

Posaconazol ist Benznidazol bei chronischer Chagas-Krankheit deutlich unterlegen

Die Chagas-Krankheit ist eine chronisch verlaufende parasitäre Infektion mit dem Protozoon *Trypanosoma cruzi*. Sie kommt bevorzugt auf dem amerikanischen Kontinent vor, hat aber inzwischen auch Europa erreicht (1). Der Erreger wird durch Raubwanzen beim Blutsaugen sowie über ihren infizierten Kot übertragen. Reservoir sind verschiedene Tiere, aber auch der Mensch. Die Wanzen kommen besonders in einfachen Hütten in Südamerika vor, so dass von dieser Infektion meist die arme Bevölkerung betroffen ist. Dies trägt dazu bei, dass die Chagas-Krankheit zu den vernachlässigten Tropenkrankheiten zu zählen ist (2). Obwohl schon 1909 vom brasilianischen Arzt Carlos Chagas beschrieben, gibt es bisher nur wenige therapeutische Behandlungsmöglichkeiten; sie sind im Wesentlichen auf Benznidazol und Nifurtimox beschränkt. In der akuten Phase der Erkrankung ist die Behandlung häufig erfolgreich. Kinder werden selbst in frühen Stadien der chronischen Phase noch zu ca. 60% geheilt (3). Bei Erwachsenen im chronischen Stadium sind die Heilungsaussichten mit 15-35% sehr gering (4). Auch treten Nebenwirkungen der Arzneimittel häufig auf, so dass bei 16-30% die Behandlung deswegen abgebrochen werden muss (5). Die Spätfolgen der Chagas-Krankheit, wie Megakolon oder kardiale Manifestationen mit schwerer Herzinsuffizienz können zum Tode führen. Dies sind gute Gründe, nach neuen Behandlungsmöglichkeiten zu suchen. Jetzt wurde in einer Studie die Wirksamkeit des Pilzmittels Posaconazol mit Benznidazol bei chronischer Chagas-Krankheit verglichen (CHAGASAZOL; 6; vgl. auch 8).

In diese spanische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie wurden erwachsene Patienten aus Bolivien, Brasilien und Paraguay mit einer chronischen Chagas-Erkrankung eingeschlossen. Die Patienten mussten über 18 Jahre alt sein, ein positives Ergebnis in zwei unabhängigen serologischen Chagas-Tests haben und außerdem in der rt-PCR positiv für *T. cruzi*-DNS sein. Es gab eine Reihe von Ausschlusskriterien u.a.: Schwangerschaft, Immunsuppression, Risiko für Reinfektion in der Nachbeobachtungszeit. Die Randomisierung erfolgte 1:1:1 in drei Gruppen. Gruppe 1 nahm zweimal 150 mg/d Benznidazol ein, Gruppe 2 zweimal 100 mg/d Posaconazol (niedrige Dosis) und Gruppe 3 zweimal 400 mg/d Posaconazol (hohe Dosis). Die Therapie dauerte in allen Gruppen 60 Tage. Der primäre Endpunkt war ein negatives Ergebnis in der PCR zehn Monate nach Ende der Therapie. Die PCR wurde 8, 16, 24 und 40 Wochen nach Ende der Therapie durchgeführt. Die Adhärenz in der Arzneimitteltherapie sowie die Nebenwirkungen wurden bei den Visiten 7, 14, 28, 45 und 60 Tage nach Beginn der Therapie erfasst. Schließlich konnten 78 Patienten in die Gruppen randomisiert werden, 26 in die Benznidazol-Gruppe, 26 in die niedrig dosierte Posaconazol- und 26 in die hoch dosierte Posaconazol-Gruppe. In der Benznidazol-Gruppe wurden im Verlauf neun Patienten ausgeschlossen (fünf wegen Nebenwirkungen und vier konnten nicht nachverfolgt werden). In der Gruppe mit niedrig dosiertem Posaconazol wurden sechs Patienten ausgeschlossen (drei erhielten nicht die

Studienmedikation und drei konnten nicht nachverfolgt werden) und in der Gruppe mit hoch dosiertem Posaconazol musste eine Patientin wegen Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Eine negative PCR für *T. cruzi* hatten 60 Tage nach Therapieende 16 Patienten in der Benznidazol-Gruppe, aber nur zwei Patienten in der niedrig dosierten und nur fünf Patienten in der hoch dosierten Posaconazol-Gruppe. In der Auswertung nach "Intention-to-treat" gab es Behandlungsversagen bei 38% der Patienten in der Benznidazol-Gruppe, bei 92% in der niedrig dosierten und bei 81% in der hoch dosierten Posaconazol-Gruppe ($p = 0,009$ bzw. $p 0,001$). Bei "Per-Protokoll-Analyse" ergaben sich folgende Werte für Behandlungsversagen: 5,9% vs. 90% vs. 80%. Hochsignifikant war der Unterschied zwischen Benznidazol vs. beiden Dosierungen von Posaconazol und kein Unterschied bestand zwischen beiden Posaconazol-Gruppen. Während der Behandlung hatten alle Patienten in allen Gruppen eine negative PCR. Dies zeigt zwar eine supprimierende Wirksamkeit von Posaconazol an, jedoch keine endgültige Eliminierung des Erregers bei den meisten Patienten. Die in Experimenten an der Maus beschriebene gute Aktivität von Posaconazol gegen Trypanosomen (7) konnte in dieser klinischen Studie nicht bestätigt werden. Einmal mehr zeigt sich, dass Ergebnisse aus Tierexperimenten nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können.

Fazit: Posaconazol ist keine therapeutische Option bei chronischer Chagas-Krankheit.

Literatur

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>[Link zur Quelle](#)
2. Rassi, A., et al.: Lancet2010, **375**, 1388. [Link zur Quelle](#)
3. de Andrade, A.L., et al.:Lancet 1996, **348**, 1407. [Link zur Quelle](#)
4. Viotti, R., et al.: Ann.Intern. Med. 2006, **144**, 724. [Link zur Quelle](#)
5. Bern, C.: N. Engl. J.Med. 2011, **364**, 2527. [Link zur Quelle](#)
6. Molina, I., et al. (CHAGASAZOL): N. Engl. J. Med. 2014, **370**, 1899. [Link zur Quelle](#)
7. Urbina, J.A., et al.:Antimicrob. Agents Chemother.1998, **42**, 1771. [Link zur Quelle](#)
8. AMB 2007, **41**,33. [Link zur Quelle](#)