parasitologie [geen auteurs vermeld]
<http://www.parasitologie.nl/index.php?id=122>. 24 juni 2008.
2. Polderman AM. *Leishmania spec.* In: Medische Parasitologie. Vierde ed. Arnhem: Syntax media, 2005:34-40.
3. Dedet JP, Pratlong F. *Leishmaniasis.* In: Cook GC, Alimuddin Zumla (editors). *Manson's tropical diseases.* 21st ed. W.B. Saunders. 2003: 1339-1364.
4. Jeronimo SMB, de Queiroz Sousa A, Pearson R, Ch 273 *Leishmania species: Visceral (kala-azar), cutaneous, and mucocutaneous leishmaniasis.* In: Mandell, Bennet, Dolin. *Principles and practice of infectious diseases.* 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone. 2005; 3145-3158.
5. Machado-Pinto J, Azulay RD. *Leishmaniasis.* In: Tying SK, lupi O, Hengge R. *Tropical dermatology.* Elsevier Churchill Livingstone, 2006:41-48.
6. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. *Advances in leishmaniasis.* *Lancet.* 2005 Oct 29-Nov 4;366(9496):1561-77. Review.
7. Balakrishnan I, Gillespie SH. *Vector-borne parasitic diseases.* In: Zuckermann JN, (editor). *Principles & practice of travel medicine.* West Sussex: John Wiley & sons Ltd. 2001:105-109.
8. Desjeux P. *Leishmaniasis: current situation and new perspectives.* *Comparative immunology, microbiology & infectious diseases.* 2004;24:305-318.
9. Weber R. *Insect-borne diseases. Leishmaniasis.* In: *Communicable disease epidemiology & control.* 2nd ed. CABI Publishing, 2000:281-286.

10. Faber WR, Oskam L, van Gool T, Kroon NC, Kneegt-Junk KJ, Hofwegen H, van der Wal AC, Kager PA. Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jul;49(1):70-4.
11. Ashford RW, Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. *Clinics in dermatology.* Elsevier science inc. 1996;14:523-532.
12. Heymann DL. Leishmaniasis In: *Control of communicable disease manual.* 18th ed. APHA, WHO, 2004:295-301.
13. CDC et al. "Leishmaniasis." *Traveler's health: Yellow book. Health information for international travel, 2005-2006.* Ch4 Prevention of specific infectious diseases. Leishmaniasis. 9 Nov 2006.
<http://www2.ncid.cdc.gov/travel/yb/utills/ybGet.asp?section=dis&obj=leishmaniasis.htm>
14. Maroli M, Rossi L, Baldelli R, Capelli G, Ferroglio E, Genchi C, et al. The northward spread of leishmaniasis in Italy: evidence from retrospective and ongoing studies on the canine reservoir and phlebotomine vectors. *Trop Med Int Health.* 2008 feb;13(2):256-64.
15. Bogdan C, Schönian G, Bañuls AL, Hide M, Pratlong F, Lorenz E, Röllinghoff M, Mertens R. Visceral leishmaniasis in a German child who had never entered a known endemic area: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001 Jan 15;32(2):302-6.
16. Koehler K, Stechele M, Hetzel U, Domingo M, Schönian G, Zahner H, Burkhardt E. Cutaneous leishmaniasis in a horse in southern Germany caused by *Leishmania infantum*. *Vet Parasitol.* 2002 Oct 16;109(1-2):9-17.
17. Pinelli E, Kortbeek LM. Leishmaniasis bij mensen en honden, niet alleen een tropische ziekte. *Infectieziekten Bulletin* 2000;11: 235-37.
18. Zeegelaar JE, Steketee WH, van Thiel PP, Wetsteyn JC, Kager PA, Faber WR. Changing pattern of imported cutaneous leishmaniasis in the Netherlands. *Clin Exp Dermatol.* 2005 Jan;30(1):1-5.
19. Gonzalez U, Reveiz L, Chan M, Faber W, Hepburn N, Chica C. Interventions for solitary or limited cutaneous leishmaniasis (protocol). *The Cochrane collaboration.* John Wiley & sons Ltd. 2005;1:1-6
20. Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Feb;53(2):158-66. Epub 2004 Jan 16. Review.
21. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Jan;19(1):111-26. Review.
22. Gonzalez U, Ospina EG, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Tweed J. Interventions for mucocutaneous leishmaniasis (protocol). *The Cochrane collaboration.* John Wiley & sons Ltd. 2004;3:1-7.
23. Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, Haaskjold AA, Rottingen JA, Sundar S. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. *Lancet Infect Dis.* 2005 Dec;5(12):763-74. Review.
24. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Sinha PK, Bhattacharya SK. Injectable paromomycin for Visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med.* 2007 Jun 21;356(25):2571-81.
25. Sundar S, Chakravarty J. Paromomycin in the treatment of leishmaniasis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008 May;17(5):787-94. Review.
26. Lui JP, Lawn S. Anti-leishmanial drugs for treating visceral leishmaniasis. *The Cochrane collaboration.* John Wiley & sons, Ltd. 2004;4:1-7.
27. Hawker J, Begg N, Blair I, Reintjes R, Weinberg. *Communicable disease control handbook. Protozoa.* 1st ed. Blackwell science. 2001;228.
28. RIVM et al. Ziek door dier. Meldingsplicht. 9 Nov 2006.
http://www.rivm.nl/ziekdoodier/melding_signal/meldplicht/

Literatuur m.b.t. zoönoseparagrafen

- Z1 Miro, Cardosos, Pennisis, Oliva, Baneth. Review: Canine leishmaniosis- new

concepts and insights on an expanding zoonosis: part two. trends in parasitology vol 24, no 8 2008.

- Z2 E Pinelli, R Killick-Kendrick, J Wagenaar, W Bernadina, G del Real and J Ruitenber, Cellular and humoral immune responses in dogs experimentally and naturally infected with *Leishmania infantum*. Infect. Immun. January 1994 vol. 62 no. 1 229-235
- Z3 Baneth, Koutina, Solano-Gallego, Bourdeau, Ferrer. Review: Canine leishmaniasis- new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. 2008, trends in parasitology vol 24, no 7.
- Z4 Molina, The hare (*Lepus granatensis*) as potential sylvatic reservoir of *Leishmania infantum* in Spain Vet Parasitol. 2012 Nov 23;190(1-2):268-71. doi: 10.1016/j.vetpar.2012.05.006. Epub 2012 May 23).
- Z5 Abdollah Moshfe, Mehdi Mohebali, Gholamhossein Edrissian, Zbih Zarei, Behnaz Akhoudni, Bahrm Kazemi, Shahrm Jamshidi, Mahmood Mahmoodi. Canine visceral leishmaniasis: asymptomatic infected dogs as a source of *L. infantum* infection. Acta tropica, vol 112, iss 2, nov 2009, pages 101-105.
- Z6 Pieter-Paul van Thiel, Tjlling Leenstr, Henry J. de Vries, Allard van der Sluis, Tom van Gool, Alex C. Krull, Micheéle van Vugt, Peter J. de Vries, Jimmy E. Zeegelaar, Aldert Bart, Wendy van der Meide, Henk Schallig, William Faber, Piet Kager. Cutaneous leishmaniasis in Dutch Troops Deployed in Northern Afghanistan: epidemiology, clinical aspects and treatment. Am. J. Trop. Med. Hyg. 83(6), 2010, pp 1295-1300.