

Chagas-Krankheit: Bestandsaufnahme für den Pädiater

Noémie Wagner¹⁾, Klara Posfay-Barbe¹⁾, Yves Jackson²⁾, Genève

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Einführung

Die Chagas-Krankheit, oder amerikanische Trypanosomiasis, ist eine in Lateinamerika endemische Zoonose. Häufig asymptomatisch, führt ihre chronische Form zu potentiell tödlichen Schädigungen von Herz und Verdauungstrakt. Sie wird in der WHO-Liste der vernachlässigten Krankheiten aufgeführt. Ihre Übertragungsart ist im Wesentlichen vektorell, kann aber auch transplazentar stattfinden. In der Schweiz sind angeborene Infektionen bei der aus Südamerika stammenden Population nicht aussergewöhnlich und werden, da ein nationales Screeningprogramm für die Risikopopulation fehlt, wahrscheinlich unterdiagnostiziert. Die Heilungschancen nach Behandlung sind beim Kleinkind besser, weshalb das Screening möglichst früh durchgeführt, und die Kinderärzte mit dieser Krankheit vertraut gemacht werden sollten. Screeninguntersuchung bei Geschwistern erlauben zudem häufig, unbemerkte Infektionen zu entdecken.

Nach einer allgemeinen Beschreibung der Krankheit, werden wir uns auf das Screening und die Betreuung der vertikal übertragenen Fälle konzentrieren.

Allgemeine Bemerkungen

Epidemiologie

Die Krankheit ist in Süd- und Zentralamerika endemisch, es sind zwischen 5 und 6 Millionen Personen betroffen¹⁾. Jedes Jahr werden über 15'000 Neugeborene vertikal infiziert²⁾. Entsprechend dem Migrationsfluss findet man die Krankheit, unter anderem, bei Migranten in den USA, in Kanada und Europa. Über 51'000 Menschen süd- und zentralamerikanischer Nationalität leben in der Schweiz³⁾. In dieser Zahl sind weder Schweizer Bürger lateinamerikanischen Ursprungs, noch illegal

in der Schweiz Lebende inbegriffen. Eine Screeningstudie in Genf ergab, dass von 1012 aus Südamerika stammenden Patienten 12.8% eine Chagas-Krankheit hatten. Der grösste Teil stammte aus Bolivien⁴⁾. Es wird geschätzt, dass in der Schweiz zwischen 1500 und 4000 Menschen infiziert sind⁵⁾.

Übertragungsart

Die Chagas-Krankheit wird durch den begehrten Einzeller *Trypanosoma cruzi* verursacht (Abb. 1). Reservoir sind der Mensch, sowie eine ganze Reihe Haustiere (Hund, Katze, Meerschweinchen usw.) und wilde Säugetiere. Es sind mehrere Übertragungsarten möglich⁶⁾:

1. **Vektorell:** Es handelt sich um die am weitesten verbreitete Übertragungsart. Sie kommt einzig in Lateinamerika vor, wo man den Vektor findet, eine blutsaugende Wanze der Familie der *Reduviidae*. Den Parasiten findet man in den Exkrementen, die von der Wanze unmittelbar in Anschluss an die Blutmahlzeit auf die Haut des Säugetieres abgelegt werden. Er dringt durch die verletzte Haut oder durch intakte Schleimhäute in den Blut- oder Lymphkreislauf und in Muskel- und Ganglienzellen.
2. **Oral:** Noch seltene, aber in endemischen Gebieten häufiger werdende Übertragungs-

art; dabei sind Nahrungsmittel durch Exkremente der Wanzen verunreinigt.

3. **Vertikal:** Das Übertragungsrisiko von der Mutter auf den Fötus liegt bei ca. 5%⁷⁾. Zu den Risikofaktoren zählen Mehrfachschwangerschaften und erhöhte mütterliche Parasitämie, z. B. bei akuter Infektion⁸⁾. Es besteht kein Beweis für eine Übertragung durch die Muttermilch.
4. Durch **Bluttransfusion** oder Organtransplantation.

Klinik

Die **akute Phase** beginnt einige Tage bis einige Wochen nach der Exposition und dauert 4 bis 8 Wochen, wobei 90–95% der Fälle asymptomatisch verlaufen; in wenigen Fällen besteht anhaltendes Fieber und es werden vergrösserte Lymphknoten und Milz festgestellt⁹⁾. Myokarditis und Meningoenzephalitis sind potentiell tödliche Komplikationen. Die Infektion geht beinahe immer in eine chronische Form über. Die latente Form charakterisiert sich durch eine positive Serologie, bei einem asymptomatischen Patienten mit normalem EKG-Befund. 60–70% der Patienten mit einer latenten Chagas-Krankheit entwickeln nie Symptome, können aber den Parasiten übertragen.

Chronisch aktive Form: Tritt bei 30–40% der Patienten auf. Diese symptomatische Form, mit Herz-, Verdauungstrakt- oder kombiniertem Befall, kann 10 bis 30 Jahre nach der Infektion auftreten. Die Herzmanifestationen sind Folge einer chronischen Myokarditis und bestehen im Wesentlichen aus einer chronischen Herzvergrösserung, Reizleitungs- und Herzrhythmusstörungen sowie thromboembolischen Komplikationen¹⁰⁾. Die Prognose der Chagas-Kardiopathie ist schlecht, mit einem



Abbildung 1: *Trypanosoma cruzi*

Fotografie: A. Mauris, Parasitologielabor, Universitätsspital Genf (HUG).

1) Département de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux Universitaires de Genève

2) Département de médecine communautaire, de premier recours et des urgences, service de médecine internationale et humanitaire, Hôpitaux Universitaires de Genève

Mortalitätsrisiko von 30%¹¹⁾. Der Befall des Verdauungstraktes führt zu zunehmenden Motilitätsstörungen, mit Megaösophagus-Syndrom und/oder Megakolon (Pseudo-Hirschsprung), die sich durch Schluckstörungen, Regurgitieren und hartnäckige Obstipation äussern.

Infizierte Neugeborene sind meist asymptomatisch (40–100% der Kinder je nach Studie)¹²⁾. Bei 30% nimmt die Krankheit jedoch einen chronischen Verlauf mit Verdauungstrakt- und/oder potentiell tödlichem Herzbe-fall⁷⁾. Es besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko von Frühgeburtlichkeit und intrauterinem Wachstumsrückstand. Kongenitale Chagas-Krankheit kann ebenfalls zu Hepatosplenomegalie, Fieber, Meningoenzephalitis, Anasarka und Anämie führen⁷⁾.

Chagas-Krankheit und Immunsuppression

Beim immunsupprimierten Patienten verläuft die Chagas-Krankheit sehr schwer und erfordert deshalb unverzügliche Diagnose und Behandlung. Sie entsteht meist durch Reaktivierung einer latenten Infektion. Es kann sich aber auch um eine durch Bluttransfusion oder Organtransplantation erworbene akute Infektion handeln¹³⁾.

Das Chagas-Screening gehört zu den Abklärungen vor Beginn einer Immunsuppression

bei allen Patienten, die sich in einem Endemiegebiet aufgehalten haben oder deren Mutter aus einem solchen Gebiet stammt.

Diagnose

Je nach Krankheitsstadium stehen mehrere diagnostische Untersuchungen zur Verfügung:

- 1. Direktuntersuchung:** Trypanosomen können im Blut während der akuten Infektion direkt unter dem Mikroskop nachgewiesen werden, ebenfalls beim vertikal infizierten Neugeborenen und bei Reaktivierung der Chagas-Krankheit beim Immunsupprimierten. Die Untersuchung fällt hingegen während der (latenten oder aktiven) chronischen Phase negativ aus, da die Parasitenzahl im Blut zu gering ist.
- 2. Blut-PCR:** Sensibler als die Direktuntersuchung, ist die PCR vielversprechend bei geringer Parasitenzahl im Blut. Da jedoch eine Standardisierung der verfügbaren Tests fehlt, müssen Befunde mit Vorsicht und ergänzend zu anderen Untersuchungsmethoden beurteilt werden.
- 3. Serologie:** Ermöglicht die Diagnose der chronischen Form. Mit Ausnahme von Kleinkindern bleiben die Serologien bei behandelten und geheilten Patienten jahrelang positiv und sind deshalb zur Verlaufskontrolle nutzlos.

In der Schweiz werden die drei Laboruntersuchungen im schweizerischen Tropen- und Public-Health-Institut in Basel (Swiss TPH) durchgeführt. Direktuntersuchung und Serologie sind auch in gewissen Labors der grossen schweizerischen Universitätszentren möglich.

Behandlung

Dringend empfohlen wird die Behandlung für alle infizierten Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren. Antiprotozoika werden im Allgemeinen auch für Erwachsene zwischen 19 und 50 Jahren und in allen Fällen akuter Infektion (inbegriffen kongenital), sowie beim immunsupprimierten Patienten empfohlen⁶⁾.

Zwei Antiprotozoika sind derzeit verfügbar: Nifurtimox und Benznidazol (*Tabelle 1*). Auf Grund des Toleranzprofils wird in erster Linie meist Benznidazol eingesetzt. Diese Medikamente werden von Kindern im Allgemeinen gut vertragen^{6), 14)}. Nebenwirkungen sind bei Erwachsenen häufiger. Da eine teratogene Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann, sind sie während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Diese Medikamente werden in der Schweiz nicht vertrieben, sind aber über die WHO (Nifurtimox) oder durch direkte Bestellung beim Produzenten in Argentinien (Laboratorio ELEA) erhältlich. Eine pädiatrische Form von

	Dosierung	Wichtigste Nebenwirkungen	Kontrollen
Benznidazol	Kind < 1 Jahr: 10 mg/kg/d (Mit 5 mg/kg/d beginnen und Dosis bis auf 10 mg/kg/d erhöhen, falls keine Neutropenie) In 2 oder 3 Tagesdosen Kinder ab 1 Jahr bis zu einem Gewicht von 40 kg: 7.5 mg/kg/d In 2 oder 3 Tagesdosen Erwachsene und Kinder > 40 kg: 5 mg/kg/d (max. 300mg/d) In 2 oder 3 Tagesdosen Dauer: 60 Tage	- Dermatitis - Periphere Neuropathie - Knochenmarkdepression	Klinische Kontrolle an den Tagen 0, 7, 14, 28, 42 und 60. Gesamtes Blutbild alle 2 Wochen während der ganzen Behandlungsdauer. Leberfunktionskontrollen nicht systematisch, nur bei klinischem Verdacht. Bei Säuglingen Blutbildkontrolle bereits 3 Tage nach Behandlungsbeginn, vor Dosiserhöhung.
Nifurtimox	Kinder: 15 mg/kg/d In 3 Tagesdosen Erwachsene: 8–10 mg/kg/d In 3 Tagesdosen Dauer: 60–90 Tage	- Verdauungsstörungen - Reizbarkeit, Schlafstörungen, Verwirrtheit	Klinische und Laborkontrollen (Blutbild, Leber- und Nierenfunktion) an den Tagen 0, 7, 14, 28, 42 und 60.

Tabelle 1: Behandlung der Chagas-Krankheit^{5), 16)}

Benznidazol ist im Begriff, produziert und vertrieben zu werden. Die Heilungschancen korrelieren mit dem möglichst frühzeitigen Einsatz und sind maximal (>90%) bei Behandlung im ersten Jahr nach der Infektion¹⁵⁾.

Screening im Kindesalter und Betreuung der kongenitalen Chagas-Krankheit

Angesichts der Tatsache, dass bei mehr als einem Drittel der Personen langfristige Auswirkungen zu erwarten sind, ein Übertragungsrisiko besteht und eine wirksame und gut verträgliche Behandlung verfügbar ist, sollte bei Risikopopulationen unbedingt ein Screening für die kongenitale Chagas-Krankheit durchgeführt werden (Tabelle 2).

Nebst dem klinischen Nutzen für Mütter, Kinder und Gemeinschaft, hat eine spanische, 2011 publizierte Studie ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis des Neugeborenencreenings nachgewiesen¹⁶⁾.

Die WHO-Empfehlungen²⁾ können folgendermassen zusammengefasst werden (Schema 1):

- Serologisches Screening der Chagas-Krankheit bei allen schwangeren Frauen:
 - Die in einem Endemiegebiet wohnen (Mexiko bis Argentinien, mit Ausnahme der Karibik).
 - Die in einem Endemiegebiet geboren wurden oder wohnten, oder deren Mutter in einem Endemiegebiet geboren wurde.
- Eine positive Serologie macht das Neugeborenencreening erforderlich. Im

Weiteren muss die Behandlung der Mutter in Anschluss an die Schwangerschaft erwogen werden.

- Zusätzlich zur klinischen Untersuchung soll bei allen Neugeborenen von infizierten Müttern eine Direktuntersuchung durchgeführt werden (Suche nach Trypanosomen im Nabelschnur- oder peripheren Blut). Die PCR könnte eine schnellere Diagnose ermöglichen, befindet sich aber betreffend Chagas-Krankheit noch in der Evaluationsphase.
- Bei positivem Befund wird die Behandlung eingeleitet.
- Auf Grund der schwachen Sensitivität der Direktuntersuchung bei Geburt wird die Abklärung durch eine Serologie im Alter von ca. 9 Monaten (nach Verschwinden der mütterlichen Antikörper) ergänzt.
- Ein positiver Befund stellt ebenfalls eine Behandlungsindikation dar.
- Alle aus Lateinamerika stammenden Kinder, inbegriffen Adoptivkinder, sollten dem Screening unterworfen werden, wenn der serologische Status der Mutter unbekannt ist.
- Bei positiver Serologie oder Direktuntersuchung soll mit Benznidazol oder Nifurtimox während 60 Tagen behandelt werden (Tabelle 1). Während der Behandlung sollen klinische und Laborkontrollen durchgeführt werden (Tabelle 1). Um sich des Behandlungserfolges zu versichern, schlagen wir, bis zum Erhalten eines negativen Befundes, jährliche serologische Kontrollen vor.

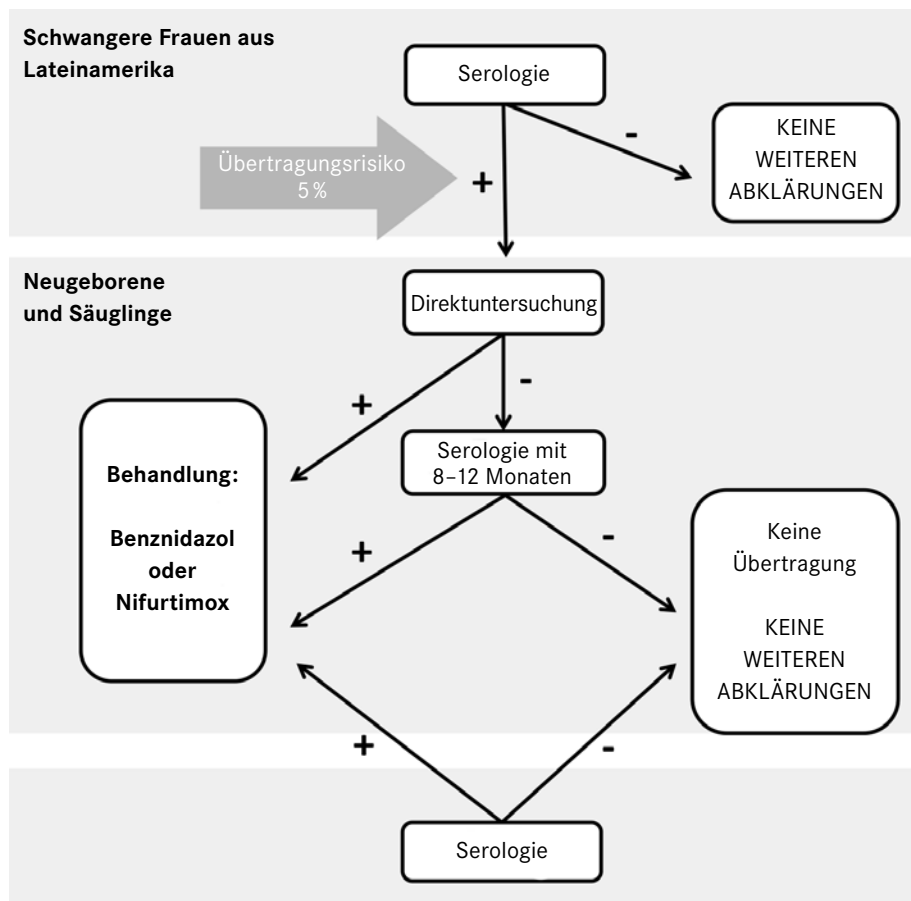
Schlussfolgerung

Die Chagas-Krankheit ist eine durch ihre langdauernde asymptomatische Phase heimtückische Erkrankung, die wegen ihren potentiell tödlichen Folgen ernst genommen werden muss. In der Schweiz verkannt, ist sie hingegen in der aus Lateinamerika stammenden Population gegenwärtig, mit dem Risiko vertikaler Übertragung auf das Neugeborene. Frühzeitige Behandlung des Säuglings garantiert eine Heilung in >90% der Fälle. Es sollte deshalb bei Frauen, die aus Endemiegebieten stammen, ein Screening durchgeführt werden. Bei positivem Befund sollten alle ihre Kinder abgeklärt und, falls notwendig, behandelt werden.

Chagas-Krankheit-Screening im Kindesalter: Indikationen

- In Lateinamerika geborene Kinder/Jugendliche (von Mexiko bis Argentinien, ausgenommen Karibik)
- Kinder/Jugendliche die mehr als 6 Monate in Lateinamerika verbracht haben
- Anamnestic Bluttransfusion in Lateinamerika
- Kinder/Jugendliche deren Mutter aus Lateinamerika stammt (auch Adoptivkinder)

Tabelle 2: Indikationen für Chagas-Krankheit-Screening im Kindesalter



Schema 1: Screening-Algorithmus der Chagas-Krankheit bei schwangeren Frauen und Neugeborenen (Angepasst nach Jackson et al. Emerg Infect Dis 2009¹⁸⁾)

Referenzen

- 1) World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. WHO Weekly epidemiological record. 2015; 6, 33–44. <http://www.who.int/wer/2015/wer9006.pdf>.
- 2) Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S et coll. Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. PLoS Negl Trop Dis 2011; 5: e1250.
- 3) Swiss federal office de la migration. Population résidante selon Année, Canton, Type de population, Sexe, Nationalité (continent), Pays de naissance et Age. Available: <http://www.pxweb.bfs.admin.ch>. Accessed 12 April 2015.
- 4) Jackson Y, Gétaz L, Wolff H et coll. Prevalence, Clinical Staging and Risk for Blood-Borne Transmission of Chagas Disease among Latin American Migrants in Geneva, Switzerland. PLoS Negl Trop Dis 2010; 4: e592.
- 5) Basile L, Jansà JM, Carlier Y et coll. Group on Chagas Disease. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. Euro Surveill 2011; 16(37):
- 6) Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Review Lancet 2010; 375(9723): 1388–402.
- 7) Howard E, Xiong X, Carlier Y. et coll. Frequency of the congenital transmission of Trypanosoma cruzi: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2014; 121(1): 22–33.
- 8) Lescure FX, Le Loup G, Freilij H et coll. Chagas disease: changes in knowledge and management. Lancet Infect Dis 2010; 10(8): 556–70.
- 9) Franco-Paredes C. Chapter 46: American Trypanosomiasis: Chagas disease. In Farrar J, Hotez PJ, Junghanss T, Kang G, Lallo D, White NJ. Manson's Tropical Diseases, 23rd Edition. Saunders Elsevier, 2014.
- 10) Nunes MC, Dones W, Morillo CA et coll. Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. J Am Coll Cardiol 2013; 62(9): 767–76.
- 11) Rassi A Jr, Rassi A, Little WC et coll. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med 2006; 355(8): 799–808.
- 12) Cevallos AM, Roberto Hernández R. Chagas' disease: pregnancy and congenital transmission. Biomed Res Int 2014; 2014: 401864.
- 13) Bern C. Chagas disease in the immunosuppressed host. Curr Opin Infect Dis 2012; 25: 450–7.
- 14) Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S. et coll. Adverse Events After the Use of Benznidazole in Infants and Children With Chagas Disease. Pediatrics 2011; 127, e212.
- 15) Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL. et coll. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. JAMA 2007; 298(18): 2171–81.
- 16) Sicuri E, Muñoz J, Pinazo MJ et coll. Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area. Acta Trop 2011; 118(2): 110–7.
- 17) WHO (World Health Organization). 2002. Controle of Chagas Disease: Second Report of the WHO Report Committee. Technical Report 109. Geneva: WHO.
- 18) Jackson Y, Myers C, Diana A et coll. Congenital transmission of Chagas disease in Latin American immigrants in Switzerland. Emerg Infect Dis 2009; 15(4): 601–3.

Korrespondenzadresse

Dre Noémie Wagner
 Cheffe de clinique
 Unité de maladies infectieuses pédiatriques
 Département de l'enfant et de l'adolescent
 Hôpitaux Universitaires de Genève
 1211 Genève 14
 Tel. 079 553 44 29
noemie.wagner@hcuge.ch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.