

Tropenmedizinisches Institut der Universität Tübingen (Komm. Direktor: Prof. Dr. W. Höfler) (1)  
Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (2)  
Augenklinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. O. E. Lund) (3)  
Institut Ernst Rodenwaldt, Lomé, Togo (Direktor: Dr. D. Awissi) (4)

## Onchozerkosetherapie: Eine Langzeitstudie mit Ivermectin in Togo

**C. Heuschkel<sup>1</sup>, H. Schulz-Key<sup>1</sup>, M. Banla<sup>1</sup>, H. Görngen<sup>2</sup>, Sabine Kläger<sup>1</sup>,  
V. Klauss<sup>3</sup>, D. Awissi<sup>4</sup>**

### Einleitung

Das ONCHOCERCIASIS CONTROL PROGRAMME (OCP) hat nach anderthalb Jahrzehnten systematischer Simuliidenbekämpfung die Onchozerkose in ausgedehnten Gebieten der westafrikanischen Savanne erfolgreich zurückgedrängt. Bereits 1988 ist die Prävalenz in einigen ehemals hyperendemischen Onchozerkosedörfern auf Null gesunken. Dieser Trend wird sich in den nächsten Jahren in zunehmendem Maße fortsetzen, da die Wurmpopulation in den bekämpften Gebieten vor dem völligen Zusammenbruch steht (4).

Seit Einleitung der Schlußphase dieser von der Weltbank finanzierten Kampagne sind jedoch auch unübersehbare Probleme aufgetreten, die diesen Erfolg langfristig in Frage stellen könnten: Reinvasion von infizierten Mücken aus unkontrollierten Gebieten, zunehmende Resistenzen der Simuliiden gegen das verwendete Insektizid Abate, Zurückhaltung der Geldgeberländer bei der weiteren Finanzierung und mangelnde Bereitschaft und Kompetenz der beteiligten afrikanischen Länder, die Verantwortung für die beginnende *Erhaltungphase* zu übernehmen.

Mit dem neuen Medikament Ivermectin ist in den letzten Jahre unerwartet Hoffnung aufgekommen, chemotherapeutische Massenbehandlungen in Onchozerkosedörfern durchführen zu können. Läßt sich jetzt die Überträgerbekämpfung durch Massentherapie ersetzen, und lassen sich dadurch die genannten Probleme des OCP wenigstens teilweise lösen?

Diese Frage läßt sich nicht so ohne weiteres beantworten. Für eine Massenbehandlung der Onchozerkose mit Ivermectin sind einige wesentliche Faktoren noch unzureichend bekannt. Da Ivermectin lediglich mikrofilarizid wirkt, d. h. die adulten Würmer nicht abtöten kann, wandern nach absehbarer Zeit wieder neue Mikrofilarien in die Haut ein. Nachbehandlungen sind von Zeit zu Zeit notwendig und sind auch in etwa jährlichen Abständen vorgesehen. Erfahrungsgemäß wird ein Teil der Bewohner nur unregelmäßig behandelt werden und dadurch möglicherweise den Erfolg einer solchen Massenbehandlung gefährden. Daher interessierten wir uns in unserer Studie für die Langzeitwirkung von Ivermectin, d. h. für die Frage, wie schnell die Mikrofilariendichten in der Haut nach einmaliger Behandlung das ursprüngliche Niveau wieder erreichen und wie sich wiederholte, regelmäßige und unregelmäßige Behandlungen auf den Parasiten auswirken. Zusätzlich wollten wir mehr über das Ausmaß der Nebenwirkungen bei wiederholten Behandlungen in Erfahrung bringen, u. a. wollten wir wissen, wie viele und wie lange Patienten durch die Behandlung arbeitsunfähig werden.

1985 haben wir in Togo eine Phase-III-Studie mit Ivermectin durchgeführt und dabei 201 Patienten ein Jahr lang beobachtet (2). 1987 sind wir zu den Patienten zurückgekehrt und haben sie seither ein- oder zweimal nachbehandelt. Wir wollen hier über Ergebnisse und Erfahrungen aus dieser Langzeitstudie, die bis 1992 fortgesetzt werden soll, berichten.

## Patienten und Methoden

In einem früheren Tagungsband haben wir bereits über die epidemiologische Situation in unseren Onchozerkosedörfern in Zentraltogo und über Auswahl und Behandlung unserer Patienten während der Phase-III-Studie des Jahres 1985 berichtet (2). Im Frühjahr 1987 waren bei unserer Rückkehr in die Dörfer 22 Monate seit der Erstbehandlung verstrichen. Vor einer erneuten Behandlung mit Ivermectin oder Placebo wurden alle Patienten sorgfältig parasitologisch untersucht. Die Placebogruppe des Jahres 1985 erhielt einheitlich 150 mcg/kg Ivermectin, während die Ivermectinpatienten entweder die gleiche Dosis Ivermectin wie 1985, d. h. 100, 150 oder 200 mcg/kg Körpergewicht, oder Placebo bekamen (Tab. 1). Für die Beurteilung der Medikamentenwirkung und die Beschreibung der Nebenwirkungen etc. wurden die gleichen Kriterien wie 1985 herangezogen. Im Herbst 1987 und Frühjahr 1988 erfolgten weitere Nachuntersuchungen, teilweise auch erneute Behandlungen.

## Ergebnisse

Ein Jahr nach Abschluß unserer Phase-III-Studie, die von den Patienten ein hohes Maß an Kooperationsbereitschaft gefordert hatte, fanden wir in unseren Onchozerkosedörfern noch etwa drei Viertel der Patienten wieder und auch bereit, an einer Langzeituntersuchung teilzunehmen (Tab. 1). Diese gute Kooperation der Patienten war aber weniger auf die in Aussicht gestellte Ivermectinbehandlung zurückzuführen, als auf unsere gleichzeitig geleistete allgemeine medizinische Betreuung, denn die Symptome der Onchozerkose waren durch die erste Therapie des Jahres 1985 bereits deutlich gemindert und bedeuteten für die meisten Patienten keinen zwingenden Grund mehr für eine Behandlung.

Die Nebenreaktionen auf die Behandlung mit Ivermectin begannen fast ausschließlich innerhalb der ersten 48 Stunden und hatten nach 72 Stunden ihren Höhepunkt überschritten. Die häufigsten Symptome waren vergrößerte oder schmerzhafte Lymphknoten sowie quälender Juckreiz. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Während nach einer Erstbehandlung mit Ivermectin 18% der Patienten mindestens für einen Tag arbeitsunfähig waren, reduzierte sich dieser Anteil bei einer Zweitbehandlung, die ein Jahr oder länger nach Erstmedikation stattfand, auf etwa 5% (Tab. 3). Zwei Patienten kollabierten einen Tag nach der Behandlung und klagten gleichzeitig über Schwindel. Ihre sofort gemessenen Blutdruckwerte befanden sich aber im Normalbereich. Ein anderer Patient kehrte 12 Tage nach Therapie mit Fieber und extremer Eosinophilie (79%) in die Klinik zurück. Ein weiterer Patient entwickelte eine Neurozystizerkose zwei Monate nach Ivermectinbehandlung, bei der es sich möglicherweise um eine autochtone Infektion handelte. Ob sie durch die Ivermectinbehandlung provoziert worden war, ließ sich nicht mehr feststellen.

Akute lebensbedrohliche Situationen kamen während der Behandlungsphase nicht vor. Fünf Patienten sind zwischenzeitlich verstorben, bei denen jedoch kein Zusammenhang mit der Ivermectinbehandlung hergestellt werden konnte, denn die Behandlung lag in allen Fällen mehr als 9 Monate zurück. Im gleichen Zeitraum waren in den Dörfern sechs unbehandelte Onchozerkosepatienten aus einem etwa gleichgroßen Kollektiv verstorben.

TABELLE 1

**Langzeitstudie mit Ivermectin an Onchozerkosepatienten in Togo:**

Verteilung der Onchozerkosepatienten auf die einzelnen Behandlungsgruppen. Von den ursprünglich 201 Patienten aus dem Jahre 1985 nahmen 1987 und 1988 noch 76 - 78% teil.

Behandlungsgruppe	Anzahl der Patienten			
	1985	Frühjahr '87	Herbst '87	Frühjahr '88
Plazebo	51	36	36	37
Ivermectin 100 µg/kg	49	40	42	40
Ivermectin 150 µg/kg	48	35	37	38
Ivermectin 200 µg/kg	53	42	41	40
Insgesamt	201	153	157	155

TABELLE 2

**Anzahl der Onchozerkosepatienten mit mittleren und schweren Nebenwirkungen nach Behandlung mit Ivermectin, die eine normale körperliche Tätigkeit behinderten.**

Klinische Symptome	Nach einer Erstbeh. mit 150 µg (n = 61)	Nach einer Zweitbehandlung mit			Nach Plazebo-behandlung (n = 170)
		100 µg (n = 40)	150 µg (n = 37)	200 µg (n = 40)	
Vergrößerte und/oder schmerzhafte Lymphknoten	25	13	14	8	1
Juckreiz	13	5	5	2	2
Rash	5	1	3	0	0
Kopfschmerzen	3	0	0	0	1
Schwindel	1	1	0	0	0
Geschwollene Extremitäten	2	0	1	0	0
Übelkeit	1	0	0	0	0
Fieber über 38° C	4	0	1	0	0
Haut- und Unterhautödem	2	0	1	0	0
Muskelschmerzen	1	0	0	0	0
Patienten mit mindestens einer der angeführten Beschwerden	34 (56%)	16 (40%)	20 (54%)	15 (38%)	3 (2%)

Die Mikrofilariendichten in der Haut fielen nach der Erstbehandlung innerhalb weniger Tage auf Werte nahe Null und lagen am Ende des ersten Behandlungsjahres durchschnittlich noch unter 10% der Ausgangswerte vor der Behandlung. Am Ende des zweiten Jahres lagen sie noch unter 30%, wohingegen sie im dritten Jahr nicht mehr weiter anstiegen (Abb. 1).

## Diskussion

Als größtes Risiko bei einer Ivermectinbehandlung wurde bisher ein mögliches Passieren des Medikamentes durch die *Blut-Hirn-Schranke* angesehen, denn Ivermectin wirkt auf GABA-Rezeptoren, die sich beim Menschen hauptsächlich im Kleinhirn befinden. In Tierversuchen wurde die Blut-Hirn-Schranke bei behandelten Colliehunden offenbar

TABELLE 3  
Anzahl der Patienten, die nach der Behandlung mit Ivermectin mindestens für einen Tag arbeitsunfähig waren.

Klinische Symptome	Nach einer Erstbeh. mit 150 µg (n = 61)	Nach einer Zweitbehandlung mit			Nach Plazebo-behandlung (n = 170)
		100 µg (n = 40)	150 µg (n = 37)	200 µg (n = 40)	
Vergrößerte und/oder schmerzhaft Lymphknoten	8	2	1	2	0
Schwindel	0	0	1	0	0
Fieber über 38° C	1	0	0	0	0
Haut- und Unterhautödeme	1	0	0	0	0
Muskelschmerzen	1	0	0	0	0
Patienten mit mindestens einer der angeführten Beschwerden	11 (18%)	2 (5%)	2 (5%)	2 (5%)	0 (0%)

auch schon bei Dosen durchbrochen, wie sie bei der Onchozerkose-therapie angewendet werden, und führte zu letalem Ausgang bei den Tieren. Bei anderen Hunderassen und verschiedenen anderen Laboratorien trat dieses Phänomen allerdings nicht auf. Auch bei gesunden Erwachsenen sind Zwischenfälle in dieser Hinsicht nicht zu erwarten. Aber es ist unbekannt, ob bei einer akuten Malaria, einer Meningitis oder bei angeborenen zentralnervösen Störungen unbekannter Natur diese Blut-Hirn-Schranke für das Medikament nicht doch durchlässig wird. Über die Verträglichkeit von Ivermectin bei Säuglingen liegt keine Erfahrung vor. Es gelangt aber sicherlich auch über die Muttermilch in den Säugling.

#### Beurteilungen der Nebenwirkungen nach einmaliger Behandlung

In den ersten Ivermectinstudien werden die Nebenwirkungen bei den Onchozerkosepatienten insgesamt als gering oder als zu vernachlässigend bezeichnet. Erst WHIT-WORTH et al. (7) geben eine Arbeitsunfähigkeit von 5% bei 629 behandelten Patienten an. Als akute Nebenwirkungen werden von verschiedenen Beobachtern orthostatische Dysregulationsstörungen mit einhergehendem Schwindel und Kollaps beschrieben. AWADZI (persönliche Mitteilung) berichtet den Fall einer 30minütigen Pulslosigkeit einer Patientin aus Ghana. Auch in unserer Studie kollabierten zwei Patienten, verloren jedoch nicht das Bewußtsein und erholten sich rasch. Generell maßen wir bei unseren Patienten sehr niedrige Blutdruckwerte, selbst bei den Plazebopatienten. Hier dürfte die Hospitalisierung der Patienten einen nicht unwesentlichen Einfluß auf den Blutdruck gehabt haben, denn als körperlich schwer arbeitende Bauern waren sie tatenlos auf den Betten, teilweise gar bei großer Hitze, nicht gewohnt. Der niedrige Blutdruck sollte daher nicht in jedem einzelnen Fall als eine Wirkung des Medikamentes angesehen werden.

Der Juckreiz, der bei einer DEC-Behandlung als eine der unangenehmsten Begleiterscheinungen gilt, war nach Ivermectinbehandlung offenbar weniger ausgeprägt und gilt deswegen als Hauptgrund für die bessere Verträglichkeit des Medikamentes. Der ausbleibende oder deutlich geringere Juckreiz läßt sich vermutlich mit einer langsameren Eliminierung der Mikrofilarien erklären (3).

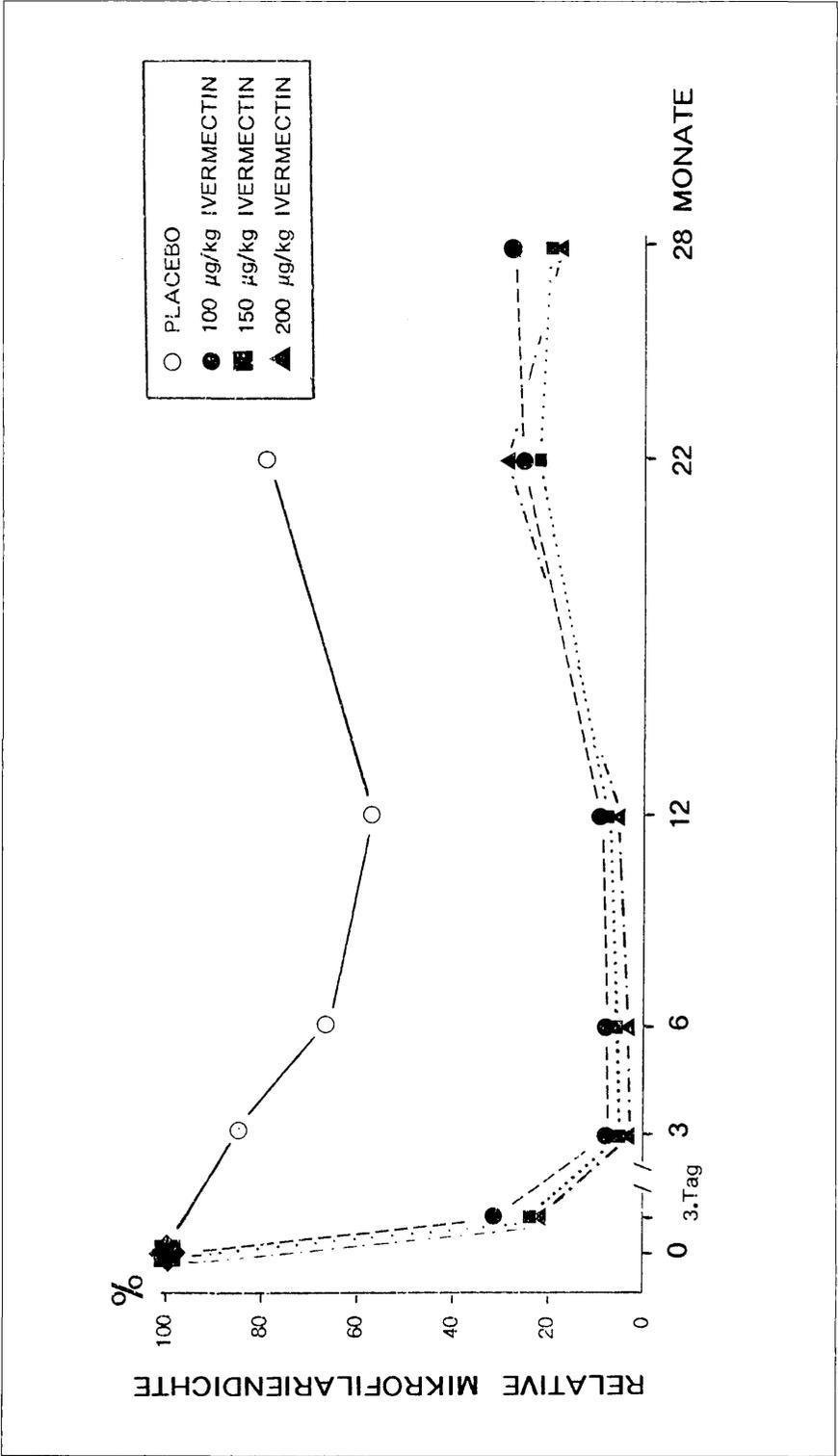


Abb. 1: Veränderungen der Mikrofilariendichte in der Haut von Patienten, die einmalig mit Ivermectin oder Placebo behandelt wurden.

## Beurteilung der Nebenwirkungen einer zweiten und dritten Behandlung

Nebenwirkungen bei chemotherapeutischer Behandlung der Onchozerkose werden in erster Linie durch abgestorbene Mikrofilarien und das dadurch in großen Mengen freierwerdende Fremdeiweiß hervorgerufen. Die Mikrofilariendichten in der Haut der Patienten lag vor unserer Zweitbehandlung 12 Monate nach erfolgter Erstbehandlung sehr niedrig (Abb. 1). Daher rechneten wir bei der erneuten Behandlung eigentlich mit deutlich weniger Nebenreaktionen. Jedoch machte auch die zweite Behandlung noch einige Patienten vorübergehend arbeitsunfähig. Starke Nebenwirkungen waren also teilweise auch jetzt noch zu verzeichnen. Erst bei einer dritten Behandlung nach erneutem, langem Abstand waren die Nebenwirkungen deutlich geringer (WOLF, persönliche Mitteilung). Es bleibt allerdings zu berücksichtigen, ob nicht eine durch die Überträgerbekämpfung ohnehin rückläufige Intensität der Infektion in unseren Dörfern inzwischen synergistisch mitgewirkt haben könnte.

## Parasitologische Beobachtungen

Sowohl DEC als auch Ivermectin sind lediglich mikrofilarizid, d. h. eine auffällige Schädigung der adulten Würmer findet bei der Behandlung der Patienten nicht statt. Durch beide Medikamente wird innerhalb von Tagen oder Wochen die Mikrofilariendichte in der Haut auf ein sehr niedriges Niveau nahe Null abgesenkt. Der später wieder eintretende Neuanstieg von Mikrofilarien in der Haut läßt sich nur auf neugebildete und neu-ausgestoßene Mikrofilarien zurückführen. Dennoch verläuft bei beiden Medikamenten die Rückbesiedelung der Mikrofilarien in der Haut unterschiedlich schnell. Je nach epidemiologischer Situation können nach DEC-Behandlung die ursprünglichen Werte schon nach einem Jahr wieder erreicht werden, während sie nach Ivermectinbehandlung nach zwei Jahren offenbar bei 30% stagnieren.

Die Wirkungsmechanismen sind für beide Medikamente unzureichend bekannt. Beide haben eine vergleichsweise kurze Halbwertszeit, können also nicht sehr lange eine direkte Wirkung auf den Parasiten ausüben. Vermutlich spielen auch synergistische immunologische Effekte für die filarizide Wirkung eine wesentliche Rolle (1), die die Wirkung unterstützen.

Im Falle von Ivermectin könnte auch der eigentümliche Reproduktionsrhythmus von *O. volvulus* das lange Ausbleiben der Hautmikrofilarien erklären, denn diese Filarie schüttert ihre Mikrofilarien nicht kontinuierlich, sondern periodisch in 3 - 5 Reproduktionsschüben von jeweils 2 - 3 Monaten Dauer pro Jahr aus (6). In behandelten Patienten werden die Mikrofilarien in den Weibchen zwar normal ausgebildet, aber offenbar nicht mehr freigesetzt (5). Dieser Effekt setzt sich auch bei den nachfolgenden Schüben fort, bei denen die Ausbildung der Mikrofilarien zunächst normal beginnt. Am Ende des ersten Behandlungsjahres läßt er deutlich nach, und immer mehr Mikrofilarien werden jetzt freigesetzt, wodurch der allmähliche Wiederanstieg der Mikrofilarien in der Haut zu erklären ist. Wie diese Hemmung der Mikrofilarienfreisetzung zustandekommt, wissen wir aber genauso wenig. Jedoch eine *direkte* Wirkung auf den adulten Parasiten ist wegen der kurzen Halbwertszeit des Ivermectin nicht anzunehmen.

Erstaunlicherweise, jedoch nicht ganz unerwartet, kommt es im dritten Jahr der Longitudinalstudie zu einer Stagnation des Mikrofilarienanstiegs nach einmaliger Therapie, d. h. das ursprüngliche Mikrofilarienniveau vor Beginn der Studie wird bei weitem nicht wieder erreicht. Ob dies durch die geringere Reproduktion einer überalterten Wurmpopulation allein zu erklären ist, muß offenbleiben, ist aber durchaus zweifelhaft, denn die Mikrofilariendichten in der unbehandelten Kontrollgruppe sind im gleichen Zeitraum nicht auf 30% zurückgefallen (Abb. 1).

Uns bietet sich vielmehr eine zweite, für die Massenbehandlungskampagnen weitaus interessantere Deutung. Die Ausschüttung von Mikrofilarien in unbehandelten Patienten wird vermutlich nicht allein von den Weibchen gesteuert, sondern auch von Fakto-

ren, die im Wirt zu suchen sind. Wir gehen von einem dynamischen Gleichgewicht zwischen der adulten Wurmpopulation in den Knoten und der Mikrofilarienpopulation in der Haut aus, das sich gegenseitig über einen noch unbekanntem Mechanismus regelt (6). Wird es nachhaltig durch einen äußeren Eingriff gestört, sollte es sich — vielleicht über immunologische Faktoren — neu einstellen. So könnte sich nach langer Unterdrückung der Hautmikrofilarien durch Chemotherapie ein neues Wurmlast-Mikrofilarienlast-Gleichgewicht auf niedrigerem Niveau einpendeln. Dies könnte wegen des Langzeiteffektes nach einer Ivermectinbehandlung durchaus der Fall sein.

Insgesamt beurteilen wir die Möglichkeit von Massenbehandlungen der Onchozerkose mit Ivermectin positiv, jedoch sollte auch mit diesem Medikament vorsichtig umgegangen werden.

## **Zusammenfassung**

In einer Lanzeitstudie in Togo werden seit 1985 etwa 200 Onchozerkosepatienten beobachtet, die einmalig oder wiederholt mit Ivermectin behandelt wurden. Die Nebenwirkungen waren zwar deutlich geringer als man sie nach einer Behandlung mit Diethylcarbamazin beobachtet, dennoch waren bis zu 18% der behandelten Patienten für mindestens einen Tag arbeitsunfähig. Bei einer Zweitbehandlung nach einem Jahr oder länger waren es noch 5%. Die Mikrofilariendichten in der Haut fielen nach der Behandlung schnell auf Werte nahe Null, wo sie einige Monate lang blieben. Nach einem Jahr waren durchschnittlich weniger als 10%, nach zwei Jahren weniger als 30% der ursprünglichen Mikrofilariendichten zurückgekehrt. Ein weiterer Abstieg erfolgte im dritten Jahr nicht mehr. Ivermectin scheint für eine Massenbehandlung der Onchozerkose geeignet zu sein.

## **Schlüsselwörter**

Langzeitstudie, Massenbehandlung, Nebenwirkungen, Mikrofilariendichte.

## **Summary**

Ivermectin in the treatment of onchocerciasis:  
A long-term study in Togo

In a long-term study on onchocerciasis in Togo about 200 patients were treated with a single dose of ivermectin or placebo in 1985. Most of them received further treatment in 1987 and/or 1988. In general, side reactions were moderate compared to a treatment with diethylcarbamazine, but 18% of the patients were unable to work for at least one day. After the second treatment this rate was reduced to about 5%. Immediately after treatment microfilarial densities in the skin dropped dramatically and remained on a level near zero for several months. One year after treatment less than 10% of the original microfilarial load had reappeared and stayed after two years at about 30% on average. Ivermectin seems to be suitable for community-based treatment of onchocerciasis.

## **Key words**

Longitudinal study, community-based treatment, side reactions, microfilarial densities.

## **Danksagung**

Diese Studie wurde in Zusammenarbeit mit dem Togoischen Gesundheitsministerium durchgeführt. Seit Jahren wird unser Projekt großzügig von der Gesellschaft für Tech-

nische Zusammenarbeit (gtz) und von der EG unterstützt (Vertrag TSD 002 [D]). Vorübergehend erhielten wir eine zusätzliche Finanzierung durch die WHO (OCT, Vertrag Nr. 08/1810203 [A]). Merck Sharp & Dohme entwarf das Behandlungsprotokoll und stellte das Medikament kostenlos zur Verfügung. Zahlreichen Mitarbeitern des INSTITUT ERNST RODENWALDT, des Regionalkrankenhauses Sokode und des Tropenmedizinischen Instituts Tübingen sind wir ebenfalls zu großem Dank verpflichtet.

## Literatur

1. BENNET, J. L., WILLIAMS, J. F., DAVE, V. (1988):  
Pharmacology of ivermectin.  
Parasit. Today 4, 226 - 228.
2. HELLING, G., ADJAMGA, A., MÖSSINGER, J., KLÄGER, S., SCHULZ-KEY, H. (1987):  
Eine Phase-III-Studie mit Ivermectin an Onchozerkosepatienten in Zentral-Togo: Klinische und parasitologische Beobachtungen.  
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 9, 187 - 194.
3. JÜRGENS, S., SCHULZ-KEY, H. (1988):  
Höhenzonierte Mikrofilarienverteilung (*Onchocerca volvulus*) in der Haut von Onchozerkosepatienten nach Behandlung mit Ivermectin.  
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 10, 69 - 77
4. KARAM, M., SCHULZ-KEY, H., REMME, J. (1987):  
Population dynamics of *Onchocerca volvulus*. Acta Tropica 44, 445 - 457.
5. SCHULZ-KEY, H. (1987):  
Ivermectin in the treatment of onchocerciasis.  
ISI Atlas of Science. Pharmacol. 1, 246 - 249.
6. SCHULZ-KEY, H., KARAM, M. (1986):  
Periodic reproduction of *Onchocerca volvulus*.  
Parasit. Today 2, 284 - 286.
7. WHITWORTH, J. A. G., MORGAN, D., MAUDE, G. H., TAYLOR, D. W. (1988):  
Community-based treatment with ivermectin.  
Lancet, 97 - 98.

## KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. Hartwig Schulz-Key  
Tropenmedizinisches Institut  
Wilhelmstraße 31  
D-7400 Tübingen · Bundesrepublik Deutschland

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://www.zobodat.at)

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1989

Band/Volume: [11](#)

Autor(en)/Author(s): Heuschkel C., Schulz-Key Hartwig, Banla M.,  
Görge H., Kläger Sabine, Klauss V., Awissi D.

Artikel/Article: [Eine Langzeitstudie mit Ivermectin in Togo. 81-88](#)