

## Handlungsempfehlungen zu Screening, Diagnose, Behandlung und klinischem Management der Chagas-Krankheit in Deutschland

### 1. Begründung und Ziele

Die Chagas-Krankheit (CD) ist eine Zoonose, die durch eine Infektion mit *Trypanosoma cruzi* verursacht wird und ein globales Gesundheitsproblem darstellt. Diese vernachlässigte Krankheit ist derzeit in 21 lateinamerikanischen Ländern endemisch. Aufgrund der zunehmenden Mobilität der Bevölkerung und verschiedener nichtvektorieller Übertragungswege (z. B. von Mutter zu Kind, durch Bluttransfusionen, Transplantationen, Laborunfälle, gemeinsamen Nadelgebrauch unter Drogenkonsumenten oder den Konsum kontaminierter Lebensmittel) konnte sich die Krankheit weltweit ausbreiten [WHO 2021]. Selbst in Ländern mit hohem Einkommen scheinen nur wenige Personen, die ein Risiko für eine *T. cruzi*-Infektion haben oder bereits infiziert sind, nach den derzeitigen Standards diagnostiziert bzw. behandelt zu werden [Basile et al. 2011]. Viele Wissenslücken sowie Forschungs- und Entwicklungsprioritäten müssen angegangen werden [Chatelain 2017]. Das Fehlen spezifizierter Empfehlungen oder Leitlinien ist ein wichtiger Risikofaktor für eine unzureichende Versorgung [Manne et al. 2013]. Eine von Guggenbühl Noller et al. veröffentlichte Studie fasst die verfügbaren Daten zu CD in Deutschland aus fast zwei Jahrzehnten zusammen [Guggenbühl Noller et al. 2020] und zeigt, dass auch in Deutschland nur ein kleiner Teil der Risikopopulation eine angemessene Versorgung erhält. Es fehlt an systematischen Screening- und Meldemechanismen, so dass die Übertragungswege nicht unterbrochen werden.

Deutschland hat zusammen mit allen anderen Mitgliedstaaten der WHO im November 2020 auf der 73. Weltgesundheitsversammlung einen neuen Fahrplan für vernachlässigte Tropenkrankheiten 2021-2030 gebilligt [WHO 2020 (1) und (2)]. Zu den definierten Zielen gehören die Unterbrechung der Übertragungswege von *T. cruzi* und eine 75%-ige Abdeckung der für eine antiparasitäre Behandlung in Frage kommenden Bevölkerung [WHO 2020 (2)]. Deutschland könnte diese Ziele durch die Umsetzung geeigneter nationaler Protokolle erreichen. Mit diesen Handlungsempfehlungen, die unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG; [www.dtg.org](http://www.dtg.org)) erarbeitet wurden, sollen wichtige Aspekte zur Verbesserung des Managements von CD im deutschen Gesundheitswesen abgedeckt werden. Die Empfehlungen beruhen auf der aktuellen Evidenzlage und den Expertenmeinungen der Autoren. Sie können eine individuelle klinische Beurteilung nicht ersetzen, und die regelmäßige Aktualisierung dieses Dokuments ist zwingend erforderlich.

## 2. Methodik

Für die Entwicklung dieser Handlungsempfehlungen wurde der empfohlene Rahmen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland (AWMF) herangezogen [Muche-Borowski AWMF 2012]. Die AWMF vertritt Deutschland im Council for International Organizations of Medical Sciences bei der WHO in Genf, Schweiz. Die hier vorgestellten Empfehlungen wurden als S1 ("Empfehlungen von Expertengruppen" mit "Konsensentwicklung in einem informellen Verfahren") eingestuft. Da die nun vorliegende erstmalige Erstellung dieser Empfehlungen mit der Einberufung von Vertretern relevanter medizinischer Verbände und Einrichtungen in Deutschland begonnen hat, haben sich die Autoren entschlossen, Empfehlungen der Stufe S1 zu entwickeln, mit dem Ziel, diese in der Zukunft zu revidieren und auf höherer Stufe einzureichen.

Die Autorengruppe bestand aus mindestens einem Vertreter aller Einrichtungen des tertiären Gesundheitswesens, die in Deutschland routinemäßig CD-Tests anbieten, aus anerkannten Ärzten und Wissenschaftlern auf diesem Gebiet sowie aus Vertretern der einschlägigen Fachgesellschaften. Das endgültige Dokument wurde von unabhängigen externen Experten geprüft. Es wurde von den beteiligten Fachgesellschaften und dem Leitlinien-Ausschuss und dem Vorstand der DTG genehmigt.

Die Interessenkonflikte der Gruppenmitglieder wurden jährlich über eine Online-Plattform erfasst und von einem geeigneten Gruppenmitglied und dem Koordinator anhand des von der AWMF beschriebenen Standardverfahrens bewertet. Die Mitglieder gaben an, keine finanziellen Verbindungen zu Unternehmen zu haben, die für diese Empfehlungen relevant sind, die Entwicklung der Empfehlungen wurde nicht finanziert, und alle Mitglieder arbeiteten ohne Bezahlung oder Vergütung. Die Originalformulare zu Interessenkonflikten stehen sowohl dem Koordinator als auch dem bewertenden Gruppenmitglied zur Verfügung. Eine tabellarische Zusammenfassung findet sich im Anhang.

Es wurde eine unstrukturierte Literaturrecherche über „Medline“ und das Cochrane-Register ohne sprachliche Einschränkungen durchgeführt. Relevante Dokumente und Publikationen wurden identifiziert und inhaltlich ausgewertet. Die Grundlage für jede Empfehlung ist in den jeweiligen Abschnitten angegeben. Der Konsens unter den Gruppenmitgliedern wurde in mehreren Videokonferenzen und durch die Zirkulation der jeweiligen Entwürfe und Dokumente erreicht.

Die Stärke des Konsenses wurde als starker Konsens (>95 % der Teilnehmer), Konsens (>75-95 % der Teilnehmer), mehrheitliche Zustimmung (>50-75 % der Teilnehmer) und kein Konsens (≤50 % der Teilnehmer) klassifiziert. Die Konsensfindung wurde mithilfe eines digitalen Abstimmungstools durchgeführt und dokumentiert.

### 3. Einschlägige und aktuelle Empfehlungen, Leitlinien und Übersichten

Die folgende Liste ist ein Überblick (ohne Anspruch auf Vollständigkeit), soll aber relevante Informationsquellen aufzeigen, die für den Leser hilfreich sein können.

Empfehlungen und Leitlinien: Die meisten aktuell existierenden Konsenserklärungen, Empfehlungen und Leitlinien wurden für CD-Endemiegebiete entwickelt, wobei Relevanz, Qualität und Anpassungsmöglichkeit für den nicht-endemischen deutschen Kontext variieren. Hervorzuheben sind die von der Panamerikanischen Gesundheitsorganisation (PAHO) veröffentlichten Leitlinien für die Diagnostik bei CD-Verdacht sowie für trypanozide Behandlung [PAHO 2019] und andere aktuelle Dokumente, die aus Argentinien [Ministerio de Salud, Argentina 2018], Bolivien [Medicos sin Fronteras, España 2016] oder Brasilien [Dias et al. 2016] stammen oder für diese Länder erstellt wurden.

In Bezug auf CD in nicht-endemischen europäischen Ländern wurden für Spanien mehrere Dokumente entwickelt, die sich mit der Erkennung und Behandlung in der medizinischen Grundversorgung [Bayón Rueda et al. 2009; Roca Saumell et al. 2015], Screening-Maßnahmen [Velasco et al. 2020], HIV-Koinfektion [Pérez-Molina et al. 2011], Kardiomyopathie [Gascón et al. 2008], Magen-Darm-Erkrankungen [Pinazo et al. 2010] oder Transplantation von Organen und hämatopoetischem Gewebe [Pinazo et al. 2011] befassen.

Cochrane-Analysen: Eine 2020 veröffentlichte Cochrane-Analyse untersuchte den Einsatz von trypanoziden Medikamenten bei symptomatischer CD im Spätstadium [Vallejo et al. 2020].

Systematische Übersichtsarbeiten: Soriano-Arandes et al. veröffentlichten eine Übersichtsarbeit über die Kontrolle und das Management kongenitaler CD in nicht-endemischen Ländern [Soriano-Arandes et al. 2016]. Requena-Méndez et al. untersuchten gesundheitspolitische Maßnahmen zur Kontrolle der CD-Übertragung in europäischen Ländern [Requena-Méndez et al. 2014]. Bern et al. veröffentlichten eine Übersicht über die Evaluation und Behandlung von CD in den Vereinigten Staaten [Bern et al. 2007].

Unstrukturierte Übersichtsarbeiten: Abras et al. erstellten einen Überblick über die weltweite Kontrolle und Behandlung von CD [Abras et al. 2022]. Im Jahr 2019 veröffentlichten Bern et al. eine umfassende Übersichtsarbeit über CD mit Schwerpunkt auf den Vereinigten Staaten [Bern et al. 2019]. Kratz et al. gaben einen Überblick über das klinische und pharmakologische Profil von Benznidazol für die Behandlung von CD [Kratz et al. 2018]. Angheben et al. erarbeiteten einen Überblick über CD und Bluttransfusionsmedizin in nicht endemischen Ländern [Angheben et al. 2015].

#### 4. Epidemiologische Situation in Europa, mit Schwerpunkt auf Deutschland

Die WHO schätzt, dass weltweit 6-7 Millionen Menschen infiziert sind, vor allem in den Ländern Lateinamerikas (LA) [WHO 2021]. Belastbare Daten über CD in europäischen Ländern und insbesondere in Deutschland sind spärlich, lückenhaft und veraltet: In der jüngeren Vergangenheit wurde geschätzt, dass etwa 4,6 Millionen LA-Migranten in Europa leben und dass es möglicherweise zwischen 68.000 und 122.000 nicht diagnostizierte Fälle von CD gibt [Basile et al. 2011; Bayona-i-Carrasco et al. 2019; Navarro et al. 2022]. Anhaltende Migrationswellen sowie andere Bevölkerungsbewegungen, wie z. B. durch Reisen oder Adoptionen, würden eine häufige und regelmäßige Datenauswertung erfordern, um ein genaueres Bild zu zeichnen [Bayona-i-Carrasco et al. 2019]. Im Jahr 2020 wurden in Deutschland insgesamt 140.565 Zuwanderer aus LA-Ländern mit CD-endemischen Gebieten offiziell registriert [Statista 2021], wobei undokumentierte Migranten und Migranten mit europäischer Staatsangehörigkeit nicht berücksichtigt wurden. Die Zahl der undokumentierten Migranten ist nicht bekannt, aber sie sind wahrscheinlich für die höchsten CD-Prävalenzraten verantwortlich, gleichzeitig haben sie nur begrenzten oder keinen Zugang zur Gesundheitsversorgung [Basile et al. 2011; Jackson et al. 2010; Triandafyllidou 2009]. Im Jahr 2015 schätzte eine Studie die Gesamtprävalenz von CD unter erwachsenen LA-Migranten in Europa auf 4,2 % [Requena-Méndez et al. 2015]. Bislang wurden nur zwei Studien zur CD-Seroprävalenz unter LA-Migranten in Deutschland veröffentlicht: 1997 beschrieben Frank et al. eine Seroprävalenz von 2 % unter 100 LA-Migranten in Berlin [Frank et al. 1997]. Im Jahr 2017 beschrieben Navarro et al. eine Seroprävalenz von 9,3 % unter 43 Münchner Bürgern bolivianischer Herkunft [Navarro et al. 2017]. Im Jahr 2020 veröffentlichten Guggenbühl Noller et al. eine retrospektive Studie über CD-Testungen in Deutschland von 2000-2018. Es konnten insgesamt 81 diagnostizierte CD-Patienten unter 5.991 in diesem Zeitraum getesteten Personen identifiziert werden [Guggenbühl Noller et al. 2020]. Für 814 der 5.991 Personen war die Nationalität bekannt, nur 16,0 % der getesteten Personen mit bekannter Nationalität stammten aus Ländern, die als endemisch gelten. Nur ein Bruchteil der identifizierten CD-Patienten erhielt eine angemessene Behandlung mit Antiparasitika und die empfohlene klinische Nachsorge. Auch eine neuere Studie aus Spanien berichtet über mangelhafte Diagnostik und Versorgung [Navarro et al. 2022].

## 5. Aspekte sozialer Gerechtigkeit und sozialer Determinanten

CD wurde von der WHO als mit Armut assoziiert und vernachlässigt definiert [WHO 2021]. Als solche leidet die Krankheit unter der 10/90-Lücke, was bedeutet, dass nur 10 % der Forschung und Entwicklung auf 90 % der globalen Krankheitslast ausgerichtet sind [Luchetti 2014]. CD ist in geografischen Regionen von LA endemisch, mit der höchsten nationalen Gesamtseroprävalenz in Bolivien, einem Land mit niedrigem bis mittlerem Einkommen [Bern et al. 2019; Hopkins et al. 2019; Medicos sin Fronteras, España 2016]. CD betrifft vor allem ärmere, ländliche Bevölkerungsschichten. Die Übertragung wird mit schlechten Wohnverhältnissen in Verbindung gebracht, wo sich die Überträger, die Triatomen (auch als „kissing bugs“ bekannt), in Ritzen minderwertiger Wände (z. B. Lehmhäuser) und Dächern (z. B. Palmendächern) aufhalten können. Gleichzeitig leiden die gefährdeten Bevölkerungsgruppen im Allgemeinen unter begrenztem Zugang zu Gesundheitsversorgung. Langfristige Bekämpfungsstrategien erfordern Informations-, Aufklärungs- und Kommunikationsstrategien, die sozioökonomisch und kulturell angepasst sind. Bevölkerungsgruppen mit eingeschränktem Zugang zu Informationskanälen und geringer Alphabetisierungsrate werden von den Kontrollstrategien eher nicht profitieren. Darüber hinaus hängt die Bekämpfung von gemeindebasierten Ansätzen und dem Engagement der Gemeinden ab, da die Vektorkontrolle aufgrund des hohen Risikos eines erneuten Befalls kontinuierliche lokale Maßnahmen erfordert [Dell'Arciprete et al. 2014; Medicos sin Fronteras España 2016].

Aufgrund der Assoziation mit Armut, der Chronizität der Krankheit, der mangelnden Aufklärung über die Krankheit und der Schwierigkeiten bei der Behandlung ist CD auch mit einem Stigma verbunden, das die Betroffenen selbst und die Gemeinschaft betrifft. In einigen Ländern führt diese Stigmatisierung dazu, dass CD-positive Patienten von bestimmten Arbeitsplätzen ausgeschlossen werden, neben anderen Formen der sozialen Ausgrenzung. Männer sind häufiger von CD betroffen, gleichzeitig aber auch schwerer durch öffentliche Gesundheitskampagnen zu erreichen. Aufgrund der vertikalen Übertragung (in LA werden etwa 8.000 Fälle von vertikaler Übertragung pro Jahr geschätzt) erfordern Frauen im gebärfähigen Alter jedoch mehr Aufmerksamkeit bei Kontrollmaßnahmen, während gleichzeitig die Selbstbestimmung von Frauen in vielen endemischen Ländern begrenzt ist [Carlier et al. 2019; Medicos sin Fronteras, España 2016; Navarro et al. 2017; PAHO 2019].

Die Entwicklung von Diagnoseinstrumenten und antiparasitären Medikamenten für CD wird gegenwärtig vernachlässigt. Eine Hauptursache ist ein Marktversagen: Die hohe Nachfrage aufgrund der Krankheitslast in endemischen Regionen zieht aufgrund der begrenzten Kaufkraft der betroffenen armen Bevölkerungsschichten keine ausreichenden Geschäfts- und Forschungsaktivitäten nach sich, was wiederum zu einer geringeren Marktattraktivität für die Arzneimittel entwickelnden Unternehmen führt. Gleichzeitig müssen die betroffenen Bevölkerungsschichten häufig anderweitigen, als drängender wahrgenommenen Gesundheitsausgaben Vorrang einräumen, und die gefährdeten Bevölkerungsgruppen leiden gleichzeitig unter einer schwachen Verhandlungsposition, was dazu führt, dass Krankheitsentitäten wie CD vernachlässigt werden. Darüber hinaus haben die im lokalen Kontext verfügbaren Diagnoseinstrumente häufig eine eingeschränkte diagnostische Aussagekraft für eine

aktive Infektion, und die zur Behandlung einsetzbaren Medikamente sind durch das Risiko von Nebenwirkungen eingeschränkt [Batista et al. 2019; WHO 2021].

Migranten aus LA-Ländern mit endemischem CD-Hintergrund, die in nicht endemische Länder einwandern, bleiben in Bezug auf CD meist unversorgt. Die Gründe dafür sind mangelndes Bewusstsein und begrenzte oder nicht vorhandene Managementkapazitäten in den Aufnahmeländern. Darüber hinaus haben undokumentierte Migranten nur begrenzten Zugang zu Dienstleistungen, da sie zumeist nicht krankenversichert sind. Im deutschen Kontext laufen Migranten ohne Papiere außerdem Gefahr, strafrechtlich verfolgt zu werden, da die deutschen Sozialämter je nach Bundesland teilweise verpflichtet sind, Patienten ohne Aufenthaltsgenehmigung bei den Behörden zu melden, wenn die Sozialämter aufgefordert werden, die Kosten für die Gesundheitsversorgung zu übernehmen. Insgesamt scheinen die Rechte von schutzbedürftigen Bevölkerungsgruppen und Minderheiten im deutschen Gesundheitssystem zum Teil nicht ausreichend berücksichtigt. Mangelhafte Diagnostik, unvollständige Meldungen, begrenzte Aufmerksamkeit für Erkrankungen, die in der einheimischen deutschen Bevölkerung selten sind, eine schleppende Verwaltung in volatilen Migrationssituationen, begrenzte soziokulturelle Akzeptanz von Dienstleistungen für Migranten und ein begrenzter Menschenrechtsansatz für Gesundheit in einem marktorientierten Gesundheitssystem wurden als Faktoren beschrieben, die zu einem Mangel an nötiger Aufmerksamkeit führen können [Guggenbühl Noller et al. 2020; Hotez & Gurwith 2011; Navarro et al. 2017].

## 6. Screening auf *T. cruzi*-Infektion

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Handlungsempfehlung sind in Deutschland keine systematischen Screening-Maßnahmen für CD implementiert. Bei der Abwägung von Screening-Maßnahmen müssen viele Faktoren wie individueller Nutzen, Kosteneffektivität, Zugänglichkeit, verfügbare Ressourcen, potenzieller Schaden, Akzeptanz bei den Betroffenen und diagnostische Sicherheit berücksichtigt werden [Castillo-Riquelme 2017]. Bislang ist die verfügbare Evidenz zu CD-Screening-Maßnahmen für nicht-endemische Länder gering bis nicht vorhanden. Obwohl es methodische Schwierigkeiten gibt, deuten die vorhandenen Studien auf eine hohe wirtschaftliche Belastung durch CD hin und halten das Screening von Risikopersonen, wie LA-Migranten aus endemischen Regionen, für eine kosteneffektive Strategie [Imaz-Iglesia et al. 2015; Lee et al. 2013; Requena-Méndez et al. 2017; Sicuri et al. 2011]. Solche Screening-Maßnahmen blieben auch dann kosteneffektiv, wenn die Autoren große Variationen in ihre Modelle einschlossen. Darüber hinaus hat Deutschland zusammen mit allen anderen Mitgliedsstaaten der WHO in der 73. Weltgesundheitsversammlung im Jahr 2020 den neuen Fahrplan für vernachlässigte tropische Krankheiten 2021-2030 verabschiedet [WHO 2020 (1) und (2)]. Zu den Zielen gehört die Unterbrechung der CD-Übertragungswege [WHO 2020 (2)]. Die Implementierung geeigneter nationaler Protokolle könnte dies erleichtern und wurde in anderen europäischen Ländern bereits begonnen [Angheben et al. 2015; Fernandez Turienzo et al. 2017; Requena-Méndez et al. 2014].



**Abbildung 1:** Die Chagas-Krankheit wird derzeit in 21 grau gefärbten lateinamerikanischen Ländern als endemisch eingestuft, nämlich in Argentinien, Belize, Bolivien (Plurinationaler Staat), Brasilien, Chile, Kolumbien, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Französisch-Guayana, Guatemala, Guyana, Honduras, Mexiko, Nicaragua, Panama, Paraguay, Peru, Surinam, Uruguay und in Venezuela (Bolivarische Republik). Die Einstufung "aus endemischen Gebieten stammend" kann individuell bewertet werden, wobei Kriterien wie Geburtsort, Staatsangehörigkeit oder die Tatsache, dass man seine Kindheit oder Jugend in einem der endemischen Länder verbracht hat, berücksichtigt werden.

Aktuelle Erkenntnisse und Expertenmeinungen sprechen sich überwiegend für ein serologisches CD-Screening der folgenden Risikopersonen aus, die aus endemischen Gebieten stammen oder deren Mütter einen positiven oder unbekanntem CD-Status haben: schwangere Frauen, Frauen im gebärfähigen Alter sowie Blut- oder Organspender [Buekens et al. 2008; Carlier et al. 2011; ECDC 2014; Velasco 2020]. Die EU-Richtlinie 2006/17 über technische Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen sieht vor, dass bei Verdacht auf eine *T. cruzi*-Infektion je nach Anamnese eine CD-Testung erforderlich ist [Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2006]. Die EU-Richtlinie 2004/33 über technische Vorschriften für Blut und Blutbestandteile nennt CD als Ausschlusskriterium für Blutspender [Die Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2004]. Die meisten Menschen mit CD in Europa sind sich ihres Infektionsstatus jedoch wahrscheinlich nicht bewusst, so dass Fragebögen vor der Transfusion, in denen nach einer bekannten *T. cruzi*-Infektion gefragt wird, und der Ausschluss von CD-Patienten von der Spende als fragwürdig angesehen werden müssen. In Europa führen mehrere Länder, darunter Belgien, Frankreich, Italien, Portugal, Spanien, Schweden, die Schweiz und das Vereinigte Königreich, ein systematisches Screening auf eine *T. cruzi*-Infektion bei Blutspendern mit Risikofaktoren durch. In den Empfehlungen des Arbeitskreises Blut aus dem Jahr 2009 wird ein serologisches Screening von Risikospendern nicht empfohlen [Arbeitskreis Blut 2009]. Auf der Grundlage neuerer Daten und Entwicklungen empfehlen wir jedoch, dass auch in Deutschland ein Screening von Risikospendern durchgeführt werden sollte, um die Übertragungswege von CD innerhalb Deutschlands zu unterbrechen.

<b>Tabelle 1: Bei wem sollte auf eine <i>T. cruzi</i>-Infektion untersucht werden?</b>		
<b>Kategorie</b>	<b>Bevölkerung</b>	<b>Konsensstärke</b>
<b>Screening empfohlen</b>	<b>Schwangere Frauen,</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● die aus endemischen Gebieten stammen oder</li> <li>● deren Mütter aus endemischen Gebieten stammen und einen positiven oder unbekanntem CD-Status haben</li> </ul>	<b>Starker Konsens</b>
	<b>Frauen im gebärfähigen Alter,</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● die aus endemischen Gebieten stammen oder</li> <li>● deren Mütter aus endemischen Gebieten stammen und einen positiven oder unbekanntem CD-Status</li> </ul>	<b>Starker Konsens</b>



	haben	
	<b>Blutspender und Organspender/-empfänger,</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die aus endemischen Gebieten stammen oder</li> <li>• deren Mütter aus endemischen Gebieten stammen und einen positiven oder unbekanntem CD-Status haben</li> </ul>	<b>Starker Konsens</b>
<b>Screening nahegelegt</b>	<b>Immundefiziente Patienten oder Patienten mit dem Risiko einer Immundefizienz,</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die aus endemischen Gebieten stammen oder</li> <li>• deren Mütter aus endemischen Gebieten stammen und einen positiven oder unbekanntem CD-Status haben</li> </ul>	<b>Starker Konsens</b>
<b>Screening-Entscheidung auf Einzelfallbasis</b>	<b>Alle Personen,</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die aus endemischen Gebieten stammen oder</li> <li>• deren Mütter aus endemischen Gebieten stammen und einen positiven oder unbekanntem CD-Status haben</li> </ul>	<b>Starker Konsens</b>
	<b>Asymptomatische Personen nach langfristigem Aufenthalt</b> in endemischen Gebieten auf der Grundlage des Infektionsrisikoprofils	<b>Starker Konsens</b>

Patienten mit Immundefizienz: Immundefizienzen sind in der Bevölkerung zunehmend relevant, z. B. durch Neoplasmen und/oder immunsuppressive Therapien. Bisher wurden mehrere Berichte über die CD-Reaktivierung bei immungeschwächten Personen veröffentlicht [Gray et al. 2018; Ringer et al. 2021], und andere Dokumente unterstützen das Screening in solchen Situationen [González-Ramos et al. 2017; Pinazo et al. 2013; Velasco et al. 2020]. In Anbetracht der hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate von unzureichend behandelten oder sogar unbemerkten CD-Reaktivierungen empfehlen wir ein Screening auf CD bei immundefizienten Personen oder Personen mit dem Risiko einer Immunsuppression (z. B. vor einer immunsuppressiven Behandlung oder bei Personen, die mit HIV/AIDS leben), die aus endemischen Gebieten stammen oder deren Mütter aus endemischen Gebieten stammen und einen positiven oder unbekanntem CD-Status haben.

Das Kosten-Nutzen-Verhältnis eines serologischen CD-Screenings bei asymptomatischen Personen, die aus Endemiegebieten stammen oder deren Mütter einen positiven oder unbekanntem CD-Status haben, sowie bei Personen, die sich langfristig in Endemiegebieten aufgehalten haben, ist als komplex einzuschätzen. Die Prävalenz und das Infektionsrisiko können sich im Laufe der Zeit ändern und sind mit sozioökonomischen Faktoren verbunden., Daten zu diesen Informationen für die relevante Bevölkerung in Deutschland sind sehr spärlich oder fehlen sogar ganz [De Vito et al. 2015]. Die Relevanz von CD für die Reisemedizin in Deutschland ist gering, wenn man die dokumentierten Fälle betrachtet, und Instrumente zur Klassifizierung von Reisenden mit hohem und niedrigem Risiko sind nicht verfügbar [Guggenbühl Noller et al. 2020]. Laufende Vektorkontrollmaßnahmen reduzieren das Risiko einer oralen oder vektoriiellen Übertragung von

*T. cruzi*. Der Aufenthalt in endemischen Gebieten unter einfachen Wohnverhältnissen ist ein bekannter Risikofaktor. Reisende, die Freunde und Verwandte in endemischen Gebieten besuchen, könnten ein höheres Infektionsrisiko haben. Der Verzehr von unbehandelten Säften (z. B. Zuckerrohr, Açaí) oder Wildfleisch kann das Risiko einer oralen *T. cruzi*-Übertragung erhöhen [Bern et al. 2020; WHO 2021]. Da der individuelle Nutzen einer antiparasitären Behandlung für asymptomatische CD-Patienten von mehreren Faktoren (z. B. Alter, Organbeteiligung) abhängt, muss die endgültige therapeutische Entscheidung von Fall zu Fall getroffen werden. Einige potenzielle Kosten, die mit den Screening-Verfahren verbunden sind, wurden bisher nicht bewertet, wie z. B. die psychologischen Auswirkungen einer CD-Diagnose (z. B. Ängste und Depressionen) oder die potenzielle Diskriminierung von Personen, die sich zuvor ihres Infektionsstatus nicht bewusst waren. Wir gehen davon aus, dass die meisten asymptomatischen CD-Patienten - vor allem Kinder und Erwachsene < 50 Jahre - bei einem positiven Test von einer gezielten antiparasitären Behandlung nebst unterstützender Therapiestrategie nach der Diagnose profitieren [Lascano et al. 2022]. Zumindest bei älteren Erwachsenen und Personen mit fortgeschrittenen Organmanifestationen bleibt dies jedoch umstritten: Die derzeit verfügbaren Medikamente werden durch das Risiko von Nebenwirkungen eingeschränkt [Aldasoro et al. 2018; Malone et al. 2021]. Darüber hinaus ist ein angemessenes klinisches Management schwierig zu erreichen, z. B. aufgrund der Wissenslücke unter den Angehörigen der Gesundheitsberufe in Deutschland, aber auch, weil die Überprüfung des Behandlungserfolgs aufgrund des Fehlens zuverlässiger Biomarker schwierig ist. In Anbetracht dieser Unsicherheiten schlagen wir vor, dass ein Screening für und Informationen über CD auf individualisierte Weise angeboten und diskutiert werden sollten. Hausärzte, Kinderärzte, Gynäkologen, Kardiologen, Gastroenterologen, Spezialisten für Infektionskrankheiten und andere geeignete Gesundheitsfachkräfte sollten regelmäßige Patientenkontakte nutzen, um dieses Thema bei gefährdeten Personen anzusprechen.

In Deutschland bieten mindestens fünf zertifizierte und teilweise akkreditierte Laboratorien der tertiären Gesundheitsversorgung geeignete Tests für das CD-Screening und die Routineversorgung von Patienten an (in Berlin, Bonn, Hamburg, München, Tübingen) [Guggenbühl, Noller et al. 2020]. Sobald die Diagnose gestellt wurde, sollte ein Screening von Familienmitgliedern (insbesondere von Kindern, wo dies angebracht ist), und möglicherweise darüber hinaus im sozialen Umfeld besprochen und gegebenenfalls durchgeführt werden. In Deutschland sollten Risikopersonen, bei denen kein wiederkehrendes Risiko besteht, sich mit CD zu infizieren (z. B. durch zukünftige Langzeitaufenthalte in CD-endemischen Ländern), nur einmalig gescreent werden. Ein Beispiel: Wenn das Screening während der ersten Schwangerschaft negativ war, ist ein erneutes Screening bei nachfolgenden Schwangerschaften ohne erneutes Infektionsrisiko unnötig. Wir schlagen vor, dass Screening-Untersuchungen unter Abwägung von Risiko, Nutzen und wahrscheinlicher Kosteneffektivität von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden sollten; allerdings hat die Kassenärztliche Bundesvereinigung als Bundesvertretung der gesetzlichen Krankenkassen in einer Mitteilung an die Arbeitsgruppe dieses Empfehlungsdokuments eine a-priori Übernahme solcher Screening-Maßnahmen nicht zugesichert. Eine offizielle Stellungnahme des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA), der die Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung gesetzlich definiert, steht noch aus [persönliche Mitteilung].

## 7. Diagnose einer *T. cruzi*-Infektion

Der Parasit *T. cruzi* kann intra- und extrazellulär in verschiedenen Formen vorkommen. Die Diagnostik muss auf der Grundlage der Patientenmerkmale (z. B. Alter oder Immunstatus) und des Krankheitsstadiums (z. B. akut, chronisch, angeboren oder reaktiviert) ausgewählt werden. Es gibt mehrere diagnostische Methoden für den direkten und indirekten Parasitennachweis, die im Folgenden beschrieben werden.

<b>Tabelle 2: Diagnose der chronischen CD bei nicht immungeschwächten Personen im Alter von <math>\geq 1</math> Jahr</b>		
<b>Situation</b>	<b>Bevölkerung</b>	<b>Konsensstärke</b>
<b>Primäre Tests</b>	<b>Zwei verschiedene serologische Tests mit unterschiedlichen Methoden/Antigenen</b>	<b>Starker Konsens</b>
<b>Bestätigungs- tests im Falle widersprüchlicher oder nicht eindeutiger Ergebnisse der primären Tests</b>	<b>Ein sofortiger dritter serologischer Test oder</b>	<b>Konsens</b>
	<b>Wiederholung von zwei verschiedenen serologischen Tests nach drei Monaten</b>	<b>Starker Konsens</b>

Diagnostische Methoden: Der direkte Parasitennachweis im Blut mittels Mikroskopie gilt als Goldstandard für viele parasitäre Erkrankungen. Aufgrund der Variabilität der Parasitämie kann eine wiederholte Blutentnahme sinnvoll sein. Der direkte mikroskopische Nachweis von *T. cruzi*-Trypomastigoten im Blut ist fast nur in der akuten Infektionsphase, bei Neugeborenen oder während der Reaktivierung möglich. Die Wahrscheinlichkeit des Nachweises kann durch Konzentrationstechniken (z. B. Dickschicht-, Buffy-Coat- oder Strout-Methode) erhöht werden. Färbungen (z. B. Giemsa) können die morphologische Charakterisierung und Differentialdiagnostik (z. B. Malaria) erleichtern. Während der chronischen Infektionsphase ist ein direkter mikroskopischer Parasitennachweis im Blut in der Regel nicht möglich, da die Parasitämie extrem niedrig oder gar nicht vorhanden ist. *T. cruzi*-Amastigoten können jedoch potenziell in Biopsiematerial aus befallenem Gewebe (z. B. Muskel, Leber, Milz, Lymphknoten) nachgewiesen werden. Bei Meningoenzephalitis können Trypomastigoten auch mikroskopisch im Liquor nachgewiesen werden. Der mikroskopische Nachweis hängt in hohem Maße von der Verfügbarkeit der Geräte, den Ressourcen (z. B. der für die Untersuchung zur Verfügung stehenden Zeit) sowie der Erfahrung und den Fähigkeiten des untersuchenden Personals ab. Der direkte Parasitennachweis mittels qualitativer oder quantitativer PCR ist empfindlicher als die Mikroskopie. Die PCR kann in der Patientenversorgung und in klinischen Studien als Marker für den Behandlungserfolg oder zur Quantifizierung der Parasitenbelastung eingesetzt werden [Seiringer et al. 2017]. Eine bestätigte positive PCR nach Abschluss einer antiparasitären

Behandlung zeigt ein Behandlungsversagen an. Darüber hinaus können PCR-Methoden und der Shed Acute Phase Antigen (SAPA)-Test nützlich sein, um mögliche angeborene Infektionen festzustellen, wenn die Übertragung mütterlicher Antikörper serologische Methoden beim Kind zunächst ausschließt [Castro-Sesquen et al. 2021; Mallimaci et al. 2010; Piron et al. 2007]. Auch zum Nachweis kürzlich erworbener Infektionen [Grauert et al. 1993] und zur Überwachung potenzieller Reaktivierungen und zur Untersuchung möglicher Kreuzreaktivitäten oder inkonsistenter serologischer Testergebnisse [Gomes et al. 2009; Wincker et al. 1994; Marcon et al. 2002] können PCR und SAPA-Test hilfreich sein. Die Genotypisierung wird derzeit nur für epidemiologische oder Forschungszwecke eingesetzt, da die Genotypen derzeit keinen Einfluss auf die klinische Behandlung von CD-Patienten haben. Ein direkter Parasitennachweis mittels Antigentest, Blutkultur oder Xenodiagnostik ist zwar möglich, aber in der Patientenversorgung in Deutschland nicht etabliert, da sie komplex, zeitaufwändig oder weniger zuverlässig sind als serologische Methoden und PCR-Tests.

Der indirekte Nachweis hängt hauptsächlich von serologischen Tests ab, die IgG-Antikörper gegen *T. cruzi*-spezifische konservierte Epitope nachweisen, und wird für das Screening (z. B. von Blutspendern, Organ Spendern, Probanden für epidemiologische Studien, Risikopersonen) und die Diagnose bei CD-Verdacht verwendet. Die Qualität der verfügbaren Tests hat sich erheblich verbessert und sie erreichen Sensitivitäten von bis zu 100 % und Spezifitäten von 97-99 % [Abrás et al. 2016; Flores-Chavez et al. 2018]. Zu den kommerziell erhältlichen *T. cruzi*-spezifischen Antikörpertests gehören Enzymimmunoassays (ELISA), Hämagglutinations-Hemmungstests (HAI), immunchromatographische Tests (ICT), indirekte Immunfluoreszenztests (IIFT), Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassays (CMIA), Western Blots (WB) und Partikel-Agglutinationstests (PA). Immunkomplexe (z. B. durch rheumatologische Erkrankungen) oder Kreuzreaktivität durch andere Protozoeninfektionen (z. B. *Leishmania spec.*, *Trypanosoma rangeli*) können zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Für die CD-Diagnose sollten deshalb zwei verschiedene serologische Tests verwendet werden. Am besten ist es, einen Test mit hoher Sensitivität und einen mit hoher Spezifität zu wählen, die unterschiedliche Methoden und Antigene verwenden. Bei nicht übereinstimmenden Ergebnissen sollte ein dritter serologischer Test durchgeführt oder die serologische Untersuchung nach 3 Monaten wiederholt werden. Sofern verfügbar, kann eine PCR in Betracht gezogen werden, wobei hier darauf hingewiesen sei, dass die PCR eher bestätigende Eigenschaften hat und nicht geeignet ist, eine Infektion auszuschließen. Zusammen mit der PCR werden serologische Tests eingesetzt, um den Behandlungserfolg nach einer antiparasitären Behandlung zu messen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die serologischen Ergebnisse nach erfolgreicher Behandlung oft nicht negativ werden. Je nach Infektionsphase, Dauer und Patientenmerkmalen kann die Serokonversion Monate (z. B. bei angeborenen Infektionen), Jahre (akute und/oder kürzlich erfolgte chronische Infektionen) oder Jahrzehnte (chronische Infektionen von längerer Dauer) dauern. Es ist auch möglich, dass die Antikörper ein Leben lang positiv bleiben, ohne dass dies eine eindeutige Korrelation mit der Prognose des Patienten hat. Unsere Empfehlung, bei Verdacht auf chronische CD zwei verschiedene serologische Tests zu verwenden, folgt den jüngsten Empfehlungen der PAHO [PAHO 2019]: Für ihre Leitlinien hat die PAHO alle verfügbaren Technologien und relevanten Studien berücksichtigt und versucht, die damit verbundenen Vorteile und Risiken zu berechnen. In Deutschland erschweren das Fehlen verlässlicher Daten zu Risikopersonen sowie die jeweiligen

Gesamtprävalenzraten detailliertere Berechnungen speziell für Deutschland. Für den Zeitraum nach der strukturierten Literaturlauswertung durch die PAHO von 2019 haben wir keine neueren Veröffentlichungen gefunden, die eine Änderung ihrer Empfehlungen rechtfertigen würden.

Diagnostik-Kapazitäten in Deutschland: In Deutschland wurden fünf Zentren identifiziert, die CD-Diagnostik für die routinemäßige Patientenversorgung in amtlich zertifizierten Laboratorien auf der Ebene der tertiären Gesundheitsversorgung anbieten [Guggenbühl Noller et al. 2020]:

<b>Tabelle 3: Einrichtungen des tertiären Bereichs in Deutschland, die CD-Diagnostik anbieten</b>		
<b>Stadt</b>	<b>Einrichtung</b>	<b>Testportfolio</b>
<b>Berlin</b>	<b>Institut für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, Charité - Universitätsmedizin</b>	<b>Mikroskopie, hausinterner ELISA</b>
<b>Bonn</b>	<b>Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn</b>	<b>Mikroskopie, kommerzieller ELISA, kommerzieller Westernblot</b>
<b>Hamburg</b>	<b>Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin</b>	<b>Mikroskopie, hausinterner ELISA, hausinterner IIFT, qualitative interne PCR</b>
<b>München</b>	<b>Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Universitätsklinikum, LMU</b>	<b>Mikroskopie, hausinterner ELISA, hausinterner IIFT, qualitative hausinterne PCR, gefolgt von kommerzieller quantitativer PCR (falls positiv)</b>
<b>Tübingen</b>	<b>Institut für Tropenmedizin, Reisemedizin, Humanparasitologie, Universitätsklinikum Tübingen</b>	<b>Mikroskopie, hausinterner IIFT</b>

Wir möchten darauf hinweisen, dass es darüber hinaus weitere Einrichtungen gibt, die einen direkten mikroskopischen Nachweis anbieten, sowie private Labors, die CD-Tests anbieten. Wir haben jedoch keine systematische Suche nach Testkapazitäten in privaten Labors durchgeführt. Wir empfehlen, sich mit den jeweiligen Labors in Verbindung zu setzen, bevor Sie Proben für andere Analysen als serologische Untersuchungen beschaffen und einsenden. Die Kontaktdaten sowie Informationen über den Versand finden Sie auf den jeweiligen Webseiten. Die Kosten für diagnostische Tests auf CD im Rahmen der routinemäßigen Patientenversorgung von Personen mit begründetem CD-Verdacht sollten von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen werden.

## 8. Trypanozide Behandlung

Tabelle 4: Wem soll eine trypanozide Behandlung angeboten werden?		
Kategorie	Zielgruppen	Konsensstärke
<b>Trypanozide Behandlung empfohlen</b>	Patienten mit akuter <i>T. cruzi</i> -Infektion	<b>Starker Konsens</b>
	Patienten mit kongenitaler <i>T. cruzi</i> -Infektion	<b>Starker Konsens</b>
	Patienten mit <i>T. cruzi</i> -Reaktivierung	<b>Starker Konsens</b>
	Patienten < 18 Jahre mit chronischer <i>T. cruzi</i> -Infektion	<b>Starker Konsens</b>
	Nicht schwangere Frauen im gebärfähigen Alter mit chronischer <i>T. cruzi</i> -Infektion	<b>Starker Konsens</b>
<b>Trypanozide Behandlung vorgeschlagen</b>	Patienten im Alter von 18-50 Jahren mit chronischer <i>T. cruzi</i> -Infektion ohne spezifische Organschäden	<b>Starker Konsens</b>
<b>Entscheidung über eine trypanozide Behandlung von Fall zu Fall</b>	Patienten im Alter von über 50 Jahren mit chronischer <i>T. cruzi</i> -Infektion ohne spezifische Organschäden	<b>Konsens</b>
	Patienten ≥ 18 Jahre mit spezifischen Organschäden	<b>Starker Konsens</b>

Klinischer Verlauf und Begriffsdefinition: CD kann in verschiedene Phasen eingeteilt werden [WHO 2021]. Die ersten 1-3 Monate nach der Infektion werden als akute Phase bezeichnet. Die meisten Patienten entwickeln hier eine hohe Parasitämie, und die Symptome sind meist leicht und unspezifisch, können aber auch völlig fehlen oder schwerwiegend sein. Danach treten die Patienten in die chronische Phase ein. Die Parasitämie ist gering oder nicht vorhanden, die Parasiten ziehen sich meist in Organgeweben wie Muskelzellen des Herzens oder des Verdauungstrakts zurück. Nach einer asymptomatischen Phase von unterschiedlicher Dauer entwickeln etwa 30 % der chronisch Infizierten eine Funktionsstörung des Herzens und 10 % eine Funktionsstörung des Verdauungstrakts; auch neurologische oder gemischte Manifestationen sind möglich. Diese spezifischen Organschäden können zu erheblichen Beeinträchtigungen und schließlich zum Tod führen. Vor allem bei Immunschwäche kann die CD durch eine erneute Parasitämie reaktiviert werden und ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Unter kongenitaler CD versteht man die Infektion eines Neugeborenen während der Schwangerschaft oder die Parasitenübertragung bei der Geburt durch die infizierte Mutter.

TrypanozideTherapie: Die trypanozide Therapie zielt darauf ab, *T. cruzi* zu eliminieren, die mit *T. cruzi* verbundene Morbidität und Mortalität zu verringern und die kongenitale Übertragung zu verhindern. Bislang sind Benznidazol (BNZ) und Nifurtimox (NFX) die einzigen verfügbaren

trypanoziden Medikamente. Derzeit erhält nur ein kleiner Teil der CD-Patienten (evtl. sogar < 1%) eine adäquate Versorgung und Therapie [Guggenbühl Noller et al. 2020; Pecoul et al. 2016; Ribeiro et al. 2009]. Dies liegt unter anderem an mangelnder Diagnose, fehlendem Wissen bei den Fachkräften des Gesundheitswesens, mangelndem Zugang zur Gesundheitsversorgung, Bedenken wegen unerwünschter Wirkungen der Medikamente sowie regulatorischen und strukturellen Problemen im Gesundheitssystem. Forscher suchen nach verbesserten Therapieschemata und Kombinationen von BNZ mit anderen Substanzen, um die Wirksamkeit und Sicherheit der BNZ-Therapie zu erhöhen. Bisher wird jedoch keine dieser zusätzlichen Substanzen in der klinischen Praxis eingesetzt [Kratz et al. 2018]. Die Verabreichung einer antiparasitären Behandlung in der medizinischen Grundversorgung und im ambulanten Setting ist möglich, erhöht die Adhärenz sowie die Sicherheit und erleichtert eine kontinuierliche Überwachung. Patientenmerkmale wie Komorbiditäten, Begleitmedikationen und Kontraindikationen müssen bei der Erwägung einer trypanoziden Behandlung berücksichtigt werden. Generell sollten eine gründliche klinische Untersuchung, die Beschaffung von Medikamenten und ein umfassendes Management (siehe Abschnitt 9 "Management von CD-Patienten" unten) in Bezug auf CD sichergestellt werden, insbesondere bei Bevölkerungsgruppen, die hinsichtlich des Zugangs zur Gesundheitsversorgung benachteiligt sind, z. B. nicht registrierte Migranten oder Personen mit Sprachbarrieren.

Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft: Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt und während der Behandlung und im Anschluß (5 Tage nach der letzten Dosis bei BNZ; 6 Monate nach der letzten Dosis bei NFX) eine sichere Verhütung praktiziert werden [Mayoclinic Drugs and Supplements 2022]. Alle Patientinnen sollten vor und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden, einschließlich Risikoanamnese, körperlicher Untersuchung und Labortests, wie in jüngsten Leitlinien und Veröffentlichungen beschrieben [Bern et al. 2007; siehe Abbildung 2].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen sollten nach Art und Schweregrad behandelt werden. Nur eine Minderheit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird als schwerwiegend eingestuft und führt zum Abbruch der Behandlung. Kinder vertragen beide Behandlungsoptionen besser als Erwachsene, aber selbst weniger als 10 % der älteren Patienten brechen die BNZ-Behandlung bei angemessenem Management ab [Morillo et al. 2015; Kratz et al. 2018]. Mehrere Leitlinien und Veröffentlichungen schlagen Strategien für das Management von unerwünschten Arzneimittelwirkungen vor, die eine vorübergehende Reduzierung der Tagesdosen oder eine Aussetzung der Behandlung beinhalten können. Darüber hinaus deuten neuere Studien darauf hin, dass selbst eine niedrige oder kurzfristige Dosierung von BNZ im Vergleich zum Standardschema eine ähnliche Wirksamkeit haben könnte. Daher könnten selbst bei Therapieabbruch günstige Ergebnisse erwartet werden [Castro Eiro et al. 2021; Torrico et al. 2018; Torrico et al. 2021]. In den argentinischen Leitlinien wird beispielsweise eine BNZ-Behandlung mit einer Dauer von mindestens 30 Tagen als abgeschlossen betrachtet [Ministerio de Salud, Argentina 2018].

Beschaffung von Medikamenten: Obwohl BNZ und NFX in der WHO-Liste der essentiellen Arzneimittel („essential drug list“) aufgeführt sind, fehlt ihnen in vielen Ländern, auch in

Deutschland, die Zulassung und Registrierung. Dies und die Tatsache, dass Informationen über ihre Lieferketten nicht ohne Weiteres verfügbar sind, wirkt sich negativ auf den Zugang zur Behandlung aus [Manne et al. 2013]. Um BNZ oder NFX von der WHO zu erhalten, müssen Ärzte das WHO-Anforderungsformular (siehe Anhang) ausfüllen und per E-Mail-Anhang an das zuständige WHO-Referat senden (zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Artikels: Marilyne Vonlanthen (vonlanthenm@who.int), sowie Rosa Maria Perea Ibañez (perear@who.int) und Pedro Albajar Viñas (albajarvinasp@who.int)). Die WHO fügt jeder Arzneimittelsendung, die per Eilkurier verschickt wird, die erforderlichen Qualitätsnachweise bei (Analyse der Zusammensetzung und Erklärung über die gute Herstellungspraxis). In Deutschland sind Ärzte verpflichtet, beide Medikamente im Rahmen eines so genannten individuellen Heilversuchs zu verschreiben, ein Zustand, der nur gering geregelt ist und für den der behandelnde Arzt eine Einverständniserklärung („informed consent“) des Patienten einholen muss [Verband Forschender Arzneimittelhersteller 2022].

Risiko-/Nutzwägungen für die ursächliche Behandlung: Es besteht ein internationaler Konsens über die oben genannten Behandlungsempfehlungen: Es besteht Einigkeit darüber, dass die hohe Heilungsrate vom Parasitenbefall und die Verhinderung spezifischer Organschäden, schwerer Komplikationen und der kongenitalen Übertragung als Primärprävention die negativen Aspekte einer trypanoziden Behandlung (z. B. schwere Nebenwirkungen oder Stigmatisierung) überwiegen. In Studien wurden Endpunkte wie die Unterbrechung der Behandlung aufgrund unerwünschter Wirkungen, relevante Veränderungen von Surrogatmarkern (Negativierung einer zuvor bestandenen Parasitämie und Serokonversion), funktionelle kardiale Beeinträchtigung und Tod untersucht. Forschung und Behandlungsstrategien werden jedoch stark eingeschränkt durch das Fehlen eines zuverlässigen Biomarkers für den Behandlungserfolg. Insgesamt ist die Evidenzlage dürftig. Dennoch ist davon auszugehen, dass die meisten Patienten von einer antiparasitären Behandlung profitieren, indem die Parasitenlast reduziert wird und klinisch relevante Endpunkte erreicht werden (z. B. die Verhinderung spezifischer Organschäden oder ein langsames Fortschreiten der Krankheit). Für einige Patientengruppen könnte der potenzielle Nutzen erheblich größer sein als für andere: Jüngere Patienten (18-50 Jahre) ohne oder mit frühen CD-assoziierten Magen-Darm- oder Herzerkrankungen könnten langfristig profitieren, ebenso wie Patienten mit kürzlich akquirierter chronischer CD-Infektion [Viotti et al. 2005], wenn die Behandlung so früh wie möglich erfolgt, um das Fortschreiten der Krankheit zu verzögern oder zu verhindern [Bern et al. 2019; Morillo et al. 2015; Pecoul et al. 2016]. Wir sind uns bewusst, dass einige Patienten und auch Ärzte den potenziellen Nebenwirkungen einer trypanoziden Behandlung mehr Gewicht beimessen als den potenziellen Vorteilen. Risikopatienten oder Patienten mit geschwächtem Immunsystem (z. B. mit HIV-Ko-Infektion, anderen potenziell immunsupprimierenden Erkrankungen oder vor Beginn einer immunsuppressiven Behandlung) könnten zusätzlich von einer trypanoziden Behandlung profitieren, da sie eine Reaktivierung der Krankheit und deren potenziell schwerwiegende Folgen verhindern könnte [Bern 2012]. In Einzelfällen kann die Behandlungsstrategie auch darin bestehen, die Infektion engmaschig zu überwachen und eine *T. cruzi*-Infektion nur im Falle einer Reaktivierung zu behandeln. Eine trypanozide Behandlung bei chronischen CD-Patienten mit fortgeschrittener kardialer Funktionseinschränkung zeigt keinen eindeutigen Nutzen und wird daher derzeit nicht generell



empfohlen (oder vorgeschlagen) [Morillo et al. 2015; PAHO 2019; Vallejo et al. 2020]; es sei denn, der Patient ist ein Transplantationskandidat, da eine Behandlung in Betracht gezogen werden kann, um eine post-interventionelle Reaktivierung zu verhindern, wie oben erwähnt. Zusätzlich zu den Empfehlungen schlagen wir vor, allen Patienten zwischen 18 und 50 Jahren mit chronischer *T. cruzi*-Infektion und ohne spezifische Organschäden eine trypanozide Behandlung anzubieten. Bei Patienten über 50 Jahren ohne spezifische Organschäden oder bei Patienten  $\geq 18$  Jahren mit spezifischen Organschäden muss die trypanozide Behandlung von Fall zu Fall und in einem individuellen Entscheidungsprozess erwogen werden.

Wahl der ätiologischen Medikamente und Posologie: Unter Berücksichtigung von Verträglichkeit, Wirksamkeit und Behandlungsdauer empfehlen wir BNZ bei CD-Patienten als Behandlung der ersten Wahl [Müller Kratz et al. 2018; Torrico et al. 2018; Torrico et al. 2021]. In zweiter Linie würde dann NFX zum Einsatz kommen. Dies kann in Betracht gezogen werden, wenn BNZ nicht verfügbar ist, schwere Nebenwirkungen eine Fortsetzung der BNZ-Behandlung ausschließen und entweder die Behandlungsdauer sehr kurz war ( $< 30$  Tage) oder es Hinweise auf ein Behandlungsversagen gibt.

<b>Tabelle 5: Empfohlene trypanozide Behandlungen</b>		
<b>Trypanozides Medikament</b>	<b>Einsatzpriorität</b>	<b>Konsensstärke</b>
<b>Benznidazol (BNZ)</b>	Behandlung der ersten Wahl (Dosierung siehe unten)	<b>Starker Konsens</b>
<b>Nifurtimox (NFX)</b>	Behandlung der zweiten Wahl (Dosierung siehe unten)	<b>Starker Konsens</b>

<b>Tabelle 6: Dosisschema für Benznidazol (Erstlinienbehandlung)</b>		
<b>Situation</b>	<b>Körpergewicht</b>	<b>Mögliches Dosierungsschema</b>
Akute Infektion	$\leq 40$ kg	7,5-10 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 2-3 Tagesdosen (max. 300mg täglich) Dauer: 60 Tage
	$> 40$ kg	5-7 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 2-3 Tagesdosen (max. 300mg täglich*) Dauer: 60 Tage*
Angeborene Infektion		10 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 2-3 Tagesdosen Dauer: 60 Tage
Chronische Infektion	$\leq 40$ kg	7,5 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 2-3 Tagesdosen Dauer: 60 Tage
	$> 40$ kg	5 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 2-3 Tagesdosen (max. 300mg täglich*) Dauer: 60 Tage*

\*Es sind mehrere Dosierungsschemata für BNZ im Umlauf. Es ist bekannt, dass einige unerwünschte Wirkungen von der verabreichten Tagesdosis abhängen. Daher empfehlen viele Experten und Leitlinien eine maximale Tagesdosis von 300 mg [Dias et al. 2016; Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Paraguay 2021]. In diesem Fall wird häufig empfohlen, die Behandlungsdauer auf > 60 Tage zu verlängern, um eine auf 60 Tage berechnete Gesamtdosis zu erreichen oder ihr zumindest nahe zu kommen [Dias et al. 2016; Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Paraguay 2021]. Einige Experten versuchen, besonders adipöse Patienten zunächst bei der Gewichtsreduktion zu unterstützen, bevor sie mit der antitrypanoziden Behandlung beginnen. In jedem Fall ist eine enge Überwachung der BNZ-Behandlung von grundlegender Bedeutung. Bei Zweifeln oder Problemen im Zusammenhang mit der antitrypanoziden Behandlung, insbesondere bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 60 kg, sollten spezialisierte Zentren mit Behandlungserfahrung kontaktiert und einbezogen werden (siehe die in Tabelle 3 genannten Zentren und dtg.org).

<b>Tabelle 7: Dosisschema für Nifurtimox (Zweitlinienbehandlung)</b>		
Situation	Körpergewicht	Mögliches Dosierungsschema
Akute Infektion	≤ 40 kg	10-15 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 2-3 Tagesdosen Dauer: 60 Tage
	> 40 kg	8-10 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 2-3 Tagesdosen Dauer: 60 Tage
Angeborene Infektion		10-15 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 2-3 Tagesdosen Dauer: 60 Tage
Chronische Infektion	≤ 40 kg	10-15 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 2-3 Tagesdosen Dauer: 60 Tage
	> 40 kg	8-10 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 2-3 Tagesdosen Dauer: 60 Tage

## 9. Management von CD-Patienten

Der derzeitige Konsens empfiehlt die integrierte Behandlung von CD-Patienten in der primären Gesundheitsversorgung und über die Grenzen zwischen ambulanter, peripher-stationärer und tertiärer Versorgung hinweg, falls erforderlich. Ein umfassendes Verlaufsmanagement der CD ist notwendig, um mögliche Komplikationen im Behandlungsverlauf erkennen und behandeln zu können. Bestehende klinische Leitlinien müssen an die lokalen Gegebenheiten angepasst werden, um die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten effizient zu nutzen. Die Behandlung von CD sollte nicht mit der Behandlung anderer Krankheiten und Komorbiditäten kollidieren. Während der Immunsuppression sollten die Patienten engmaschig auf mögliche Reaktivierungen überwacht werden. Es gibt keine allgemeingültigen Empfehlungen zur Bewertung des Behandlungserfolgs. Den Patienten sollte geraten werden, kein Blut zu spenden und vor jeder Organ- oder Gewebespende ihren Arzt zu konsultieren. Wenn Frauen behandelt werden, sollte eine Schwangerschaft bis zum Abschluss der Behandlung verhindert werden (siehe auch Abschnitt 8, „Trypanozide Behandlung“).

Organbeteiligungen: Um spezifische Organschäden zu erkennen, sollten beim ersten Patientenkontakt zumindest eine standarmäßige medizinische Evaluation (Anamnese, körperliche Untersuchung), ein EKG mit 30-Sekunden-Rhythmus-Streifen, eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs und eine Echokardiographie durchgeführt werden. Wenn die Erstuntersuchung unauffällig war, empfehlen wir eine einmal jährliche ärztliche Untersuchung inkl. einem EKG mit 30-Sekunden-Rhythmusstreifen. Sobald Organmanifestationen vermutet oder festgestellt werden, sollten die entsprechenden Fachärzte (Infektiologen, Kardiologen, Gastroenterologen, Neurologen usw.) in das Patientenmanagement einbezogen werden. Das Risiko schwerer kardialer Ereignisse bei CD-Patienten scheint mit dem der Allgemeinbevölkerung vergleichbar zu sein wenn keine Anzeichen einer Kardiomyopathie vorliegen. Sobald eine funktionelle Beeinträchtigung der linken oder rechten Herzkammer vorliegt, kann das Fortschreiten der Erkrankung wesentlich schneller verlaufen als bei anderen Ätiologien: Fälle mit fortgeschrittener Chagas-Kardiomyopathie haben ein hohes Mortalitätsrisiko und erfordern eine engermaschiges Follow-Up. Mit Hilfe der Echokardiographie kann eine linksventrikuläre Dysfunktion festgestellt werden, und die kardiale Magnetresonanztomographie (cMR) kann bei der Identifizierung von Regionen mit Narbenbildung auf der Grundlage einer späten Gadoliniumanreicherung hilfreich sein, die sich bei diesen Fällen in der Regel in der epikardialen Schicht der Ventrikelwand auffällig zeigt. Falls indiziert, sollten Antiarrhythmika, Katheterablation und die Implantation von Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) gemäß den aktuellen kardiologischen Leitlinien eingesetzt werden. Gegebenenfalls sollte auch eine Herztransplantation in Betracht gezogen werden (siehe nächster Abschnitt). Insbesondere bei den kardiovaskulären Formen der Erkrankung kommt es aufgrund verspäteter Interventionen häufig zu Todesfällen. Die primäre oder sekundäre prophylaktische ICD-Implantation sollte auf der Grundlage der aktuellen Leitlinienempfehlungen in Betracht gezogen werden. Das Gesamtmanagement sollte mögliche kulturelle und sprachliche Barrieren, den rechtlichen Status des Patienten sowie die Kostenübernahme (Krankenversicherung) berücksichtigen. Bei Problemen mit dem Management von CD-Patienten sollten frühzeitig spezialisierte Zentren für Tropenmedizin kontaktiert werden (Kontakt Daten siehe [www.dtg.org](http://www.dtg.org)).

<b>Tabelle 8: Patientenevaluation und Sekundärprävention</b>		
<b>Situation</b>	<b>Komponenten der Evaluation</b>	<b>Konsensstärke</b>
<b>Grundlegende Evaluation bei asymptomatischen Patienten</b>	Anamnese, vollständige klinische Untersuchung, EKG mit 30-Sekunden-Rhythmusstreifen, Röntgenaufnahme des Brustkorbs und Echokardiographie	<b>Starker Konsens</b>
<b>Nachuntersuchung bei asymptomatischen und immunkompetenten Patienten ohne spezifische Organschäden</b>	Jährliche Anamnese, klinische Untersuchung und EKG mit 30-Sekunden-Rhythmusstreifen	<b>Starker Konsens</b>
<b>Folgemaßnahmen bei spezifischen Organschäden</b>	Interdisziplinäres Patientenmanagement durch Fachärzte für Tropenmedizin / Infektionskrankheiten sowie Spezialisten für das jeweilige Organgebiet (z.B. Kardiologie, Gastroenterologie, Darmchirurgie)	<b>Starker Konsens</b>

Herztransplantation: Bei Patienten mit fortgeschrittener Chagas-Kardiomyopathie kann eine Herztransplantation erforderlich sein. Hier gelten die üblichen Indikationen (erhebliche Einschränkungen der körperlichen Aktivität und der Lebensqualität durch die Herzinsuffizienz). Allerdings muss bei der Chagas-Kardiomyopathie die Möglichkeit eines schnelleren Fortschreitens in Betracht gezogen werden, was eine rasche Beurteilung und Anbindung an ein Transplantationszentrum erforderlich macht. Dies wird durch Daten aus den USA und LA [Abuhab et al. 2013; Bestetti und Theodoropoulos 2009] gestützt, die neben einem schnelleren Krankheitsverlauf auch eine erhöhte Sterblichkeit auf der Herztransplantationswarteliste zeigen. Gleichzeitig sind die Überlebensraten der Patienten nach einer Transplantation höher [Bocchi und Fiorelli 2001]. Diese Umstände müssen bei der Entscheidung über die Indikation zur Transplantation berücksichtigt werden. So sollte ein Patient mit Chagas-Kardiomyopathie frühzeitig einem erfahrenen Herztransplantationszentrum vorgestellt werden. Patienten mit den folgenden Kriterien sind besonders von beschleunigtem Progress gekennzeichnet:

- Linksventrikuläre Auswurffraktion < 30% [Bestetti und Theodoropoulos 2009]
- Anhaltende Belastungseinschränkung NYHA III - IV [Bestetti und Theodoropoulos 2009]
- Maligne ventrikuläre Arrhythmie mit ICD-Indikation; bei erfolgter ICD-Implantation ist die Anzahl der abgegebenen Schocks ein unabhängiger Prädiktor für eine hohe Sterblichkeit [Cardinalli et al. 2007]



**Abbildung 2:** Klinische Bewertung und Behandlung von Patienten, bei denen eine CD neu diagnostiziert wurde, teilweise angepasst von Bern et al. [Bern et al. 2007]. Das Flußdiagramm umfaßt das klinische Management jenseits der trypanoziden-Behandlung. Empfehlungen zur Indikationsstellung der trypanoziden Behandlung finden Sie in Tabelle 4.

Schwangere Frauen und ihre Kinder: Frauen im gebärfähigen Alter sollten über das mögliche Übertragungsrisiko der Parasiten auf ihr Neugeborenes aufgeklärt werden. Die Rate der Mutter-Kind-Übertragung ohne vorherige trypanozide Behandlung liegt Berichten zufolge bei etwa 5 %

(mit einer großen Bandbreite, die je nach Studiengebiet variiert), wobei die Übertragungsraten in nicht endemischen Gebieten eher niedriger sind [Howard et al. 2014; Santana et al. 2020; PAHO 2019; Carlier et al. 2015]. Eine frühzeitige Behandlung von kongenital infizierten Kindern hat hohe Erfolgsquoten; daher sollte allen schwangeren Frauen mit Risikofaktoren ein Screening angeboten werden [Carlier et al. 2019]. Alle Kinder von Frauen, die positiv auf CD getestet wurden, sollten ebenfalls auf CD getestet werden. Da die mütterlichen Antikörper während der Schwangerschaft auf das Kind übertragen werden, sind serologische Testmethoden nicht geeignet, um eine kongenitale Infektion in den ersten Lebensmonaten zu diagnostizieren. Wir empfehlen die Durchführung eines PCR-Tests innerhalb der ersten Woche nach der Entbindung und vor der Entlassung aus der Entbindungsklinik (nicht aus Nabelschnurblut). Fällt das PCR-Ergebnis negativ aus, empfehlen wir eine weitere PCR im Alter von ein bis zwei Monaten (Zeitraum, der dem wahrscheinlichen Höhepunkt der Parasitämie entspricht) [Bua et al. 2013; Livingston 2021]. Fällt auch diese negativ aus, empfehlen wir eine serologische Untersuchung im Alter von mehr als 10 Monaten (nach Eliminierung mütterlicher Antikörper, die transplazentar übertragen wurden [Carlier et al. 2019]). Wenn die älteren Geschwister des Indexsüglings noch nicht getestet wurden, sollte auch ihnen ein Test angeboten werden. Bei chronisch infizierten Müttern sollte das Stillen empfohlen werden, da die Vorteile des Stillens wahrscheinlich das sehr geringe Risiko einer Übertragung durch die Muttermilch überwiegen. Das Übertragungsrisiko kann höher sein, wenn Blutungen aus den Brustwarzen oder offenen Läsionen auftreten, betroffene Frauen können gegebenenfalls Muttermilch verwerfen, wenn es situativ zu aktiven Blutungen im Brustwarzenbereich kommt. Auch in der wissenschaftlichen Literatur wird das Stillen bei mit *T. cruzi* infizierten Müttern weitestgehend empfohlen [Bittencourt et al. 1988; González-Tomé et al. 2013; Norman und López-Vélez 2013]. Aufgrund der begrenzten Daten zur Sicherheit sollte die Behandlung der Mutter bis zur Beendigung des Stillens aufgeschoben werden. Die Konzentrationen von BNZ und NFX in der Muttermilch sind jedoch gering. Alle klinischen Bewertungen der gestillten Säuglinge deuten darauf hin, dass eine mütterliche BNZ-Behandlung gegen die Chagas-Krankheit während des Stillens wahrscheinlich kein Risiko für den gestillten Säugling darstellt [García-Bournissen et al. 2010, García-Bournissen et al. 2015, Vela-Bahena et al. 2015]. Darüber hinaus können mögliche unerwünschte Ereignisse einer antiparasitären Behandlung zu einer Unterbrechung des Stillens führen.

## 10. Prävention

Präventionsmaßnahmen in Deutschland sollten sich konzentrieren auf (i) die Verhinderung der nicht-vektoriellen Übertragung, um neue CD-Fälle zu verhindern (z. B. Screening von Blut- und Organspendern mit relevanter Migrationsgeschichte, wie oben beschrieben), und (ii) die rechtzeitige Diagnose, Behandlung und angemessene klinische Behandlung chronisch infizierter Personen, um z. B. eine vertikale Übertragung zu verhindern und eine sekundäre und tertiäre Prävention zu gewährleisten. Selbst wenn keine Heilung erreicht wird, kann das Fortschreiten der Krankheit verhindert, die Morbidität und Mortalität verringert, die gesunden Lebensjahre maximiert und die soziale und wirtschaftliche Belastung verringert werden.

Bei der Beratung von Menschen, die Auslandseinsätze vorhaben und nach LA reisen, sollten CD und die Vermeidung der vektoriellen und nichtvektoriellen Übertragung erwähnt werden. Die reisemedizinische Ausbildung, insbesondere im beruflichen Kontext, sollte eine Einführung in die oben beschriebenen Screening-Verfahren nach der Rückkehr beinhalten.

Auf der internationalen Gesundheitsebene sollte die deutsche Entwicklungszusammenarbeit, z. B. durch das Bundesministerium für Wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, in Erwägung ziehen, systematische CD-Kontrollmaßnahmen in ihre Projekte in Ländern, in denen CD-endemisch ist, aufzunehmen. Dies würde einem Element der Primärprävention bei potenziell zukünftigen Migranten in Europa und Deutschland entsprechen.

## **11. Durchführung und Verbreitung**

Die Umsetzungs- und Verbreitungsstrategie sollte der Information, Kommunikation und Aufklärung von Gesundheitsdienstleistern, Gesundheitsbehörden, politischen Entscheidungsträgern und Risikogruppen dienen. Die Handlungsempfehlungen werden allen relevanten medizinischen Fachgesellschaften in digitaler Form zur Verfügung gestellt, um die Kommunikation mit den Mitgliedsärzten dieser Gesellschaften zu fördern. Die Autorengruppe plant, Präsentationen zu den Leitlinien auf wissenschaftlichen und medizinischen Fortbildungsveranstaltungen, wie z. B. Symposien einschlägiger medizinischer Fachgesellschaften, zu halten. Darüber hinaus sind Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften und als gemeinsames Kommunikationsmittel im Deutschen Ärzteblatt geplant.

Risikogruppen werden durch Medienkommunikation (einschließlich sozialer Medien) und durch Kontaktaufnahme mit Gruppen der Zivilgesellschaft, die mit Migranten arbeiten, wie z. B. humanitäre Organisationen, angesprochen.

Zusätzliche Maßnahmen, wie z. B. formalisierte Schulungsmaßnahmen, digitale Entscheidungshilfen für Ärzte oder M-Health-Tools, wären wünschenswert, übersteigen aber die Möglichkeiten der gegenwärtigen Arbeitsgruppe.



## **12. Überwachung, Beobachtung und Bewertung**

Die Autoren dieser Empfehlungen schlagen die Einrichtung einer nationalen Datenbank für CD vor, um ein Instrument zur Überwachung und Kontrolle zu schaffen. Dies würde auch die Zusammenarbeit mit politischen Entscheidungsträgern unterstützen. Wir sind uns jedoch bewusst, dass dies ressourcenintensiv ist und die Kapazitäten der aktuellen Arbeitsgruppe übersteigt. Es sollten zur epidemiologischen Verlaufsbeurteilung wiederholte Sentinel-Überwachungsstudien durchgeführt werden.

Für die Überwachung sollten in erster Linie die nationalen und staatlichen Gesundheitsbehörden zuständig sein. Die Wissenschaft kann jedoch bei Schwächen im öffentlichen Gesundheitsbereich komplementär wirken. Wir schlagen vor, Förderungen für Forschungsgruppen zum Thema CD einzurichten, mit dem Ziel jährliche Datenerhebungen in Facheinrichtungen zu konzipieren und durch fünfjährige Längsschnittanalysen zu ergänzen. Diese Studien müssen mit ausreichenden Ressourcen in Form von Forschungsgeldern ausgestattet werden.

### **13. Aktualisierung**

Diese S1-Handlungsempfehlung ist als Ausgangspunkt gedacht, um grundlegende Orientierung und Informationen zu geben. Die Autoren dieser Leitlinien verpflichten sich, eine stehende Arbeitsgruppe weiterzuführen, um weitere Entwicklungen und Veröffentlichungen zu überwachen. Weitere Ergebnisse können in Zukunft zu einer Revision und Anhebung des Niveaus der Leitlinien führen; die nächste Revision ist in fünf Jahren ab Veröffentlichung dieser Empfehlungen geplant. Die Entwicklung und Validierung eines Scores und einer digitalen Anwendung für die Bewertung des Infektionsrisikos sollte ins Auge gefasst werden.

#### **14. Mitglieder der Empfehlungsgruppe in alphabetischer Reihenfolge**

Bissinger, Alfred Lennart: Institut für Tropenmedizin / Med. Virologie, Universitätsklinikum Tübingen; alfred.bissinger@med.uni-tuebingen.de

Deneke, Thomas: Rhön-Klinikum Campus Bad Neustadt, Klinik für Kardiologie 2 (Interventionelle Elektrophysiologie), Bad Neustadt; Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e. V.; thomas.deneke@campus-nes.de

Feldt, Torsten: Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf; Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Global Health e.V.; Torsten.Feldt@med.uni-duesseldorf.de

Fröschl, Günter: Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Universitätsklinikum, LMU München; Ko-Koordinator; froeschl@lrz.uni-muenchen.de

Gálvez, Rosa Isela: La Jolla Institute for Immunology, La Jolla, Kalifornien, USA; rgrotegalvez@lji.org

Gürtler, Lutz: Max von Pettenkofer-Institut, LMU München, München; lutz.guertler@gmx.de

Hoerauf, Achim: Direktor, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn; Vertreter der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V.; hoerauf@uni-bonn.de

Hübner, Marc: Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn; Vertreter der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V.; huebner@uni-bonn.de

Jacobs, Thomas: Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Protozoenimmunologie, Hamburg; tjacobs@bnitm.de

Jochum, Johannes: Abteilung für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin und Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; j.jochum@uke.de

Kobbe, Robin: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Infektionsforschung und Vakzinentwicklung (IIRVD), Hamburg; Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V.; r.kobbe@uke.de

Leuschner, Florian: Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Innere Medizin III; Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e. V.; florian.leuschner@med.uni-heidelberg.de

Pritsch, Michael: Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Universitätsklinikum, LMU München; Koordinator; michael.pritsch@posteo.net

Ramharter, Michael: Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg; Vorsitzender der Leitliniengruppe der DTG; ramharter@bnitm.de

Richter, Joachim: Institut für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, Charité Universitätsmedizin, korporatives Mitglied der Freien Universität und der Humboldt-Universität zu Berlin sowie des Berliner Instituts für Gesundheit, Berlin; jockelri@gmail.com

Rieke, Burkhard: Zentrum für Tropen- und Reisemedizin, Düsseldorf; Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Reisemedizin e. V.; burkhard.rieke@gmx.de

Schmiedel, Stefan: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; s.schmiedel@uke.de

Seeba, Hannah: Gesundheitsamt Bremen; Vertreterin der Deutschen Gesellschaft für Tropenpädiatrie & Internationale Kindergesundheit e.V.; Co-Koordinatorin; hannahseeba@gmail.com

Stich, August: Leiter der Tropenmedizin, Missioklinik, Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Würzburg; august.stich@medmissio.de

Strauss, Ricardo: Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg; ricardo.strauss@bnitm.de

Weinauer, Franz: Blutbank des Roten Kreuzes; Beauftragter für Interessenkonflikte; vorstand@arge-bsddrk.de

Weizsäcker, Katharina: **Klinik für Geburtsmedizin**, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin; Vertreterin der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.; katharina.weizsaecker@charite.de

Wirth, Margit: Vertreterin der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.; margitwirth@gmx.de

Zoller, Thomas: Thomas Zoller, Charité, Universitätsmedizin Berlin, korporatives Mitglied der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Berlin; thomas.zoller@charite.de

Kontaktiert, aber keine Antwort: Findechagas, Deutscher Hebammenverband, Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie

Die Teilnahme wurde abgelehnt: Deutsche Gesellschaft für Parasitologie, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.

Teilnahme zugesagt, zurückgezogen aus Gründen, die nicht im Zusammenhang mit diesen S1-CD-Empfehlungen stehen: Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie e. V. (Vertreter: Krumkamp, Ralf)

Die folgenden externen Experten haben sich freundlicherweise bereit erklärt, das Dokument zu prüfen und hilfreiche Kommentare abzugeben:

Andrea Angheben, Department of Infectious - Tropical Diseases and Microbiology, IRCCS Sacro Cuore - Negrar (Verona), Italy

Irene Losada, Clinical Research Fellow and Chagas Disease Initiative Coordinator at ISGlobal - Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, and Internal Medicine Specialist at Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain)

Joaquim Gascón, Research Professor and Co-Head of the Chagas Program at ISGlobal, Barcelona, Spain, and Researcher at Centro de Investigación Biotecnológica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Madrid, Spain

## 15. Literaturhinweise

Abras A, Ballart C, Fernández-Arévalo A, Pinazo MJ, Gascón J, Muñoz C, Gállego M. Worldwide Control and Management of Chagas Disease in a New Era of Globalization: a Close Look at Congenital Trypanosoma Cruzi Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2022. doi: 10.1128/cmr.00152-21.

Abras A, Gállego M, Llovet T, Tebar S, Herrero M, Berenguer P, Ballart C, Martí C, Muñoz C. Serological Diagnosis of Chronic Chagas Disease: Is It Time for a Change? *J Clin Microbiol.* 2016 Jun;54(6):1566-1572. doi: 10.1128/JCM.00142-16. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27053668; PMCID: PMC4879299.

Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of an expensive and neglected disease. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 3;168(3):2375-80. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.262. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23465560.

Aldasoro E, Posada E, Requena-Méndez A, Calvo-Cano A, Serret N, Casellas A, Sanz S, Soy D, Pinazo MJ, Gascon J, 2018. What to expect and when: benznidazole toxicity in chronic Chagas' disease treatment. *J Antimicrob Chemother* 73: 1060–1067.

Angheben A, Boix L, Buonfrate D, Gobbi F, Bisoffi Z, Pupella S, Gandini G, Aprili G. Chagas disease and transfusion medicine: a perspective from non-endemic countries. *Blood Transfus.* 2015 Oct;13(4):540-50. doi: 10.2450/2015.0040-15. PMID: 26513769; PMCID: PMC4624528.

Arbeitskreis Blut, Untergruppe «Bewertung Blutassoziierter Krankheitserreger». *Arboprotozoae. Transfus Med Hemother.* 2009;36(1):8-31. doi: 10.1159/000187642. PMID: 21048818; PMCID: PMC2928831.

Basile L, Jansá JM, Carlier Y, Salamanca DD, Angheben A, Bartoloni A, Seixas J, Van Gool T, Cañavate C, Flores-Chávez M, Jackson Y, Chiodini PL, Albajar-Viñas P. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. *Eurosurveil.* 2011; <https://doi.org/10.2807/ese.16.37.19968-en>.

Batista C, Forsyth CJ, Herazo R, Certo MP, Marchiol A. A four-step process for building sustainable access to diagnosis and treatment of Chagas disease. *Rev Panam Salud Publica.* 2019 Sep 20;43:e74. doi: 10.26633/RPSP.2019.74. PMID: 31582959; PMCID: PMC6758842.

Bayona-i-Carrasco J, Avila-Tàpies R. Latin Americans and Caribbeans in Europe: A Cross-Country Analysis. *International Migration.* 2019; <https://doi.org/10.1111/imig.12565>.

Bayón Rueda A, Borrás Salvador R, Calabuig Muñoz E, Fraile Fariña T, Giménez Martí J, et al. Generalitat Valenciana, Conselleria de sanitat, 2009: Enfermedad de Chagas importada, protocolo de actuación. <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V-5243-2008.pdf>, accessed November 29, 2021.

Bern C. Chagas disease in the immunosuppressed host. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Aug;25(4):450-7. doi: 10.1097/QCO.0b013e328354f179. PMID: 22614520.

Bern C, Messenger LA, Whitman JD, Maguire JH. Chagas Disease in the United States: a Public Health Approach. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Nov 27;33(1):e00023-19. doi: 10.1128/CMR.00023-19. PMID: 31776135; PMCID: PMC6927308.

Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, Maguire JH, Acquatella H, Morillo C, Kirchhoff LV, Gilman RH, Reyes PA, Salvatella R, Moore AC. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007 Nov 14;298(18):2171-81. doi: 10.1001/jama.298.18.2171. PMID: 18000201.

Bern C, Verastegui M, Gilman RH, Lafuente C, Galdos-Cardenas G, Calderon M, Pacori J, Del Carmen Abastoflor M, Aparicio H, Brady MF, Ferrufino L, Angulo N, Marcus S, Sterling C, Maguire JH. Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia. *Clin Infect Dis*. 2009 Dec 1;49(11):1667-74. doi: 10.1086/648070. PMID: 19877966; PMCID: PMC5454522.

Bestetti RB, Theodoropoulos TA. A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. *J Card Fail*. 2009 Apr;15(3):249-55. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.10.023. Epub 2008 Dec 25. PMID: 19327627.

Bittencourt AL, Sadigursky M, Da Silva AA, Menezes CA, Marianetti MM, Guerra SC, Sherlock I. Evaluation of Chagas' disease transmission through breast-feeding. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1988 Jan-Mar;83(1):37-9. doi: 10.1590/s0074-02761988000100005. PMID: 3150483.

Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg*. 2001 Jun;71(6):1833-8. doi: 10.1016/s0003-4975(01)02587-5. PMID: 11426756.

Bua J, Volta BJ, Perrone AE, Scollo K, Velázquez EB, Ruiz AM, De Rissio AM, Cardoni RL. How to improve the early diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection: relationship between validated conventional diagnosis and quantitative DNA amplification in congenitally infected children. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Oct 17;7(10):e2476. doi: 10.1371/journal.pntd.0002476. PMID: 24147166; PMCID: PMC3798617.

Buekens P, Almendares O, Carlier Y, Dumonteil E, Eberhard M, Gamboa-Leon R, James M, Padilla N, Wesson D, Xiong X. Mother-to-child transmission of Chagas' disease in North America: why don't we do more? *Matern Child Health J*. 2008 May;12(3):283-6. doi: 10.1007/s10995-007-0246-8. Epub 2007 Jun 30. PMID: 17602289.

Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Dec;18(12):1236-40. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00954.x. Epub 2007 Sep 26. PMID: 17900257.

Carlier Y, Altcheh J, Angheben A, Freilij H, Luquetti AO, Schijman AG, Segovia M, Wagner N, Albajar Vinas P. Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Oct 24;13(10):e0007694. doi: 10.1371/journal.pntd.0007694. PMID: 31647811; PMCID: PMC6812740.

Carlier Y, Sosa-Estani S, Luquetti AO, Buekens P. Congenital Chagas disease: an update. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015 May;110(3):363-8. doi: 10.1590/0074-02760140405. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25760448; PMCID: PMC4489473.

Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, Russomando G, Luquetti A, Freilij H, Albajar Vinas P. Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Oct;5(10):e1250. doi: 10.1371/journal.pntd.0001250. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22039554; PMCID: PMC3201907.

Castillo-Riquelme M. Chagas disease in non-endemic countries. *Lancet Glob Health*. 2017 Apr;5(4):e379-e380. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30090-6. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28256341.

Castro Eiro MD, Natale MA, Alvarez MG, Shen H, Viotti R, Lococo B, Bua J, Nuñez M, Bertocchi GL, Albareda MC, Cesar G, Tarleton RL, Laucella SA. Reduced *Trypanosoma cruzi*-specific humoral response and enhanced T cell immunity after treatment interruption with benznidazole in chronic Chagas disease. *J Antimicrob Chemother*. 2021 May 12;76(6):1580-1592. doi: 10.1093/jac/dkab054. PMID: 33693664; PMCID: PMC8600036.

Castro-Sesquen YE, Tinajeros F, Bern C, Galdos-Cardenas G, Malaga ES, Valencia Ayala E, Hjerrild K, Clipman SJ, Lescano AG, Bayangos T, Castillo W, Menduifña MC, Talaat KR, Gilman RH; Chagas Working Group in Bolivia and Peru. The Immunoglobulin M-Shed Acute Phase Antigen (SAPA)-test for the Early Diagnosis of Congenital Chagas Disease in the Time of the Elimination Goal of Mother-to-Child Transmission. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 15;73(2):e477-e484. doi: 10.1093/cid/ciaa986. PMID: 32667981; PMCID: PMC8282310.

Chatelain E. Chagas disease research and development: Is there light at the end of the tunnel? *Comput Struct Biotechnol J*. 2016 Dec 14; 15:98-103. doi: 10.1016/j.csbj.2016.12.002. PMID: 28066534; PMCID: PMC5196238.

Cucunubá, Z. M., Valencia-Hernández, C. A., Puerta, C. J., et al. (2017). First Colombian consensus on congenital Chagas and clinical approach for women of child-bearing age diagnosed with Chagas. *Infectio*, 21(4), 255-266.



De Vito E, de Waure C, Specchia ML, Ricciardi W. Public health aspects of migrant health: a review of the evidence on health status for undocumented migrants in the European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015 (Health Evidence Network synthesis report 42).

Dell'Arciprete A, Braunstein J, Touris C, Dinardi G, Llovet I, Sosa-Estani S. Cultural barriers to effective communication between Indigenous communities and health care providers in Northern Argentina: an anthropological contribution to Chagas disease prevention and control. *Int J Equity Health*. 2014 Jan 29;13:6. doi: 10.1186/1475-9276-13-6. PMID: 24476151; PMCID: PMC3909457.

Dias JC, Ramos AN Jr, Gontijo ED, et al. 2 nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016 Dec;49Suppl 1(Suppl 1):3-60. doi: 10.1590/0037-8682-0505-2016. Erratum in: *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017 Jan-Feb;50(1):149. PMID: 27982292.

European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the burden of key infectious diseases affecting migrant populations in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2014.

Fernandez Turienzo C, Cabeza Brasa C, Newsholme W, Sandall J, Chiodini PL, Moore DAJ. Chagas disease among pregnant Latin American women in the United Kingdom: time for action. *BMJ Glob Health*. 2017 Oct 15;2(4):e000478. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000478. PMID: 29082028; PMCID: PMC5652567.

Flores-Chavez MD, Sambri V, Schottstedt V, Higuera-Escalante FA, Roessler D, Chaves M, Laengin T, Martinez A, Fleischer B. Evaluation of the Elecsys Chagas Assay for Detection of Trypanosoma cruzi-Specific Antibodies in a Multicenter Study in Europe and Latin America. *J Clin Microbiol*. 2018 Apr 25;56(5):e01446-17. doi: 10.1128/JCM.01446-17. PMID: 29444836; PMCID: PMC5925710.

Frank M, Hegenscheid B, Janitschke K, Weinke T. Prevalence and epidemiological significance of Trypanosoma cruzi infection among Latin American immigrants in Berlin, Germany. *Infection*. 1997 Nov-Dec;25(6):355-8. doi: 10.1007/BF01740817. PMID: 9427054.

García-Bournissen F, Altchek J, Panchaud A, Ito S. Is use of nifurtimox for the treatment of Chagas disease compatible with breast feeding? A population pharmacokinetics analysis. *Arch Dis Child*. 2010 Mar;95(3):224-8. doi: 10.1136/adc.2008.157297. Epub 2009 Nov 29. PMID: 19948512.

García-Bournissen F, Moroni S, Marson ME, Moscatelli G, Mastrantonio G, Bisio M, Cornou L, Ballering G, Altchek J. Limited infant exposure to benznidazole through breast milk during maternal treatment for Chagas disease. *Arch Dis Child*. 2015 Jan;100(1):90-4. doi: 10.1136/archdischild-2014-306358. Epub 2014 Sep 10. PMID: 25210104.

Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M, Gómez i Prat J, Herrera RN, et al. Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en áreas donde la infección por Trypanosoma cruzi

no es endémica. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2008 Feb;26(2):99–106. Spanish. doi: 10.1157/13115545. PMID: 18341922.

Gomes YM, Lorena VM, Luquetti AO. Diagnosis of Chagas disease: what has been achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Jul;104 Suppl 1:115-21. doi: 10.1590/s0074-02762009000900017. PMID: 19753466.

González-Ramos J, Alonso-Pacheco ML, Mora-Rillo M, Herranz-Pinto P. Necesidad de cribado de enfermedad de Chagas y de infestación por *Strongyloides* previo a inicio de terapia biológica en países no endémicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:373-375. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2016.10.013. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28153333.

González-Tomé MI, Rivera Cuello M, Camaño Gutierrez I, Norman F, et al.. Sociedad Española de Infectología Pediátrica; Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la embarazada y del niño con enfermedad de Chagas [Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the pregnant woman and child with Chagas disease]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Oct;31(8):535-42. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2012.09.010. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23374862.

Grauert MR, Houdayer M, Hontebeyrie-Joskowicz M. *Trypanosoma cruzi* infection enhances polyreactive antibody response in an acute case of human Chagas' disease. *Clin Exp Immunol*. 1993 Jul;93(1):85-92. doi: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb06501.x. PMID: 7686828; PMCID: PMC1554735.

Gray EB, La Hoz RM, Green JS, Vikram HR, Benedict T, Rivera H, Montgomery SP. Reactivation of Chagas disease among heart transplant recipients in the United States, 2012-2016. *Transpl Infect Dis*. 2018 Dec;20(6):e12996. doi: 10.1111/tid.12996. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30204269; PMCID: PMC6289649.

Guggenbühl Noller JM, Froeschl G, Eisermann P, Jochum J, Theuring S, Reiter-Owona I, et al. Describing nearly two decades of Chagas disease in Germany and the lessons learned: a retrospective study on screening, detection, diagnosis, and treatment of *Trypanosoma cruzi* infection from 2000 – 2018. *BMC Infect Dis*. 2020 Dec;20(1):919. doi: 10.1186/s12879-020-05600-8. PMID: 33272201; PMCID: PMC7713040.

Hopkins T, Gonçalves R, Mamani J, Courtenay O, Bern C. Chagas disease in the Bolivian Chaco: Persistent transmission indicated by childhood seroscreening study. *Int J Infect Dis*. 2019 Sep; 86:175-177. doi: 10.1016/j.ijid.2019.07.020. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31357060.

Hotez PJ, Gurwith M. Europe's neglected infections of poverty. *Int J Infect Dis*. 2011 Sep;15(9):e611-9. doi: 10.1016/j.ijid.2011.05.006. Epub 2011 Jul 16. PMID: 21763173.

Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2014 Jan;121(1):22-33. doi: 10.1111/1471-0528.12396. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23924273; PMCID: PMC3914719.

Imaz-Iglesia I, Miguel LGS, Ayala-Morillas LE, García-Pérez L, González-Enríquez J, Blasco-Hernández T, Martín-Águeda MB, Sarría-Santamera A (2015). Economic evaluation of Chagas disease screening in Spain. *Acta Tropica* 2015. doi:10.1016/j.actatropica.2015.04.014

Jackson Y, Gétaz L, Wolff H, Holst M, Mauris A, Tardin A, Sztajzel J, Besse V, Loutan L, Gaspoz JM, Jannin J, Albajar-Viñas P, Luquetti A, Chappuis, F. Prevalence, clinical staging and risk for Blood-borne transmission of Chagas disease among Latin American migrants in Geneva, Switzerland. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Feb 2;4(2):e592. doi: 10.1371/journal.pntd.0000592. PMID: 20126397; PMCID: PMC2814851.; <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000592>.

Kratz JM, Garcia Bournissen F, Forsyth CJ, Sosa-Estani S. Clinical and pharmacological profile of benznidazole for treatment of Chagas disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Oct;11(10):943-957. doi: 10.1080/17512433.2018.1509704. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30111183. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2018.1509704>.

Lascano F, García Bournissen F, Altcheh J. Review of pharmacological options for the treatment of Chagas disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Feb;88(2):383-402. doi: 10.1111/bcp.14700. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33314266.

Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis*. 2013 Apr;13(4):342-8. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70002-1. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23395248; PMCID: PMC3763184.

Livingston EG, Duggal R, Dotters-Katz S. Screening for Chagas Disease during Pregnancy in the United States-A Literature Review. *Trop Med Infect Dis*. 2021 Nov 26;6(4):202. doi: 10.3390/tropicalmed6040202. PMID: 34941658; PMCID: PMC8704518.

Luchetti M. Global Health and the 10/90 gap. *BJMP* 2014;7(4):a731

Mallimaci MC, Sosa-Estani S, Russomando G, Sanchez Z, Sijvarger C, Alvarez IM, Barrionuevo L, Lopez C, Segura EL. Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection, using shed acute phase antigen, in Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 Jan;82(1):55-9. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0219. PMID: 20064996; PMCID: PMC2803510.

Manne JM, Snively CS, Ramsey JM, Salgado MO, Bärnighausen T, Reich MR. Barriers to treatment access for Chagas disease in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Oct 17;7(10):e2488. doi: 10.1371/journal.pntd.0002488. PMID: 24147169; PMCID: PMC3798390.

Marcon GE, Andrade PD, de Albuquerque DM, Wanderley Jda S, de Almeida EA, Guariento ME, Costa SC. Use of a nested polymerase chain reaction (N-PCR) to detect *Trypanosoma cruzi* in blood samples from chronic chagasic patients and patients with doubtful serologies. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002 May;43(1):39-43. doi: 10.1016/s0732-8893(02)00366-8. PMID: 12052627.

Mayoclinic Drugs and Supplements. <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements>. Accessed March 06, 2022.

Medicos sin Fronteras, España 2016. "Manual de atención integral de Chagas en zona rural, Bolivia 2016".

Ministerio de Salud, Argentina 2018: "Guías para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas)". <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guias-para-la-atencion-al-paciente-infectado-con-trypanosoma-cruzi-enfermedad-de-chagas>

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Guía de manejo de pacientes adultos con enfermedad de Chagas. Asunción, Paraguay; 2021. ISBN: 978-99967-963-9-5

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Guía práctica para manejo de transmisión congénita de Chagas y Chagas crónico reciente infantil. Asunción, Paraguay; 2021. ISBN: 978-99925-257-0-8

Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, et al.; BENEFIT Investigators. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1507574. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26323937.

Muche-Borowski C, Selbmann HK, Nothacker M, Müller W, Kopp I. AWMF Guidance Manual and Rules for Guideline Development, 1st Edition 2012. English version. Available at: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>, Version 1.0 , November 6, 2012. Accessed July 07, 2021.

Navarro M, Berens-Riha N, Hohnerlein S, Seiringer P, von Saldern C, Garcia S, Blasco-Hernández T, Navaza B, Shock J, Bretzel G, Hoelscher M, Löscher T, Albajar-Viñas P, Pritsch M. Cross-sectional, descriptive study of Chagas disease among citizens of Bolivian origin living in Munich, Germany. *BMJ Open*. 2017 Jan 16;7(1):e013960. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013960. PMID: 28093440; PMCID: PMC5253600.

Navarro M, Reguero L, Subirà C, Blázquez-Pérez A, Requena-Méndez A. Estimating chagas disease prevalence and number of underdiagnosed, and undertreated individuals in Spain. *Travel Med Infect Dis*. May-Jun 2022;47:102284. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102284.

Norman FF, López-Vélez R. Chagas disease and breast-feeding. *Emerg Infect Dis*. 2013 Oct;19(10):1561-6. doi: 10.3201/eid1910.130203. PMID: 24050257; PMCID: PMC3810739.

PAHO 2019. [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275120439\\_eng.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275120439_eng.pdf)

Pecoul B, Batista C, Stobbaerts E, Ribeiro I, Vilasanjuan R, Gascon J, Pinazo MJ, Moriana S, Gold S, Pereiro A, Navarro M, Torrico F, Bottazzi ME, Hotez PJ. The BENEFIT Trial: Where Do We Go from Here? *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Feb 25;10(2):e0004343. doi: 10.1371/journal.pntd.0004343. PMID: 26913759; PMCID: PMC4767872.

Pérez-Molina JA, Rodríguez-Guardado A, Soriano A, Pinazo MJ, Carrilero B, et al.; Chagas Study Group Of The SEMTSI (Sociedad Española de Medicina Tropical Y Salud Internacional [Spanish Society Of Tropical Medicine And International Health]). Guidelines on the treatment of chronic coinfection by *Trypanosoma cruzi* and HIV outside endemic areas. *HIV Clin Trials*. 2011 Nov-Dec;12(6):287-98. doi: 10.1310/hct1206-287. PMID: 22189148.

Pinazo MJ, Cañas E, Elizalde JI, García M, Gascón J, Gimeno F, Gomez J, Guhl F, Ortiz V, Posada Ede J, Puente S, Rezende J, Salas J, Saravia J, Torrico F, Torrus D, Treviño B. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar;33(3):191-200. doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.07.009. Epub 2009 Oct 17. PMID: 19837482.

Pinazo MJ, Espinosa G, Cortes-Lletget C, Posada Ede J, Aldasoro E, Oliveira I, Muñoz J, Gállego M, Gascon J. Immunosuppression and Chagas disease: a management challenge. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e1965. doi: 10.1371/journal.pntd.0001965. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23349998; PMCID: PMC3547855.

Pinazo MJ, Miranda B, Rodríguez-Villar C, Altclas J, Brunet Serra M, García-Otero EC, et al.. Recommendations for management of Chagas disease in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011 Jul;25(3):91-101. doi: 10.1016/j.trre.2010.12.002. Epub 2011 Apr 29. PMID: 21530219.

Piron M, Fisa R, Casamitjana N, López-Chejade P, Puig L, Vergés M, Gascón J, Gómez i Prat J, Portús M, Sauleda S. Development of a real-time PCR assay for *Trypanosoma cruzi* detection in blood samples. *Acta Trop*. 2007 Sep;103(3):195-200. doi: 10.1016/j.actatropica.2007.05.019. Epub 2007 Jun 23. PMID: 17662227.

Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010 Apr 17;375(9723):1388-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60061-X. PMID: 20399979.

Requena-Méndez A, Albajar-Viñas P, Angheben A, Chiodini P, Gascón J, Muñoz J; Chagas Disease COHEMI Working Group. Health policies to control Chagas disease transmission in European countries. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Oct 30;8(10):e3245. doi: 10.1371/journal.pntd.0003245. PMID: 25357193; PMCID: PMC4214631.

Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DA, Gascón J, Muñoz J. Prevalence of Chagas disease in Latin-American migrants living in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Feb 13;9(2):e0003540. doi: 10.1371/journal.pntd.0003540. PMID: 25680190; PMCID: PMC4332678.

Requena-Méndez A, Bussion S, Aldasoro E, Jackson Y, Angheben A, Moore D, et al. Cost-effectiveness of Chagas disease screening in Latin American migrants at primary health-care centres in Europe: a Markov model analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Apr;5(4):e439-e447. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30073-6. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28256340.

Ribeiro I, Sevcsik AM, Alves F, Diap G, Don R, Harhay MO, Chang S, Pecoul B. New, improved treatments for Chagas disease: from the R&D pipeline to the patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009 Jul 7;3(7):e484. doi: 10.1371/journal.pntd.0000484. PMID: 19582163; PMCID: PMC2702098.

Ringer A, Ruffino JP, Leiva R, Cuadranti N, Argento MC, Martínez MF, Rolla I, Chulibert S, Carbone D, Palatnik M, Cortese MN, Lagrutta M, Córdoba L, González FB, Pacini MF, Villar SR, Águila D, Bottasso OA, Pérez AR, Abdala M. Chagas disease reactivation in rheumatologic patients: association with immunosuppressive therapy and humoral response. *Clin Rheumatol*. 2021 Jul;40(7):2955-2963. doi: 10.1007/s10067-021-05581-2. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33438080.

Roca Saumell C, Soriano-Arandes A, Solsona Díaz L, Gascón Brustenga J; Grupo de consenso Chagas-APS. Documento de consenso sobre el abordaje de la enfermedad de Chagas en atención primaria de salud de áreas no endémicas [Consensus document for the detection and management of Chagas disease in primary health care in a non-endemic areas]. *Aten Primaria*. 2015 May;47(5):308-17. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2015.01.002. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25704793; PMCID: PMC6985595.

Santana KH, Oliveira LGR, Barros de Castro D, Pereira M. Epidemiology of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in the Americas: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2020 Jul;25(7):752-763. doi: 10.1111/tmi.13398. Epub 2020 May 26. PMID: 32279399.

Seiringer P, Pritsch M, Flores-Chavez M, Marchisio E, Helfrich K, Mengele C, Hohnerlein S, Bretzel G, Löscher T, Hoelscher M, Berens-Riha N. Comparison of four PCR methods for efficient detection of *Trypanosoma cruzi* in routine diagnostics. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017 Jul;88(3):225-232. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.04.003. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28456430.

Sicuri E, Muñoz J, Pinazo MJ, Posada E, Sanchez J, Alonso PL, Gascon J. Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area. *Acta Trop*. 2011 May;118(2):110-7. doi: 10.1016/j.actatropica.2011.02.012. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21396345.

Soriano-Arandes A, Angheben A, Serre-Delcor N, Treviño-Maruri B, Gómez I Prat J, Jackson Y. Control and management of congenital Chagas disease in Europe and other non-endemic countries: current policies and practices. *Trop Med Int Health*. 2016 May;21(5):590-6. doi: 10.1111/tmi.12687. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26932338.

Statista. 2021. <https://de.statista.com>. Accessed June 21, 2021.

The Commission of European Communities. 2004. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:091:0025:0039:EN:PDF>. Accessed February 28, 2022.

The Commission of European Communities. 2006. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:038:0040:0052:EN:PDF>. Accessed February 28, 2022.

Torrice F, Gascón J, Barreira F, Blum B, Almeida IC, Alonso-Vega C, Barboza T, Bilbe G, Correia E, Garcia W, Ortiz L, Parrado R, Ramirez JC, Ribeiro I, Strub-Wourgaft N, Vaillant M, Sosa-Estani S; BENDITA study group. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Aug;21(8):1129-1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30844-6. Epub 2021 Apr 6. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2021 Aug;21(8):e208. PMID: 33836161.

Torrice F, Gascón J, Ortiz L, Alonso-Vega C, Pinazo MJ, Schijman A, Almeida IC, Alves F, Strub-Wourgaft N, Ribeiro I; E1224 Study Group. Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens: a proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr;18(4):419-430. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30538-8. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29352704.

Triandafyllidou A. Cladestino. Final report. European Commission, 2009.

Vallejo M, Reyes PP, Martinez Garcia M, Gonzalez Garay AG. Trypanocidal drugs for late-stage, symptomatic Chagas disease (*Trypanosoma cruzi* infection). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 11;12(12):CD004102. doi: 10.1002/14651858.CD004102.pub3. PMID: 33305846; PMCID: PMC8103997.

Vela-Bahena LE, Vergara R, Vite L, Ramos C. Tratamiento posparto en una paciente con enfermedad de Chagas, sin interrupción de la lactancia [Postpartum treatment without interrupting breastfeeding in a patient with Chagas disease]. *Ginecol Obstet Mex*. 2015 Aug;83(8):487-93. Spanish. PMID: 26591033.

Velasco M, Gimeno-Feliú LA, Molina I, Salas-Coronas J et al.. Screening for *Trypanosoma cruzi* infection in immigrants and refugees: Systematic review and recommendations from the Spanish

