

Diplomarbeit

Pharmakotherapie parasitärer Tropenerkrankungen
Eine Übersicht über den aktuellen Stand der Prävention und
Therapie von Erkrankungen durch Trypanosomen

eingereicht von

Isabella Zsifkovits, BSc MSc

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

Otto Loewi Forschungszentrum

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer. nat. Petra Luschnig

und Ao. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Ulrike Holzer

Graz, 11.08.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 11.08.2021

Isabella Zsifkovits, MSc BSc eh

Danksagungen

Ich möchte mich bei Ao. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Ulrike Holzer für die Möglichkeit bedanken, dieses spannende Thema der parasitären Tropenerkrankungen im Rahmen meiner Diplomarbeit bearbeiten zu dürfen. Vielen lieben Dank für die verständnisvolle, kompetente und geduldige Betreuung sowie für die vielen hilfreichen Tipps!

Ein weiterer Dank gilt meiner Familie und meinem Freund, die mir in jeder Etappe des Studiums zur Seite stehen, mit mir meine Sorgen und Erfolge teilen und mich, so gut es geht, unterstützen.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG	II
DANKSAGUNGEN	III
INHALTSVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGEN	VIII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	X
TABELLENVERZEICHNIS	XI
ZUSAMMENFASSUNG	XII
ABSTRACT	XIV
1 EINLEITUNG	1
1.1 Erreger, Vektoren und Klinik der ausgewählten Erkrankungen	2
1.1.1 Trypanosoma spp. im Allgemeinen	2
1.1.2 Verbreitung	2
1.1.3 Morphologie und Eigenschaften	3
1.1.4 Entwicklung und Lebenszyklus	4
1.1.5 Trypanosoma brucei	4
1.1.5.1 Übertragung und Infektion.....	4
1.1.5.2 Klinik und Verlauf der Erkrankung.....	7
1.1.5.2.1 Hämolymphtisches Stadium	8
1.1.5.2.2 Meningoenzephalitisches Stadium	8
1.1.5.3 Diagnostik.....	10
1.1.6 Trypanosoma cruzi	11
1.1.6.1 Übertragung und Infektion.....	12
1.1.6.2 Klinik und Verlauf der Erkrankung.....	15
1.1.6.3 Diagnostik.....	17
2 MATERIAL UND METHODEN	20
3 ERGEBNISSE	21

3.1	Pharmakologie der verwendeten Arzneimittel	21
3.1.1	Pentamidin	21
3.1.1.1	Erregerspezifität	21
3.1.1.2	Pharmakodynamik	21
3.1.1.3	Pharmakokinetik	21
3.1.1.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	22
3.1.1.5	Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen	22
3.1.2	Nifurtimox	22
3.1.2.1	Erregerspezifität	22
3.1.2.2	Pharmakodynamik	22
3.1.2.3	Pharmakokinetik	23
3.1.2.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	23
3.1.2.5	Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen	23
3.1.3	Eflornithin	23
3.1.3.1	Erregerspezifität	23
3.1.3.2	Pharmakodynamik	24
3.1.3.3	Pharmakokinetik	24
3.1.3.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	24
3.1.3.5	Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen	24
3.1.4	Fexinidazol	25
3.1.4.1	Erregerspezifität	25
3.1.4.2	Pharmakodynamik	25
3.1.4.3	Pharmakokinetik	25
3.1.4.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	25
3.1.4.5	Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen	26
3.1.5	Suramin	26
3.1.5.1	Erregerspezifität	26
3.1.5.2	Pharmakodynamik	26
3.1.5.3	Pharmakokinetik	26
3.1.5.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	27
3.1.5.5	Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen	27
3.1.6	Melarsoprol	27

3.1.6.1	Erregerspezifität.....	27
3.1.6.2	Pharmakodynamik	27
3.1.6.3	Pharmakokinetik	28
3.1.6.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	28
3.1.6.5	Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen	28
3.1.7	Benznidazol	29
3.1.7.1	Erregerspezifität.....	29
3.1.7.2	Pharmakodynamik	29
3.1.7.3	Pharmakokinetik	29
3.1.7.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	29
3.1.7.5	Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen	29
3.1.8	Allopurinol	30
3.1.8.1	Erregerspezifität.....	30
3.1.8.2	Pharmakodynamik	30
3.1.8.3	Pharmakokinetik	30
3.1.8.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	30
3.1.8.5	Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen	31
3.1.9	Posaconazol und Ravuconazol	31
3.1.9.1	Erregerspezifität.....	31
3.1.9.2	Pharmakodynamik	31
3.1.9.3	Pharmakokinetik	31
3.1.9.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	32
3.1.9.5	Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen	32
3.2	Pharmakotherapie der Afrikanischen Schlafkrankheit	33
3.2.1	Pharmakotherapie der durch <i>T. brucei gambiense</i> ausgelösten HAT (Stadium 1)	37
3.2.2	Pharmakotherapie der durch <i>T. brucei gambiense</i> ausgelösten HAT (Stadium 2)	38
3.2.3	Pharmakotherapie der durch <i>T. brucei rhodesiense</i> ausgelösten HAT (Stadium 1)	39
3.2.4	Pharmakotherapie der durch <i>T. brucei rhodesiense</i> ausgelösten HAT (Stadium 2)	40
3.2.5	Behandlung in der Schwangerschaft	40
3.2.6	Follow-up	41
3.2.7	Therapie bei einem Rückfall	42

3.3	Allgemeines zur Prävention der Afrikanischen Schlafkrankheit	42
3.3.1	Vektorkontrolle	43
3.3.2	Impfung, Repellents und Chemophrophylaktika	45
3.4	Pharmakotherapie der Chagas-Krankheit	47
3.4.1	Allgemeines zur Pharmakotherapie	47
3.4.2	Therapie im akuten Stadium	47
3.4.3	Therapie im chronischen Stadium	48
3.5	Allgemeines zur Prävention der Chagas-Krankheit	50
3.6	Ausblick	51
3.7	Allgemeines zu den Neglected tropical diseases (NTDs)	54
3.8	Die NTD-Roadmap der WHO	54
3.9	Folgen des Klimawandels	55
3.9.1	Die Afrikanische Schlafkrankheit und der Klimawandel	58
3.9.2	Die Chagas-Krankheit und der Klimawandel	59
4	DISKUSSION	63
5	LITERATURVERZEICHNIS	66

Abkürzungen

bspw.	beispielsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom P ₄₅₀
DALYs	Disability-adjusted life years
DNDI	Drugs for Neglected Disease Initiative
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRK	Dominikanische Republik Kongo
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
FDA	Foods and Drug Administration
HAT	Human African Trypanosomiasis
IIF	Indirekte Immunfluoreszenz
i.v.	intravenös
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
KG	Körpergewicht
MRT	Magnetresonanztomographie
NECT	Nifurtimox-Eflornithin Combination Therapy
NTD	Neglected tropical diseases
NSSCP	National Sleeping Sickness Control Programmes
p.o.	per oral
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PTRE	Post-treatment reactive encephalopathy

RNA	Ribonukleinsäure
SIT	Sterile Insect Technique
TcNTR	Trypanosoma cruzi Nitroreduktase
u.a.	und andere
v.a.	vor allem
WBC	White blood cells (weiße Blutkörperchen)
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zellstruktur eines Trypanosoms (a)

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Trypanosome_Cell_Structure.png.

Aufgerufen am 16.05.2021)

3

Abbildung 2: Tsetsefliege (b)

<https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=21024>. Aufgerufen am 16.05.2021)

5

Abbildung 3: Lebenszyklus von *T. brucei* (c)

<https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=3418>. Aufgerufen am 16.05.2021

6

Abbildung 4: Endemische Gebiete der Chagas-Krankheit (d)

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Distribution_of_Chagas%27_disease.svg.

Aufgerufen am 16.05.2021

12

Abbildung 5: Lebenszyklus von *T. cruzi* (e)

<https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=3384>. Aufgerufen am 16.05.2021

14

Abbildung 6: *Triatoma infestans* (f)

<https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=6282>. Aufgerufen am 12.06.2021

16

Abbildung 7: Romana-Zeichen (g)

<https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=15814>. Aufgerufen am 16.05.2021

16

Abbildung 8: Megaösophagus (h)

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chagas_megaseophagus.JPG. Aufgerufen

am 16.05.2021

17

Abbildung 9: *Trypanosoma cruzi* im Blutausstrich (i)

<https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=22805>. Aufgerufen am 16.05.2021

18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterschiede zwischen *T. brucei gambiense* und *T. brucei rhodesiense* (2)..... 9

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Chagas-Krankheit und die Afrikanische Schlafkrankheit zählen zu extraintestinalen parasitären Tropenkrankheiten, welche durch Trypanosomen hervorgerufen und über Vektoren übertragen werden. Die beiden Erkrankungen sind ebenso den sogenannten „*Neglected tropical diseases*“ (NTDs) zuzuordnen. Da sie vorrangig in tropischen und subtropischen Ländern auftreten, in welchen die Ressourcen hinsichtlich der Gesundheitsinfrastruktur und sanitären Einrichtungen knapp bemessen sind, treten mehrere Herausforderungen mit den Erkrankungen in Erscheinung. Zum einem ist dies die mangelnde Verfügbarkeit von Arzneimitteln, zum anderen geht eine gewisse Toxizität mit der Verwendung dieser einher, welche die Behandlung per se und weiters die Compliance beträchtlich beeinflusst.

Ziel: Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine Zusammenfassung von Studien und Literatur zur aktuellen Pharmakotherapie und Prävention der Chagas-Krankheit und der Afrikanischen Schlafkrankheit aufzuzeigen. Es wird zudem ein Überblick über die NTDs gegeben sowie über Faktoren, welche ein vermehrtes Auftreten der beiden Infektionskrankheiten beeinflussen, wobei hier speziell auf den Einfluss des Klimawandels eingegangen wird.

Methoden: Für diese Übersichtsarbeit wurden Fachbücher, Studien, Publikationen, wissenschaftliche Artikel, Internetportale und die Guidelines der WHO verwendet. Für die Recherche von Studien und wissenschaftlichen Artikeln wurde PubMed, Science Direct, sowie andere Datenbanken verwendet.

Ergebnisse: Bei der Pharmakotherapie der Afrikanischen Schlafkrankheit werden die Wirkstoffe Pentamidin, Fexinidazol, eine Kombinationstherapie mit Nifurtimox und Eflornithin (NECT), Suramin und Melarsoprol je nach Erreger und Krankheitsstadium verwendet. Fexinidazol erscheint hierbei als relativ neues Präparat, in vielerlei Hinsicht vielversprechend. Bei der Prävention der Afrikanischen Schlafkrankheit stehen vor allem Kontrollmaßnahmen der Tsetsefliegen im Vordergrund.

Bei Chagas existieren Unterschiede in der Behandlung des akuten und chronischen Krankheitsstadiums. Im akuten Krankheitsverlauf werden Benznidazol und Nifurtimox verwendet, beim chronischen Stadium wird eine symptomatische Therapie sowie eine Therapie der Komplikationen der antitrypanosomalen Therapie vorgezogen.

Als Kontrollmaßnahmen wird vor allem auf eine Verbesserung der Wohnsituation, die Aufklärung der Bevölkerung bzgl. der Erkrankung per se, strikte Kontrollen bei Bluttransfusionen sowie Screenings während der Schwangerschaft gesetzt.

Der Einfluss des Klimawandels führt zu einer Veränderung der geografischen Ausbreitung der Vektoren in Richtung nördlichere Regionen. Extreme Wetterphänomene wirken sich negativ auf eine Vermehrung der Vektoren aus, wohingegen gemäßigttes Klima und Luftfeuchtigkeit die Vermehrung positiv beeinflussen. Eine exakte Prognose kann aufgrund des komplexen Parasiten-Wirt-Verhältnisses derzeit nicht getroffen werden.

Abstract

Background: Chagas and the African sleeping sickness are extraintestinal tropical diseases, that are caused by *Trypanosoma* parasites, which are transmitted through vectors. Both diseases count to the “*Neglected tropical diseases*” (NTDs). Because they occur mainly in tropical and subtropical areas, where health resources and sanitary are barely distributed, various challenges are emerging: Firstly, the drugs are hardly available, second the toxicity of the preferred medicines. Because of this, treatment and compliance are challenging.

Aim: The aim of the present work is to provide a summary of studies and literature on the current pharmacotherapy and prevention of both diseases. An overview of the NTDs as well as of factors that influence an increased occurrence of the two diseases are also discussed, whereby the influence of climate change will be specifically discussed here.

Methods: For this review, specialist books, studies, publications, scientific articles, Internet portals and the WHO guidelines were used. For the research of studies and scientific articles PubMed, Science Direct, as well as other databases were used.

Results: In the pharmacotherapy of African sleeping sickness, the active substances pentamidine, fexinidazole, a combination therapy with nifurtimox and eflornithine (NECT), suramine and melarsoprol are used, depending on the pathogen and disease stage. Fexinidazole appears promising as a relatively new preparation in many ways. In the prevention of African sleeping sickness, the focus is on control measures of tsetse flies.

In Chagas, there are differences in the treatment of the acute and chronic stage. In the acute stage of the disease, benznidazole and nifurtimox are used, in the chronic stage, symptomatic therapy, as well as therapy of complications, is preferred over antitrypanosomal therapy. The main control measures are an improvement of the housing situation, educating the population regarding the disease, strict controls on blood transfusions and screenings during pregnancy.

The influence of climate change leads to a change in the geographical spread of vectors towards more northern regions. Extreme weather phenomena have a negative effect on the reproduction of vectors, moderate climate and humidity are positively influencing the reproduction rate. Currently, an exact prognosis cannot be made due to the complex parasite-host ratio.

1 Einleitung

In dieser Diplomarbeit soll eine Übersicht über den aktuellen Stand der Prävention und Therapie von Erkrankungen durch Trypanosomen gegeben werden. Dabei soll besonders auf zwei Erkrankungen eingegangen werden, welche durch eine Infektion durch Trypanosomen hervorgerufen werden. Bei diesen Erkrankungen handelt es sich um die Chagas-Krankheit und die Afrikanische Schlafkrankheit. Die Analyse von etwaigen Neuerungen im Präventions- und Therapieplan stellt in dieser Arbeit einen ebenso wichtigen Aspekt dar wie jene über Faktoren, die das Auftreten der jeweiligen Erkrankungen beeinflussen.

Die Forschungsfragen lauten daher wie folgt:

1. Was ist der neueste Stand der Pharmakotherapie von Erkrankungen durch Trypanosomen?
2. Gibt es Neuerungen in den Präventionsmethoden der durch Arthropoden als Vektoren ausgelösten Erkrankungen?
3. Welche Faktoren beeinflussen das Auftreten dieser Erkrankungen?

Zu Beginn dieser Arbeit soll auf die Erreger und Vektoren der behandelten Erkrankungen eingegangen werden. Dabei sollen die Trypanosomen im Allgemeinen, deren Verbreitung, Morphologie und Entwicklungszyklus, die Übertragung sowie die Klinik und Diagnostik der verursachenden Erkrankungen vorgestellt werden.

Anschließend soll der neueste Stand der Pharmakotherapie und Präventionsmethoden erläutert werden.

Da es sich bei den in dieser Arbeit behandelten Erkrankungen um sogenannte „*Neglected Tropical Diseases*“ (NTDs) handelt, sollen diese im Kontext des globalen Wandels erörtert werden. Die Auswirkungen des Klimawandels auf das Auftreten der beiden behandelten Krankheiten, speziell der Veränderung der Vektorpopulationen, sollen hierbei beschrieben werden.

1.1 Erreger, Vektoren und Klinik der ausgewählten Erkrankungen

Bei Protozoen handelt es sich um einzellige Eukaryonten. Sie besitzen meist einen Zellkern und sind von einer Membran umgeben. Die Vermehrung innerhalb eines Wirtes geschieht entweder sexuell oder asexuell. Man unterscheidet Infektionen durch intestinale und extraintestinale Protozoen. Letztere befallen Blut und Gewebe des Wirtsorganismus (1). In dieser Arbeit wird auf extraintestinale Protozoen eingegangen, speziell einer Untergruppe dieser. In den nachfolgenden Kapiteln soll daher auf *Trypanosoma* spp. sowie derer Vektoren eingegangen werden.

1.1.1 *Trypanosoma* spp. im Allgemeinen

Zur Ordnung Kinetoplastida gehörend gibt es drei Spezies der Trypanosomen, welche für den Menschen als Krankheitserreger von Relevanz sind: *T. brucei gambiense*, *T. brucei rhodesiense*, sowie *T. cruzi*. Während die ersteren beiden als Erreger der Schlafkrankheit in Afrika gelten, ist *T. cruzi* dafür bekannt, in Mittel- und Südamerika die Chagas-Krankheit hervorzurufen (1).

Es existiert ein weiterer Parasit, welcher ebenfalls durch Raubwanzen auf den Menschen übertragen wird: *T. rangeli*. Das besondere bei *T. rangeli* ist jedoch, dass es beim Menschen zu keiner Erkrankung kommt, der Erreger somit als apathogen einzustufen ist (2). Ein morphologischer Unterschied zwischen *T. cruzi* und *T. rangeli* ist, dass *T. rangeli* viel länger als *T. cruzi* ist. Im Menschen erreicht dieser eine Länge von rund 30 µm, im epimastigoten Stadium sind es ca. 80 µm. Weiters besitzt *T. rangeli* eine freischwingernde Geißel und zudem einen kleineren Kinetoplasten als *T. cruzi*. Eine Differenzierung zwischen beiden Erregern ist in der Diagnostik relevant, da *T. cruzi* und *T. rangeli* oftmals in den selben Gebieten vorkommen (3).

1.1.2 Verbreitung

Während *T. brucei gambiense* in Zentral- und Westafrika zu finden ist, kommt *T. brucei rhodesiense* in Ost- und Südafrika vor, wobei Uganda eine Ausnahme darstellt, denn hier sind beide Spezies von *T. brucei* vertreten (1, 4).

Eine Unterscheidung der Wirte existiert ebenfalls zwischen den beiden Erregern der Afrikanischen Schlafkrankheit: *T. brucei gambiense* besetzt als hauptsächlichen Wirten den Menschen, daneben verschiedenste Säugetiere wie bspw. Schwein oder Hund. *T. brucei rhodesiense* befällt hingegen eher Wildtiere (1).

Bei beiden Erregern der Afrikanischen Schlafkrankheit gibt es in puncto Morphologie keinen Unterschied. Jedoch lässt sich die Mehrzahl der Erkrankungen auf *T. brucei gambiense* (rund 97 %) zurückführen. Der Erreger verursacht ebenso eher chronische Verlaufsformen der Erkrankung, im Gegensatz zu *T. brucei rhodesiense*, bei welchem die Parasitose meist akut verläuft (4).

Das Vorkommen von *T. cruzi* ist auf Süd- und Mittelamerika beschränkt. Der Mensch, Haus- und Wildtiere gelten hier als Hauptreservoirwirte des Parasiten (1).

1.1.3 Morphologie und Eigenschaften

Trypanosomen treten in verschiedenen Formen auf (amastigot, promastigot, epimastigot und trypomastigot) und besitzen je nach Art und Stadium Geißel. Trypomastigote Formen weisen eine Größe von ca. 16-35 µm auf. Neben einem sich zentral befindenden Zellkern besitzen Trypanosomen einen randständigen Kinetoplasten. Eine Geißel entspringt über dem Basalkörper und steht anfangs mit der Zelloberfläche über Mikrotubuli in Verbindung, bis sie dann als freie Geißel zu finden ist. In amastigoter Form treten die Trypanosomen unbegeißelt auf, wie dies bei *T. cruzi* der Fall ist (1). In Abbildung 1 wird die Zellstruktur eines Trypanosoms dargestellt.

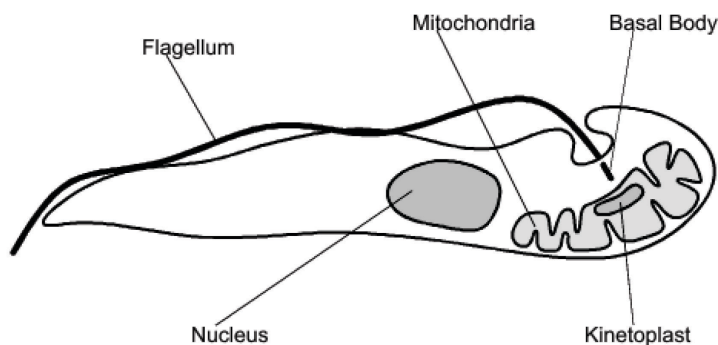


Abbildung 1: Zellstruktur eines Trypanosoms (a)

1.1.4 Entwicklung und Lebenszyklus

Die beiden Parasiten *T. brucei gambiense* und *T. brucei rhodesiense*, welche durch den Speichel von Tsetsefliegen übertragen werden, verursachen die Afrikanische Schlafkrankheit. Dabei werden trypomastigote Formen über das Blut übertragen und auch von den Insekten aufgenommen. Die Trypanosomen gelangen anschließend vom Darm in die Speicheldrüse, wo es zu einer Vermehrung kommt und schreiten von der epimastigoten zur trypomastigoten (infektiösen) Form über. Diese infektiöse Form wird auch als metazyklisch bezeichnet. Bei *T. cruzi* kommt es wie bei den anderen beiden Trypanosomen zu einer Übertragung der metazyklischen, trypomastigoten Form (1).

1.1.5 Trypanosoma brucei

Die Afrikanische Schlafkrankheit hat in den letzten Jahren eine rückläufige Inzidenz verzeichnet. Der letzte Hot Spot der Erkrankung war 1998 mit rund 300.000 bis 500.000 Krankheitsfällen (2).

Es sind ca. 65 Millionen Menschen exponiert, vor allem jene in ländlichen Regionen (5). Als hoch eingestuftes Endemiegebiet gilt die Demokratische Republik Kongo, welches in den letzten Jahren 80 % aller Erkrankungen aufwies. Weitere stark betroffene Länder sind der Sudan, die Zentralafrikanische Republik, Angola und Uganda. Zusammen bilden sie den sogenannten Tsetsegürtel (2).

In westlichen Industriestaaten gilt eine Einschleppung der Schlafkrankheit als weniger wahrscheinlich (4).

1.1.5.1 Übertragung und Infektion

Zur Übertragung von *T. brucei* ist ein Stich einer infizierten Tsetsefliege der Gattung *Glossina* erforderlich, der in der Regel sehr schmerzhaft ist (4). Dabei kommt es zu einer geografischen Unterscheidung von zwei verschiedenen Gruppen der Vektoren: Während in Westafrika Tsetsefliegen der *Palpalis*-Gruppe vorherrschend sind, übertragen Insekten der *Morsitans*-Gruppe in Ostafrika die Parasitose. Vertreter der *Palpalis*-Gruppe sind vor allem in feuchten Biotopen in der Nähe von Gewässern anzufinden. *Morsitans*-Tsetsefliegen hingegen präferieren trockene Savannengebiete als ihre Brutstätten. Sowohl männliche als auch weibliche Tsetsefliegen sind in der Lage, die Erkrankung zu übertragen, da die Hauptmahlzeit dieser Insekten Blut darstellt.

Sie haben eine durchschnittliche Lebensspanne von rund fünf Monaten, in welchen bis zu acht weitere Larven gezeugt werden können (2). Tsetsefliegen gelten als tagaktive Vektoren (4). In Abbildung 2 ist eine Nahaufnahme der Tsetsefliege dargestellt.



Abbildung 2: Tsetsefliege (b)

Infiziert sich eine Tsetsefliege mit *T. brucei*, wandeln sich die Trypanosomen von kurzen gedrunghenen Formen in schlanke prozyklische um. Diese vermehren sich anschließend im Mitteldarm des Insekts und gehen weiter distal im Darm um die peritrophe Membran in den ektoperitrophen Raum über. Diese wechseln anschließend in den Proventrikel und durchbrechen die peritrophe Membran, wodurch eine Einwanderung über Ösophagus, Labrum und Hypopharynx in die Speicheldrüsen vollzogen wird.

Eine Umwandlung der Trypanosomen in Epimastigoten geschieht zwischen Proventrikel und Speicheldrüse. Die epimastigoten Formen hängen sich an das Speicheldrüsenepithel an.

Erst nachdem es anschließend zur asymmetrischen Teilung gekommen ist, transformieren die Epimastigoten in die infektiöse, weiter teilungsunfähige metazyklische Form, die schließlich über den Speichel der Fliege übertragen werden kann. Dieser Prozess dauert in etwa drei bis vier Wochen. Insgesamt sind *Glossinen* jedoch nur in unter 1 % infektiös, was damit zusammenhängt, dass sich diese nur beim ersten Blutsaugen mit dem Erreger infizieren können und es nur teilweise zu einer Weiterentwicklung der Trypanosomen in die Speicheldrüse der Insekten kommt. Besitzt die Tsetsefliege jedoch eine Infektiösität, bleibt diese ein Leben lang erhalten (2).

In Abbildung 3 ist der Lebenszyklus von *T. brucei* im Menschen und der Tsetsefliege ersichtlich.

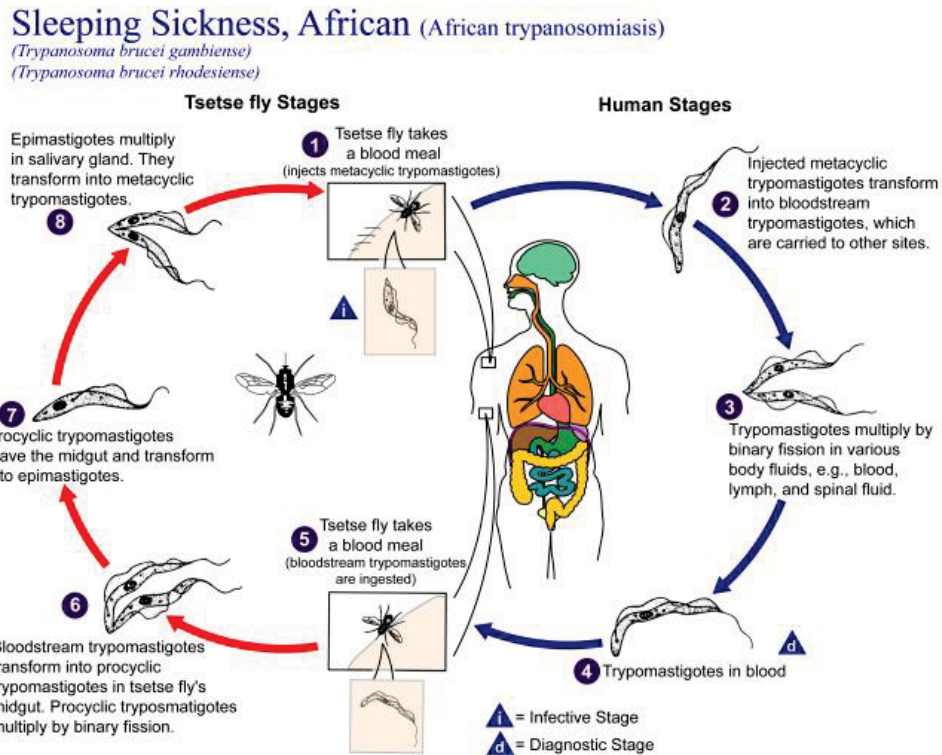


Abbildung 3: Lebenszyklus von *T. brucei* (c)

Sowohl *T. brucei gambiense* als auch *T. brucei rhodesiense* sind meist in sehr unterentwickelten, ländlichen Regionen heimisch, wobei die beiden ausschlaggebenden Faktoren in der Epidemiologie Häufigkeit und Dauer der Kontaktpunkte zwischen dem Menschen und der Tsetsefliege darstellen.

HIV spielt in puncto Verbreitung und Verlauf der Erkrankung keine entscheidende Rolle (2). In Meyer (4) wird erläutert, dass die Inzidenzen neben der Populationsdichte der Insekten, vor allem vom Vorhandensein potenzieller Wirte abhängen.

In Westafrika stellt der infizierte Mensch das hauptsächliche Wirtsreservoir dar, wobei Schweine, Hunde sowie andere Säugetiere zwar ebenso als Erregerreservoir fungieren, jedoch nicht von besonderer Relevanz erscheinen. Ein großes Problem stellt dabei das asymptomatische bis gering symptomatische Erscheinungsbild von Infizierten dar, das eine Weiterverbreitung durch die Tsetsefliege begünstigt.

Meist werden Patient*innen mit einer *T. brucei gambiense*-Parasitose erst mit meningozephalitären Beschwerden vorstellig (2).

Im Vergleich zur westafrikanischen Form stellt die ostafrikanische Schlafkrankheit eine Zoonose dar, wobei vorwiegend Antilopen, Wildtiere der Savanne, Schafe, Ziegen und Rinder die Erregerreservoir darstellen. Diese erkranken jedoch in den meisten Fällen nicht an der Infektion. Menschen spielen hier nur als Nebenwirte eine Rolle, da Tsetsefliegen ihre Blutmahlzeit mehrheitlich an verschiedenen Spezies tätigen (2).

Hat sich der Mensch nun durch den Speichel der Tsetsefliegen im Rahmen des Saugaktes infiziert, folgt die Umwandlung der vorerst metazyklischen Formen in lange, schlanke Trypanosomenformen. Es folgt in der Nähe des Stiches eine Vermehrung durch Längsteilung. An der Einstichstelle kann daher eine lokale Entzündungsreaktion, der sogenannte Trypanosomenschanker, entstehen. Die Trypanosomen wandern nach einigen Tagen über das Blut und die Lymphe in die Organsysteme einschließlich ZNS. Durch Zweiteilung im Blut, Liquor und interstitiellem Raum kommt es bei allen Säugetierwirten zu einer rein extrazellulären Vermehrung. Dabei kommt es zu keiner Penetration der Wirtszellen im Rahmen einer direkten Zell- oder Gewebsschädigung, sondern viel mehr zu indirekten biochemischen und immunologischen Vorgängen, welche zu systemischen Entzündungsreaktionen und Fehlregulationen des Immunsystems führen. Dabei ist relevant, dass die Schwere der Erkrankung nicht mit den im Blut messbaren Parasiten einhergeht (2).

Als weitere, weniger relevante Infektionsquellen der Afrikanischen Schlafkrankheit gelten Bluttransfusionen und die konnatale Infektion (4).

1.1.5.2 Klinik und Verlauf der Erkrankung

Bei der akuten ostafrikanischen Schlafkrankheit (*T. brucei rhodesiense*) beträgt die Inkubationszeit 3 bis 21 Tage, nach denen ein erster Fieberschub folgt. Bei der chronischen westafrikanischen Krankheitsform (*T. brucei gambiense*) kann es bis zum Auftreten erster Symptome jedoch Wochen bis Jahre dauern (4). Infektionen mit *T. brucei rhodesiense* zeigen oft Ähnlichkeit mit einer schweren *Falciparum*-Malaria oder Sepsis (2).

Es werden insgesamt zwei Phasen der Erkrankung unterschieden, das hämolymphatische und das meningozephalitische Stadium, deren präzise Abgrenzung für die weiterführende Therapie relevant ist (2). Im Folgenden sollen beide Krankheitsstadien ausführlich erläutert werden.

1.1.5.2.1 *Hämolympathisches Stadium*

Der Primäraffekt, der sogenannte Trypanosomenschanter, entwickelt sich im Bereich des Stiches der Tsetsefliege und präsentiert sich als meist indolente Entzündungsreaktion. Dabei können anhand des serösen Exsudats die Parasiten nachgewiesen werden, die sich innerhalb dieser Läsion vermehren. Anfangs berichten die Patient*innen über eher unspezifische Krankheitssymptome, welche sich nach einiger Zeit (Tage bis Wochen) aufgrund der hämatogenen und lymphogenen Streuung der Erreger in weitere Organsysteme zusätzlich verlagern. Aufgrund der Erregeraussaat werden die Patient*innen febril. Das Fieber kann zwei bis drei Wochen anhalten, gefolgt von unregelmäßigen Fieberschüben. Des Weiteren treten Schwellungen an den Lymphknoten, vorwiegend im hinteren Halsdreieck auf, welche als sogenanntes Winterbottom-Zeichen bezeichnet werden (5). Dies ist oft bei einer Infektion mit *T. brucei gambiense* der Fall. Ein annuläres oder generalisiertes Exanthem (Trypanid) kann im Rahmen der Fieberschübe vor allem hellhäutige Patient*innen betreffen. Weitere Symptome sind eine Splenomegalie, starke Schmerzen der distalen Röhrenknochen (Kerandel-Zeichen), Myokarditis und endokrinologische Störungen. Die Myokarditis tritt in den meisten Fällen auf und kann sehr früh tödlich enden. Die anfangs sehr hohe Parasitämie kann angesichts der sich entwickelten Antikörper abnehmen. Allerdings kann es zu zyklischen Anstiegen kommen, welche anlässlich der kontinuierlichen Antigenvariationen der Oberflächenstrukturen der Parasiten resultieren. Bei der ostafrikanischen Schlafkrankheit findet meist ein fulminanterer Verlauf der klinischen Symptomatik statt, der mit einer Hypertrophie des lymphatischen Gewebes einhergeht und meist tödlich endet (4).

1.1.5.2.2 *Meningoenzephalitisches Stadium*

Bei einer Infektion mit *T. brucei rhodesiense* tritt dieses Stadium meist schon nach ein paar Wochen ein, hingegen kann es bei *T. brucei gambiense* einige Monate dauern. Es wird generell angenommen, dass eine Parasitose durch *T. brucei rhodesiense* einen akuterer Verlauf vorweist. Das meningoenzephalitische Stadium ist dadurch gekennzeichnet, dass die Parasiten durch Überwindung der Blut-Hirn-Schranke den Liquor cerebrospinalis infiltrieren. Der genaue Mechanismus ist bis heute noch unklar. Jedenfalls sind die ersten Symptome in diesem Stadium starke Kopfschmerzen (5).

Es können Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Herdsymptome, sensomotorische Ausfälle, Kleinhirnsymptome, Lähmungserscheinungen und Krampfanfälle resultieren.

Die Patient*innen entwickeln meist Persönlichkeitsveränderungen, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und psychiatrische Auffälligkeiten einhergehend mit Reizbarkeit und Lethargie. In den meisten Fällen tritt eine Aphasie auf. Sind zusätzliche Krankheitsbilder (andere Infektionen, neurologische oder endokrinologische Erkrankungen) bekannt, erschwert dies den Verlauf, welcher ohne adäquate Therapie im Normalfall tödlich endet (4). Bei Kindern ist die Erkrankung durch einen generell schnelleren Verlauf gekennzeichnet. Eltern bemerken hier oft Somnolenz und Verhaltensänderungen. Meist befinden sich diese bei Diagnosestellung bereits im 2. Stadium der Erkrankung (5).

Zu den Differentialdiagnosen der Afrikanischen Schlafkrankheit zählen: Malaria, Kala-Azar, Rückfallfieber, Virusenzephalitis, Rickettsiosen, Brucellosen, Virushepatitiden, Typhus, Paratyphus, Mononukleose, Neurolyues, tuberkulöse Meningitiden und HIV. Weiters können Lymphome, Hämoblastosen, Erkrankungen mit ZNS-Beteiligung (tumorbedingt, degenerativ, HIV-induziert) und Psychosen als mögliche Diagnosen zutreffen (2).

In Tabelle 1 sind die verschiedenen Charakteristika der beiden Trypanosomenspezies in Bezug auf Verbreitung, Reservoir, Krankheitstyp etc. aufgelistet.

Tabelle 1: Unterschiede zwischen *T. brucei gambiense* und *T. brucei rhodesiense* (2)

	<i>T. brucei gambiense</i>	<i>T. brucei rhodesiense</i>
Verbreitungsgebiet	West- und Zentralafrika	Süd- und Ostafrika
Parasitenreservoir	Infizierter Mensch, Schwein	Antilopen, Rinder
Krankheitstyp	Anthroponose (Mensch Hauptwirt)	Zoonose (Mensch Nebenwirt)
Hauptüberträgergruppe	Palpalis (feuchte Biotope)	Morsitans (Savannengebiete)
Virulenz	Moderat, regional sehr variabel	Hoch
Trypanosomenschanker	Afrikaner < 5 %, Europäer ca. 20 %	Etwa 50 % bis (experimentell) 92 %
Parasitämie	Niedrig und intermittierend	Mäßig bis hoch, meist anhaltend
Erregernachweis	Lymphknoten, Blut, Liquor	Blut, Liquor
Klinischer Verlauf	Chronisch	Akut
Krankheitsdauer	Monate bis 6 Jahre und mehr	Wochen bis (selten) über 9 Monate
Dominierender Organbefall	ZNS	Herz und seröse Häute
Typische Todesursache	Chronische diffuse Meningoenzephalitis	Myo- und Pankarditis, Polyserositis

Bezüglich der Hauptüberträgergruppe ist noch anzumerken, dass es sich bei den Vertretern der Palpalis-Gruppe um *Glossina palpalis palpalis* und *Glossina palpalis gambiensis* handelt. Diese sind vornehmlich in Wäldern entlang von Flüssen aufzufinden und bevorzugen daher gemäßigte Temperaturen und viel Feuchtigkeit. Bei der Morsitans-Gruppe sind die beiden Vertreter *Glossina morsitans morsitans* und *Glossina morsitans centralis* zu nennen, welche sich hauptsächlich in Savannen aufhalten (6).

1.1.5.3 Diagnostik

Die Reiseanamnese ist einer der Eckpfeiler in der Diagnose der Erkrankung. Durch einen direkten Erregernachweis aus dem Blut (Dicker Tropfen, Blutausschrieb, Anzuchtungen), Gewebeflüssigkeit, Liquor, Lymphknoten und Knochenmark kann die Diagnose einer Infektion mit *T. brucei* erhärtet werden (4). Ein Nachweis der Trypanosomen kann auch via Trypanosomonenschanker-Aspirat gelingen, da dieser in beinahe 50 % aller *T. brucei rhodesiense*-Fälle auftritt. Bei *T. brucei gambiense* hingegen ist dieser meist nicht ausgebildet (5). Die Extraktion des Liquors sollte allerdings erst nach Einleitung der Therapie durchgeführt werden, da es sonst zu einer Verschleppung der Erreger ins ZNS kommen kann. Im Rahmen der Analyse des Liquors lässt sich eine pleomorphe Lymphozytose und eine Erhöhung des Eiweißes und der Plasmazellen (Mott-Zellen) darstellen. Eine Hypogammaglobulinämie kann ebenso im Liquor auftreten (4).

Mittels ELISA oder IIF können die Antikörperspiegel, speziell IgM und IgG, eruiert werden. Ein gesteigerter IgM-Antikörper-Spiegel zu Beginn der Erkrankung kann hierbei auf eine akute Infektion hinweisen. Erst eine Überprüfung von IgM im Liquor liefert die definitive Diagnose, wobei Kreuzreaktionen mit Leishmanien auftreten können (4).

Bei der Betrachtung der Leberparameter tritt oftmals eine Erhöhung auf. Ebenso lassen sich oft Gerinnungsstörungen finden. Das EEG kann Pathologien im Sinne von Vigilitätsschwankungen bereits früh zeigen (4).

Neue Techniken namens HAT (Human African Trypanosomiasis) *Sero-K-SeT* und *SD Bioline HAT 1.0* weisen eine Sensitivität von über 90 % auf, die Afrikanische Schlafkrankheit zu diagnostizieren. Die Spezifität ist im Vergleich dazu weniger genau. Allerdings weisen diese Tests in puncto Lagerung, Kosteneffektivität und Einfachheit in der Anwendung große Vorteile auf und bieten eine gute Möglichkeit, in peripheren Krankenhäusern die Diagnosefindung zu unterstützen (5).

Im Vergleich zu immundiagnostischen Verfahren wie ELISA bspw., handelt es sich bei *Sero-K-Set* und *SD Bioline HAT 1.0* um In-vitro-Schnelltests, welche vor Ort mittels Testkassette durchgeführt werden können und einen frischen Tropfen Blut der Patient*innen für die Auswertung benötigen (7).

1.1.6 Trypanosoma cruzi

Der brasilianische Arzt und Forscher Carlos Chagas (1879-1934) gilt als Erstentdecker des Parasiten, welchen er nach seinem Mentor Oswald Cruz benannte. *Trypanosoma cruzi* verursacht die sogenannte Chagas-Krankheit bzw. Amerikanische Trypanosomiasis. Die Erkrankung tritt vornehmlich in ländlichen Gegenden in Lateinamerika auf, in welchen das Vorkommen der Raubwanze als Übertragungsvektor am höchsten ist (2, 4). Zu den hochendemischen Gebieten zählen ländliche Regionen Boliviens, Peru und Paraguay (2). In Abbildung 4 sind die endemischen Gebiete farblich hervorgehoben.

Man geht von rund 18 Millionen Infizierten in den endemischen Gebieten aus, wovon sich jedes Jahr in etwa 50.000 Menschen neu infizieren und ca. 15.000 Patient*innen der Erkrankung erliegen. Es sind jedoch Erfolge in puncto Inzidenz dank bestimmter Kontrollmaßnahmen zu verzeichnen. Doch nicht nur in Lateinamerika sind hohe Zahlen von Chagas-Erkrankten bekannt, auch in Spanien wird von rund 6.000 Infizierten ausgegangen, ebenso wie in den USA, wo eine Zahl von bis zu 100.000 Infizierten geschätzt wird (4).

In den beiden Unterkapiteln soll auf die Übertragung und Infektion sowie auf Klinik und den weiteren Verlauf der Erkrankung ausführlich eingegangen werden, da Präventions- und Therapieformen an diesen Parametern ansetzen.



Abbildung 4: Endemische Gebiete der Chagas-Krankheit (d)

1.1.6.1 Übertragung und Infektion

Eine Infektion mit *T. cruzi* findet überwiegend durch die nachtaktive Raubwanze als Vektor statt. Es werden über 100 verschiedene Arten von Raubwanzen unterschieden, von welchen jene, die sich unweit von Häusern in Verstecken wie bspw. Nischen befinden, für die Verbreitung der Infektion von Bedeutung sind. Besonders die Raubwanzenart *Triatoma infestans* gilt als wichtigster Vektor der Chagas-Erkrankung, besonders in Bolivien, Peru, Paraguay, Argentinien und Brasilien. *Panstrongylus megistus* (Brasilien) und *Rhodnius prolixus* (Venezuela, Kolumbien und Mittelamerika) sowie *Triatoma dimidiata* (Ecuador) sind hier ebenfalls als effiziente Vektoren in den jeweiligen Ländern von Bedeutung (2).

Die bis zu zwei Jahre alt werdende Raubwanze legt ihre Eier in den Verstecken ab. Dabei ist von Relevanz, dass im Vergleich zu anderen Arthropoden als Vektoren bei der Raubwanze beide Geschlechter und alle Entwicklungsstadien, sei es die Larve oder die adulte Form, zu einer Übertragung durch Blutsaugen führen können.

Hat sich diese danach selbst mit dem Parasiten infiziert, kommt es nach ca. 10 bis 15 Tagen zu einer Kotausscheidung und einer lebenslangen Infektiösität des Vektors (2). Meyer (4) geht davon aus, dass nach neuen Erkenntnissen sogar Bettwanzen dazu fähig wären, *T. cruzi* zu übertragen.

Es sind mehr als 100 bis 150 verschiedene tierische Wirtspezies bekannt, darunter viele Haus- und Wildtiere wie bspw. Katzen, Hunde, Nagetiere, Opossums und Fledermäuse, bei welchen die Infektion zwar nicht ausbricht, die jedoch in der Infektkette eine große Rolle spielen.

Gürteltiere zählen dabei zu den bedeutungsvollsten Wirten von *T. cruzi*. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch hat eher einen geringeren Stellenwert in der Epidemiologie. Eine diaplazentare Übertragung wie auch eine Transmission durch Bluttransfusionen von asymptomatisch infizierten Personen sind ebenso von Relevanz. Weiters besteht die Möglichkeit, sich durch mit Raubwanzenkot kontaminierte Lebensmittel zu infizieren. Laborunfälle und Organtransplantationen werden ebenfalls als Infektionsquellen beschrieben. Stillende Mütter können ebenso eine Übertragung von *T. cruzi* an ihren Säugling bewirken. Durch Migration sind ebenso Fälle von Chagas-Infizierten trotz fehlendem Vorkommen der Raubwanze als Vektor in städtischen Gebieten bekannt geworden (2, 4).

Bei der Übertragung von *T. cruzi* setzen die Raubwanzen Kot neben der Einstichstelle, meist im Bereich des Gesichts, ab, welcher durch Läsionen der Haut oder durch Schleimhäute der Augen, der Nase oder des Mundes in die Blutbahn gelangt. Der Stich der Raubwanze selbst wird meist nicht bemerkt, da er schmerzlos ist. Ebenso sind Trypanosomen selbst dazu unfähig, die Haut zu durchdringen, weshalb Mikroläsionen der Haut vorhanden sein müssen, damit es zu einer Infektion kommt. Sind die Trypanosomen in die Wirtszellen eingedrungen, wandeln sich die vormals um die 20 µm langen Trypomastigoten in kleinere, ca. 2 bis 3 µm große Amastigoten um. Anschließend folgt eine Vermehrung durch Zweiteilung und eine Bildung von Pseudozysten im Gewebe (2). Meyer (4) zu Folge handelt es sich bevorzugt um Muskelgewebe, in das die Trypomastigoten eindringen.

Ist der Zeitpunkt erreicht, in welchem die Pseudozyste komplett mit den sich vermehrenden Amastigoten gefüllt ist, kommt es zu einem Aufbrechen der Pseudozyste und zu einer weiteren Umwandlung der Amastigoten in Trypomastigoten. Ohne weitere Zweiteilung gelangen diese anschließend in die Blutbahn und befallen in anderen Organen weitere Wirtszellen. Weitere Vermehrungszyklen folgen anschließend in den befallenen Organsystemen. Raubwanzen können nun beim nächsten Stich wieder infiziert werden (2).

In den Mägen der Raubwanzen selbst kommt es zu einer Entwicklung der Trypomastigoten in Epimastigoten und Sphaeromastigoten. Diese vermehren sich im unteren Darmtrakt und verändern sich im Rektum zu metazyklischen Trypomastigoten. Der ausgeschiedene Kot enthält schließlich die infektiösen Erreger (4).

Der Lebenszyklus von *T. cruzi* ist in Abbildung 5 ersichtlich.

Trypanosomiasis, American (Chagas disease) (*Trypanosoma cruzi*)

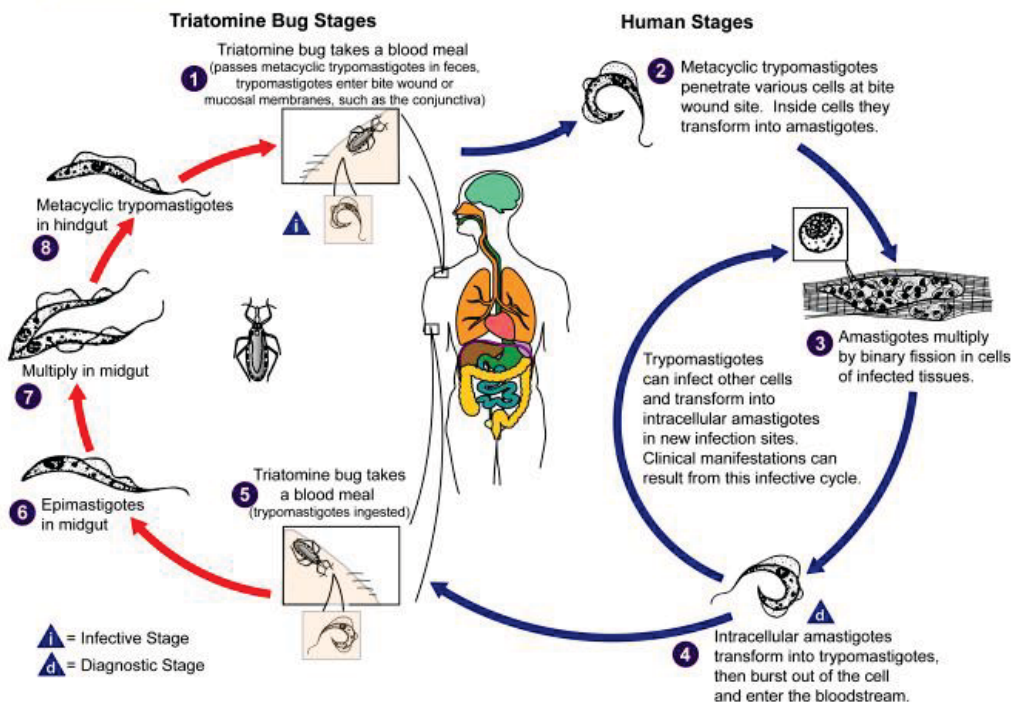


Abbildung 5: Lebenszyklus von *T. cruzi* (e)

1.1.6.2 Klinik und Verlauf der Erkrankung

Die Inkubationszeit der Erkrankung beläuft sich auf ca. 5 bis 20 Tage bei Übertragung durch die Raubwanze als Vektor. Nach Bluttransfusionen beträgt diese im Schnitt 30 bis 40 Tage. Von Bedeutung ist hier auch, dass es generell nur in 25 % der Fälle zu klinischen Beschwerden kommt (4).

Bei einer Infektion mit dem Parasiten *T. cruzi* sind das akute Stadium, ein intermediäres Stadium bzw. Latenzstadium und ein chronisches Stadium zu unterscheiden. Bei einem akuten Krankheitsbild tritt in unter 5 % der Fälle das sogenannte Romaña-Zeichen auf, das nach einem Eintritt von *T. cruzi* am Auge eine Konjunktivitis und ein einseitiges Lidödem verursacht. Eine Schwellung der präaurikulären Lymphknoten kann hier ebenso auftreten. Das Inokulations-Chagom, eine Schwellung an der Eintrittswunde gefüllt mit Trypomastigoten, kann jedoch auch am gesamten Integument auftreten. Das Chagom wächst innerhalb weniger Tage auf seine Maximalgröße und verschwindet nach ein paar Monaten wieder. Eine Differentialdiagnose zu anderen Insektenstichen ist hier relevant. Weiters treten im akuten Stadium unspezifische Infekt bedingte Symptome wie Fieber, Tachykardie, Lymphknotenschwellung und Hepatosplenomegalie auf.

Ein pathologisches EKG sowie ein Perikarderguss werden ebenfalls in rund 50 % der Fälle in Form einer Herzbeteiligung deutlich. Es kommt in den betroffenen Gewebeformen zu einem Substanzverlust, diffuser entzündlicher Exsudation sowie einer Proliferation des interstitiellen Gewebes. Daher kann es an sämtlichen Körperstellen Wochen später zu Verhärtungen und Ödemen kommen. Eine Parasitämie kann im akuten Stadium zumeist bei genannten Symptomen nachgewiesen werden. Bei Kleinkindern kann es in seltenen Fällen zu einer Entwicklung einer fulminanten Meningoenzephalitis oder Myokarditis sowie zu Epistaxis, hohem Fieber, Hepatosplenomegalie, Muskelschmerzen, Atemnot, Diarrhö und zerebralen Störungen kommen (2, 4). In etwa 10 % der Fälle endet das akute Stadium für Infizierte tödlich (1).



Abbildung 6: *Triatoma infestans* (f)



Abbildung 7: Romaña-Zeichen (g)

Generell wird eine Infektion im akuten Stadium sehr selten, außer bei Kleinkindern, sofort erkannt, da die genannten Symptome sehr unspezifisch sind und sich nach zwei bis vier Wochen allmählich zur Gänze wieder zurückbilden. Das akute Stadium geht ab diesem Zeitraum in das latente über, wobei nur noch eine geringe Parasitämie bzw. durch serologische Tests nachgewiesener Befall mit *T. cruzi* zu beobachten ist. In diesem Latenzstadium sind keine Symptome, bis auf leichte Störungen des autonomen Nervensystems, bekannt (2).

Jahre bis Jahrzehnte später können infizierte Personen, in etwa 20 bis 35 % der Fälle, in ein chronisches Stadium überschreiten. In diesem sind vor allem Manifestationen der parasitären Erkrankung am Herzen und im Gastrointestinaltrakt zu nennen. Am Herzen werden EKG-Veränderungen zunächst erkennbar, welche sich zu einer Herzinsuffizienz entwickeln können. Dabei können in Folge Kammerflimmern, ein Herzspitzenaneurysma, Thromboembolien sowie ein plötzlicher Herztod resultieren. Bei bereits bestehenden Herzerkrankungen kommt es zu einer massiven Verschlechterung der Prognose der Patienten. Bei intestinalen Manifestationen der Parasitose kommt es zu massiven Vergrößerungen des Ösophagus, was sich in Dysphagie, Regurgitation, retrosternalen Schmerzen und Aufstoßen äußert.

Weiters kann es zur Bildung eines Megakolons mit Obstipation und Stuhlverhalt als charakteristische Symptome kommen. Die Prognose bei Veränderungen im Intestinaltrakt bleibt jedoch unverändert (2).

Die Entwicklung eines Megaösophagus, wie in Abbildung 8 dargestellt, kann nach Meyer (4) eine Aspirationspneumonie nach sich ziehen. Ebenso können Obstipation, Volvulus und Ileus bei Vorhandensein eines Megagasters und Megakolons auftreten. Weiters sind Megabildungen des Respirationstrakts, wie auch neurologische Störungen möglich. Bei einer Übertragung auf den Fötus während der Schwangerschaft, sind Aborte, Frühgeburten und ein fulminanter Krankheitsverlauf beim Neugeborenen mit einer generell hohen Letalität sehr wahrscheinlich.

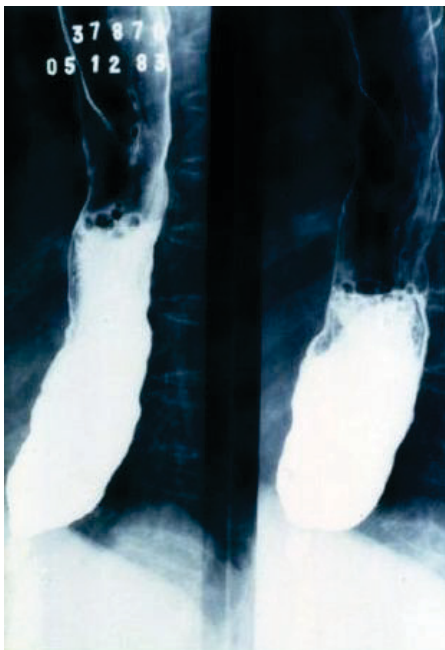


Abbildung 8: Megaösophagus (h)

1.1.6.3 Diagnostik

Die Diagnose der Chagas-Krankheit lässt sich nur durch einen Direktnachweis des Erregers mit Sicherheit stellen. Bei Kleinkindern ist es vor allem im akuten Stadium möglich, im Blutausschrieb oder mittels Dickem Tropfen einen Erregernachweis zu erbringen. Dies wird mittels Giemsa- oder Pappenheimfärbung ermöglicht. Die Trypanosomen zeigen sich als ca. 20 µm große C- oder S-förmige Strukturen mit Geißel und undulierender Membran (4).

In Abbildung 9 sind die Trypanosomen im Blutausschrieb durch ein Mikroskop betrachtet dargestellt.

Bei älteren Kindern ist es meist notwendig, auf andere Techniken wie bspw. Konzentrationstechniken, Zellkulturen oder Versuchstiere als Anzuchtmedien sowie auf sogenannte Xenodiagnosen auszuweichen.

Mittels Xenodiagnosen setzt man parasitenfreie Nymphen auf die Haut potenziell Infizierter, um eine Blutmahlzeit zu erzwingen. Etwa drei bis vier Wochen später wird der Darmtrakt dieser Raubwanzen auf etwaige Trypanosomen überprüft. Eine weitere Diagnostikmethode ist die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), jedoch wird diese ausschließlich in speziellen Laboren durchgeführt. Weiters können durch Gewebeproben der quergestreiften Muskulatur bzw. selten auch des Herzmuskels, Amastigoten gezeigt werden, welche sich als runde bis ovale unbegeißelte Strukturen mit stäbchenförmigen Kinetoplasten darstellen (4).

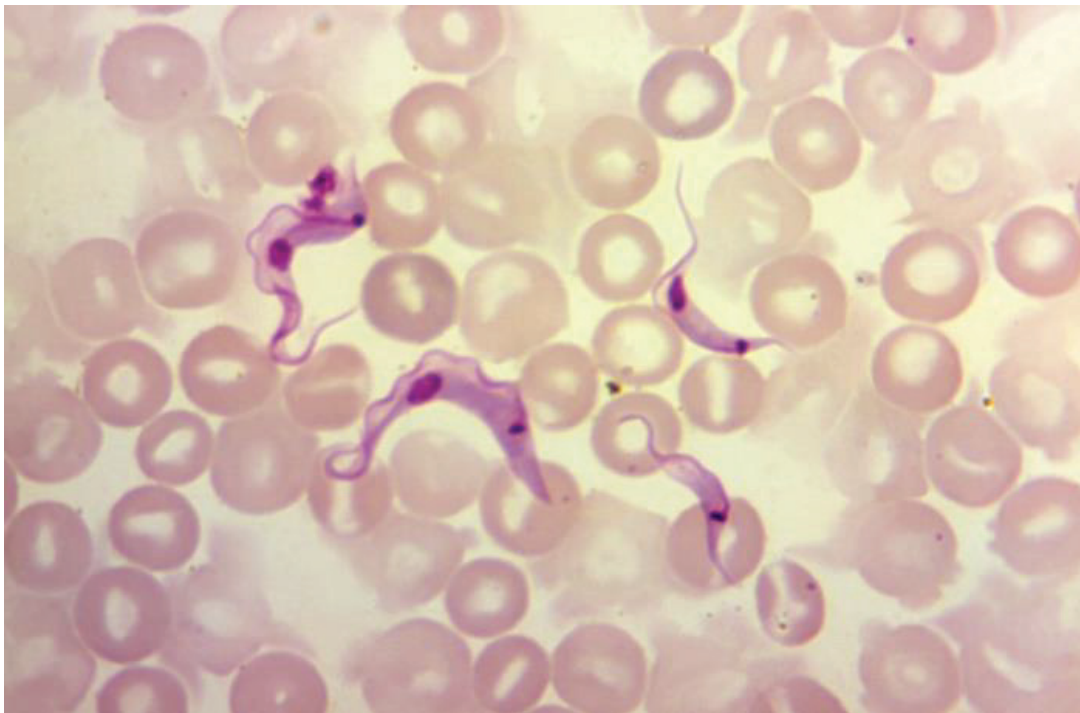


Abbildung 9: *Trypanosoma cruzi* im Blutaussstrich (i)

Die Diagnose des Erregers stellt sich in der chronischen Phase der Erkrankung als Herausforderung dar, da ein direkter Erregernachweis nicht immer erfolgsversprechend verläuft. Deshalb wird hier auf die Xenodiagnose und auf Zellkulturen zurückgegriffen.

Mittels serologischer Verfahren lässt sich keine Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Stadium treffen. Weiters können im chronischen Stadium Endoskopie und bildgebende Verfahren zur Darstellung etwaiger Manifestationen Aufschluss bringen (4).

So werden EKG, Echokardiographie, B-Typ-natriuretisches Peptid (BNP) und Troponin zur Erfassung eines kardialen Befalls routinemäßig durchgeführt.

Werden zerebrale Manifestationen aufgrund eines Immundefekts angenommen, kann mittels CT oder MRT das Bild zerebraler Ringläsionen zur Diagnose führen, wobei hier Ähnlichkeiten zu den Veränderungen im Rahmen einer Toxoplasmose bestehen (2).

Bei Verdacht auf kongenitale Übertragung wird die Serologie der Mutter überprüft und im weiteren Verlauf ein direkter Erregernachweis via Untersuchung der Nabelschnur und des Blutes des Neugeborenen angestrebt. Falls kein Screening durchgeführt wurde oder die Testmethoden zu keinem Ergebnis kamen, wird das Neugeborene nach neun bis zwölf Monaten erneut mittels Serologie untersucht (2).

Zu den Differentialdiagnosen von Chagas im akuten Stadium zählen alle fieberhaften Tropenerkrankungen unterschiedlicher Genese (viral, bakteriell, parasitär). Im chronischen Stadium sollten kardiale Manifestationen mit anderen Formen bzw. Ursachen einer Herzinsuffizienz abgeglichen werden. Dasselbe gilt bei intestinalen Beschwerden im Rahmen eines Megaösophagus oder Megakolons, bei welchen immer an einen malignen Prozess gedacht werden sollte (2).

2 Material und Methoden

Zur Beantwortung der Forschungsfragen wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Mittels einer Datensammlung aus aktuellen Studien, Publikationen, Fachbüchern und einschlägigen Artikeln sollen Empfehlungen über Präventions- und Therapiepläne ausführlich beschrieben werden und eine Übersicht über den Status quo gegeben werden. Als Einführung in die Thematik wurden Basiswerke und verschiedene Fachbücher aus den Bereichen Pharmakologie, Mikrobiologie, Infektiologie und Tropenmedizin genutzt. Darüber hinaus wurde auf Pubmed, Science Direct sowie in anderen Datenbanken und im Internet nach adäquater Literatur gesucht.

Es wurden Stichwörter in deutscher und englischer Sprache als Suchkriterien verwendet. Dazu zählen: extraintestinale Protozoenerkrankungen, Therapie Afrikanische Schlafkrankheit, Chagas, Prävention, Klimawandel und Infektionskrankheiten, Arthropoden und Klimawandel, Richtlinien, pharmakologische Studien, klinische Studien, Antiprotozoika, extraintestinal Protozoal Diseases, Therapy, Treatment African Sleeping Sickness, African Trypanosomiasis, Chagas Disease, Neglected Tropical Diseases, Climate Change and Tropical Diseases, Arthropods and Climate Change, Guidelines, Antiprotozoal Drugs.

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel soll nun auf den neuesten Stand der Pharmakotherapie und auf die jeweiligen Präventionsmaßnahmen der beiden Erkrankungen eingegangen werden. Des Weiteren werden die sogenannten „*Neglected tropical diseases*“ (NTDs) und der Einfluss des Klimawandels thematisiert.

3.1 Pharmakologie der verwendeten Arzneimittel

Im Folgenden soll auf die aktuell verwendeten Wirkstoffe, Erregerspezifität, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und unerwünschte Arzneimittelwirkungen eingegangen werden.

3.1.1 Pentamidin

3.1.1.1 Erregerspezifität

Pentamidin wird zur Behandlung der Afrikanischen Schlafkrankheit, ausgelöst durch *T. brucei gambiense*, verwendet. Bei *T. brucei rhodesiense* hingegen bringt der Wirkstoff jedoch oftmals nicht die gewünschte Wirkung, da eine geringere Aufnahme von Pentamidin in die Zellen bei diesem Erreger vermutet wird bzw. eine ZNS-Gängigkeit nicht gegeben ist und *T. brucei rhodesiense* das ZNS meist bereits sehr rasch befällt (5, 8).

Weitere wichtige Indikationen von Pentamidin sind die Leishmaniose (4). Pentamidin besitzt ebenso eine fungizide Wirkung und wird weiters gegen *Blastomyces dermatidis*, sowie gegen den Erreger *Pneumocystis jiroveci* angewendet (8).

3.1.1.2 Pharmakodynamik

Pentamidin ist ein aromatisches Diamidin-Derivat mit typischer dikationischer Struktur und gelangt mittels aktiven Transport in die Erregerzelle. Die Wirkung beruht auf einer Wechselwirkung zwischen dem positiv geladenen Wirkstoffmolekül und den negativ geladenen, in der Zelle befindlichen Makromolekülen (RNA, DNA, Proteine). Weiters wird die mitochondriale Topoisomerase II bei Trypanosomen in vitro gehemmt (8).

3.1.1.3 Pharmakokinetik

Bei intramuskulärer oder subkutaner Infektion beträgt die Bioverfügbarkeit von Pentamidin rund 90 %. Die Gewebefixierung in Leber, Niere und Milz ist sehr hoch. Die Substanz wird nur allmählich wieder aus diesen Organen freigesetzt (2). Die Substanz wird über die Leber metabolisiert (9).

Maximale Plasmaspiegel (0,5 pg/ml) treten nach einer 2-h-i.v.-Infusion von 4 mg/kg KG ein. Bei i.m.-Applikation von 4 mg/kg KG liegt der maximale Plasmaspiegel bei 0,2 pg/ml. Pentamidin besitzt eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 6,4 Stunden bei i.v.-Gabe und etwa 9,4 Stunden bei i.m.-Gabe. Die unveränderte Substanz wird innerhalb von 24 Stunden zu 2,5 % bei i.v.-Gabe und zu 4,1 % bei i.m.-Gabe renal eliminiert. Die renale Clearance beträgt nur etwa 2,5 % der Plasmaclearance bei i.v.-Gabe sowie ca. 5 % bei i.m.-Gabe (10).

3.1.1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Mögliche sofort auftretende Reaktionen sind Hypotonie (10 % der Fälle), Schwindel, Kollaps und Schock. Nach einer intravenösen Injektion tritt eine Hypotonie in ca. 75 % der Fälle auf. Gelegentliche Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen und Abszesse an der Injektionsstelle. Zu systemischen Reaktionen zählen Azotämie aufgrund der beobachteten Nephrotoxizität, Leukopenie, erhöhte Leberfunktionsenzyme, Hypoglykämie und Hyperglykämie. Ein persistierender Diabetes kann ebenso in seltenen Fällen auftreten. Zu den schweren aber sehr seltenen Nebenwirkungen zählen Anaphylaxie und akute Pankreatitis (11).

3.1.1.5 Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen

Während der Behandlung sollte der Blutdruck sowie der Blutzucker im Auge behalten werden. Daher sollte an die Bereitstellung einer adäquaten Notfallmedikation wie Adrenalin gedacht werden. Nieren- und Leberfunktionsenzyme sollten regelmäßig kontrolliert werden. Eine Teratogenität bei Menschen ist nicht ausreichend erforscht, allerdings kann es unter Pentamidin zu einer erhöhten Abortrate kommen (4).

3.1.2 Nifurtimox

3.1.2.1 Erregerspezifität

Nifurtimox wird im 2. Stadium der durch *T. brucei gambiense* ausgelösten HAT als First-Line-Therapie zusammen mit Eflornithin (NECT = *Nifurtimox-Eflornithin Combination Therapy*) verabreicht (11).

Nifurtimox wird ebenso als First-Line-Therapie bei Chagas verwendet (4).

3.1.2.2 Pharmakodynamik

Bei Nifurtimox handelt es sich um ein Nitrofurylidin-Derivat, das zu einer Hemmung der intrazellulären Entwicklung von *T. brucei* und *T. cruzi* führt (4).

Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch nicht ganz geklärt. Zuerst wurde davon ausgegangen, dass die Wirkung von Nifurtimox in der Freisetzung freier Radikale durch oxidativen Stress begründet liegt. Allerdings konnte in Studien erläutert werden, dass die Wirkung von der TYP 1-Trypanosomal Nitroreduktase (NTR) abhängt. Die These des oxidativen Stress wurde widerlegt (12).

3.1.2.3 Pharmakokinetik

Nifurtimox wird mittels Enzyme der Nitroreduktase metabolisiert. Die beiden inaktiven Metaboliten werden als M-4 und M-6 bezeichnet. Weitere Metaboliten sind ebenfalls im humanen Plasma identifiziert worden (13).

Nifurtimox wird mit über 80 % aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Maximale Plasmaspiegel treten bereits nach ein bis drei Stunden ein. Die Substanz wird zu etwa 60 % über den Urin ausgeschieden. Über den Stuhl wird Nifurtimox zu 30 bis 40 % eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ungefähr drei Stunden (2).

3.1.2.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zu sehr häufig auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen gastrointestinale Nebenwirkungen, Gewichtsverlust, Anorexie, Schlafstörungen, Erregungszustände sowie Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen. Hautveränderungen und Parästhesien treten eher seltener auf. Aufgrund der Nebenwirkungen muss die Behandlung in ca. 50 % der Fälle unterbrochen werden (4).

3.1.2.5 Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen

Beim Vorhandensein neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen in der Vorgeschichte ist die Gabe von Nifurtimox kontraindiziert. Weiters auch bei Drogen- und Alkoholabusus sowie bei Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (4).

Bei bekannten Leber- oder Nierenerkrankungen ist eine Dosisreduktion notwendig (4).

In der Schwangerschaft kann eine Behandlung mit Nifurtimox stattfinden, allerdings wird diese im 1. Trimenon nicht empfohlen (4).

3.1.3 Eflornithin

3.1.3.1 Erregerspezifität

Eflornithin wird bei der durch *T. brucei gambiense* ausgelösten HAT verwendet. Eine weitere Indikation stellt die *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie dar (2).

Eflornithin wird jedoch aufgrund der stärkeren Toxizität und einer geringeren Tolerierbarkeit nicht als Monotherapie bei der *T. brucei gambiense*-HAT eingesetzt (14).

Es kann unter gewissen Umständen dennoch als alleinige Substanz verabreicht werden. Dies wäre der Fall, wenn NECT nicht angewendet werden kann, Nifurtimox nicht zur Verfügung steht bzw. kontraindiziert ist sowie wenn Fexinidazol aus gewissen Gründen nicht gegeben werden kann (11).

3.1.3.2 Pharmakodynamik

Das erste Enzym des Polyamid-Stoffwechselweges ist die Ornithindecaboxylase, welches von Eflornithin irreversibel inhibiert wird. Polyamide sind unerlässlich für die Entwicklungsstufen der Trypanosomen (15).

3.1.3.3 Pharmakokinetik

Eflornithin wird nicht metabolisiert. Die Halbwertszeit beträgt rund acht Stunden (16). Wenn Eflornithin p.o. verabreicht wird, beträgt die Bioverfügbarkeit rund 55 %. Nach vier Stunden sind maximale Plasmaspiegel erreicht. Die Substanz verteilt sich mit einem Volumen von 0,3 bis 0,4 l/kg. Im meningoenzephalitischen Stadium der Afrikanischen Schlafkrankheit wird eine Liquorkonzentration von 12 bis 51 % der Plasmakonzentrationen erreicht. Eflornithin wird renal eliminiert und zu 80 % unverändert über den Harn ausgeschieden (2).

3.1.3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Eflornithin zählen Fieber, Pruritus, Hypertonie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Myelosuppression (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie). Seltener sind Krampfanfälle beobachtet worden, welche jedoch generell isoliert auftreten und gut auf eine Therapie ansprechen (11).

3.1.3.5 Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen

Patient*innen mit Herzerkrankungen, Epilepsie, hämatologischen Erkrankungen und Läsionen des 8. Hirnnervs sollten unter besonderer Beobachtung stehen. Laborkontrollen, speziell bezüglich des Blutbildes, sollten regelmäßig stattfinden. Bei Niereninsuffizienz ist eine Dosisreduktion indiziert. In der Schwangerschaft sollte Eflornithin lediglich bei vitaler Indikation verabreicht werden (4).

3.1.4 Fexinidazol

3.1.4.1 Erregerspezifität

Fexinidazol wird zur Behandlung einer durch *T. brucei gambiense* ausgelösten HAT im Stadium 1 als First-Line-Therapie und im Stadium 2 als Second-Line-Therapie verwendet. Dabei müssen gemäß der WHO Guideline 2019 gewisse Umstände beachtet werden, bspw. darf die Substanz aktuell nur > 6 Jahren und einem Körpergewicht > 20 kg verabreicht werden. Die Behandlung von der durch *T. brucei rhodesiense* ausgelösten HAT ist noch nicht ausreichend erforscht (17).

3.1.4.2 Pharmakodynamik

Fexinidazol ist ein Nitroimidazol-Derivat. Durch Biotransformation entstehen zwei aktive Metaboliten: Fexinidazol-Sulfoxid und Fexinidazol-Sulfon. Diese bilden mittels parasitärer Nitroreduktase reaktive Amine und/oder andere Metaboliten, welche toxische Effekte auf Trypanosomen implizieren (11).

3.1.4.3 Pharmakokinetik

Fexinidazol wird rasch absorbiert. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme wird die Bioverfügbarkeit gesteigert. Die meisten Metaboliten werden über den Stuhl innerhalb der ersten 48 bis 120 Stunden nach Dosisaufnahme ausgeschieden. Nur ein geringer Teil (< 3 %) wird über den Harn ausgeschieden (11).

3.1.4.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Fexinidazol zählen Erbrechen (v.a. bei Kindern), Übelkeit, Asthenie, Appetitverminderung, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Tremor und Schwindel. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen sind häufiger bei Fexinidazol als bei NECT, daher sollten Patient*innen mit psychiatrischen Krankheitsbildern während der Behandlung stationär aufgenommen werden. Eine Verlängerung der QT-Zeit sowie eine Neutropenie sind weitere mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (11).

Bei unterernährten Patient*innen und/oder Patient*innen mit Diarrhö oder Erbrechen sollte aufgrund einer potenziellen Hypokaliämie eine Substitution (kaliumreiche Nahrungsmittel oder Kaliumchloridtabletten) erfolgen, da eine Hypokaliämie eine QT-Zeitverlängerung begünstigen kann. Eine Therapie mit Fexinidazol ist zudem bei Hypokaliämie kontraindiziert. Daher sollte diese unbedingt vermieden werden (11).

3.1.4.5 Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen

Bei Patient*innen ≥ 65 Jahren sowie bei eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Erkrankungen der Leber ist Fexinidazol kontraindiziert. Die Substanz sollte weiters bei Hypersensitivität gegenüber Fexinidazol bzw. einem Vertreter der Nitroimidazole (bspw. Metronidazol oder Tinidazol), bei Lebererkrankungen wie der Leberzirrhose sowie bei Bestehen eines Risikos für eine QT-Zeitverlängerung (bspw. angeborene QT-Zeitverlängerung, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, symptomatische Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, schwere angeborene Herzschwäche, bei in der Familie vorkommenden Fällen von plötzlichem Herztod sowie bei Patient*innen mit konkomitanter Einnahme von Arzneimitteln, welche zu einer verlängerten QT-Zeit, einer Bradykardie oder Hypokaliämie führen) nicht gegeben werden. Alkohol sollte ebenso erst 48 Stunden nach der letzten Dosis konsumiert werden, da Flush, Exantheme, periphere Ödeme, Übelkeit und Kopfschmerzen auftreten können. Bei gleichzeitiger Einnahme können schwere und potenziell gefährliche kardiorespiratorische und neurologische Reaktionen auftreten (11).

3.1.5 Suramin

3.1.5.1 Erregerspezifität

Bei einer Infektion mit *T. brucei rhodesiense* gilt in Stadium 1 Suramin als Mittel der Wahl. Wie Pentamidin ist es jedoch nicht in der Lage adäquate Wirkspiegel im Liquor cerebrospinalis zu erreichen (5). Seit 1921 wurde der Wirkstoff bereits therapeutisch genutzt (8). Eine weitere Indikation von Suramin stellt in Einzelfällen die Onchozerkose dar (4).

3.1.5.2 Pharmakodynamik

Suramin hemmt die Gyzerol-3-Phosphat-Oxidase und -Dehydrogenase, welche als Enzyme des parasitären Energiestoffwechsels agieren (1) und wirkt daher immunmodulatorisch (2).

3.1.5.3 Pharmakokinetik

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt bei wiederholten Verabreichungen ca. 40 Tage. Es wird davon ausgegangen, dass Suramin über die Niere eliminiert wird und es zu einer mäßigen Metabolisierung der Substanz kommt. Es ist beinahe gänzlich an Eiweiß gebunden, somit kaum ZNS-gängig. Innerhalb von ein paar Stunden ist ein Abfall des Plasmaspiegels bei Einmalgabe des Arzneistoffes beobachtbar. Noch Monate später kann Suramin in niedriger Konzentration nachgewiesen werden.

Wenn es wiederholt gegeben wird, sind unterschiedliche Wirkspiegel von Individuum zu Individuum möglich, da die Verteilung (zentral und peripher) variieren kann (2).

3.1.5.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Generell wurden in ca. 30 bis 90 % der Fälle, abhängig von der Grunderkrankung und dem allgemeinen Zustand der Patient*innen, Nebenwirkungen erfasst (2).

Zu den Nebenwirkungen von Suramin zählen Fieber, Übelkeit, Pruritus, Diarrhoe und Stomatitis sowie die eher selten vorkommende exfoliative Dermatitis und Polyneuropathie (2).

3.1.5.5 Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen

Suramin darf bei Idiosynkrasie und Allergien nicht verabreicht werden, weshalb eine Vortestung hier in allen Fällen indiziert ist. Bei Vorerkrankungen der Nieren und Malnutrition ist besondere Vorsicht geboten. Aufgrund der hohen Toxizität sollten engmaschige ärztliche Kontrollen stattfinden. Vor jeder Gabe von Suramin sollte der Urinstatus ermittelt werden, da eine Nephrotoxizität besteht. Falls Proteinurie, Zylinder und Erythrozyten auftreten, sollte eine Beendigung der Therapie angestrebt werden. Kontraindikationen bestehen bei Niereninsuffizienz (4).

Suramin wird während der Schwangerschaft bei schwerem Krankheitsverlauf und gegebener Indikation trotz nachgewiesener Teratogenität im Tierversuch als Therapeutikum verwendet (4).

3.1.6 Melarsoprol

3.1.6.1 Erregerspezifität

Melarsoprol gilt bei einer Infektion mit *T. brucei rhodesiense* als sehr effektive First-Line-Therapie im 2. Stadium (18), sollte jedoch im 1. Stadium aufgrund der hohen Toxizität (Arsenhaltige Substanz) nicht verabreicht werden (4). Bei *T. brucei gambiense* hingegen sind unter der Melarsoprol-Behandlung vermehrt Fälle von Therapieversagen aufgetreten (19).

3.1.6.2 Pharmakodynamik

Der Wirkstoff reichert sich innerhalb des Erregers an und bindet irreversibel an Trypanothion. Weiters wird die Trypanothion-Reduktase gehemmt. Bei einer bestehenden Resistenz wird Melarsoprol unzureichend aufgenommen, da ein spezifischer parasitärer Purintransporter eine veränderte Aktivität aufweist (2).

3.1.6.3 Pharmakokinetik

Bei 0,3 bis 0,5 mg/l sind die maximalen Plasmaspiegel bei intravenöser Applikation erreicht. Die Substanz verteilt sich mit einem Volumen von 2 l/kg. Im Liquor cerebrospinalis werden Konzentrationen von nur 1 % des Plasmaspiegels beobachtet. Melarsoprol wird zu ca. 70 % biliär und zu ca. 10 bis 20 % über den Urin ausgeschieden. Unverändert werden nur 1 bis 7 % des Wirkstoffes eliminiert. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Melarsoprol beträgt rund 35 Stunden (2).

3.1.6.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zu den Nebenwirkungen von Melarsoprol zählen: Diarrhö, Übelkeit, Dermatitis, Lyell-Syndrom, Leber- und Nierenstörungen, Kardiotoxizität (2), weiters auch periphere Neuropathie und Agranulozytose (14) sowie ein generelles Unwohlsein (11).

Melarsoprol kann in ca. 5 bis 14 % der Fälle eine PTRE verursachen. Diese tritt meist am fünften bis achten Tag nach Therapieeinleitung in Erscheinung. Es sollte dabei immer auf stärker werdende Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Desorientierung und die Tiefe des Komas als Zeichen geachtet werden (5). Die Enzephalopathie lässt sich in eine reaktive und hämorrhagische Form untergliedern. Bei ersteren leiden die Patienten unter psychischen und motorischen Erregungszuständen. In weiterer Folge kann sich ein Krampfgeschehen oder Koma ausbilden. Eine Rückbildungstendenz ist jedoch gegeben. Bei der seltenen hämorrhagischen Form hingegen tritt meist der Tod ein. Diese relevante unerwünschte Wirkung von Melarsoprol lässt sich durch Kortikosteroide und hyperosmolare Infusionen behandeln und zielt darauf ab, ein Hirnödem zu verhindern. Meist sind jedoch weitere Medikamente wie Antikonvulsiva und Adrenalin zur Behandlung vonnöten (4).

3.1.6.5 Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen

Unter Melarsoprol-Therapie sollten engmaschige ärztliche Kontrollen stattfinden. Relative Kontraindikationen stellen der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel sowie das Erythema nodosum leprosum dar, da es hier zu einer Hämolyse kommen kann. Beim Vorhandensein gleichzeitiger Infektionen sowie bei Malnutrition kann eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes unter der Therapie eintreten. Ein Paravasat sollte aufgrund potenzieller schwerer Gewebsschäden vermieden werden. Im Tierversuch konnte keine Teratogenität nachgewiesen werden, bei Menschen gilt diese als ebenso unwahrscheinlich, allerdings sollte eine Therapie mit Melarsoprol erst nach der Entbindung erfolgen. Bei vitaler Indikation ist eine Behandlung während der Schwangerschaft jedoch ebenso indiziert (4).

3.1.7 Benznidazol

3.1.7.1 Erregerspezifität

Benznidazol kann bei der Behandlung der Chagas-Krankheit, ausgelöst durch *T. cruzi*, verabreicht werden (4).

3.1.7.2 Pharmakodynamik

Es handelt sich bei Benznidazol um einen Imidazol-Abkömmling. Die Substanz bewirkt eine Hemmung der parasitären Nukleinsäuresynthese (4). Benznidazol wird in sehr hohem Maße über den Gastrointestinaltrakt absorbiert (> 80 %). Dies geschieht sehr rasch, denn nach etwa drei bis vier Stunden ist der maximale Plasmaspiegel erreicht. Der Wirkstoff wird vorwiegend über die Niere ausgeschieden, rund ein Fünftel davon unverändert. Die Halbwertszeit beträgt zwischen 10,5 bis 13,6 Stunden (2).

3.1.7.3 Pharmakokinetik

Über 80 % der Substanz wird gastrointestinal absorbiert. Nach drei bis vier Stunden sind die maximalen Plasmaspiegel erreicht. Die Substanz verteilt sich mit einem Volumen von 0,56 l/kg und reichert sich mit etwa 72 bis 88 % der Plasmaspiegel gut im Gewebe an. Die Elimination geschieht vorwiegend renal (60 bis 67 % der Totalaktivität). Ca. 20 % wird davon unverändert ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 10,5 bis 13,6 Stunden (2).

3.1.7.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zu häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen Exanthem, Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Gewichtsabnahme, Kopfschmerzen, allergische Reaktionen (Urtikaria, Juckreiz), Appetitlosigkeit, Angst- und Schlafstörungen sowie schwere Hautreaktionen, neurologische Störungen und eine Depression des Knochenmarks (4).

3.1.7.5 Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen

Falls Symptome wie Fieber, Purpura, Parästhesien, peripherer Neuropathie, Leukopenie oder Agranulozytose auftreten, ist eine sofortige Therapieunterbrechung bzw. ein Therapieabbruch indiziert (4). Bei vorbestehenden Schädigungen der Niere, Leber oder hämatologischen Erkrankungen sind engmaschige ärztliche Kontrollen sowie Laborkontrollen vonnöten.

Im 1. Trimenon der Schwangerschaft sollte eine Therapie mit Benznidazol nicht erfolgen, um eine kongenitale Transmission zu verhindern ist jedoch eine Therapie im 2. und 3. Trimenon angezeigt.

In Tierversuchen verursachte Benznidazol Schädigungen beim Fötus (Nebenniere, Dickdarm, Speiseröhre). Bei behandelten Schwangeren konnten jedoch eine Mutagenität sowie karzinogene Effekte des Wirkstoffes nicht nachgewiesen werden (4).

3.1.8 Allopurinol

3.1.8.1 Erregerspezifität

Allopurinol wurde in mehreren Studien zur Behandlung der Chagas-Krankheit untersucht, wobei sich in chronischen Stadien als zusätzliche Therapie nach einer Herztransplantation, wie auch in Kombination mit Benznidazol, erfolgsversprechende Therapieerfolge zeigten (20).

Allopurinol wird zumeist bei Patient*innen mit wiederkehrenden Gichtanfällen, Tophi, Uratnephrolithiasis sowie Uratnephropathie verwendet. Weiters auch zur Prophylaxe der Hyperurikämie bei Tumorlysesyndrom sowie bei Enzymdefekten des Purinstoffwechsels mit einer erhöhten Produktion von Harnsäure (8).

3.1.8.2 Pharmakodynamik

Allopurinol inhibiert die Xanthinoxidase, wodurch die Harnsäurenkonzentration im Plasma reduziert wird. Gleichmaßen wird die Konzentration von Hypoxanthin und Xanthin erhöht. Durch die Zunahme der Konzentration von Hypoxanthin und dadurch auch von Inosinmonophosphat (IMP) wird die Hemmung der De-Novo-Purinbiosynthese impliziert (8).

3.1.8.3 Pharmakokinetik

Allopurinol wird nach p.o.-Verabreichung in den aktiven Metaboliten Oxipurinol transformiert. Die Umwandlung vollzieht sich in Leber und Dünndarm. Dies geschieht hauptsächlich durch die Aldehydoxidase, weiters auch durch die Xanthinoxidase. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa ein bis zwei Stunden. Der Metabolit wird nur sehr langsam renal ausgeschieden, wodurch es zu einer Kumulation des Plasmaspiegels bei regelmäßiger Anwendung kommt (8).

3.1.8.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen Überempfindlichkeitsreaktionen insbesondere Hautreaktionen, wobei das Risiko dafür jedoch mit der Dosis des Wirkstoffes korreliert. Weitere beobachtete Nebenwirkungen: Blutbildveränderungen (Leukopenie, Leukozytose, Eosinophilie), Leberfunktionsstörungen, Cholangitis und die Bildung von Xanthinsteinen (8).

3.1.8.5 Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen

Bei allergischen Reaktionen darf Allopurinol nicht verabreicht werden. Während der Schwangerschaft und Stillzeit ist eine Behandlung mit dem Wirkstoff kontraindiziert, da in den Purinstoffwechsel eingegriffen wird (8).

3.1.9 Posaconazol und Ravuconazol

3.1.9.1 Erregerspezifität

Posaconazol, Ravuconazol und die Pro-Drug Fosravuconazol sind in verschiedensten Studien zur Behandlung der Chagas-Krankheit, ausgelöst durch *T. cruzi*, untersucht worden (21).

Die beiden Wirkstoffe zählen zu den Azolen wie auch Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol und Voriconazol (22).

Indikationen für Posaconazol sind die invasive Aspergillose, Fusariose, Chromoblastomykose und Kokzidioidomykose. Der Wirkstoff wird zudem bei Patient*innen mit Immunsuppression zur Prophylaxe einer invasiven Mykose nach stattgefundener Chemotherapie oder Stammzelltransplantation verabreicht (8).

Ravuconazol wird bei Pilzinfektionen, Aspergillose, Candidose und Onychomykose verwendet (23).

3.1.9.2 Pharmakodynamik

Posaconazol hemmt die Ergosterolsynthese der Pilze, welche über Cytochrom-P₄₅₀-Enzyme abläuft und wirkt daher antimykotisch. Es wird dabei die C₁₄-Demethylierung blockiert, indem die 14 α -Demethylase (CYP51) inhibiert wird (8). Die Progression von *T. cruzi* wird ebenso durch den selben Mechanismus inhibiert (24). Ravuconazol hemmt ebenso die fungale Ergosterolsynthese (25).

3.1.9.3 Pharmakokinetik

Je höher die Dosis von Posaconazol, desto höher die Resorptionsrate. Die Substanz wird zudem besser resorbiert, wenn sie zusammen mit Nahrung eingenommen wird. Posaconazol verteilt sich mit einem Volumen von 400 bis 800 Liter, wobei 98 % im Plasma an Proteine gebunden sind. Der Wirkstoff wird beinahe zur Gänze in der Leber glucuronidiert. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt hauptsächlich fäkal. Die Metaboliten werden auch renal eliminiert, dies ist jedoch nur von untergeordneter Bedeutung. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 15 bis 35 Stunden.

Die Metabolisierung der Substanz findet im Vergleich zu anderen Azolen nicht durch Cytochrom-P₄₅₀-Isoenzyme statt (8). Ravuconazol besitzt eine Eliminations-Halbwertszeit von 76 bis 202 Stunden, die Proteinbindung ist mit 98 % ebenso hoch (25). Ravuconazol wird über das Isoenzym CYP 3A4 metabolisiert (26).

3.1.9.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zu den Nebenwirkungen der systemisch angewandten Azole zählen im Allgemeinen gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhö), gering ausgeprägte ZNS-Störungen (Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Benommenheit), allergische Reaktionen, Leberfunktionsstörungen und Sehstörungen (8).

Bei Ravuconazol treten Kopf- und Bauchschmerzen als unerwünschte Arzneimittelwirkungen am häufigsten auf. Weiters wurden Verwirrtheit, Denkstörungen, Inkontinenz, Diarrhö und Anämie, Pruritus und Exantheme beobachtet. Ein Nachteil von Ravuconazol stellt eine mögliche Kreuzresistenz gegenüber anderen Azolen dar (25).

3.1.9.5 Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen

Zu den Kontraindikationen zählen bekannte Überempfindlichkeiten gegenüber Azolen, Schwangerschaft und Stillzeit (8).

3.2 Pharmakotherapie der Afrikanischen Schlafkrankheit

Es existieren essentielle Unterschiede in der Behandlung der HAT. Es muss zum einem unterschieden werden, welche Subspezies von *T. brucei* als Erreger gilt, weiters muss berücksichtigt werden in welchem Stadium sich der Erkrankte aktuell befindet. Während Therapien der Erkrankung im Stadium 1 als sehr effektiv gelten und nur mit milden unerwünschten Arzneimittelwirkungen vergesellschaftet sind, sind die verwendeten Substanzen im Stadium 2 der Erkrankung als sehr toxisch anzusehen (18).

Um das genaue Stadium der Erkrankung zu eruieren, sollte eine Lumbalpunktion durchgeführt werden. Das erste Stadium der *T. brucei gambiense*-HAT ist dadurch charakterisiert, dass ≤ 5 WBC/ μ L und keine Trypanosomen im Liquor nachzuweisen sind. Im zweiten Stadium befinden sich > 5 WBC/ μ L und/oder Trypanosomen im Liquor (17).

Während ursprünglich Pentamidin noch als First-Line-Therapeutikum im ersten Stadium der *T. brucei gambiense*-HAT galt, gab es im Rahmen einer neuer WHO-Guideline von 2019 neue Empfehlungen für die Therapie mit Fexinidazol im 1. Stadium der *T. brucei gambiense*-HAT. Generell gilt der Wirkstoff in beiden Stadien als sehr effektiv, die Nebenwirkungen sind im Vergleich zu Pentamidin geringer, weiters würde eine Lumbalpunktion künftig für die Therapie nicht mehr notwendig sein. Die Applikation erscheint ebenso einfacher, da der Wirkstoff p.o. eingenommen wird, dadurch werden Injektionen wie sie durch Pentamidin notwendig wären, vermieden und generell Kosten eingespart. Bei Kindern < 6 Jahren oder einem Körpergewicht von < 20 kg sollte jedoch Pentamidin verabreicht werden, da die Sicherheit und Effektivität von Fexinidazol in dieser Altersgruppe in klinischen Versuchen nicht ausreichend untersucht wurde (17).

Im 2. Stadium der *T. brucei gambiense*-HAT gilt eine Kombinationstherapie mit Nifurtimox und Eflornithin im Sinne der „*Nifurtimox-Eflornithin Combination Therapie*“ (NECT) als Standard. Allerdings empfiehlt die WHO Guideline von 2019 bei Patient*innen, welche sich im 2. Stadium befinden und bei welchen weniger als 100 WBC/ μ L Liquor nachgewiesen wurde, eine Therapie mit Fexinidazol. Bei Patient*innen mit mehr als 100 WBC/ μ L Liquor, wird jedoch NECT empfohlen. Bei Kindern < 6 Jahren oder einem Körpergewicht von < 20 kg wird die NECT-Therapie vorgezogen, da wie bereits vorhin beschrieben, Fexinidazol in dieser Altersgruppe nicht ausreichend getestet wurde (17).

Die Durchführung einer Lumbalpunktion sollte immer stattfinden, wenn Symptome für eine schwere *T. brucei gambiense*-HAT im 2. Stadium bestehen.

Ohne den klinischen Verdacht einer schweren Infektion kann eine Lumbalpunktion vermieden und eine Therapie mit Fexinidazol eingeleitet werden. Die Ausnahme stellen hierbei Kinder dar, da bei diesen eine Therapie mit Fexinidazol kontraindiziert ist (17).

Ein Erfolg der Therapie lässt sich meist erst nach zwei Jahren definitiv deklarieren, da die Trypanosomen lange Zeit im Körper verbleiben können (4). Trotz Therapie beträgt die Letalität 15 % (2). Für Kinder sollte eine gewichtsadaptierte Dosierung gewählt werden (4).

Die Wirkstoffe, die im 1. Stadium für gewöhnlich verwendet werden, sind meist nicht in der Lage für eine Heilung im 2. Stadium zu garantieren. Eflornithin und Melarsoprol Monotherapien als zweite oder dritte Wahl, werden als weitere Alternativen eher seltener genutzt. Die verwendete Pharmakotherapie ist teils mit schwerwiegenden Nebenwirkungen vergesellschaftet, da diese eine hohe Toxizität mit sehr geringer therapeutischer Breite aufweisen (2, 4). Die verwendeten Wirkstoffe im 2. Stadium werden aufgrund der hohen Toxizität und der mühsamen Verabreichungsmethode für das 1. Stadium nicht verwendet (11).

Im meningoenzephalitischen Stadium wird die trivalente toxische arsenhaltige Substanz Melarsoprol, wie auch die Wirkstoffe Eflornithin und Nifurtimox angewandt. Die beiden letzteren sind weitaus weniger toxisch als Melarsoprol. Eine Vorbehandlung mit Pentamidin bei Patienten mit *T. brucei gambiense*-Infektion wird stets empfohlen (4). In diesem Stadium wurde bereits über vollständige Genesungen mit Pentamidin berichtet. Allerdings wird über eine garantierte Wirksamkeit im ZNS kontrovers diskutiert (5). In einigen Teilen Angolas, der DRC, Sudan und Uganda wurde bereits über eine steigende Anzahl von Rezidiven und Resistenzen nach einer Melarsoprol-Therapie berichtet (5).

Ein Wirkstoff der per oral effektiv gegen dieses Stadium der Erkrankung ohne jegliche Nebenwirkungen eingesetzt werden könnte, wäre von beachtlichem Wert und würde eine Lumbalpunktion zur Analyse des Liquors verzichtbar machen (18).

In den letzten Jahren wurden einige oral zu verabreichende Wirkstoffe für das 2. Stadium entwickelt, bzw. befinden sich noch im Entwicklungsprozess sowie unter kritischer Evaluierung. In einer randomisierten Phase II/III Studie, welche sich über 18 Monate in der DRC und der Zentralafrikanischen Republik erstreckte, wurde beobachtet, dass bei *T. brucei gambiense*-HAT, Fexinidazol p.o. 91 % der Patient*innen erfolgreich von der Krankheit heilte. Zum Vergleich: 98 % der Patient*innen genesen bei einer Behandlung der Kombinationstherapie NECT. Die Nebenwirkungen zeigten sich in ähnlicher Weise.

Die EMA gab daher die Empfehlung, dass bei einer Liquor-Zellzahl von $> 100/\mu\text{L}$, Fexinidazol als Second-Line-Therapie gegeben werden sollte, wenn NECT nicht zur Verfügung steht bzw. toleriert wird. Zukünftige Studien zur Wirksamkeit bei *T. brucei rhodesiense* werden hier erwartet (18).

Auch ein anderes orales Arzneimittel, wie SCYX-7158 (zählt zur Oxaborolgruppe), zeigte sich in Mausmodellen als sehr effektiv. So erbrachte die Substanz in Stadium 2 eine Heilung, weiters zeigte es ein gutes Sicherheitsprofil in einer Phase-1-Studie bei Menschen. Ein weiterer Ansatz beschäftigt sich mit der Modifizierung von Melarsoprol selbst, um die Toxizität zu verringern und eine orale Verabreichung mit derselben Wirksamkeit zu ermöglichen. Dazu wurde die Substanz in ein Cyclodextrinmolekül eingebaut und von der EMA und FDA als „*Orphan Drug*“ zur Behandlung der HAT bezeichnet (18).

Für die Behandlung von tropischen Erkrankungen werden Medikamente mit geringeren Nebenwirkungen, einer besseren Applikationsmöglichkeit und einer verlässlicheren Verfügbarkeit dringend benötigt. Die Initiative „*Drugs for Neglected Disease Initiative*“ (DNDI) sieht die Entwicklung neuer Medikamente als Meilenstein in der Behandlung der Afrikanischen Trypanosomiasis (5).

Im Folgenden sind die allgemeinen Therapieschemata der *T. brucei gambiense*-HAT gemäß der WHO Guideline 2019 sowie der *T. brucei rhodesiense*-HAT nach Meyer (4) illustriert.

Allgemeines Therapieschema der *T. brucei gambiense*- HAT gemäß der WHO Guidelines (17):

1. Abklärung auf schwere Infektion

Bestehen Symptome wie Verwirrungszustände, Verhaltensauffälligkeiten, Logorrhö, Sprachstörungen, Angstzustände, Tremor, Muskelschwäche, Ataxie, Bewegungs- oder Gangstörungen oder Krampfanfälle?

2. Falls ja: Lumbalpunktion

a. < 100 WBC/ μ L Liquor:

i. < 6 Jahre oder einem Körpergewicht < 20 kg

- ≤ 5 WBC/ μ L Liquor und keine Trypanosomen: **Pentamidin**
- 6-99 WBC/ μ L Liquor oder Trypanosomen: **NECT**

ii. ≥ 6 Jahre und Körpergewicht ≥ 20 kg: weiteres Schema wie in Punkt 3

b. ≥ 100 WBC/ μ L Liquor: **NECT**

c. Keine Lumbalpunktion gemacht: **NECT**

3. Falls nicht: Alters- und Gewichtsüberprüfung

a. ≥ 6 Jahre und Körpergewicht ≥ 20 kg

Bestehen eine regelmäßige Nahrungszufuhr, keine psychiatrischen Erkrankungen aktuell oder in der Vorgeschichte, eine gewisse Versicherung der Zuverlässigkeit in der Einnahme der Tabletten und ein Körpergewicht von über 35 kg?

- **Wenn ja: Fexinidazol im ambulanten Setting**
- **Wenn nein: Fexinidazol im stationären Setting**

b. < 6 Jahre oder einem Körpergewicht < 20 kg: Lumbalpunktion

i. < 100 WBC/ μ L Liquor:

- ≤ 5 WBC/ μ L Liquor und keine Trypanosomen: **Pentamidin**
- 6-99 WBC/ μ L Liquor oder Trypanosomen: **NECT**

ii. ≥ 100 WBC/ μ L Liquor: **NECT**

Allgemeines Therapieschema der *T. brucei rhodesiense*-HAT nach Meyer (4)

Stadium 1 (≤ 5 WBC/ μ L und keine Trypanosomen im Liquor): **Suramin**

Stadium 2 (> 5 WBC/ μ L und/oder Trypanosomen im Liquor): **Melarsoprol**

3.2.1 Pharmakotherapie der durch *T. brucei gambiense* ausgelösten HAT (Stadium 1)

Pentamidin wurde früher generell als First-Line-Therapie im 1. Stadium der *T. brucei gambiense*-HAT verabreicht, wurde jedoch nun durch Fexinidazol abgelöst (17). Eine Therapie wird jedoch noch bei Kindern < 6 Jahren oder einem Körpergewicht < 20 kg eingeleitet. Es wird auch bei Patient*innen verabreicht, welche Fexinidazol nicht verabreicht bekommen können und eine WBC im Liquor von $\leq 5/\mu\text{L}$ aufweisen (11).

Der Wirkstoff Pentamidin erzielt bei einer Infektion mit *T. brucei gambiense* Heilungsraten von rund 98 %. Unter Pentamidin ist es in Stadium 2 ebenso schon zu Genesungen gekommen, jedoch sind die Wirkstoffspiegel für gewöhnlich nicht adäquat hoch, um eine verlässliche Wirkung zu erzielen (5).

Pentamidin: Die Tagesdosis beträgt 4 mg/kg und wird i.m. oder i.v. bzw. jeden zweiten Tag bei schlechter Verträglichkeit, für insgesamt 7 bis 10 Anwendungen verabreicht (2, 4).

Die einfache und schnelle Anwendung von Pentamidin liefert einen Vorteil, allerdings sollte Glucose zusätzlich verabreicht werden, um sowohl eine Hypoglykämie als auch eine Hypotonie zu vermeiden (5). Aufgrund einer oftmals auftretenden Hypotonie bei intravenöser Verabreichung wird Pentamidin daher für gewöhnlich eher intramuskulär, v.a. gluteal injiziert. Die Patient*innen sollten ca. eine Stunde nach der Applikation liegend verbringen, um eine Hypotonie zu vermeiden (11).

Suramin kann ebenso bei einer Infektion mit *T. brucei gambiense* verabreicht werden. Die Dosierung lautet wie folgt:

Suramin: 100 bis 200 mg gelöst in 10 ml Aqua ad iniectabilia zur Vortestung. Die Dosis wird anschließend auf 1000 mg an den Tagen 1, 3, 7, 13, 21 erhöht. Eine Vortestung sollte hier aufgrund vorkommender Hypersensibilitätsreaktionen durchgeführt werden (4).

Eine Therapie mit Fexinidazol sollte in Absprache mit den Patient*innen entweder im stationären Setting oder ambulant durchgeführt werden. Dabei sind folgende Faktoren ausschlaggebend, welche eine ambulante Therapie gewährleisten: regelmäßige Nahrungszufuhr, keine psychiatrischen Erkrankungen aktuell oder in der Vorgeschichte, eine gewisse Versicherung der Zuverlässigkeit in der Einnahme der Tabletten und ein Körpergewicht von über 35 kg.

Dies ist relevant, da unter Fexinidazol sehr häufig Erbrechen als unerwünschte Arzneimittelwirkung auftritt und die Tabletten zudem regelmäßig zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden sollten.

Im stationären Setting sollte Fexinidazol unter Beobachtung verabreicht werden (17). Bei einer nicht korrekten Einnahme oder Dosierung kann eine adäquate Wirkung nicht gewährleistet werden (11).

Fexinidazol: Der Wirkstoff wird einmal täglich p.o. über 10 Tage hinweg eingenommen. Die Anfangsdosis (3 Tabletten zu je 600 mg einmalig) ist über die ersten vier Tage höher als die Erhaltungsdosis (2 Tabletten täglich zu je 600 mg einmalig) über den weiteren Zeitraum. Dieses Schema gilt bei Patient*innen ≥ 35 kg. Bei einem Körpergewicht von 20 bis 34 kg sollten über vier Tage 1200 mg (2 Tabletten) und über die restlichen sechs Tage 600 mg (1 Tablette) eingenommen werden. Tabletten sollten vorzugsweise immer um dieselbe Uhrzeit sowie zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden. Falls dies nicht geschieht, erweist sich die Absorption als unzureichend und die aktiven Metaboliten erreichen keine therapeutischen Levels, speziell im ZNS. Dabei kommt es besonders auf die Menge der zugeführten Mahlzeit an, weniger auf die Art der Nahrungsmittel. Flüssige Nahrungsmittel sind dabei nicht gleichwertig mit einer festen Mahlzeit, da sie die Absorption drastisch reduzieren würden (11).

3.2.2 Pharmakotherapie der durch *T. brucei gambiense* ausgelösten HAT (Stadium 2)

Bei der Behandlung der *T. brucei gambiense*-HAT im meningoenzephalitischen Stadium stellt die Kombinationstherapie Nifurtimox und Eflornithin (NECT) die Therapie der Wahl dar. Es sind vor Verabreichung einzelne Faktoren zu beachten:

Indikationen für NECT sind ein WBC/ μ L Liquor von > 100 , Kinder unter 6 Jahren oder ein Körpergewicht von < 20 kg (11). Nifurtimox erweist sich als gut wirksam gegen trypanomastigote Formen des Erregers, die Wirkung in chronischen Stadien wird jedoch als unzureichend eingestuft (2). Es sind mit NECT Heilungsraten von 95 bis 98 %, sowie Mortalitätsraten von < 1 % dokumentiert. Verwendet man beide Wirkstoffe in Kombination miteinander, kann die Ausbildung von Resistenzen gegenüber eines einzelnen Wirkstoffes vermieden werden (11). Nebenwirkungen der NECT treten in ähnlicher Weise auf wie bei Monotherapien der einzelnen Wirkstoffe per se, werden jedoch in Kombination generell besser toleriert, v.a. bei Kindern (11).

NECT: Nifurtimox 15 mg/kg p.o. wird täglich in drei Dosen (3-mal täglich je 5 mg/kg) für zehn Tage und Eflornithin 400 mg/kg i.v. aufgeteilt in zwei 2-h-Infusionen täglich für sieben Tage verabreicht. Jede Dosis wird zur Injektion in 250 ml Aqua ad iniectabilia gelöst. Bei Kindern < 10 kg sollte die Dosis in 50 ml Aqua ad iniectabilia gelöst werden.

Wenn dies nicht verfügbar ist, kann Eflornithin in 5 %iger Dextrose oder in Kochsalzlösung verdünnt werden (11).

Eflornithin als Monotherapeutikum: Die Substanz wird als langsame intravenöse Infusion alle sechs Stunden für 14 Tage (56 Infusionen insgesamt) verabreicht. Die Dosierung entspricht 400 mg/kg pro Tag i.v., aufgeteilt in vier 2-h- Infusionen. Jede Dosis sollte wiederum in 100 ml Aqua ad iniectabilia, alternativ auch in 5 %iger Dextrose oder Kochsalzlösung, gelöst werden. Bei Kindern < 10 kg sollte eine Verdünnung in 50 ml Aqua ad iniectabilia stattfinden. Bei Kindern zwischen 10 bis 25 kg ist eine Verdünnung in 100 ml Aqua ad iniectabilia sinnvoll (11).

Heilungsraten liegen bei 90 bis 95 %, Mortalitätsraten bei unter 2 %. Eflornithin gilt als zytostatisch und trypanostatisch und entfaltet seine volle Wirkung nur bei einem aktivem Immunsystem. Bei Immunsupprimierten würde die Elimination der Parasiten durch Eflornithin alleine nicht gänzlich funktionieren (11).

Melarsoprol gilt generell im 2. Stadium ebenso als effektiv, wurde jedoch von NECT als First-Line-Therapie abgelöst (18).

Melarsoprol: Hier würde zunächst mit Suramin 5 mg/kg (Tag 1) vortherapiert werden, dann 10 mg/kg (Tag 3), 20 mg/kg (Tag 5) oder Pentamidin 4 mg/kg (Tag 1 und 2). Zwei Tage später: Melarsoprol 2,2 mg/kg i.v. täglich und Prednisolon 1 mg/kg i.v. täglich für 10 Tage (4).

3.2.3 Pharmakotherapie der durch *T. brucei rhodesiense* ausgelösten HAT (Stadium 1)

Im ersten Stadium der durch *T. brucei rhodesiense* ausgelösten HAT wird Suramin als First-Line-Therapeutikum verwendet. Dieses wird folgendermaßen verabreicht:

Suramin: 100 bis 200 mg werden am ersten Tag in 10 ml Aqua ad iniectabilia gelöst zur Vortestung langsam intravenös appliziert. Anschließend: 10 mg/kg am dritten Tag und 20 mg/kg gelöst in 10 ml Aqua ad iniectabilia an den Tagen 5, 11, 17, 23, 30.

Ein anderes Therapieschema: Applikation von je 1000 mg nach einer Vortestung an den Tagen 1, 3, 7, 14, 21. Die Therapie sollte erst 2 Monate später erneut verabreicht werden.

Sollten Patient*innen an einer synchronen Infektion mit *Onchocerca volvulus* leiden, sollte diese mit Ivermectin vorbehandelt werden (4).

3.2.4 Pharmakotherapie der durch *T. brucei rhodesiense* ausgelösten HAT (Stadium 2)

Im zweiten Stadium der durch *T. brucei rhodesiense* ausgelösten HAT wird vornehmlich Melarsoprol als Mittel der Wahl verabreicht. Das Dosierungsschema lautet wie folgt:

Melarsoprol: 2,2 mg/kg i.v. wird täglich für zehn Tage und Prednisolon 1 mg/kg pro Tag p.o. (maximal 50 mg) täglich für zwölf Tage verabreicht, mit einer schrittweisen Reduktion der Prednisolon-Dosis in den letzten drei Tagen. Es können auch höhere Dosen von Melarsoprol bis zu 3,6 mg/kg in Erwägung gezogen werden. Melarsoprol sollte dabei immer gemeinsam mit Kortikosteroiden gegeben werden (4, 11). Ein alternatives Schema lautet folgendermaßen: Melarsoprol 1,2 mg/kg i.v. am Tag 1, weiters 2,4 mg/kg i.v. am Tag 2, anschließend 3,6 mg/kg am Tag 3 und 4. Dies wird insgesamt drei- bis viermal wiederholt, jeweils nach einer Woche Pause (4).

Kortikosteroide haben einen protektiven Effekt gegenüber der Immunreaktion und vermindern das Risiko des Auftretens einer „*Post-treatment reactive encephalitis*“ (PTRE) (11). Diese kann sich in ca. 10 % der Fälle entwickeln. Von diesen erleidet die Hälfte der Erkrankten einen schweren Verlauf. Studien verweisen auf eine Todesfallrate von etwa 6 % bei Verwendung von Melarsoprol (18). Die Ursache der Enzephalopathie ist aktuell noch unbekannt, soll jedoch mit den toxischen Auswirkungen der raschen und massiven Tötung der Parasiten im Sinne eines massiven Zytokinsturms zusammenhängen (14).

Die intravenöse Gabe sollte dabei sehr langsam und vorsichtig vollzogen werden (2). Die Verabreichung wird als sehr schmerzhaft wahrgenommen (18).

Die generelle Sterblichkeitsrate unter Therapie beträgt 2 bis 12 % und ist vom Stadium der Erkrankung sowie der Qualität des medizinischen und pflegerischen Managements abhängig (5).

3.2.5 Behandlung in der Schwangerschaft

Empfehlungen für eine antitrypanosomale Behandlung während der Schwangerschaft und Stillzeit basieren mehr auf klinischer Erfahrung als auf solider Evidenz.

Pentamidin und Fexinidazol können nach dem ersten Trimenon gegeben werden. Melarsoprol, Eflornithin und Nifurtimox sind jedoch allesamt kontraindiziert, deren Verwendung und Zeitpunkt der Gabe (Schwangerschaftsabschnitt) korreliert mit dem Allgemeinzustand der Mutter. Wenn dieser ein „*watchful waiting*“ zulässt, wird eine monatliche Neuevaluierung empfohlen.

Fexinidazol oder Pentamidin sollten mit dem Hauptziel verabreicht werden, das Risiko einer konnatalen Übertragung zu reduzieren. NECT sollte generell erst nach der Geburt gegeben werden. Falls der Allgemeinzustand der Mutter einen raschen Handlungsbedarf erfordert, wird Fexinidazol, Eflornithin allein oder in Kombination mit Nifurtimox im Sinne des NECT-Schemas verordnet. Die Vorteile und Risiken müssen mit den Patient*innen und ihren Angehörigen besprochen werden. Nach der Geburt sollte das Neugeborene klinisch und laborchemisch auf eine etwaige Infektion untersucht werden. Stillen sollte während der HAT-Behandlung fortgeführt werden (11).

3.2.6 Follow-up

Ein Follow-up sollte nach der Behandlung für bis zu 24 Monate erfolgen, da Rückfälle für gewöhnlich erst nach etwa einem Jahr nach der Behandlung auftreten. Bei Patient*innen die mit Pentamidin und NECT behandelt werden, ist ein systematisches und aktives Follow-up nicht indiziert, da diese Therapien mit einer guten Wirksamkeit einhergehen und die Compliance sehr hoch ist. Stattdessen wird den Patient*innen empfohlen, sich bei einem Wiederauftreten der Symptome zu einem Check-up vorzustellen. Da bei Fexinidazol die Compliance vermindert sein kann, wird hier ein systematisches Follow-up empfohlen. Rückfälle können auch erst nach 12 bis 24 Monaten nach der Behandlung mit dieser Substanz auftreten. Eine Vorstellung zur allgemeinen Untersuchung sollte daher nach 6, 12, 18 und 24 Monaten erfolgen bzw. auch dann, wenn Symptome wieder auftreten. Falls dies geschieht und ein Rückfall möglich erscheint, ist eine laborchemische Analyse der Körperflüssigkeiten samt Liquor erforderlich, um Trypanosomen und/oder eine Leukozytose nachzuweisen. Ein Rückfall ist dadurch charakterisiert, dass sich Trypanosomen in jeglicher Körperflüssigkeit oder im Gewebe befinden. Wenn Trypanosomen nicht nachweisbar sind, wird eine hohe WBC im Liquor als Rückfall gekennzeichnet, wenn folgende Kriterien zutreffen:

- **0 bis 4 Monate nach der Behandlung:** WBC im Liquor (WBC/ μ L) liefert wenig verlässliche Informationen, die Diagnose eines Rückfalls kann lediglich durch das Vorhandensein von Trypanosomen gestellt werden.

- **6 Monate nach der Behandlung (5 bis 9 Monate Zeitfenster):** Bei 6 bis 49 WBC/ μ L Liquor ist ein Rückfall unsicher, ein neues Follow-up im 12. Monat wird daher empfohlen. Eine Therapie kann je nach Klinik eingeleitet werden. Bei ≥ 50 WBC/ μ L Liquor ist ein Rückfall anzunehmen und eine Therapie indiziert.
- **12 Monate nach der Behandlung und länger (10 bis 24 Monate Zeitfenster):** bei 20 WBC/ μ L Liquor: Ein Rückfall wird angenommen, eine Therapie ist ebenso indiziert (11).

3.2.7 Therapie bei einem Rückfall

Bei Patient*innen, welche mit Fexinidazol behandelt wurden und nun einen Rückfall erleiden, wird empfohlen NECT zu verabreichen.

Wurde Pentamidin als Therapie verwendet, wird auf Fexinidazol oder NECT zurückgegriffen, je nach Alter/Gewicht der Patient*innen, sowie der WBC/ μ L Liquor.

Wenn es bei NECT zu einem Rückfall kommt, sollte eine prolongierte NECT-Therapie erfolgen, bei welcher Eflornithin (400 mg/kg pro Tag in zwei Infusionen) über vierzehn Tage gegeben wird, Nifurtimox für zehn Tage. Behandlungsalternativen wären eine Eflornithin-Monotherapie mit 100 mg/kg alle sechs Stunden (400 mg/kg pro Tag) für vierzehn Tage oder Fexinidazol bei passendem Alter/Gewicht und einer WBC/ μ L Liquor < 100 .

Falls es zu einem Rückfall nach einer Therapie nach zuvor all den oben genannten „Rescue“-Behandlungen gekommen ist, sollte eine Therapie mit Melarsoprol aufgrund der starken Toxizität als letzte Option erwogen werden (11).

3.3 Allgemeines zur Prävention der Afrikanischen Schlafkrankheit

Zwischen den beiden Erregern von *T. brucei* existieren nicht nur Unterschiede in der Pharmakotherapie, sondern auch hinsichtlich der Präventionsmethoden. Diese sollen nun im Folgenden erörtert werden.

Eine Infektion mit *T. brucei gambiense* zählt zu den Anthroponosen und ist im Gegensatz zu *T. brucei rhodesiense*-Infektionen gut kontrollierbar. Bei *T. brucei rhodesiense* gilt eine Vielzahl von domestizierten Tieren als Reservoirwirt für eine parasitäre Übertragung durch die Tsetsefliege als Vektor (27). Um *T. brucei gambiense*-Infektionen bei Menschen zu vermeiden bzw. zu verringern, sind Dokumentationen über aktuelle Krankheitsfälle sowie die Forcierung medizinischer Behandlungspläne zielführend.

Bei der Prävention der beiden Erkrankungen ist vor allem die Vektorkontrolle von Bedeutung (28), welche im folgenden Kapitel beschrieben werden soll.

3.3.1 Vektorkontrolle

Das Ziel besteht hierin, die Population der Tsetsefliegen in solchem Maß zu reduzieren, dass sich Übertragungen erheblich reduzieren (28). Die Wahl der Methode für die Kontrollmaßnahmen der Vektoren ist sowohl von der regionalen Umgebung und Epidemiologie, den zur Verfügung stehenden menschlichen und finanziellen Ressourcen, als auch von den potentiellen Auswirkungen auf die Umwelt abhängig. Möglichkeiten hierfür sind Rodungen, die Verwendung von Insektiziden bei Brutstätten sowie von künstlichen oder tierischen Ködern. Letzteres hat den Vorteil, dass es von der lokalen Bevölkerung ausgeführt werden kann. Die Verwendung von Insektizid-behandelten Rindern als Ködern hat sich als sehr effektiv erwiesen, um eine durch *T. brucei rhodesiense* ausgelöste HAT zu kontrollieren. Da es wenige Rinder in den Hauptgebieten der durch *T. brucei gambiense* ausgelösten HAT in Zentral- und Westafrika gibt, verwendet man Kontrollmaßnahmen eher in Form von Fallen bzw. mit Insektizid-imprägnierten Oberflächen (28).

Flussnahe Tsetsefliegen werden durch blauen Stoff und besonders durch Phthalogen angezogen (28). Unter Phthalogen wird ein Farbstoff verstanden, welcher in der Entwicklung von Photorezeptoren-basierten Modellen zur visuellen Anziehung von flussnahen Tsetsefliegen einen hohen Stellenwert erfährt (29). Der Stoff, welcher für Fallen und Flächen verwendet wird, sollte nicht nur aufgrund der Farbe, sondern auch aufgrund des Reflexionsspektrums gewählt werden. So zieht blauer Stoff mit niedriger Reflexion ins ultraviolette und grüne Spektrum, signifikant mehr Fliegen an als Stoff, welcher ultraviolette Strahlung sehr stark reflektiert. Es wird zudem empfohlen, Stoff aus einer robusten Baumwolle-Polyester-Mischung zu verwenden, um zu gewährleisten, dass es allen Umwelteinflüssen standhält (28). Diese für Tsetsefliegen sehr anziehenden blau-schwarzen Fallen können durch die Applikation von Duftlockstoffen weiter optimiert werden und erweisen sich in der Herstellung als einfach und kostengünstig. Aceton, Octenol sowie verschiedenste Phenole werden hier meist verwendet, da diese besonders die Morsitans-Gruppe (*Glossina morsitans morsitans* und *Glossina morsitans centralis*) olfaktorisch ansprechen (2).

Eine weitere Präventionstechnik stellt die „Sterile Insect Technique“ (SIT) dar, bei der die Fortpflanzung der Tsetsefliegen gestört wird. Diese erwies sich in Sansibar als sehr erfolgreich im Eradikationsprogramm des Landes.

Allerdings ist diese Methode mit hohen Kosten verbunden, zudem gibt es eine breite Variation der Vektorspezies, die die Parasiten übertragen können (27). Bei dieser Methode werden sterilisierte männliche Tsetsefliegen in den betroffenen Gebieten ausgesetzt, welche sich mit weiblichen Tsetsefliegen paaren sollen. Weibliche Tsetsefliegen paaren sich nur einmal.

Da die Spermien der sterilen Tsetsefliegen nicht befruchtungsfähig sind, können die betroffenen Tsetsefliegen keine Nachkommen zeugen. Die Geburtenrate der Tsetsefliegen wird in weiterer Folge drastisch reduziert (30).

Ein Meilenstein in der Forschung der fundamentalen Aspekte der Tsetsefliege und der Übertragungsbiologie der Trypanosomen war die Entzifferung und Kartierung des Genoms von *G. morsitans morsitans* sowie fünf zusätzlicher Vektorspezies, um die olfaktorische, symbiotische und reproduktive Physiologie der Tsetsefliege zu verstehen, um bspw. Fallen effektiv zu benetzen. Weiters wächst das Wissen rund um die Populationsgenetik der Tsetsefliegen-Vektoren in endemischen Krankheitsgebieten in Afrika, was bei einer Identifizierung natürlicher Grenzen der Flugrouten in der Optimierung von Kontrollmaßnahmen zielführend sein kann. Ein fundamentaler Faktor für die hohe Effektivität der Kontrollmaßnahmen ist in der geringen Reproduktionskapazität der Tsetsefliegen, bedingt durch die vivipare Reproduktionsphysiologie, begründet (27).

Die steigenden Erkenntnisse über das Genom der Tsetsefliege und der Trypanosomen führen zu erweitertem Wissen über die molekularen Aspekte der Wirt-Parasiten-Interaktionen mit nachfolgenden unterschiedlichen praktischen Implikationen. Es zeigte sich ein bedeutsamer Engpass der Transmission der Parasiten, welcher früh im Infektionsprozess im Mitteldarm der Tsetsefliege auftritt. Dort besteht ein regelrechtes Tauziehen zwischen den immunmodulatorischen Aktivitäten der Trypanosomen und der antiparasitären Immunantwort der Tsetsefliege. Die molekularen Details dieser komplexen Wirt-Parasiten-Interaktionen, welche den Trypanosomen die Kolonialisierung der Fliegen ermöglichen, geschieht aufgrund der Veränderung der immunmodulatorischen Komponenten des Fliegenspeichels durch die Parasiten. Dies liefert ebenso wichtige Informationen über die Transmission der Parasiten. (27).

T. brucei-Parasiten verändern die Zusammensetzung des Speichels bei Tsetsefliegen, sodass eine effiziente Blutmahlzeit für die Insekten an der Bissstelle aufgrund einer stark reduzierten anti-hämostatischen Aktivität behindert wird. Die Tsetsefliegen werden dadurch in ihrem Fressverhalten beeinflusst, denn eine einzige Blutmahlzeit wird nun nicht mehr an einem Wirt, sondern an mehreren vollzogen. Dies fördert das Überleben und die Verbreitung der Parasiten innerhalb der Wirtspopulationen (31).

Nur wenige Tsetsefliegen tragen den Parasiten in sich. Das Risiko einer parasitären Infektion durch einen Biss der Tsetsefliege ist vor allem von der Intensität der Exposition der Vektoren abhängig. „*Tsetse-saliva-based*“-Biomarker zeigen die Höhe der spezifischen IgG-Immunantwort auf und weisen in Gebieten mit einer hohen Dichte von Tsetsefliegenpopulationen höhere Titer auf als in Gebieten, in denen wenige bis keine Tsetsefliegen vorkommen. Durch einen beobachteten Rückgang der Antikörpertiter nach einer Periode in welcher keine Exposition stattfand, konnte ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Antikörpertiter und der Expositionsintensität nachgewiesen werden. Die Nutzung dieser „*Tsetse-saliva-based*“-Biomarker ermöglicht die Ermittlung der Intensität der Tsetsefliegen-Biss-Exposition in gewissen Säugetier-Wirtspopulationen und gilt damit als bedeutsamer epidemiologischer Indikator mit welchem die Verbreitung der Tsetsefliegen sowie Vektor-Wirt-Kontakte eruiert werden können. Dadurch kann über längere Zeit die Effektivität von Kontroll- und Eradikationsmaßnahmen überprüft werden und eine Reinvansion in gewissen Gebieten detektiert werden (32).

Eine Möglichkeit, die parasitäre Infektion in den Tsetsefliegen zu eliminieren, beinhaltet die Möglichkeit der Entwicklung einer Barriere des parasitären Befalls innerhalb des Insekts (27).

Innerhalb mehrerer Organe der Tsetsefliegen befinden sich Endosymbionten wie *Wigglesworthia glossinidia* und *Sodalis glossinidius*, welche zu den *Enterobacteriaceae* gehören und sich intrazellulär im Darm der Fliegen befinden. Die Endosymbionten liefern den Tsetsefliegen lebenswichtige Vitamine. *Sodalis glossinidius* befindet sich im Mitteldarm. Ein neuer Angriffspunkt in der Bekämpfung der HAT stellt das Abtöten dieser Endosymbionten dar, was in weiterer Folge zu einem Versterben der Tsetsefliegen führen und somit die Vektorpopulationen drastisch reduzieren würde (6).

3.3.2 Impfung, Repellents und Chemophrophylaktika

Bei der Afrikanischen Trypanosomiasis entwickelt sich nach einer durchgestandenen Infektion keine Immunität, da es zu einer kontinuierlichen Modifikation der Antigene auf den Oberflächenstrukturen der Trypanosomen kommt. Dieser Evasionsmechanismus der Parasiten erschwert die Entwicklung eines potenziellen Impfstoffes, weshalb bis dato keiner verfügbar ist (4). Früher wurde eine Empfehlung über Pentamidin und Suramin als Chemophrophylaktika gegeben. Dies erscheint jedoch heute nicht mehr als vertretbar. Repellents erscheinen als Präventionsmethoden limitiert, da die Tsetsefliegen meist durch das Aussehen ihrer Beute angezogen werden.

Deshalb stellt lange Kleidung (nicht in blauer Farbe) die beste Abwehr gegen Tsetsefliegen dar. Ebenso sollten gewisse bekannte Landstriche, in denen Tsetsefliegen besonders vertreten sind, so gut wie möglich gemieden werden (5).

3.4 Pharmakotherapie der Chagas-Krankheit

In diesem Kapitel sollen nun die Ergebnisse der Literaturrecherche zur Behandlung und Prävention von Chagas bzw. der Amerikanischen Trypanosomiasis beschrieben werden.

3.4.1 Allgemeines zur Pharmakotherapie

Für die Behandlung der Chagas-Krankheit werden zwei spezifische Präparate verwendet. Dazu zählen Benznidazol und Nifurtimox. Es handelt sich hierbei um nitroheterozyklische Medikamente, die als sehr toxisch gelten. Eine Therapieindikation stellt die Chagas-Erkrankung im akuten Stadium dar sowie bei infizierten Säuglingen im Rahmen einer kongenitalen Übertragung. Sind Patient*innen bereits im chronischen Stadium der Erkrankung angelangt, ist eine antitrypanosomale Behandlung aufgrund der niedrigen Effektivität und den vielen Nebenwirkungen meist nicht mehr angezeigt (4). Falls es innerhalb des chronischen Stadiums zu einer Organmanifestation gekommen ist, ist eine Therapie der Komplikationen vordergründig (21).

Weiters wird eine Therapie in folgenden Fällen als sinnvoll erachtet:

- bei Reaktivierung der Parasitose im chronischen Stadium,
- bei unter 18-jährigen Patient*innen im chronischen Stadium sowie
- bei infizierten Frauen im gebärfähigen Alter (33).

Antiparasitäre Substanzen sind also in der Lage, die Chagas-Krankheit im akuten, reaktivierten oder früh chronischem Stadium zu heilen (34). Während der akuten Phase werden unter der Therapie die Heilungschancen auf 50 bis 80 % geschätzt. In der asymptomatischen chronischen Phase hingegen betragen diese lediglich 20 bis 60 % (35).

Die Behandlung sollte daher so früh wie möglich eingeleitet werden, um einer Chronifizierung mit etwaiger Entwicklung einer Kardiomyopathie entgegenzuwirken (34).

3.4.2 Therapie im akuten Stadium

Die First-Line Therapie in der Behandlung von Chagas stellt Nifurtimox dar, Benznidazol kann jedoch ebenso in der Behandlung in Erwägung gezogen werden (4).

Nifurtimox: Die Tagesdosis beträgt bei Erwachsenen 5 bis 7 mg/kg und wird auf drei Dosen verteilt oral verabreicht. Die Tagesdosis wird alle zwei Wochen um 2 mg/kg täglich bis zu einer Enddosis von 15 bis 17 mg/kg gesteigert. Bei Kindern verwendet man höhere Initialdosen: 25 mg/kg aufgeteilt auf vier Dosen täglich für die ersten fünfzehn Tage.

Anschließend kann die Dosis auf 15 bis 18 mg/kg reduziert werden. Die allgemeine Therapiedauer bei Erwachsenen und Kindern beträgt ca. 60 bis 120 Tage (4).

Es werden jedoch auch andere Behandlungsschemata, mit einer Therapiedauer von 90 Tagen in folgenden Dosen für die jeweiligen Altersgruppen empfohlen:

- Erwachsene: 8 bis 10 mg/kg in 3 Dosen
- Jugendliche (11 bis 16 Jahre): 12,5 bis 15 mg /kg
- Kinder (unter 11 Jahren): 15 bis 20mg/kg

Benznidazol: Die Tagesdosis beträgt 5 bis 7 mg/kg und wird oral in zwei bis drei Dosen verabreicht. Bei Kindern bis zu zwölf Jahren wird eine Gabe von 5 bis 7,5 mg/kg empfohlen. Die empfohlene Dauer der Behandlung beträgt 60 Tage (4).

Bei einer Reihe von *T. cruzi*-Stämmen wurde eine Resistenz gegenüber beiden Präparaten gefunden, das mit dem Fehlen einer Kopie des TcNTR-Gens assoziiert wird (4, 12).

Nifurtimox und Benznidazol unterliegen einer Reihe von Limitationen, bspw. ist das Angebot der Arzneimittel nicht suffizient und weiters kommen die genannten Nebenwirkungen sehr häufig vor, was die Compliance der Patient*innen stark einschränkt (33). Benznidazol ist außerdem das einzige zugelassene Medikament in den meisten endemischen Ländern Lateinamerikas einschließlich Brasilien. Dies liegt darin begründet, dass Nifurtimox aufgrund des Nebenwirkungsprofils und den großen Unsicherheiten bezüglich der Effektivität in Verruf gekommen ist und daher vom Markt genommen wurde (36).

3.4.3 Therapie im chronischen Stadium

Im chronischen Stadium existieren sehr unterschiedliche Ergebnisse, da eine Heilung nur dann bestätigt werden kann, wenn es zu einem negativen Ausfall mehrmals durchgeführter Xenodiagnosen kommt (2). Bei einer Xenodiagnose wird eine Raubwanze bei Patient*innen im chronischen Stadium auf die Haut gesetzt, um ihre Blutmahlzeit zu vollziehen. Nach ca. 21 Tagen wird die Raubwanze auf etwaige trypomastigote Formen im Enddarm oder Kot untersucht (37).

Benznidazol und Nifurtimox können als Prävention einer Reaktivierung der Parasitose vor Organtransplantationen gegeben werden. Es gibt mehrere Gründe, warum eine Behandlung mit den beiden Medikamenten in der Latenzphase und im chronischen Stadium zweifelhaft ist. Zum einen schützt die Therapie nicht vor einer erneuten Infektion mit dem Erreger, des Weiteren sind die genannten Therapien mit hohen Kosten verbunden.

Ebenso ist es schwierig einem Patienten bei fehlenden Symptomen zu einer Therapie zu raten, wenn man das Nebenwirkungsprofil betrachtet.

Im chronischen Stadium ist ebenso von einer Therapie abzuraten, da gewisse Manifestationen an Organsystemen oftmals mit einer nur grenzwertig erhöhten Parasitämie einhergehen, allerdings ist es möglich ein Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen, solange es zu keiner erneuten Infektion kommt. Bei positiver PCR in der Latenzphase kann jedoch eine Therapie in Erwägung gezogen werden, da sie vor allem der Chronifizierung entgegenwirkt (2). Bei erwachsenen Patient*innen, die sich in der chronischen Phase der Erkrankung befinden und mit Nifurtimox und Benznidazol behandelt werden, wird eine Reduktion der Morbidität und Mortalität anhand von Beobachtungsstudien aufgezeigt, weswegen die WHO eine Behandlung bei Patient*innen im chronischen Krankheitsstadium empfiehlt (33).

In der multizentrischen klinischen Studie „*Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis*“ (BENEFIT) konnte jedoch gezeigt werden, dass es bei Patienten mit fortgeschrittener Kardiomyopathie, im Vergleich zur Placebo-Gruppe, zu keiner Verbesserung der Symptomatik gekommen ist. Auch Patienten im NYHA Stadium 1 oder 2 zeigten bis auf eine Reduktion der Parasitämie keine Fortschritte (12).

Zusätzlich muss neben der antiparasitären Behandlung eine weitere symptomatische Therapie erfolgen. Dies stellt bspw. die Implantierung eines Schrittmachers bei manifesten Herzrhythmusstörungen oder eine generelle Behandlung der Herzinsuffizienz mit adäquaten Therapeutika dar (2, 4).

Die durch Chagas ausgelöste kardiale Beteiligung ist phänotypisch von anderen Erkrankungen des Herzens schwer zu unterscheiden, weshalb bei Patient*innen aus lateinamerikanischen Ländern auf eine Infektion mit *T. cruzi* getestet werden sollte, da hierbei ein rascheres Fortschreiten der Herzinsuffizienz mit höherer Mortalität zu erwarten ist. Eine Herztransplantation einschließlich der vorbereitenden Untersuchungen, sollte daher rasch erwogen werden. In Brasilien fand 1985 die erste Herztransplantation bei chronischer Chagas-Kardiomyopathie statt. In Lateinamerika ist der dritthäufigste Grund für eine Herztransplantation die chronische Chagas-Kardiomyopathie. In den USA gilt die Herztransplantation bei Chagas als etablierte Behandlungsform. Da nach der Transplantation eine immunsuppressive Therapie eingeleitet werden muss, entwickelt sich in ca. 20 bis 40 % der Fälle eine Reaktivierung der *T. cruzi*-Infektion. Zu den beobachteten Symptomen zählen Fieber, Myokarditis sowie eine Meningoenzephalitis.

Durch ein regelmäßiges Screening auf *T. cruzi* und durch eine zusätzliche Pharmakotherapie ist diese Komplikation dennoch gut behandelbar.

Das postoperative Überleben nach einer Herztransplantation bei Chagas-Kardiomyopathie erweist sich im Vergleich zu anderen Transplantationsindikationen am höchsten (21).

Eine gewisse Diät, eine pneumatische Dilatation oder Bougierung im Bereich des ösophagokardialen Übergangs sowie die chirurgische Myotomie zielen auf die Milderung der Symptome und einer Vermeidung von Komplikationen bei intestinalen Manifestationen von Chagas ab (2).

3.5 Allgemeines zur Prävention der Chagas-Krankheit

Es existieren bis dato weder Impfung noch Chemoprophylaktika um Chagas zu verhindern (4). Wie in Kapitel 1.1.6.1 beschrieben, besitzt *T. cruzi* ein sehr großes Wirtsreservoir und ist daher nahezu unmöglich zu eradizieren. Daher stehen vor allem Kontrollmaßnahmen im Fokus der Prävention. Zu diesen zählen eine Verbesserung der Wohnverhältnisse, wie bspw. Sanierungsarbeiten im Bereich möglicher Verstecke der Vektoren und die kontinuierliche Verwendung von Fliegengittern und Insektiziden. Eine bessere Aufklärung der Menschen in den endemischen Gebieten bzgl. Symptomatik der Erkrankung sollte ebenso erfolgen. Um Übertragungen durch Bluttransfusionen zu vermeiden, sollten striktere Überprüfungen der Spender durchgeführt werden (2). Weiters ist es möglich Bluttransfusionen mit Gentianaviolett zu versetzen, um sie vor Beginn der Transfusion zu überprüfen (4). Dies stellt eine bedeutsame Präventionsstrategie in endemischen und nicht-endemischen Gebieten dar. Eine Inaktivierung oder Reduktion der Pathogene in Blutprodukten kann mittels zweier Substanzen geschehen: S59/Intercept oder Riboflavin. Die Blutprodukte werden anschließend mit ultraviolettem Licht bestrahlt. Dadurch kommt es zu einer Interaktion mit der parasitären DNA, wodurch die Entwicklung der Pathogene verhindert wird (S59), oder die parasitäre DNA zerstört wird (Riboflavin) (35).

Während der Schwangerschaft sollten serologische Tests zur frühzeitigen Diagnose und Behandlung des Neugeborenen erfolgen (2).

Reisemedizinisch sollte man beachten, in endemischen Gebieten bei Übernachtungen im Freien oder in Hütten stets Insektennetze zu verwenden. Ein weiterer wichtiger Faktor in der Prävention von Chagas stellt ein serologisches Screening von Migrant*innen aus den Hochendemiegebieten dar, um mit *T. cruzi* kontaminierte Blutspendeprodukte zu verhindern (4). Reisende sollten vorsichtig beim Verzehr von Salat und ungekochtem Gemüse innerhalb der endemischen Gebiete sein.

Stillende Mütter mit akuter oder chronischer Chagas-Krankheit sollten beim Vorhandensein von Rhagaden im Bereich der Mamille abpumpen und erst wieder stillen, wenn die Wunden geheilt sind, um eine Übertragung zu verhindern (34).

3.6 Ausblick

Die Inzidenz sowie der Leidensdruck der Bevölkerung in den endemischen Gebieten in Lateinamerika haben in den letzten Jahren aufgrund effektiver Kontrollmaßnahmen abgenommen. Eine Reihe von Infektionen ist allerdings in großen Städten der USA, Canada und Europa bekannt geworden. Die Herausforderungen betreffen nicht nur die Diagnostik, sondern vor allem die Therapie. Bestimmte Eigenschaften der antitrypanosomalen Medikamente erschweren eine adäquate Bekämpfung der Erkrankung: Zu lange Behandlungsdauer, häufige Nebenwirkungen und die Unsicherheit, der Parasitämie gezielt entgegen zu wirken (33).

Die Entdeckung neuer Medikamente ist ein sehr herausforderndes, aber gefragtes Thema, da die Krankheit selbst und die Interaktionen zwischen Parasiten und Wirt noch viele offene Fragen aufwerfen. So wurden bspw. in klinischen Studien CYP51-Inhibitoren wie Posaconazol und Fosravuconazol mit enttäuschenden Ergebnissen auf deren Wirkung bezüglich des Ergosterolsynthese-Pathways von *T. cruzi* getestet (33). Anhand der Initiative „*Drugs for Neglected Diseases*“ (DNDI) fanden hierzu mehrere klinische Studien zu einzelnen Substanzen sowie Kombinationstherapien statt (21). Es wurde beobachtet, dass Posaconazol am Ende der Behandlung, im sogenannten Follow-up, nicht das erwartete Ansprechen bei den Patient*innen lieferte. In einer weiteren Studie wurden die beiden Wirkstoffe sowohl getrennt voneinander untersucht als auch in Kombination. Obwohl Posaconazol trypanostatisch wirkt, zeigte sich der Wirkstoff langfristig in asymptomatischen *T. cruzi*-Trägern ineffektiv. Eine Monotherapie mit Benznidazol lieferte ebenso bessere Ergebnisse als mit Posaconoazol, weiters lieferte eine Kombinationstherapie zudem keine Vorteile gegenüber der Monotherapie mit Benznidazol. In einer anderen klinischen Studie wurde die Effektivität eines anderen Azols, nämlich Ravuconazol, verglichen mit Benznidazol, untersucht. Obwohl Ravuconazol eine gute Sicherheit während der Einnahme und Effektivität in der parasitären Behandlung zeigte, war eine nachhaltige Effektivität ein Jahr nach Therapieende sehr niedrig verglichen mit Benznidazol, welches mit rund 80 % eine nachhaltige Beseitigung der Parasiten erzielte. Diese Machbarkeitsstudien zeigten, dass sich Azole als Monotherapie für die Behandlung in der intermediären Phase als nicht sehr effektiv im Vergleich zu Benznidazol erweisen.

Andere Studien beschäftigen sich mit folgender sehr effektiven Therapieoption: Die Reduktion der Dosis von Benznidazol in Kombination mit neuen Arzneistoffen, wie der Prodrug Fosravuconazol, eine Verbindung, die sich rasch in das Azol Ravuconazol umwandelt. Fexinidazol zeigte hier ebenso als oral zu verabreichendem Arzneimittel vielversprechende Ergebnisse in der akuten und chronischen Phase der Chagas-Krankheit.

Die Studien beschäftigen sich jedoch nur mit Substanzen, welche bereits für den klinischen Gebrauch zugelassen sind. Diese werden sowohl als Monotherapeutikum als auch in Kombination mit anderen Arzneimitteln analysiert. Aufgrund dessen resultiert ein Mangel an innovativen Therapiealternativen, weshalb die Zugehörigkeit zu den NTDs hier wiederum ersichtlich wird (36).

Im Rahmen der *BENDITA*-Studie wurde beobachtet, dass Benznidazol unabhängig von der Therapiedauer, Dosis oder in Kombinationstherapie mit Fosravuconazol ein effektives antiparasitäres Therapieansprechen lieferte. Weiters wurde gezeigt, dass die Therapie bei Erwachsenen mit chronischer Chagas-Krankheit gut toleriert wird. Niedrigere bzw. verkürzte Gaben von Benznidazol können die Toleranz bei Patient*innen und die Verfügbarkeit der Arzneistoffe erhöhen (38).

Als weiteres mögliches Therapeutikum wurde Allopurinol in der Behandlung von Chagas untersucht (4). Um *T. cruzi* gezielt zu therapieren, sollten Arzneimittel die Protein- oder Purinsynthese inhibieren. Hierzu zählt Allopurinol. *T. cruzi* ist nicht dazu fähig, Purine de novo (wie der Mensch) zu synthetisieren. Allopurinol ist ein Analogon von Hypoxanthin, welches die Harnsäure und die Konversion von Hypoxanthin zu Xanthin reduziert. (20). Allopurinol wurde in mehreren klinischen Studien zur Behandlung der Chagas-Krankheit untersucht, wobei im akuten Stadium der Erkrankung keine Reduktion der Parasitämie beobachtet werden konnte. Der Wirkstoff wurde bei einer akuten Infektion mit einer Dosierung von 20 bis 30 mg pro Tag für insgesamt 60 Tage verabreicht. Während des chronischen Stadiums wurde die Dosierung auf 900 mg täglich für 60 Tage untersucht, eine Heilung der Parasitose konnte nicht erzielt werden. Der Wirkstoff wurde in den meisten Studien bei Patient*innen im chronischen Stadium gut toleriert. Eine Verbesserung der EKG-Veränderungen bedingt durch die Kardiomyopathie konnte beobachtet werden. Wenn Patient*innen eine Herztransplantation bekommen hatten, zeigte eine zusätzliche Therapie mit Allopurinol gute Ergebnisse. In einer Therapie mit 600 mg Allopurinol pro Tag für drei Monate, gefolgt von einer 30-tägigen Therapie mit Benznidazol wurden ebenso Therapieerfolge beobachtet (20).

Die beeinflussenden Faktoren der Entwicklung klinischer Manifestationen und der generellen Progression von Chagas sind noch nicht ausreichend erforscht worden. Ebenso unklar erscheint die Immunantwort sowie die Reaktivierung des Parasiten in Anbetracht der Schwere der klinischen Manifestationen, wie auch der klinische Nutzen für Patient*innen im chronischem Krankheitsstadium, bei welchen eine komplette parasitäre Clearance durch die antitrypanosomale Behandlung erreicht werden konnte.

Weitere Ansätze in der Erforschung neuer Medikamente gegen Chagas werden in Zukunft eine große Rolle spielen, wie bspw. prophylaktische und therapeutische Impfstoffe, Kombinationen von Präparaten, Immunmodulatoren, Zusatztherapien und sogenannte „*Targeted covalent inhibitors*“ (TCIs) (33). Die hohen Kosten der Forschung und Entwicklung neuer Medikamente, verbunden mit einer geringen Finanzrendite werden hierbei als Gründe für das derzeitige Fehlen adäquater Arzneistoffe gesehen (12).

3.7 Allgemeines zu den Neglected tropical diseases (NTDs)

Zu den „*Neglected tropical diseases*“ (NTDs) zählen rund 20 Krankheiten, welche über eine Milliarde Menschen betreffen und überproportional in tropischen und subtropischen Ländern auftreten, in welchen die zur Verfügung stehende Ressourcen knapp bemessen sind (39). Die Populationen, mit dem größten Risiko an einer NTD zu erkranken, verfügen über einen beschränkten Zugang zu sicheren Hygienemaßnahmen, gekochtem Wasser sowie von der Regierung zur Verfügung gestellten Gesundheitszentren. In manchen Ländern wird die bestehende Armut zusätzlich durch Konflikte verschärft. Die mit der Armut kämpfende Bevölkerung in den endemischen Gebieten verfügt nicht nur über die höchste Morbidität aufgrund der NTDs, sondern auch über den geringsten sozioökonomischen Status, ist stigmatisiert und fern von sozialen Netzwerken (40).

3.8 Die NTD-Roadmap der WHO

Die NTD-Roadmap der WHO beschäftigt sich mit der Prävention, Kontrolle, Eliminierung und Eradikation dieser Krankheiten. Die globalen Ziele sollen bis 2030 umgesetzt werden und lauten wie folgt:

- 90 %ige Reduktion der Zahl an Personen, welche eine Behandlung für NTDs benötigen,
- Eliminierung zumindest einer NTD in 100 Ländern,
- Eradikation zweier Krankheiten (Dracontiasis und Frambösie),
- 75 %ige Reduktion der „*Disability-adjusted life years*“ (DALYs) bedingt durch NTDs (41).

Zusätzlich wird eine 75 %ige Reduktion der Todesfälle durch NTDs, welche durch Vektoren übertragen werden (relativ zu 2016), zur Erreichung der globalen Vektorkontrollziele der WHO angestrebt (42).

Bei der durch *T. brucei gambiense* ausgelösten HAT wird die Elimination bzw. Unterbrechung der Krankheitsfälle für fünf Länder (21 % der betroffenen Länder) bis 2025 und fünfzehn Länder (62 % der betroffenen Länder) bis 2030 angestrebt. Bei *T. brucei rhodesiense* gilt die Elimination bei zwei Ländern (15 %) bis 2023, bei vier Ländern (31 %) bis 2025 und bei acht Ländern (61 %) bis 2030, in denen die Erkrankung als Public-Health-Problem deklariert wurde, zum wichtigen Ziel.

Chagas soll in vier Ländern (10 %) bis 2023, in zehn Ländern (24 %) bis 2025 und in fünfzehn Ländern (37 %) bis 2030 eliminiert werden. Kongenitale Übertragungen sowie Transmissionen durch Vektoren, Transfusionen und Transplantationen sollen dabei reduziert werden, zudem sollen zusammen zumindest 75 % der betroffenen Patient*innen mit antiparasitären Wirkstoffen behandelt werden (42).

Es ist hier von Bedeutung, aktuelle und zukünftige Trends zu identifizieren, um NTD-Programme in ihrer Planung und Implementierung zu optimieren. Um die Ziele zu erreichen, müssen Faktoren, wie der Klimawandel, Epidemien, politische Instabilitäten, Migration und antimikrobielle Resistenzen berücksichtigt werden (39).

Das globale Ziel für 2020 für die Bekämpfung der Afrikanischen Schlafkrankheit (weniger als 2000 berichtete Fälle pro Jahr) wurde bereits 2017 erreicht. 2018 wurde lediglich von 977 Fällen berichtet, was einen 96 %igen Rückgang im Vergleich zu 2000 zeigte. Der Rückgang der *T. brucei gambiense*-HAT ist aufgrund von vermehrten aktiven Screenings und einer Verstärkung der passiven Surveillance in der Mehrzahl der endemischen Gebiete zu verzeichnen. Kontrollmaßnahmen zu *T. brucei rhodesiense*-Infektionen werden jedoch immer weiter abgeschwächt. Die aktuell berichteten Fälle sollen daher nur einen Bruchteil der wahren Krankheitsfälle repräsentieren. Der Rückgang der Krankheitsfälle ist v.a. durch sogenannte „National Sleeping Sickness Control Programmes“ (NSSCP) erreicht worden. Die epidemiologische Rolle von asymptomatischen Infektionsträgern und Tierreservoirwirten von *T. brucei gambiense* bleibt noch ungewiss und bedarf weiterer Untersuchungen. Einer Studie zufolge soll die Haut das Reservoir der Trypanosomen bilden. Dies ermöglicht die Entwicklung neuer diagnostischer Herangehensweisen. *T. brucei rhodesiense*-Infektionen hingegen offenbaren eine Vielzahl von Herausforderungen. Um all diese zu berücksichtigen, ist ein sogenanntes „One-health“-System erforderlich. Allerdings erscheint aufgrund der nun verminderten Belastung durch *T. brucei rhodesiense*-Infektionen die Generierung von Investments sowie die Unterstützung der Forschung neuer Kontrollmaßnahmen als nicht sehr attraktiv (43).

3.9 Folgen des Klimawandels

Die Populationen in den betroffenen Ländern haben nicht nur mit den NTDs zu kämpfen, sondern ebenso mit starken Auswirkungen des globalen Wandels, speziell des Klimawandels (39). Temperatur, Niederschlag, Luftfeuchtigkeit, extreme Wetterphänomene wie Dürren und Überflutungen, steigende Meeresspiegel und das Schmelzen der Polkappen zählen zu denen am meisten berichteten Umweltfaktoren, welche bedingt durch den Klimawandel auftreten (39).

Der Klimawandel zählt zu den größten Herausforderungen des 21. Jahrhunderts und kann die globale Last der NTDs drastisch erschweren. Im Jahr 2015 wurden rund 991 Millionen Personen aufgrund mindestens einer NTD behandelt. Rund acht der von der WHO definierten NTDs werden durch Vektoren übertragen (wie bspw. Chagas, Chikungunya, Dengue, Dracontiasis, HAT, Leishmaniose, lymphatische Filariose und Onchozerkose) und sind daher in ihrem Auftreten und ihrer Verbreitung sehr vom Klima abhängig (44). Parasitäre Erkrankungen sind v.a. in tropischen und subtropischen Gebieten beheimatet, da das dortige Klima mit einer gewissen Vielfalt verschiedenster Spezies einhergeht, was dazu beiträgt, dass die Parasiten eine große Auswahl an möglichen Wirten haben. Damit ist eine Aufrechterhaltung der parasitären Erkrankungen gesichert (45).

Der Klimawandel beeinflusst das Auftreten und Wiederauftreten von gewissen NTDs, meist jene, welche einen Vektor oder Zwischenwirt für die Übertragung benötigen. Die meisten NTDs resultieren aufgrund komplexer Transmissionszyklen zwischen Menschen, Wirbeltieren (z.B. Hunden, Nutztieren, Schlangen) und wirbellosen Tieren (z.B. Mosquitos, Fliegen, Schnecken) und können durch Veränderungen der Umweltbedingungen wie bspw. Temperaturwechsel, Regen, Luftfeuchtigkeit sowie extremen Wetterphänomenen beeinflusst werden. Die Temperatur kann die Reproduktion, den Metabolismus, das Überleben der Vektoren sowie die Replikation der Pathogene und die Verteilung der Vektoren und der Wirte drastisch beeinflussen (39). Weiters beeinflusst die Temperatur ebenso das menschliche Verhalten und somit das Übertragungsrisiko von Krankheiten (44). Während beobachtet wurde, dass es durch Dürren zu einer Erhöhung der Leishmaniose-Ausbrüche gekommen ist, fehlen in Bezug auf andere NTDs relevante Daten in Zusammenhang mit extremen Wetterphänomenen (44). Regen beeinflusst die Habitateignung für Vektoren und Wirte und kann zu einer Vermehrung der Brutplätze führen. Andererseits können Hochwasser und Hitzewellen zu einer Zerstörung der Habitate von Vektoren und Wirten führen und in Folge dessen zu einer erhöhten Mortalität dieser beitragen. Niederschlagsveränderungen und steigende Temperaturen verbessern die Habitateignung in Gebieten, in denen zuvor gemäßigtes Klima herrschte. Dies kann zu einer autochthonen Übertragung von Dengue, Chikungunya, Leishmaniose und Schistosomiasis in Teilen von Zentraleuropa und den USA führen. In subsaharischen Ländern Afrikas, in Südostasien und Zentral- sowie Südamerika wurde die Bevölkerung durch kriegerische Auseinandersetzungen, politische Unruhen sowie durch Nahrungsmittel- und Wasserknappheit, bedingt durch den Klimawandel aus ihren ursprünglichen Heimatgebieten vertrieben bzw. dazu gezwungen, sich einen neuen Lebensraum zu suchen.

Dies in Verbindung mit knappen Ressourcen und einer mangelhaften Gesundheitsinfrastruktur führt zu einer Verstärkung der Belastungen, welche durch diese Erkrankungen entstehen. Veränderungen in der Epidemiologie und Verteilung der NTDs können das Risiko zusätzlicher Populationen, sich mit diesen Krankheiten zu infizieren, verschärfen. Zudem werden laufende Kontrollprogramme negativ beeinflusst (39).

Steigende Vektorpopulationen implizieren somit ein stärkeres Übertragungsrisiko der jeweiligen Erkrankungen. Langfristige Veränderungen in den Jahreszeiten können ebenso dazu beitragen, Vektoren und Wirtstiere, menschliche Aktivitäten sowie die landschaftliche Nutzung zu beeinflussen. Dies wiederum könnte die raumzeitliche Verteilung und Prävalenz der durch Vektoren übertragbaren Erkrankungen verändern. Eine jüngste Studie zeigte, dass in Europa rund 63 % der Pathogene, welche Menschen und domestizierte Tiere infizieren, sensitiv auf Klimaveränderungen reagieren (46).

Lokal politische, soziale und ökonomische Umstände beeinflussen nicht nur die Gesundheit der betroffenen Populationen, sondern auch den Erfolg, die NTDs gezielt zu bekämpfen und den Auswirkungen des Klimawandels entgegenzuwirken. Indikatoren des sozioökonomischen Status, wie das Fehlen eines regelmäßigen Einkommens und Bildung gehen mit einer größeren Wahrscheinlichkeit einher, zu erkranken, v.a. auch verbunden mit den Folgen des Klimawandels. Frauen sind aufgrund von genderspezifischen Ungleichheiten einem höheren Risiko ausgesetzt. Dies resultiert aus Unterernährung aufgrund von bestehenden Nahrungsmittelhierarchien, Zugangsbeschränkungen zu Gesundheitsleistungen, Familienplanung und Bildung. Bei Kindern und älteren Personen wird die Anfälligkeit für Erkrankungen aufgrund von etwaiger Malnutrition ebenso als sehr hoch eingeschätzt. Somit beeinflusst das Alter und Geschlecht erheblich das Infektionsrisiko für viele NTDs wie HAT, Leishmaniose, Schistosomiasis und Helminthiasis. Die indigene Bevölkerung wurde nur in wenigen Publikationen mituntersucht. Negative Gesundheitsfolgen aufgrund des Klimawandels aufgrund von Ungleichheiten im Gesundheitswesen, institutionalisiertem Rassismus und einer starken Verbundenheit mit dem Land, beeinflussen die Anpassungsfähigkeit dieser Bevölkerungsgruppe. Zukünftige Studien sollten die speziellen Herausforderungen der indigenen Bevölkerungen berücksichtigen, um ein umfassenderes Verständnis für die Auswirkungen der NTDs im Kontext des Klimawandels zu erlangen. Infektionskrankheiten existieren am Schnittpunkt sozialer und kultureller Zusammenhänge mit der physischen und biologischen Umgebung.

Wenn das Verständnis für diese Zusammenhänge in Bezug auf die Verbreitung der NTDs fehlt und damit das Wissen über die komplexe Natur der Epidemiologie dieser Erkrankungen, wird das Management der NTDs nicht effizient umgesetzt werden können (44).

Es erweist sich als Herausforderung zukünftige Trends zu prognostizieren und daraus Handlungsempfehlungen abzuleiten, da der Pathogen-Vektor-Wirt-Lebenszyklus sehr komplex ist und viele Einflussgrößen wie der Klimawandel, Globalisierung, Veränderung von Landschaftsnutzung, Populationswachstum, Migration und Urbanisierung vorherrschend sind. Es ist von zentraler Bedeutung, eine robuste Surveillance sowie eine Dokumentation der Krankheitsfälle zu führen, um Gebiete zu identifizieren, welche von der Erkrankung betroffen sind, um diese in zukünftige Public-Health-Maßnahmen zu integrieren. Kollaborationen zwischen dem Gesundheits- und Umweltsektor sowie der Veterinärmedizin sind notwendig, um die Surveillance zu stärken und das Verständnis für Interaktionen des Klimawandels und dem Auftreten von Erkrankungen welche sowohl die Menschen als auch die Tierwelt betreffen, zu erhöhen (39).

Wenn die Kontrolle, Eliminierung und/oder Eradikation der NTDs in der Welt eines sich verändernden Klimas erreicht werden soll, erscheint eine intensive Forschung der Folgen und Assoziationen rund um den Klimawandel sowie die Erfassung der sozialen und ökonomischen Gegebenheiten aller betroffenen Bevölkerungsgruppen als essentiell (44).

Betrachtet man nun die beiden Erkrankungen, welche den Fokus dieser Arbeit darstellen, sind Auswirkungen hinsichtlich bestehender Klimaveränderungen beobachtet worden, welche in den weiteren Unterkapiteln vorgestellt werden sollen.

3.9.1 Die Afrikanische Schlafkrankheit und der Klimawandel

Bei der Afrikanischen Schlafkrankheit wurden afrikanische Länder (Kenia, Sambia, Simbabwe) in Studien berücksichtigt, wobei bei rund 60 Millionen Menschen südlich der Sahara ein generelles Übertragungsrisiko besteht. Zu den beobachteten Vektoren zählen Tsetsefliegen (*Glossina morsitans morsitans*, *Glossina pallidipes*, *Glossina fuscipes fuscipes*) und zu den Reservoirwirten Menschen, Rinder und Wildtiere. Trypanosomiasis bei Tieren kann zu einem Verlust des Viehbestandes bis zu rund 20 bis 40 % in manchen Gebieten, v.a. in Kenia, führen. In Kenia erzielt die Landwirtschaft einen Anteil von etwa 20 % des Bruttoinlandprodukts. Aufgrund des hohen Stellenwertes der Landwirtschaft würde dies zu signifikanten ökonomischen Verlusten und weiters zu einer zunehmenden Nahrungsmittelunsicherheit, verbunden mit Malnutrition in diesen Gebieten führen.

Daher sind Interventionen erforderlich, welche sowohl die menschliche als auch die tierische Gesundheit berücksichtigen (39).

Ein Faktor, der zu einer Begünstigung des Auftretens der Afrikanischen Schlafkrankheit führt, ist die Erhöhung der Temperatur, was zu einer verminderten Dauer des Puppenstadiums der Vektoren führt sowie zu einer verstärkten Fressrate der Vektoren. Allerdings ist beobachtet worden, dass eine Erhöhung der Temperatur ebenso eine gesteigerte Mortalitätsrate der Vektoren impliziert und zu einer verminderten Produktion von Puppenlarven führt, wenn die Wärmetoleranzgrenze überschritten wird. Eine geografische Ausbreitung der Erkrankung ist in Kenia beobachtet worden, wo es zum einen zu einer Reduktion in Gebieten mit relativ niedriger Populationsdichte von Menschen und zum anderen zu einer Steigerung in hochländischen Gebieten, wo die Populationsdichte sowohl von Menschen als auch von Rindern höher ist, gekommen ist. Der Klimawandel hat zu einem stetigen Rückgang des Vektors *Glossina pallidipes* in der letzten Dekade in Simbabwe geführt (39). Es wurde in weiteren Studien beschrieben, dass das längste Überleben bei einer Temperatur von 25 °C liegt, mit raschem Rückgang der mittleren Überlebenszeit von weniger als fünf Tagen bei einer Temperatur von 32 °C. Dies lässt die Interpretation zu, dass bei künftig steigenden Temperaturen in gewissen Gebieten Ostafrikas, es zu heiß für ein Fortbestehen der Fliegenpopulationen werden würde (47). Die Zunahme der Hitzeperioden würde hier zu einer Auslöschung mancher Spezies der Tsetsefliege führen (39).

Eine Veränderung der geografischen Verteilung oder Interaktionen von Menschen, Rindern und der Wildtierpopulationen kann zu einer veränderten Übertragungsdynamik führen. Faktoren wie bürgerliche Unruhen und die Diskontinuität von Kontrollprogrammen führten in der Vergangenheit zu einem Wiederauftreten der Erkrankung. Die Ausweitung menschlicher Siedlungen und der Landwirtschaft können durch das Verschwinden von Habitaten der Tsetsefliege die Krankheitsübertragung beeinflussen. Es werden sowohl Zunahmen als auch Abnahmen in der Übertragungsstatistik diskutiert. Passende Vektorhabitate sollen sich in den Osten sowie nach Südafrika ausbreiten, was in einem Wiederauftreten der Krankheit führen würde. Es wird prognostiziert, dass zusätzlich 47 bis 77 Millionen Menschen bis 2090 gefährdet sind, sich mit der Afrikanischen Schlafkrankheit zu infizieren (39).

3.9.2 Die Chagas-Krankheit und der Klimawandel

Die Beobachtungen rund um das Auftreten der Chagas-Krankheit in Zusammenhang mit dem Klimawandel wurde nach Tidman et al. (2021) in Amerika untersucht. Dabei wurden speziell Argentinien, Chile, Kolumbien, Mexiko, Venezuela und die USA betrachtet.

Eine weitreichende Ausbreitung der Erkrankung von nördlicheren Gebieten von Chile und Argentinien zu südlichen Teilen der USA wurde beobachtet, wobei bereits über eine autochthone Übertragung in Texas berichtet wurde (39). Solche Übertragungen treten meist durch steigende Temperaturen, Immigration und einer vermehrten Reisefreudigkeit auf (45). In den USA existieren rund elf verschiedene *Triatominae*-Spezies, zudem sind viele potentielle Reservoirwirte, wie die Buschschwanzratte, Waschbären, Stinktiere und Kojoten heimisch. Manche Gebiete von Texas verfügen über ein gesteigertes Übertragungsrisiko, da die sogenannten „Colonias“, welche als einkommensschwache Areale mit desolaten Häusern gelten, potentielle Habitate für Insekten darstellen und diesen einen leichten Zugang innerhalb der Häuser bieten. *Triatominae*-Insekten sollen bei steigenden Temperaturen ($> 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) zudem mehr Nahrung zu sich nehmen, um einer Dehydrierung entgegenzuwirken. Die Lebenszyklen würden sich bei steigenden Temperaturen ebenso verkürzen, was zur Folge hätte, dass die Populationsdichte der Insekten ansteigen und somit auch das Risiko einer Übertragung erhöht werden würde (45).

Es wird geschätzt, dass sechs bis elf Millionen Menschen in Lateinamerika von der Krankheit betroffen sind. Eine steigende Zahl der diagnostizierten Fälle in Europa, bedingt durch Migration, ist hier ebenso aufgefallen (39). Bezüglich der durch Migration eingeschleppten Fälle der Chagas-Krankheit wird anhand großer Metaanalysen nationaler Daten bei lateinamerikanischen Migrant*innen eine Seroprävalenz von 0,4 bis 5,5 % und bei Migrant*innen aus Bolivien eine Seroprävalenz von bis zu 18 % beschrieben. Die durchschnittliche Prävalenz in allen Herkunftsländern wird auf ca. 2 % geschätzt. Es ist ebenso davon auszugehen, dass bei Migrant*innen aus endemischen Ländern relevantes Wissen über die Erkrankung und deren Transmission fehlt. Um Erkrankte zu identifizieren, wird somit vom deutschen Chagas-Netzwerk „ELCID“ eine freiwillige Testung aller Migrant*innen aus Lateinamerika empfohlen. Dies sollte ebenso vor Blut- und Organspenden, als auch im Rahmen der Schwangerschaftsuntersuchungen geschehen. Solche Screeningtests sind bereits in vielen europäischen Ländern, wie Großbritannien, Spanien, Frankreich, Schweden, der Schweiz und Belgien etabliert. In anderen Ländern ist es lediglich nicht erlaubt, eine Blutspende bei bekannter Chagas-Infektion durchzuführen, eine spezielle Diagnostik bei unsicherem Serostatus findet jedoch nicht statt (21).

Zu den beeinflussenden Umweltfaktoren zählen somit vor allem Temperatur und Regen, wobei die Temperatur als bedeutsamster Umwelteinflussfaktor der *Triatominae*-Insekten genannt wird.

Zu den beobachteten Insekten in der Studie von Tidman et al. (2021) zählen *Rhodnius prolixus* (breite Verteilung in Häusern, wie auch in Wäldern), *Triatoma infestans*, *Triatoma dimidiata* u.a.. Als Reservoirwirte wurden Menschen, die Buschschwanzratte (*Neotoma*-Spezies) und das Südopossum (*Didelphis marsupialis*) beobachtet. Eine Erhöhung der Temperatur führt zu einer Verkürzung der Lebenszyklen und einer schnelleren Reproduktionsrate der Vektoren, einer erhöhten Fressrate der Vektoren und einer erhöhten Rate der Insekten, welche in sich in Häusern einnisten. Potentielle Interaktionen mit Menschen und ein damit einhergehendes Risiko einer Übertragung können sich somit häufen. Eine Steigerung der Regenfälle in moderatem Maß führt weiters zu einer Vermehrung der Flora, was wiederum zu einer steigenden Nagetierpopulation als Reservoirwirte führt. Auf der anderen Seite kann eine Erhöhung der Temperatur auch zu einer reduzierten Lebensspanne der Vektoren führen und zu einer gesteigerten Funktion des Immunsystems der Vektoren gegenüber *T. cruzi* (39).

Weitere Faktoren, die eine Übertragung beeinflussen sind Veränderungen in der Landschaftsgestaltung, dicht besiedelte Wohnräume, Zugang zu Wasser und Hygieneeinrichtungen, der Zustand der Häuser, sowie das Vorhandensein von Vektor-Kontrollprogrammen. Überschneidungen von geografischen Verteilungen verschiedenster Vektoren und die Anpassung dieser an neue Umweltbedingungen zählen zu den möglichen Störfaktoren, welche zuverlässige Prognosen in Zusammenhang mit dem Klimawandel erschweren. Im Wald lebende Spezies, sogenannte sylvatische Arten, sind weiters in der Lage, sich in städtischen und häuslichen Gebieten zu etablieren (39).

Die Verteilung der Chagas-Krankheit und das Risiko einer Übertragung werden von verändernden Umweltbedingungen beeinflusst, obwohl sich aktuell Trends nicht wie erwartet zeigen und eine geographische Verteilung in Amerika variiert. In Chile wird eine geringe Reduktion in gewissen Gebieten erwartet sowie eine Expansion in andere Areale. Eine mögliche Verteilung in den Nordosten der USA wird diskutiert, wie auch eine steigende Zahl an Personen in Mexiko, welche unter Risiko stehen vermehrt mit den Vektoren in Kontakt zu treten. In Venezuela ist ein abnehmender Trend der Fallzahlen zu beobachten, da eine Veränderung in der Verteilung der Vektoren aufgrund einer Verringerung der Plätze, in denen Menschen mit *Triatominae*-Vektoren in Kontakt treten, resultiert (39).

Als weiterer möglicher Grund für die Ausweitung der Vektoren in menschliche Lebensräume wird die steigende Verfügbarkeit und Nutzung von elektrischem Licht diskutiert. Viele Insekten sind vor allem vom blauen Anteil des Lichts angezogen.

Einige Studien beobachteten eine Ansammlung von *Triatominae*-Spezies um künstliche Lichtquellen, sowohl in Wäldern als auch in Städten. Ein Neuauftreten von *T. cruzi*-Infektionen wird daher in Gebieten, die vermehrt elektrisches Licht im Rahmen von ökonomischen Aktivitäten nutzen, assoziiert (47).

4 Diskussion

Bei der Afrikanischen Schlafkrankheit werden mehrere Wirkstoffe verwendet, welche in Abhängigkeit des Stadiums und des Erregers eingesetzt werden. Während beim Erreger *T. brucei rhodesiense* als Therapie Suramin (1. Stadium) und Melarsoprol (2. Stadium) zur Verfügung stehen, hat es bei *T. brucei gambiense* einen entscheidenden therapeutischen Fortschritt seit der Veröffentlichung der neuen WHO Guideline 2019 gegeben: Ein neuer Wirkstoff, Fexinidazol, hat Pentamidin in der First-Line-Therapie bei der Behandlung der durch *T. brucei gambiense* ausgelösten Erkrankung im hämolympathischen Stadium abgelöst. Fexinidazol ist ein Wirkstoff, der im Vergleich zu Pentamidin einige Vorteile aufzuweisen hat. Zum einen wird er per oral verabreicht, zum anderen hat er sich in beiden Stadien als sehr effektiv erwiesen. Zudem werden direkt und indirekt entstehende Kosten eingespart. Ein Nachteil der Substanz ist jedoch, dass er bis dato nur bei über 6-jährigen mit einem Körpergewicht von über 20 kg in Studien auf Sicherheit und Effektivität überprüft worden ist und daher bei jüngeren Patient*innen noch nicht zugelassen ist. Studien hierfür sind künftig notwendig. Ein weiterer Nachteil liegt darin begründet, dass der Wirkstoff zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden sollte, um den gewünschten Wirkspiegel zu erreichen. Aufgrund einer häufig genannten Nebenwirkung, dem Erbrechen, wird daher die Compliance bei bestimmten Patient*innen als ungewiss dargestellt, v.a. wenn psychiatrische Komorbiditäten bestehen. Man kann Fexinidazol bereits verabreichen, wenn keine Anzeichen für eine schwere Infektion bestehen.

Es bedarf der weiteren Erforschung von Medikamenten, welche weniger toxisch, einfach zu applizieren, verlässlich in der Verfügbarkeit und sich effektiv in der Wirkung erweisen. Es finden zurzeit mehrere klinische Studien zu Arzneimitteln statt, welche sich jedoch eher mit der Modifikation und Kombination bereits bekannter, verwendeter Substanzen beschäftigen.

Bei der Prävention der Afrikanischen Schlafkrankheit wird vor allem auf die Vektorkontrolle gesetzt. Hier gibt es vielerlei Möglichkeiten, die Vektorpopulationen zu reduzieren. *T. brucei gambiense* erweist sich einfacher in der Bekämpfung als *T. brucei rhodesiense*, da bei letzterem das Spektrum an potenziellen Wirten als zu groß erscheint. Die Entwicklung eines effektiven Impfstoffes ist aufgrund der kontinuierlichen Antigenmodifikation der Trypanosomen schwierig, weshalb bis dato kein Impfstoff existiert. Die wissenschaftliche Erforschung neuer Präventionsmethoden erscheint sehr vielfältig und innovativ und wird künftig auch bei anderen durch Vektoren übertragenen Erkrankungen eine entscheidende Rolle spielen, um die Ausbreitungsrisiken zu minimieren.

Im Rahmen der Institutionalisierung der von der WHO formulierten globalen Ziele 2019 (NTD-Roadmap) wurden bei der Afrikanischen Schlafkrankheit mit Unterstützung nationaler Kontrollprogramme (NSSCP) bereits sehr große Erfolge erzielt. Ein signifikanter Rückgang der Krankheitsfälle, ausgelöst durch *T. brucei gambiense*, wurde aufgrund vermehrter aktiver Screenings und verstärkter passiver Surveillance erzielt. Bei *T. brucei rhodesiense* ist ebenso ein starker Rückgang der Fallzahlen zu verzeichnen, weswegen die Kontrollmaßnahmen nur mehr in geringerem Maße umgesetzt werden. Der Bedarf an weiteren Untersuchungen bezüglich Therapie, Diagnostik, asymptomatischer Infektionsträger, Tierreservoirwirte und der Integration verschiedenster Fachrichtungen zur Implementierung eines sogenannten „One-health“-Systems, v.a. in der Bekämpfung von *T. brucei rhodesiense* wäre hier erforderlich, erscheint jedoch aufgrund der immer geringer werdenden Belastungen, einhergehend mit der Erkrankung, als nicht rentabel. Somit zeichnen sich zwar Infektionsrückgänge ab, innovative wissenschaftliche Erkenntnisse und Herangehensweisen verlieren jedoch ihre Attraktivität für Investoren, weshalb die Afrikanische Schlafkrankheit wieder in den Schatten der NTDs rückt und das Adjektiv „vernachlässigt“ wieder sehr passend erscheint.

Auch bei Chagas ist es ähnlich wie bei der Afrikanischen Schlafkrankheit zu einem Rückgang der Inzidenz gekommen. Dies wurde aufgrund von effektiven Kontrollmaßnahmen erreicht. Es existiert weder eine Impfung noch Chemoprophylaktika. Bei *T. cruzi* lässt sich ein ähnliches Problem wie bei *T. brucei rhodesiense* konstituieren: Das große Wirtsspektrum und eine damit einhergehende, sehr schwierige Eradikation der Parasiten.

Die beiden verwendeten Wirkstoffe, Nifurtimox und Benznidazol zur Behandlung von Chagas gelten als sehr toxisch und werden nur innerhalb des akuten Stadiums empfohlen. Weiters existieren eine Reihe von Limitationen und ein gehäuftes Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen, weshalb die Compliance gefährdet ist. Im chronischen Stadium werden v.a. Komplikationen mittels symptomatischer Therapie behandelt. Eine Herztransplantation wird hier ebenso in vielen Fällen in diesem Stadium der Erkrankung erforderlich.

In klinischen Studien werden keine neuen Arzneimittel erprobt, sondern wie auch bei der Afrikanischen Schlafkrankheit, auf die Modifikation, Kombination und Dosisadaptation altbekannter Substanzen gesetzt, was hier ebenso potenzielle neue Therapiealternativen auf den Vorlässt.

Die Länder, in denen Chagas und die Afrikanische Schlafkrankheit endemisch auftreten, spüren die Auswirkungen des globalen Wandels, speziell des Klimawandels in vollen Zügen.

Zudem werden die beiden parasitären Erkrankungen durch Vektoren übertragen, welche komplexe Lebenszyklen sowie eine Vielfalt an potentiellen Wirten aufweisen und von einem sich verändernden Klima beeinflusst werden können. Langfristige Veränderungen des Klimas können steigende Vektorpopulationen implizieren, welche wiederum erhöhte Übertragungsrisiken schaffen. Speziell wenn sich eine Veränderung der geografischen Gegebenheiten einstellt, können sich durch Vektoren übertragbare Krankheiten in neuen Gebieten ausbreiten und sich an neue Gegebenheiten anpassen. Die Prognose zukünftiger Trends erweist sich als Herausforderung, da der Pathogen-Vektor-Wirt-Lebenszyklus sehr komplex ist und viele Einflussgrößen vorherrschend sind. Dadurch können keine klaren Handlungsempfehlungen gegeben werden. Ein Zusammenschluss zwischen Gesundheits- und Umweltsektor sowie der Veterinärmedizin wäre hier von Nutzen.

Die Chagas-Krankheit und die Afrikanische Schlafkrankheit weisen somit vielerlei Komplexitäten in der Therapie und Prävention auf. Die Zugehörigkeit zu den NTDs wird anhand der fehlenden innovativen Forschung an neuen Therapiealternativen ersichtlich. Im Gegensatz dazu rücken Präventionsmaßnahmen, welche vor allem auf eine effektive Vektorkontrolle abzielen, immer mehr in den Fokus der Wissenschaft, obwohl sie anhand der immer geringer werdenden Belastung für den Gesundheitssektor immer unattraktiver für Investitionen werden. Ein generell steigendes Interesse an Präventionsmaßnahmen, speziell für durch Vektoren übertragbare Erkrankungen, mag darin begründet liegen, dass durch den Klimawandel ein geografischer „Shift“ in nördlichere Gebiete möglich wird. Eine genaue Prognose der Klimaauswirkungen auf die Pathogene, Vektoren, tierische und menschliche Populationen, lässt sich jedoch aufgrund verschiedenster komplexer Interaktionen nicht stellen, weshalb keine adäquaten Handlungsempfehlungen gegeben werden können. Ein Zusammenschluss verschiedenster Fachbereiche und Institutionen müsste sich um die Implementierung eines „One-health“-Systems bemühen, um Trends kontinuierlich zu identifizieren. Die Roadmap der WHO verzeichnete bereits viele Erfolge rund um die globalen Ziele zur Bekämpfung der NTDs bis 2030, was darauf hoffen lässt, dass diese Krankheiten allmählich verschwinden und die dadurch entstehende Belastung in den betroffenen Gebieten weiter abnimmt.

5 Literaturverzeichnis

1. Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann, S, Schulz, ThF, Hrsg. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7. überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012, S. 639-642.
2. Löscher T, Burchard G-D, Hrsg. Tropenmedizin in Klinik und Praxis: mit Reise- und Migrationsmedizin. 4. komplett überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme; 2010, S. 617-638, 1046-1050.
3. Walochnik J, Aspöck H. Raubwanzen, Trypanosoma cruzi und Morbus Chagas – die Geißel Südamerikas. Krank durch Arthropoden, Denisia 30, 2010, S. 655–72. URL: https://www.zobodat.at/pdf/DENISIA_0030_0655-0672.pdf?fbclid=IwAR14_vQcl-G0e1YgBfeTgYg8m-mlo7CWjHHLCBpBp68hYxTCQrjiL_26ErE, zuletzt aufgerufen am 17.06.2021
4. Meyer CG. Tropenmedizin: Infektionskrankheiten. 3., komplett überarbeitete und erweiterte Auflage. Landsberg am Lech: ecomed Medizin; 2019, S. 277-286, 499-508.
5. Ryan, E. T., Hill, D. R., Solomon, T., Aronson, N. E. & Endy, T. P., Hrsg. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 10. Ausgabe. London: Elsevier; 2020.
6. Walochnik J, Spöck HA. Tsetse-Fliegen, Trypanosomen und Schlafkrankheit - die tödlichste Parasitose. Krank durch Arthropoden, Denisia 30, 2010, S. 637–54. URL: https://www.zobodat.at/pdf/DENISIA_0030_0637-0654.pdf, zuletzt aufgerufen am 06.06.2021
7. Makabuza J. Performance of diagnostic algorithms based on Rapid Diagnostic Tests to detect Sleeping Sickness in DR Congo: Research and control activities challenges in keeping HAT below the elimination threshold beyond 2020; 2018. URL: https://dndi.org/wp-content/uploads/2018/05/Makabuza_DiagnosticAlgorithmsRapidDiagnosticTests_HATPIatformMeeting2018.pdf, zuletzt aufgerufen am 16.06.2021
8. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, Forth W, Henschler D, et al. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11., überarbeitete Auflage. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2013, S. 563-565, 817-821, 869-871.

9. MedScape. Pentamidine. URL: <https://reference.medscape.com/drug/nebupent-pentam-pentamidine-342568#10>, zuletzt aufgerufen am 13.07.2021
10. iMedikament. Fachinformation Pentacarinat 300 mg. URL: <https://imedikament.de/pentacarinat-300mg/fachinformation>, zuletzt aufgerufen am 13.07.2021
11. World Health Organisation. WHO interim guidelines for the treatment of gambiense human African trypanosomiasis. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019. URL: [9789241550567-eng.pdf \(who.int\)](https://www.who.int/publications/i/item/9789241550567-eng.pdf), zuletzt aufgerufen am 13.07.2021
12. Ribeiro V, Dias N, Paiva T, Hagström-Bex L, Nitz N, Pratesi R et al. Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2020; 12:7–17. doi: 10.1016/j.ijpddr.2019.11.004.
13. Drugbank Online. Nifurtimox URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11820>, zuletzt aufgerufen am 13.07.2021
14. Kennedy PGE, Rodgers J. Clinical and Neuropathogenetic Aspects of Human African Trypanosomiasis. *Front Immunol* 2019; 10:39. doi: 10.3389/fimmu.2019.00039.
15. Hahn H, Kaufmann SHE, Schulz TF, Suerbaum S. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 6., komplett überarbeitete Auflage. Heidelberg: Springer; 2009, S. 773.
16. Drugbank Online. Eflornithin. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06243>, zuletzt aufgerufen am 06.06.2021.
17. Lindner AK, Lejon V, Chappuis F, Seixas J, Kazumba L, Barrett MP et al. New WHO guidelines for treatment of gambiense human African trypanosomiasis including fexinidazole: substantial changes for clinical practice. *The Lancet Infectious Diseases* 2020; 20(2):e38-e46. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30612-7.
18. Kennedy PGE. Update on human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *J Neurol* 2019; 266(9):2334–7. doi: 10.1007/s00415-019-09425-7.
19. Robays J, Nyamowala G, Sese C, Betu Ku Mesu Kande V, Lutumba P, van der Veken W et al. High failure rates of melarsoprol for sleeping sickness, Democratic Republic of Congo. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(6):966–7. doi: 10.3201/eid1406.071266.
20. Apt W. Treatment of Chagas disease. In: *American Trypanosomiasis Chagas Disease*: Elsevier; 2017. S. 751–71. doi: 10.1016/B978-0-12-801029-7.00032-0.

21. Zoller T, Parisi S, Stegemann M. Aktuelles zur Chagas-Krankheit und das deutsche Chagas-Netzwerk ELCiD. *Flug u Reisemed* 2019; 26(01):25–30. doi: 10.1055/a-0822-0315.
22. Hemsley C, Kibbler C. Fungal infections. In: *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Clinical Practice*: Elsevier; 2009. S. 437–52.
23. PubChem. Ravuconazol; 2021. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ravuconazole#section=Drug-and-Medication-Information>, zuletzt aufgerufen am 14.06.2021
24. Keenan M, Chaplin JH. A new era for chagas disease drug discovery? *Prog Med Chem* 2015; 54:185–230. doi: 10.1016/bs.pmch.2014.12.001.
25. Pasqualotto AC, Denning DW. New and emerging treatments for fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61 Suppl 1:i19-30. doi: 10.1093/jac/dkm428.
26. Bellmann R. Neue Antimykotika 2014/15: Therapie der Aspergillose: Intensiv, Gemeinsame Einrichtung Internistische; Notfallmedizin; Universitätsklinik für Innere Medizin I; Innsbruck, Medizinische Universität; 2014. URL: https://www.peg-symposien.org/tl_files/symposien/symposium_2014/fruehjahrstagung_2014/gallery/Bellmann.pdf, zuletzt aufgerufen am 16.06.2021
27. Aksoy S, Buscher P, Lehane M, Solano P, van den Abbeele J. Human African trypanosomiasis control: Achievements and challenges. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11(4):e0005454. doi: 10.1371/journal.pntd.0005454.
28. WHO Expert Committee. Control and surveillance of human African trypanosomiasis: Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization; 2013. (WHO technical report series; Bd. 984). URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95732/9789241209847_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, zuletzt aufgerufen am 09.06.2021
29. Medkoo Biosciences, Inc. Products; 2021. URL: <https://www.medkoo.com/products/20754>, zuletzt aufgerufen am 09.06.2021
30. Kabayo JP. Aiming to eliminate tsetse from Africa. *Trends in Parasitology* 2002; 18(11):473–5. doi: 10.1016/s1471-4922(02)02371-1.

31. van den Abbeele J, Caljon G, Ridder K de, Baetselier P de, Coosemans M. Trypanosoma brucei modifies the tsetse salivary composition, altering the fly feeding behavior that favors parasite transmission. PLoS Pathog 2010; 6(6):e1000926. doi: 10.1371/journal.ppat.1000926.
32. van den Abbeele J, Caljon G. Tsetse Fly Saliva Proteins as Biomarkers of Vector Exposure. In: Arthropod Vector: Controller of Disease Transmission, Volume 2: Elsevier; 2017. S. 195–208.
33. Kratz JM. Drug discovery for chagas disease: A viewpoint. Acta Trop 2019; 198:105107. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.105107.
34. Patel P. Chagas disease: Quick facts. Nursing 2020; 50(9):13–5. doi: 10.1097/01.NURSE.0000694824.61152.89.
35. Guarner J. Chagas disease as example of a reemerging parasite. Semin Diagn Pathol 2019; 36(3):164–9. doi: 10.1053/j.semdp.2019.04.008.
36. Sangenito LS, Da Silva Santos V, d'Avila-Levy CM, Branquinha MH, Souza Dos Santos AL, Oliveira SSC de. Leishmaniasis and Chagas Disease - Neglected Tropical Diseases: Treatment Updates. Curr Top Med Chem 2019; 19(3):174–7. doi: 10.2174/156802661903190328155136.
37. Piekarski G. Medizinische Parasitologie in Tafeln. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1987.
38. Torrico F, Gascón J, Barreira F, Blum B, Almeida IC, Alonso-Vega C et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. The Lancet Infectious Diseases 2021. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30844-6.
39. Tidman R, Abela-Ridder B, Castañeda RR de. The impact of climate change on neglected tropical diseases: a systematic review. Trans R Soc Trop Med Hyg 2021; 115(2):147–68. doi: 10.1093/trstmh/traa192.
40. Chami GF, Bundy DAP. More medicines alone cannot ensure the treatment of neglected tropical diseases. The Lancet Infectious Diseases 2019; 19(9):e330-e336. doi: 10.1016/s1473-3099(19)30160-4.

41. World Health Organisation (WHO). Neglected tropical diseases: World Health Assembly endorses bold new road map targets for 2030; 2020. URL: <https://www.who.int/news/item/12-11-2020-neglected-tropical-diseases-world-health-assembly-endorses-bold-new-road-map-targets-for-2030>, zuletzt aufgerufen am 06.06.2021
42. WHO/Department of control of neglected tropical diseases. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: A road map for neglected tropical diseases 2021–2030; 2020. URL: https://www.who.int/neglected_diseases/resources/who-ucn-ntd-2020.01/en/, zuletzt aufgerufen am 06.06.2021
43. Franco JR, Cecchi G, Priotto G, Paone M, Diarra A, Grout L et al. Monitoring the elimination of human African trypanosomiasis at continental and country level: Update to 2018. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; 14(5):e0008261. doi: 10.1371/journal.pntd.0008261.
44. Bryson JM, Bishop-Williams KE, Berrang-Ford L, Nunez EC, Lwasa S, Namanya DB et al. Neglected Tropical Diseases in the Context of Climate Change in East Africa: A Systematic Scoping Review. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 102(6):1443–54. doi: 10.4269/ajtmh.19-0380.
45. Short EE, Caminade C, Thomas BN. Climate Change Contribution to the Emergence or Re-Emergence of Parasitic Diseases. *Infect Dis (Auckl)* 2017; 10:1178633617732296. doi: 10.1177/1178633617732296.
46. Semenza JC, Suk JE. Vector-borne diseases and climate change: a European perspective. *FEMS Microbiol Lett* 2018; 365(2). doi: 10.1093/femsle/fnx244.
47. Booth M. Climate Change and the Neglected Tropical Diseases. *Adv Parasitol* 2018; 100:39–126. doi: 10.1016/bs.apar.2018.02.001.