



Arbeitsschutzausschüsse
beim BMAS

Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe

Beschluss 16/2019 des ABAS vom 5.12.2019

Begründungspapier zur Einstufung von *Trypanosoma brucei gambiense* in die Risikogruppe 3() mit der Kennzeichnung „Z“ nach Biostoffverordnung**

1. Allgemeine Angaben

Nomenklatur

Name: *Trypanosoma brucei gambiense* (Dutton 1901)

Synonyme: keine

Trivialbezeichnung: Erreger der Westafrikanischen Schlafkrankheit

Systematische Stellung [1, 19, 37-39, 47, 49, 67]

Reich: Animalia

Unterreich: Protozoa (Protista) (Einzeller)

Stamm: Sarcomastigophora

Ordnung: Flagellata

Gattung: *Trypanosoma*

Art: *Trypanosoma brucei gambiense*

Beispielstämme: z.B. GenBank Accession No. KJ499460.1, JZ897124.1, JZ897123.1

Erstbeschreibung: Dutton JE (1901) (Note of a *Trypanosoma* occurring in the blood of man. BMJ, ii:881-884)

Einstufung:

EG-Richtlinie 2000/54: Risikogruppe 2

TRBA 464 nach Biostoffverordnung: Risikogruppe 3(**) mit der Kennzeichnung „Z“

Liste risikobewerteter Spender- und Empfängerorganismen: Risikogruppe 3(**)

Konsiliarlabor:

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin

Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger

Zentrale Labordiagnostik

Bernhard-Nocht-Straße 74

D-20359 Hamburg

Tel.: +49 40 42818-444

Fax: +49 40 42818-252

E-Mail: labordiagnostik@bnitm.de

2. Molekularbiologie, Morphologie und Physiologie

2.1 Genom

Das Genom der Unterarten von *T. brucei* (e.g. *T. brucei gambiense*) umfasst im diploiden Zustand 11 Megabasen-Chromosomen, die während der Mitose nicht kondensieren. Daneben existieren bis zu 7 intermediäre Chromosomen von einer Größe von 200 bis 99 Kilobasen (kb). Sie enthalten die Expressionsorte der Gene, die sog. „variant surface glycoproteins (VSG)“ bilden, die diese Stadien vor dem wirtseigenen Immunsystems schützen. Daneben wurden noch 100 Minichromosomen mit einer Größe von 50 – 150 kb nachgewiesen.

Wegen des Rückgangs der Anzahlen infizierter Personen ist auch ein Rückgang molekularbiologischer Untersuchungen dieser Art in Europa zu verzeichnen. In Afrika fehlen allerdings häufig die technischen Voraussetzungen zu weiterführenden Untersuchungen auf diesem Gebiet [18, 27, 43, 48, 51, 67].

2.2 Morphologie

Zelluläre und kulturelle Morphologie:

T. brucei gambiense (Abb. 1) ist die westafrikanische Unterart des *T. brucei*-Komplex, der zudem noch die ostafrikanische Unterart *T. brucei rhodesiense* einschließt. Es handelt sich um einen länglichen Einzeller (typisches Protozoon) mit zentralem Zellkern, der von einer einfachen Zellmembran umschlossen ist. Aus einer Vertiefung am Hinterende des Zellkörpers entspringt eine Geißel (Flagellum), die entlang der Oberfläche verläuft und an einigen Stellen an der Oberfläche angeheftet ist, was zum Erscheinungsbild einer sog. undulierenden Membran führt (Abb. 1, 2). Die Fortbewegung dieses Einzellern im Blut des Menschen und der befallenen Tiere erfolgt mit Hilfe von hin und her rudernden sowie kreisenden Bewegungen des freien Vorderendes der Geißel. Im Blut befallener Menschen und Tiere treten diese Einzeller in drei Variationen auf:

1. Sogenannte „**slender stages**“ = schlanke, längliche Stadien von etwa 20 – 35 µm Länge und 1,2 – 2,3 µm Durchmesser (Abb.1). Sie sind die Teilungsstadien, die eine relativ lange freie Geißel aufweisen.

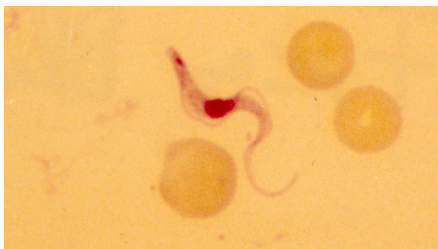


Abb. 1: Lichtmikroskopische Aufnahme (LM) eines Giemsa-gefärbten einzelligen Stadiums (slender form) im Blut des Menschen (20-35 µm lang). *T. brucei gambiense*

Begründungspapier zur Einstufung von *Trypanosoma brucei gambiense*

2. Sogenannte „**stumpy stages**“ = gedrungene Stadien mit einem kurzen freien Stück der Geißel von 15 – 25 µm Länge bei einem Durchmesser von 2 – 3 µm (Abb. 2).

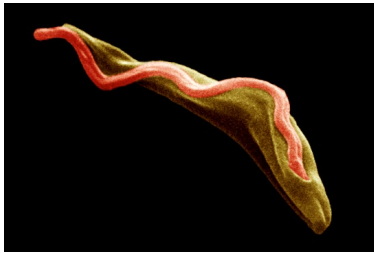


Abb. 2: Rasterelektronenmikroskopische Ansicht eines gedrungenen, nicht mehr teilungsfähigen Stadiums (stumpy form) im Blut von Menschen und Tieren.

3. Sogenannte epimastigote (prozyklische) Formen, die sich in der Cardia und im Mitteldarm der Tsetsefliege befinden (Abb. 3). Die beiden ersten Stadien finden sich im Blut der Wirte, sie können aber auch in in-vitro-Kulturen gezüchtet werden. Insbesondere die schlanken Stadien vermehren sich häufig und zwar stets durch Längsteilung [19, 20, 37-39, 47, 54, 66].



Abb. 3: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines epimastigoten Stadiums (15 - 25 µm lang) im Darm der Tsetsefliege. (Abbildungen: Prof. Dr. H. Mehlhorn, Parasitologie, Universität Düsseldorf)

2.3 Charakteristische diagnostische Merkmale

Die Diagnose stützt sich auf folgende Methoden:

1. Mikroskopischer Erregernachweis im Blutaussstrich (Abb. 1).
2. Mikroskopischer Erregernachweis in Ausstrichen von Proben aus dem Hautbereich (Schanker) bzw. aus Lymphknotenpunktionen.
3. Mikroskopischer Nachweis in humanem Blut nach Einsatz von Konzentrationsverfahren.
4. Nachweis im Blut von Versuchstieren (Mäusen) nach Injektion von verdächtigem humanen Blut.
5. Molekularbiologische Nachweisverfahren, z. B. durch Nachweis des sog. TgsGP-Gens (*T.b. gambiense* surface glycoprotein) [6-8, 17, 19, 37-39].

2.4 Physiologie

Die sog. trypomastigoten Stadien im Blut ihrer Wirte ernähren sich von Glukose. Dieses Substrat ist das wichtigste, das sie zur ATP-Gewinnung im Inneren von bestimmten Zelleinschlüssen (sog. Glykosomen) benötigen. Falls es mit medikamentösem Einsatz gelingt, mindestens 50 % der

Begründungspapier zur Einstufung von *Trypanosoma brucei gambiense*

Glukoseproduktion (etwa durch Blockade der glykolytischen Enzyme) zu stoppen, stirbt dieses Parasitenstadium. Die Art *Trypanosoma brucei gambiense* unterscheidet sich von *T. b. rhodesiense* durch ein unterschiedliches Isoenzymmuster sowie durch bestimmte DNA-Fragmente (sog. RFLP – Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus) und durch den Besitz von sogenannten „serum resistance-associated genes“. Die hier beschriebenen Stadien ernähren sich durch Endocytose (= Phagozytose) von Serumbestandteilen des Wirtsbluts. Vor den Abwehrsystemen des Wirtes schützen sich die Blutstadien durch einen surface coat, der wechselnd von bis zu 1000 Genen gesteuert und dadurch verändert wird, so dass der Wirt stets mit seinen Abwehrmaßnahmen scheitert [46, 57, 62].

2.5 Vermehrung und Replikation im Menschen

Die beweglichen, im Blut freischwimmenden Parasitenstadien (Abb. 1, 2) vermehren sich permanent durch binäre Längsteilungen [3-5, 7, 8, 12, 13, 22, 53].

3. Natürliche Standorte/Wirte

3.1 Geographische Verbreitung

Dieser einzellige Erreger tritt aktuell in 24 Ländern der zentralen und westlichen Bereiche wie auch (lokal) in südlichen Ländern Afrikas auf. Da es immer wieder zu lokalem Auftreten auch in heute nicht mehr endemischen Gebieten kommt, sollten stets vorbeugende Schutzmaßnahmen gegen Stiche von Tsetsefliegen in Betracht gezogen und eventuell sicherheitshalber getroffen werden, sofern man in entsprechenden Gebieten arbeitet oder Urlaub macht [3, 5, 23, 35, 38, 39, 42, 45, 46, 54, 66].

3.2 Überlebensfähigkeit

Die Erreger können außerhalb ihrer Wirte (Tsetse-Fliegen, Menschen, Wirbeltiere) nicht überleben bzw. nur, wenn Zellkulturmedien ein ähnliches Milieu bieten. Die Erreger trocknen zudem außerhalb von Körpern bzw. Kulturen sehr schnell aus. Eine Zystenbildung erfolgt nicht. Allerdings benötigt die Austrocknung einige Zeit (z. B. in Blutstropfen auf Operationstischen), so dass bei nicht völlig getrocknetem Blut durchaus Infektionsgefahr besteht, wenn es zu Kontakten mit verletzter Haut kommt [1, 3, 4, 12, 13, 21, 25, 30].

3.3 Wirtsbereich

1. Menschen und Wirbeltiere (z.B. Schweine, Hunde) wie auch
2. blutsaugende Tsetsefliegen (als Vektoren) sind die obligaten Wirte dieser Trypanosomen. In beiden Gruppen erfolgen Vermehrungen durch Längsteilungen. Allerdings können Insekten (z. B. blutsaugende Bremsen) und Blutegel die trypomastigoten Stadien dieser Art mechanisch übertragen [3-5, 9, 11, 20, 22, 30, 37-39, 46, 64, 65].

3.4 Überträger

Etablierte Überträger sind adulte Tsetsefliegen (Gattung *Glossina*; z. B. *G. palpalis*) beider Geschlechter, die Blut bei infizierten Menschen und Tieren saugen. Die Erreger der Schlafkrankheit (Trypanosomiasis), die auf *T. brucei gambiense*-Infektionen beruht, finden sich in 20 west- und zentralafrikanischen Ländern südlich der Sahara. Allerdings sind auch artifizielle

Begründungspapier zur Einstufung von *Trypanosoma brucei gambiense*

Infektionen möglich, wenn erregerhaltiges Blut in Spritzen aufgenommen wird und durch unachtsames Berühren der Injektionsnadel Infektionen erfolgen [19, 24, 39, 46].

4. Ausprägung der Pathogenität

Humanpathogen (krankheitsauslösend beim Menschen) [3-6, 8, 9, 12, 24, 30, 31, 39].

Tierpathogen (krankheitsauslösend beim Tier) [9, 19, 37, 47].

Sind *Trypanosoma*-Stadien durch den Saugakt infizierter Tsetsefliegen oder akzidentiell durch Berühren kontaminierter Spritzen in die Haut des Menschen gelangt, so induziert die Pathogenität dieser Art extrem hochgradige, lebensbedrohliche Auswirkungen. Ohne Therapie führt ein typischer Befall des Gehirns mit diesen Einzellern fast immer zum Tod. Es treten zwei **Pathovarietäten** auf, und zwar **Gruppe 1** und **2** bezüglich der Resistenz gegen die Abtötung durch den **trypolytischen Faktor 1**. Allerdings hat es auch nach einigen Berichten Überlebende gegeben. Erkrankungen können sich ohne Therapien über wenige Monate bis zu 6 Jahre nach der Infektion hinziehen [12, 13, 15, 32, 36, 39, 51].

Zytopathogener Effekt

Nach einiger Zeit der wiederholten Längsteilungen im Blutgefäßsystem des gesamten menschlichen Körpers befallen diese Parasiten auch das Gehirn, indem sie die Blut-Hirn-Schranke überwinden, sich dort vermehren, dadurch die namensgebenden „Schlafsymptome“ auslösen und durch die dauerhafte Schädigung schließlich den Tod der betroffenen Person bzw. von Reservoirwirten herbeiführen. Der Tod ist die Folge einer chronischen, diffusen Meningoenzephalitis, die sich über Monate bis (seltener) mehrere Jahre erstreckt. Allerdings kann in einer frühen Phase durch eine geeignete rechtzeitige Medikation (s.u.) der Tod evtl. vermieden werden [4, 7, 12, 13, 21, 30, 36, 44].

4.2 Infektionsdosis

Zu einer patenten Infektion reichen im Prinzip einzelne trypomastigote Stadien aus, wenn sie beim Blutsaugakt der Tsetsefliegen übertragen werden, weil sie sich - einmal im Wirt angekommen - dann schnell durch binäre Längsteilung vermehren [19, 22, 24, 30, 39, 46, 53].

4.3 Kanzerogenität / Mutagenität / Reproduktionstoxizität

Die Erreger können auf dem Blutweg bzw. über Gewebspassagen auf Föten des Menschen und der Tiere übertreten. Kanzerogenität und Mutagenität wurden nicht (eindeutig) beschrieben, wohl aber auch nicht hinreichend untersucht [6-8, 17, 22].

4.4 Allergenität / Sensibilisierende Wirkung

Eine Allergenität/sensibilisierende Wirkung ist nicht bekannt.

Allerdings liegen noch keine umfassenden Untersuchungen vor, da andere Parameter der Erkrankung von größerer Bedeutung sind [24].

4.5 Toxigenität / Toxinbildung

Nicht beschrieben bzw. nicht überzeugend bewiesen [4, 6, 8, 34, 36].

5. Krankheit

5.1 Bezeichnung der Krankheit

Trypanosomiasis, Schlafkrankheit.

Die Gesamtheit der Krankheitssymptome nach Befall des Blutes und des Gehirns mit Stadien von *Trypanosoma brucei gambiense* werden als Schlafkrankheit (engl. **sleeping sickness**) bzw. spezifische als **HAT** (= **human African trypanosomiasis**) bezeichnet, weil in der Endphase (vor dem Tod) der betroffenen Person anhaltende, schlafähnliche Absenzen auftreten. Aktuell gehen 98 % der Erkrankungen in Afrika auf *T. b. gambiense* zurück und nur 2% auf Infektionen mit *T. b. rhodesiense* [3, 8, 12, 19, 21, 39, 45].

5.2 Zoonose

Bei der Schlafkrankheit handelt es sich um eine **Zoonose**, die auch die Übertragungsmöglichkeit zwischen Tieren und Menschen einschließt. Vektoren der Erreger sind blutsaugende Adulte beider Geschlechter der sog. Tsetsefliegen (Gattung *Glossina*). Möglicherweise können aber Tabaniden (sog. Bremsen) diese Erreger auch mechanisch übertragen (durch mit Blut kontaminierte Mundwerkzeuge, die zudem große Flächen aufweisen). Auch können Schweine, Hunde und Labortiere als Reservoir dienen. Gelangt deren infiziertes Blut in offene Wunden des Menschen, ist eine Infektionsgefahr gegeben [3, 5, 7, 9, 18, 26, 39].

5.3 Infektiöse Stadien

Hierbei handelt es sich um die sog. *Trypanosoma*-Stadien (s. Abb. 1, 2), die durch ein Flagellum (Geißel) charakterisiert sind, das in einer Vertiefung (Tasche) entspringt, an einigen Stellen an der Oberfläche verhaftet ist, am Körperende frei wird und durch wellenartige Bewegungen im Blut propellerartigen Vortrieb erzeugt (Abb. 1) [17, 37, 39].

Infektionsdosis: Die tatsächlich absolut notwendige Infektionsdosis beim Menschen (= Anzahl der mit dem Speichel des Vektors (*Glossina*-Arten) injizierten Stadien) ist unbekannt. Sie ist aber offenbar sehr niedrig, denn diese Flagellaten teilen sich wiederholt sehr schnell (binnen 5 - 10 h) entlang der Längsachse, so dass in sehr kurzer Zeit große Anzahlen der krankmachenden Stadien im Blut betroffener Personen auftreten können [7, 8, 12, 17].

5.4 Diagnose/Erregernachweis

Ausstriche anfertigen aus entnommenem Blut und Liquorflüssigkeit und nach der Methode von Giemsa fixieren und färben (Abb. 1). Bei starkem Befall können auch die Bewegungen der Einzeller mikroskopisch in frischem Blut beobachtet werden. Bei initialen Infektionen und in der Spätphase wird der Nachweis von Antikörpern bewertet. Mittlerweile gibt es auch molekularbiologische Diagnoseverfahren [3, 4, 17, 39, 55, 58, 59, 61, 66].

5.5 Übertragungswege

Die Infektion des Menschen kann auf mehreren Wegen erfolgen:

Begründungspapier zur Einstufung von *Trypanosoma brucei gambiense*

1. durch die Aufnahme von Erregern über die Haut oder die Schleimhäute. Dies erfolgt beim Blutsaugen von aus den Käfigen entwichenen, infizierten Tsetse-Fliegen im Labor (außerhalb von Endemiegebieten) oder bei beruflichen Aufenthalten in Endemiegebieten in Afrika,
2. durch Übertragung beim Eindringen von Erregern in tiefere Gewebe (Muskulatur, Unterhautfettgewebe etc.) als Folge von Verletzungen mit kontaminierten Spritzen etc. im Labor,
3. durch Eindringen von Erregern aus Kulturen in Hautwunden beim Umgang mit kontaminierten Medien,
4. beim Verbinden von offenen Wunden infizierter Personen,
5. durch unmittelbare Übertragung von Mensch zu Mensch bei Bluttransfusionen,
6. bei ungeschützten Sexualkontakten,
7. durch Aufnahme über infizierte Muttermilch.

[1, 8, 31, 36, 39, 66]

6. Inkubationszeit

Die Phase vom Zeitpunkt der Infektion bis zum Auftreten erster Krankheitssymptome ist relativ kurz. So tritt oft bereits nach wenigen Minuten nach dem Stich infizierter blutsaugender Weibchen und Männchen der Tsetsefliegen an der Stichstelle ein Ödem auf, das Durchmesser von 3 – 15 mm erreichen kann. Häufig dauert es dann aber 1-21 Tage, bis deutliche Krankheitssymptome auftreten. Schwere Symptome finden sich aber (aus noch unbekanntem Gründen) eventuell auch erst nach 9-12 Monaten [6, 7, 12, 34, 36, 39].

7. Patenz

Die Patenzzeiten (Dauer einer Infektion mit Krankheitssymptomen und übertragungsfähigen Erregern) können Wochen bis Jahre umfassen [3, 9, 36, 39, 41, 42, 46].

8. Symptome und Krankheitsverlauf

1. Phase:

a) Schnelles Auftreten eines Ödems an der Stichstelle (eventuell binnen Minuten).

Bei *T. b. gambiense*-Infektionen tritt der sog. **Trypanosomen-Schanker** nur bei 5% der einheimischen Bevölkerung in Afrika auf, während dies bei europäischen Urlaubern bzw. Arbeitern in bis zu 20% der Fälle ist und sogar 50% bei den verwandten *T. b. rhodesiense*-Infektionen des Menschen erreichen kann. Dieses Krankheitssymptom ist durch eine erythematöse, schmerzhaft schwellende von bis zu 15 cm Durchmesser gekennzeichnet. Bei vielen Personen bleibt aber der Befall zunächst asymptomatisch. Allerdings kommt es zusätzlich zu einer generalisierten Lymphadenopathie, wobei die Lymphknoten im Bereich des hinteren Halsdreiecks deutlich tastbar werden und als Schwellung (sog. **Winterbottom sign**) hervortreten. Daneben finden sich Kopfschmerzen, Knochen- und Gliederschmerzen, flächige Ödeme, Hyperästhesien, Pruritus, Anämie, Hepatomegalie, Splenomegalie, Aszites, kardiale Störungen, Proteinurie und Thrombozytopenie. Zudem treten IgM-Wertserhöhungen auf das Mehrfache der Norm im Infektionsverlauf (bei Überlebenden) für mehrere Jahre auf.

b) Fieber. Fieber bis zu 39°C treten ab der 2. Woche nach der Infektion auf und persistieren für 2 - 3 Wochen. Durch Vermehrung der Parasiten kann das Fieber auf 41°C steigen, wobei die

Begründungspapier zur Einstufung von *Trypanosoma brucei gambiense*

Fieberschübe im zeitlichen Ablauf schwanken. Die Fieber starten bei *T. b. gambiense*- im Gegensatz zu *T. brucei rhodesiense*-Infektionen ohne ein Auftreten von Schüttelfrost.

2. Phase: Diese Phase (meningoencephalitisches Stadium) folgt – ohne Behandlung der betroffenen Patienten – evtl. erst etwa 9 - 18 Monate nach der Infektion (bei *T. b. rhodesiense* aber schon nach 3 Monaten). In dieser Phase können die wesentlichen Symptome der ersten Phase persistieren und sich sogar noch verstärken. Es treten nun aber zusätzlich Symptome auf wie die progrediente Enzephalitis, Schlafstörungen gepaart mit Rhythmusstörungen, massive Verhaltens- und Persönlichkeitsstörungen, Reizbarkeit, starke Ermüdbarkeit, Lethargie, Ataxien, sich steigernde Somnolenz und schließlich erfolgt ohne Behandlung ein langsamer (im namensgebenden Schlafzustand) Übergang in den Tod. Während dieser 2. Phase treten zudem häufig sekundäre massive Infektionen durch andere Erreger (besonders in endemischen Gebieten) auf, weil sich in dieser Phase eine starke Immunsuppression entwickelt. Laboruntersuchungen in dieser 2. Phase zeigen die folgenden Befunde: pathologischer Liquor, Pleozytose, Gesamteiweißvermehrung sowie Steigerung des IgM-Anteils über 10% des Liquoreiweiß. Daher ist es notwendig, bei jedem derartig infizierten Patienten zu prüfen, ob sich die Erreger bereits in der Cerebrospinalflüssigkeit befinden, was zu den namensgebenden, tödlich endenden Schlafsymptomen führen würde, falls nicht eine Therapie erfolgt. Ohne Behandlung kommt es in nahezu 100% der Fälle zum Tod der betroffenen Person u.a. durch Zerstörung des Gehirns, die einhergeht mit den typischen Symptomen der Somnolenz [6, 8, 12, 13, 23, 24, 31, 32, 39, 41, 45, 50, 52, 56].

9. Letalität

Die Letalitätsrate bei der Schlafkrankheit ist extrem hoch. Ohne Therapie verläuft die Erkrankung – wenn auch oft nur langsam progredient – faktisch immer tödlich – von Einzelfällen abgesehen [11, 14, 25, 30].

10. Therapie

Ohne Behandlung verläuft die Westafrikanische Trypanosomiasis in den allermeisten Fällen ebenso tödlich wie die ostafrikanische Form. Daher muss schnell gehandelt werden, sobald die ersten Symptome auftreten. In der **Phase 1** wird mit **Pentamidin** (Pentacarinat) behandelt (4 mg/kg KGW bei einer maximalen Tagesdosis von 200 mg). Es wird 7 - 10 Tage lang therapiert per i.m. Injektion. In der **Phase 2** wird nur mit Melarsoprol oder Eflornithin behandelt: **Melarsoprol**: 10 Tage lang 2,2 mg/kg KGW; **Eflornithin**: 14 Tage 4 x tägl. (alle 6 h) 100 mg/kg KGW als Infusion. Letzteres Mittel wird auf jeden Fall bei Melarsoprol-Resistenz eingesetzt. Eine Kombination von **Nifurtimox** und **Eflornithin** wurde 2009 eingeführt und wird in schweren Fällen eingesetzt. Bei der Behandlung sollte unbedingt auf die Erfahrung der Ärzte in dem Endemiegebiet gesetzt werden, wo die Infektion erfolgte, denn es wurden bereits lokale Resistenzen berichtet. Bei Auftreten von Schlafkrankheitssymptomen bei Urlaubern bzw. bei Laborpersonal in Deutschland ist angeraten, den aktuellen Therapiestand im Konsiliarlabor in Hamburg zu erfragen [2, 4, 10, 12, 15, 21, 25, 28, 30, 31, 33, 35, 39-41, 44, 50, 60].

11. Resistenzen

Bei Melarsoprolbehandlungen zeigten sich Rückfälle mit starker Symptomatik, die auf Resistenzen zurückgehen. Daher sind evtl. Kombinationsbehandlungen mit Eflornithin und

Begründungspapier zur Einstufung von *Trypanosoma brucei gambiense*

Nifurtimox notwendig. Die laufende Austestung neuer Wirkstoffe (z.B. **Fexinidazol**) macht Hoffnung, die eindeutig bestehenden Therapiemängel (die Wirkung und Nebenwirkungen betreffen) zu beheben. Neuere Medikamente sind allerdings wegen der im Vergleich zu anderen Tropenkrankheiten doch sehr geringen Patientenzahlen und den extrem hohen Kosten leider nicht zu erwarten [2, 10, 11, 15, 21, 29, 31, 33, 40].

12. Prophylaxe

Da es keinen Impfstoff gibt, der vorbeugend eingesetzt werden kann, muss auf die Abwehr der Überträger (Tsetsefliegen) besonders geachtet werden, und zwar durch Aufsprühen von Produkten auf Basis chemischer Repellentien (Icaridin, DEET, IR3535) auf die nackte Haut, was allerdings nur wenige Stunden schützt. Weiteren Schutz bietet zudem das Tragen von langärmeliger Kleidung sowie von Hüten mit randständigen Bommeln, deren Bewegungen beim Gehen im Freien die Blutsauger fernhalten. Bei Verdacht von erfolgten Stichen von Tsetsefliegen sollten rechtzeitig entsprechende Medikamente beschafft bzw. in betroffenen Gebieten gleich bereitgehalten werden [8, 22, 30, 39, 49, 56].

13. Inzidenz

Nach Schätzungen der WHO sind in den Endemiegebieten etwa 50 Millionen Menschen durch potenzielle Übertragungen gefährdet. Allerdings werden aktuell (2019) nur etwa 10 000 - 15 000 infizierte Menschen angegeben. Diese Zahlen sind allerdings vielfach nur noch geschätzt. Sie steigen offenbar aktuell, denn wiederholt auftretende kriegerische Auseinandersetzungen verhindern oder verzögern regelmäßige Bekämpfungsmaßnahmen der Vektoren (Tsetsefliegen). Man geht allerdings aktuell davon aus, dass etwa 98% aller *Trypanosoma brucei*-Erkrankungen beim Menschen auf Übertragung der „mildereren“ (d.h. evtl. noch länger nach dem Stich erfolgreich zu therapierende) Art *T. b. gambiense* zurückzuführen sind [1, 3, 4, 6, 9, 11, 22, 23, 26, 30, 35, 42, 45, 64, 67].

Literaturverzeichnis

- 1 Achar T, Kerkhoven EJ, Barrett P (2014) *Trypanosoma brucei*: meet the system. Curr Opin Microbiol 20: 162-169.
- 2 Bisser S, N'siesi FX, Lejon V et al. (2007) Equivalence trial of melarsoprol and nifurtimox monotherapy and combination therapy for the treatment of second stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. J Inf Dis 195: 322-329.
- 3 Blum JA, Neumayr AL, Hatz CF (2012) Human African trypanosomiasis in endemic populations and travellers. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 31:905-913.
- 4 Blum J, Schmid C, Burri C (2006) Clinical aspects of 2541 patients with second stage human African trypanosomiasis. Acta Trop 97:55-64.
- 5 Bruce D et al. (1903) Further report on sleeping sickness in Uganda. Rep Roy Soc 4:1-87.
- 6 Brun R, Stich A (2010) Afrikanische Trypanosomiasis oder Schlafkrankheit (pp. 617-629). In: Löscher T, Burchard GD (eds) Tropenmedizin in Klinik und Praxis (4th ed.), Thieme, Stuttgart.

Begründungspapier zur Einstufung von *Trypanosoma brucei gambiense*

- 7 Brun R et al. (2010) Human African trypanosomiasis. *Lancet* 375: 148-159.
- 8 Brun R, Blum J (2012) Human African trypanosomiasis. *Inf Dis Clin North Am* 26: 261-273.
- 9 Büscher P, Bart JM, Boelaert M, Bucheton B, Cecchi G, Chitnis N, Courtin D, Figueiredo LM, Franco JR, Grébaud P, Hasker E, Ilboudo H, Jamonneau V, Koffi M, Lejon V, MacLeod A, Masumu J, Matovu E, Mattioli R, Noyes H, Picado A, Rock KS, Rotureau B, Simo G, Thévenon S, Trindade S, Truc P, Van Reet N (2018) Do cryptic reservoirs threaten gambiense-sleeping sickness elimination? *Trends Parasitol* 34:197-207.
- 10 Burri C, Brun R (2003) Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. *Parasitol Res* 90 Supp 1:S49-52.
- 11 Burri C (2010) Chemotherapy against human African trypanosomiasis: is there a road of success. *Parasitology* 137: 1984-1987.
- 12 Burri CBR (2008) Human African trypanosomiasis. *Manson's Tropical Diseases* 22nd ed.
- 13 Camara M, Ouattara E, Duvignaud A, Migliani R, Camara O, Leno M, Solano P, Bucheton B, Camara M, Malvy D (2017) Impact of the Ebola outbreak on *Trypanosoma brucei gambiense* infection medical activities in coastal Guinea, 2014-2015: A retrospective analysis from the Guinean national Human African Trypanosomiasis control program. *PLoS Negl Trop Dis* 11(11):e0006060.
- 14 Capewell P, Veitch NJ, Turner CM, Raper J, Berriman M, Hajduk SL, MacLeod A (2011) Differences between *Trypanosoma brucei gambiense* groups 1 and 2 in their resistance to killing by trypanolytic factor 1. *PLoS Negl Trop Dis* 5(9):e1287.
- 15 Chappuis F et al. (2005) Eflornithine is safer than melarsoprol for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* human African trypanosomiasis. *Clin Inf Dis* 41:748-751.
- 16 Cooper A, Tait A, Sweeney L et al. (2008) Genetic analysis of the human infective trypanosome *Trypanosoma brucei gambiense*: chromosomal segregation, crossing over and the construction of a genetic map. *Genome Biology* 9: R 103.
- 17 Deborggraeve S, Büscher P (2010) Molecular diagnostics for sleeping sickness: what is the benefit for the patient? *Lancet Infect Dis* 10:433-439.
- 18 Degen R, Pospichal H, Enyarn J, Jenni L (1995) Sexual compatibility among *Trypanosoma brucei* isolates from an epidemic area in Southeastern Uganda. *Parasitol Res* 81: 253-257.
- 19 Deplazes P et al. (2013) *Lehrbuch der Parasitologie für die Tiermedizin*. 3. Auflage, Enke.
- 20 Dutton JE (1901) Note on a *Trypanosoma* accounting in the blood of man. *BMJ* ii:881-889
- 21 Eperon G, Balasegaram M, Mowbray C et al. (2014) Treatment options for the second stage gambiense human African trypanosomiasis. *Exp Ref Anti Inf Ther* 12: 1407-1417.
- 22 Fèvre EM et al. (2008) The burden of human African trypanosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2: e333.
- 23 Franco JR, Simarro PP, Diarra A, Ruiz-Postigo JA, Jannin JG (2014) The journey towards elimination of gambiense human African trypanosomiasis: not far, nor easy. *Parasitology* 141:748-760.
- 24 Franco JR, Simarro PP, Diarra A, Jannin JG (2014) Epidemiology of human African trypanosomiasis. *Clin Epidemiol* 6:257-275.

Begründungspapier zur Einstufung von *Trypanosoma brucei gambiense*

- 25 Fyfe J, Picozzi K, Waiswa C, Bardosh KL, Welburn SC (2017) Impact of mass chemotherapy in domestic livestock for control of zoonotic *T. b. rhodesiense* human African trypanosomiasis in Eastern Uganda. *Acta Trop* 165:216-229.
- 26 Gibson W (2015) Liaisons dangereuses: sexual recombination among pathogenic trypanosomes. *Res Microbiol* <http://doi.org/10.1016/j.resmic.2015.05.005>
- 27 Glover L, Hutchinson S, Alsford S et al. (2013) Antigenic variation in African trypanosomes: the importance of chromosomal and nuclear context in VSG expression control. *Cellular Microbiol* 15: 1984-1993.
- 28 Gonzalez-Salgado A, Steinmann M, Majo LL, Sigel E, Reymond JL, Smith TK (2015) *Trypanosoma brucei* bloodstream forms depend upon uptake of myo-inositol for Golgi complex phosphatidylinositol synthesis and normal cell growth. *Eukaryotic Cell* 14: 616-624.
- 29 Haanstra JR, Bakker B, Michels PAM (2014) In or out? On the tightness of glycosomal compartmentalization of metabolites and enzymes in *Trypanosoma brucei*. *Mol Biochem Parasitol* 198: 18-28.
- 30 Jamonneau V, Ilboudo H, Kaboré J, Kaba D, Koffi M, Solano P, Garcia A, Courtin D, Laveissière C, Lingue K, Büscher P, Bucheton B (2012) Untreated human infections by *Trypanosoma brucei gambiense* are not 100% fatal. *PLoS Negl Trop Dis* 6(6):e1691.
- 31 Keating J, Yukich JO, Sutherland CS et al. (2015) Human African trypanosomiasis prevention, treatment and control costs: a systematic review. *Acta Tropica* 150: 4-13.
- 32 Kennedy PG (2004) Human African trypanosomiasis of the CNS: current issues and challenges. *J Clin Invest* 113:496-504.
- 33 Kennedy PG (2012) An alternative form of melarsoprol in sleeping sickness. *Trends Parasitol* 28:307-310.
- 34 Kennedy PGE, Rodgers J (2019) Clinical and neuropathogenetic aspects of human African trypanosomiasis. *Front Immunol* 10:39.
- 35 Lejon V, Jacobs J, Simarro PP (2013) Elimination of sleeping sickness hindered by difficult diagnosis. *Bull World Health Org* 91: 718.
- 36 Malvy D, Chappuis F (2011) Sleeping sickness. *Clin Microbiol Infect* 17:986-995.
- 37 Mehlhorn, H (ed): *Die Parasiten der Tiere*, 7. Aufl. Springer Spektrum Berlin, Heidelberg 2012
- 38 Mehlhorn H (ed) (2016) *Encyclopedia of Parasitology*. 4th edition, print and online Springer, New York, Heidelberg, Berlin
- 39 Mehlhorn, H (ed): *Human parasites*, 8. Aufl. Springer Berlin, New York 2016
- 40 Mesu VKBK, Kalonji WM, Bardonneau C, Mordt OV, Blesson S, Simon F, Delhomme S, Bernhard S, Kuziena W, Lubaki JF, Vuvu SL, Ngima PN, Mbembo HM, Ilunga M, Bonama AK, Heradi JA, Solomo JLL, Mandula G, Badibabi LK, Dama FR, Lukula PK, Tete DN, Lumbala C, Scherrer B, Strub-Wourgaft N, Tarral A (2018) Oral fexinidazole for late-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: a pivotal multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 391(10116):144-154.
- 41 Mumba Ngoyi D, Lejon V, Pyana P, Boelaert M, Ilunga M, Menten J, Mulunda JP, Van Nieuwenhove S, Muyembe Tamfum JJ, Büscher P (2010) How to shorten patient follow-up after treatment for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *J Infect Dis* 201:453-463.

Begründungspapier zur Einstufung von *Trypanosoma brucei gambiense*

- 42 N'Djetchi MK, Ilboudo H, Koffi M, Kaboré J, Kaboré JW, Kaba D, Courtin F, Coulibaly B, Fauret P, Kouakou L, Ravel S, Deborggraeve S, Solano P, De Meeûs T, Bucheton B, Jamonneau V (2017) The study of trypanosome species circulating in domestic animals in two human African trypanosomiasis foci of Côte d'Ivoire identifies pigs and cattle as potential reservoirs of *Trypanosoma brucei gambiense*. PLoS Negl Trop Dis 11(10):e0005993.
- 43 Pays E, Vanhollebeke B, Uzureau P, Lecordier L, Perez-MOrga D (2014) The molecular arms race between African trypanosomes and humans. Nature Reviews/Microbiology 12: 575-584.
- 44 Priotto G, Kasparian S, Mutombo W et al. (2009) Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second stage African *T. b. gambiense* trypanosomiasis. Lancet 374: 56-64.
- 45 Pyana PP, Sere M, Kaboré J, De Meeûs T, MacLeod A, Bucheton B, Van Reet N, Büscher P, Belem AMG, Jamonneau V (2015) Population genetics of *Trypanosoma brucei gambiense* in sleeping sickness patients with treatment failures in the focus of Mbuji-Mayi, Democratic Republic of the Congo. Infect Genet Evol 30:128-133.
- 46 Radwanska M, Vereecke N, Deleeuw V, Pinto J, Magez S (2018) Salivarian trypanosomosis: A review of parasites involved, their global distribution and their interaction with the innate and adaptive mammalian host immune system. Front Immunol 9:2253.
- 47 Rommel M et al. (2013) Veterinärmedizinische Parasitologie. 5th ed Parey, Berlin.
- 48 Rudenko G (2011) African trypanosomes: the genome and adaptations for the immune evasion. Essays Biochem 51: 47-62.
- 49 Safety Data: Public Health Agency of Canada (2015) *Trypanosoma brucei* - pathogen safety data sheet. <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/msds158e-eng.php>
- 50 Simarro PP, Franco J, Dlarra A et al. (2012) Update on field use of the available drugs for the chemotherapy of human African trypanosomiasis. Parasitology 139: 842-846.
- 51 Sstrom M, Evans B, Gibson W et al. (2014) Comparative genomics reveal multiple genetic backgrounds of human pathogenicity in the *Trypanosoma brucei* complex. Genome Biol Evol 6: 2811-2819.
- 52 Steinmann P, Stone CM, Sutherland CS et al. (2015) Contemporary and emerging strategies for eliminating human African trypanosomiasis due to *Trypanosoma brucei gambiense*. Trop Med Int Health 20: 707-718.
- 53 Stephens NA, Klefth R, Macleod A, Hajduk SL (2012) Trypanosome resistance to human innate immunity. Trends Parasitol 28: 539-545.
- 54 Steverding D (2008) The history of African trypanosomiasis. Parasit Vectors 1(1):3.
- 55 Stich A (2010) *Trypanosoma brucei*. In: Neumeister B et al. (2010) Mikrobiologische Diagnostik. 2nd ed, Thieme, Stuttgart, pp. 1037-1043.
- 56 Sutherland CS, Stone CM, Steinmann P, Tanner M, Tediosi F (2017) Seeing beyond 2020: an economic evaluation of contemporary and emerging strategies for elimination of *Trypanosoma brucei gambiense*. Lancet Glob Health 5(1):e69-e79.
- 57 Szöör B, Haanstra JR, Gualderon-Lopez M, Michels PAM (2014) Evolution, dynamics and specialized functions of glycosomes in metabolism and development of trypanosomatids. Curr Opin Microbiol 22: 79-87.
- 58 Tait A, Turner CM, Le Page RFW, Wells JM (1989) Genetic evidence that metacyclic forms of *Trypanosoma brucei* are diploid. Mol Biochem Parasitol 37: 247-256.

Begründungspapier zur Einstufung von *Trypanosoma brucei gambiense*

- 59 Tiberti N, Hainard A, Lejon V, Courtioux B, Matovu E, Enyaru JC, Robin X, Turck N, Kristensson K, Ngoyi DM, Vatunga GM, Krishna S, Büscher P, Bisser S, Ndung'u JM, Sanchez JC (2012) Cerebrospinal fluid neopterin as marker of the meningo-encephalitic stage of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. PLoS One 7(7):e40909.
- 60 Torreele E, Bourdin Trunz B, Tweats D, Kaiser M, Brun R, Mazué G, Bray MA, Pécoul B (2010) Fexinidazole--a new oral nitroimidazole drug candidate entering clinical development for the treatment of sleeping sickness. PLoS Negl Trop Dis 4(12):e923.
- 61 Truc P, Lejon V, Magnus E, Jamonneau V, Nangouma A, Verloo D, Penchenier L, Büscher P (2002) Evaluation of the micro-CATT, CATT/*Trypanosoma brucei gambiense*, and LATEX/*T b gambiense* methods for serodiagnosis and surveillance of human African trypanosomiasis in West and Central Africa. Bull World Health Organ 80:882-886.
- 62 Urbaniak MD, Martin DMA, Ferguson MAJ (2013) Global quantitative SILAC phosphoproteomics reveals differential phosphorylation is widespread between procyclic and bloodstream form lifecycle stages of *Trypanosoma brucei*. J Proteome Res 12: 2233-2244.
- 63 Uzureau P, Uzureau S, Lecordier L et al. (2013) Mechanisms of *Trypanosoma brucei gambiense* resistance to human serum. Nature 501: 430-434.
- 64 Welburn SC, Molyneux DH, Maudlin I (2016) Beyond Tsetse--Implications for research and control of human African trypanosomiasis epidemics. Trends Parasitol 32:230-241.
- 65 WHO (2014a) Human African trypanosomiasis: First WHO stateholders meeting on rhodesiense human African trypanosomiasis elimination. http://www.who.int/trypanosomiasis_african/meeting_declaration_rhodesiense_2014/en/
- 66 WHO (2014b) Human African trypanosomiasis – Symptoms, Diagnosis and Treatment. Geneva. http://www.who.int/trypanosomiasis_african/diagnosis/en/
- 67 WHO (2019) Trypanosomiasis, human African sleeping sickness. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-\(sleeping-sickness\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness))