

Erfolgreiche Therapie von Filarieninfektionen (*Mansonella perstans*, *Loa loa*) mit Mebendazol

A. Kuhlencord¹, W. Bommer¹, R. Nitsche², R. Lamberts²

Einleitung

Zur Therapie von Filarieninfektionen finden heute in der Regel Diethylcarbamazindihydrogencitrat (DEC) (Hetrazan[®]) und seit einigen Jahren auch Ivermectin (Ivomec[®]) Verwendung. Zur Therapie der Loiasis und der *Mansonella perstans*-Infektionen sind diese Mittel aber nicht ohne Vorbehalt einsetzbar. So sind bei *Loa loa*-infizierten Patienten mit hoher Mikrofilariendichte schwere allergische Reaktionen, tödlich verlaufende Enzephalopathien und aufsteigende Paralysen unter DEC-Therapie beobachtet worden (7, 17). Ivermectin scheint keine ausreichende mikrofilarizide Wirkung zu haben (13). Desweiteren erwiesen sich sowohl DEC als auch Ivermectin zur Therapie der *M. perstans*-Infektionen als unwirksam (12, 13). Aus diesen Gründen untersuchten wir die Wirksamkeit von Mebendazol bei zwei Patienten mit schwerer Loiasis bzw. einer *M. perstans*-Infektion.

Mebendazol (Vermox[®]) wurde bisher mit unterschiedlichen Resultaten zur Therapie von verschiedenen Filariosen (*Onchocerca volvulus* [14, 21]; *Wuchereria bancrofti* [11]; *Loa loa* und *Mansonella perstans*) eingesetzt. Besonders divergieren die Resultate zur Heilung der Loiasis. So berichtete die Arbeitsgruppe um VAN HOEGAERDEN (18, 19, 20) von einer mikrofilariziden Wirkung ohne ernsthafte allergische Reaktionen, die Arbeitsgruppe um BURCHARD (4, 5) konnte diese Wirksamkeit nicht bestätigen. Sicherlich sind die problematische Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik mögliche Ursachen.

Kasuistik

Fall 1

Anamnese und Diagnostik:

Patientin P. U., 30 Jahre, Größe 168 cm, Gewicht 58 kg;

Februar 1985 bis April 1986: Reise durch Marokko, Algerien, Niger, Nigeria, Kamerun, Zaire, Tansania und Kenia;

Dezember 1986: „Kribbeln“ und kriechende Bewegungen subcutan unterhalb des rechten Auges mit leichter Schwellung;

Januar 1987 bis September 1988: wiederholt intermittierende Schwellungen von bis zu Eigröße an Handrücken, Unterarm, Gesicht und Kopf mit z. T. einhergehendem Pruritus führten zum Besuch verschiedener Ärzte (Augenarzt, Internist, Neurologe, Psychiater und Hämatologe), Befund: persistierende Eosinophilie von 15 bis 20% ungeklärter Ätiologie, Neurose, Psychose.

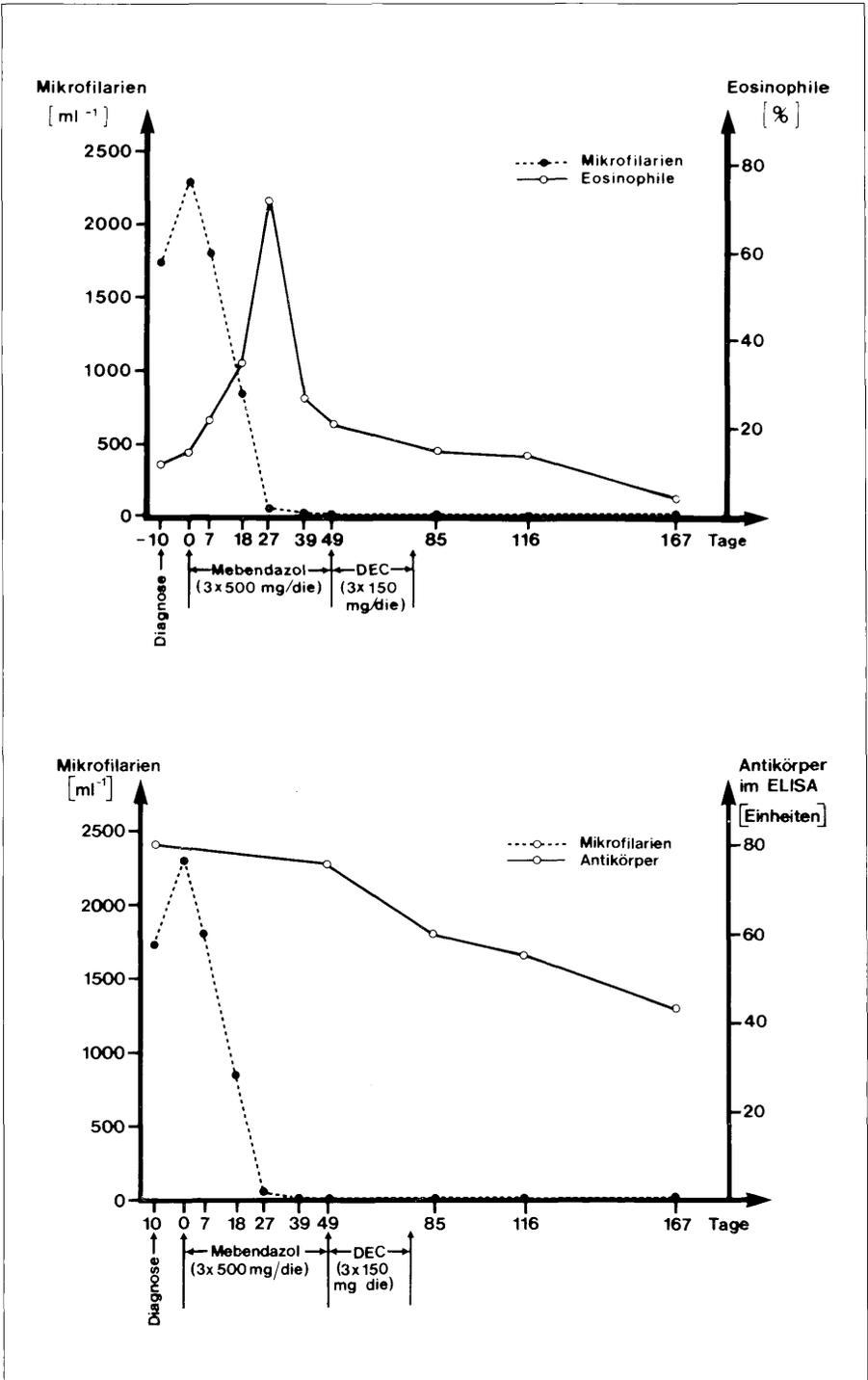


Abb. 1:

Patientin P. U.: Verlauf von Eosinophilie und Antikörpertiter

Oktober 1988: Vorstellung in unserer ambulanten Sprechstunde, Nachweis von *Mf. loa* im Blutausstrich, „Dickem Tropfen“ und in der Sedimentation nach KNOTT. In der quantitativen Anreicherung mittels Polycarbonatfilter und der Methode des kalibrierten „Dickem Tropfens“ (6) konnten 1700 *Mf. loa*/ml Blut ermittelt werden. Antikörpertiter gegen *D. immitis* im Enzymimmunoassay (EIA) und Verlauf der Eosinophilie sind in der Abbildung 1 dargestellt.

Therapie und Verlauf

Eine Therapie wurde aufgrund der hohen Mikrofilariämie und der dadurch zu befürchtenden Nebenwirkungen initial nicht mit DEC durchgeführt. Unter anfänglich stationären Bedingungen wurden 3×500 mg Mebendazol/Tag über einen Zeitraum von 42 Tagen gegeben. Vier Stunden nach Einnahme der Morgendosis konnten Blutspiegel von 170 nmol Mebendazol/l ermittelt werden. Hierunter kam es als mögliche Begleitreaktion zum erneuten Auftreten einer Kalabar-Schwellung am linken Unterarm. Während der Therapie wurden keine allergischen Reaktionen beobachtet, sämtliche Laborparameter blieben im Normalbereich, mit Ausnahme der Eosinophilen (siehe Abb. 1). Die Mikrofilariämie fiel binnen 39 Tagen kontinuierlich bis unter die Nachweisgrenze ab. Zur Abtötung der Makrofilarien wurde eine Therapie mit 3×150 mg DEC/Tag für 21 Tage abgeschlossen. Hierbei traten ebenfalls keine allergischen Reaktionen auf. Bis jetzt (Oktober 1989, 337 Tage nach Therapie) konnten keine Mikrofilarien mehr nachgewiesen werden, klinische Symptome in Form von Kalabar-Schwellungen traten nicht mehr auf, der Antikörpertiter fiel im EIA auf 27 Antikörpereinheiten (AKE).

Fall 2

Anamnese und Diagnostik:

Patient B. B., 42 Jahre, Größe 176 cm, Gewicht 90 kg;

1975 bis Dezember 1987: Tropenaufenthalt in Saudi Arabien, Irak, Iran, Nigeria, Sudan und Zaire als Maschinenmeister;

März 1988: Stationärer Aufenthalt in einem auswärtigen Krankenhaus wegen „arthritischer Beschwerden“ im linken Knie und linken Sprunggelenk, gelegentlicher atemabhängiger wechselseitiger Thorax- und Oberbauchbeschwerden, sowie Eosinophilie (12%) und BKS-Erhöhung (89/125);

Mai 1988: Verlegung ins Universitätsklinikum Göttingen und konsiliarische Vorstellung in unserem Institut. Sowohl immunologisch, serologisch, bakteriologisch als auch parasitologisch konnte außer einem Nachweis von HLA-B27, dem Nachweis von Antikörpern gegen *D. immitis* (27.7 AKE) und dem vereinzelt Nachweis von *Mf. perstans* im Blut (≈ 10 /ml) kein pathologischer Befund erhoben werden. Die ungescheidenten *Mf. perstans* konnten nur in der Anreicherung nach KNOTT und oberhalb des „buffy coat“ in den Mikrohämatokritröhrchen nach Zentrifugation nachgewiesen werden. Erst bei der systematischen Durchmusterung zahlreicher „Dicker Tropfen“ konnten auch hier einzelne *Mf. perstans* nachgewiesen werden. Auch eine Vorstellung und Untersuchung im Tropeninstitut Hamburg und in der Rheumaklinik Bad Bramstedt im Mai 1988 ergaben keine neuen Gesichtspunkte, die die Ätiologie der klinischen Symptomatik hätten erklären können.

Therapie und Verlauf

Therapeutisch erhielt der Patient, wie in der Literatur empfohlen (z. B. 9), 2×100 mg Mebendazol/Tag für 24 Tage. Hierunter kam es jedoch trotz gleichzeitiger Gabe von Antiphlogistika (Voltaren® 2×1 Tbl./Tag) weder zu einer klinischen noch parasitologischen Beeinflussung des Geschehens. Eine Erhöhung der Dosis auf 2×500 mg Mebendazol/Tag über vier Wochen führte zu einer langsamen Eliminierung der Mikrofilarien, so daß vom 21. Tag an keine Mikrofilarien mehr nachgewiesen werden konn-

ten. Vier Stunden nach Einnahme der Morgendosis betrug der Blutspiegel 120 nmol Mebendazol/l. Allergische Reaktionen traten unter der Therapie nicht auf. Alle Laborparameter blieben im Normalbereich. Der Verlauf der Blutsenkung, der Antikörper gegen *D. immitis* und der Eosinophilen sind in der Tabelle 1 aufgezeichnet. Die arthritischen Beschwerden persistierten jedoch noch für weitere zwei Monate nach Therapieende. Bei weiteren Kontrollen konnten keine Mikrofilarien mehr nachgewiesen werden, arthritische Beschwerden traten nicht mehr auf, alle Blutuntersuchungsergebnisse waren im Normalbereich.

TABELLE 1

Patient B. B.: Verlauf von Antikörpertiter, Eosinophilie und Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit nach Steigerung des Dosis auf 2×500 mg Mebendazol/Tag

Tag	Mf. perstans	AKE	Eosinophilie	BKS
1	10/ml	27,7	12%	89/125
14	1/ ml	n. d.	29%	55/ 90
21	—	n. d.	35%	40/ 82
28	—	59,6	25%	41/ 74
182	—	18,4	4%	10/ 19

AKE: Antikörpereinheiten im EIA gegen *D. immitis*
 BKS: Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeiten

Diskussion

Eine Klärung, ob die „arthritischen Beschwerden“ des Patienten mit der *Mansonella perstans*-Infektion in direktem Zusammenhang stehen oder ob es sich nur um eine parainfektiose Begleitarthritis bei einer gewissen Prädisposition (HLA-B27 positiv) zu Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises handelte, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Die pleuritischen und abdominellen Beschwerden waren möglicherweise auf die Makrofilarien zurückzuführen, die in den seriösen Höhlen (pleural und peritoneal) leben.

Bei beiden Patienten konnte nach Therapiebeginn ein deutlicher Anstieg der Eosinophilie beobachtet werden. Dieses ist sicherlich die Folge einer immunologischen Reaktion des Wirtes auf den vermehrten Anfall bzw. die bessere Erkennbarkeit der durch die Therapie geschädigten Mikrofilarien, wie es auch bei der Therapie anderer Wurmerkrankungen beobachtet werden kann. Ein Anstieg der eosinophilen Granulozyten kann somit eventuell ein prognostisches Zeichen für den Therapieverlauf sein. Weitere Untersuchungen sind hierzu jedoch noch nötig.

Arbeiten über die Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik von Mebendazol wurden besonders im Zusammenhang mit der Chemotherapie der Echinokokkose durchgeführt. Erhebliche Schwankungen der Plasmaspiegel treten aufgrund individuell verschiedener Resorptionsquoten und mikrosomaler Enzymaktivitäten in der Leber auf. So können die Absorptionsraten bei Einnahme auf leeren Magen weniger als 1%, bei Einnahme mit den Mahlzeiten, abhängig auch von der Nahrungszusammensetzung, zwischen 5 und 20% der verabreichten Dosis betragen (2). Bis zu 85% der absorbierten Dosis können des weiteren im „first pass effect“ der Leber metabolisiert werden (2), so daß unter Umständen nur 0,3% der verabreichten Dosis im Plasma nachgewiesen werden können (3). Auch eine Stimulierung hepatozellulärer Enzyme durch z. B. Phenytoin und Carbamazepin führen zu einem verstärkten „first pass effect“ und somit zu einer Erniedrigung des Plasmaspiegels (8). Erklärlich scheinen widersprüchliche therapeutische Resultate, wenn die erwähnten pharmakologischen Daten berücksichtigt werden.

So konnte bei Patienten mit einer Progression der Echinokokkose gezeigt werden, daß ungenügende Plasmaspiegel von weniger als 150 nmol/l vorhanden waren (2). Ähnlich ist es sicherlich auch bei der Therapie der Filariosen mit Mebendazol.

In keiner Arbeit wurden bisher Plasmaspiegel bestimmt noch Angaben zum Einnahmezeitpunkt gemacht. Sehr fraglich scheint auch die Wirksamkeit von nur 2×100 mg/die zu sein, hierbei werden sicherlich keine therapeutisch ausreichenden Plasmaspiegel erreicht, wie wir bei dem Patienten mit der *M. perstans*-Infektion sehen konnten. Der Arbeitsgruppe um BRUGMANS (3) gelang es nicht, in drei Probanden bei einer Dosis von 0,1 mg ^{14}C -markiertem Mebendazol/kg Körpergewicht über die Ermittlung der Blutradoaktivität einen Plasmaspiegel genau nachzuweisen. Mebendazol erwies sich bei unseren beiden Patienten bei den jeweils angegebenen Blutspiegeln als therapeutisch effektiv, mindestens mikrofilarizid für *Mf. loa* und *Mf. perstans* und wahrscheinlich auch makrofilarizid für die Perstansfilarien, denn bei Kontrollen konnten weder Mikrofilarien noch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen als auch ein Abfall der Antikörperspiegel nachgewiesen werden. Im Vergleich zu den schweren allergischen Reaktionen unter DEC ist Mebendazol gut verträglich. Als seltene ernstzunehmende Nebenwirkung muß jedoch die Möglichkeit einer tödlichen Agranulozytose beachtet werden (10, 22).

Auch sollten als therapeutische Alternativen Albendazol mit einer verbesserten Bioverfügbarkeit und eventuell Ivermectin berücksichtigt werden. Allerdings scheint Ivermectin nur einen sehr begrenzten therapeutischen Effekt auf *Mf. loa* und *Mf. perstans* zu haben, wie in einer ersten Studie aus Gabon (13) ersichtlich ist. Zur Therapie der Loiasis kann eine Kombinationstherapie aus Mebendazol zur Eliminierung der Mikrofilarien gefolgt von DEC zur Beseitigung der Makrofilarien ein möglicher Schritt sein, um schwere allergische Reaktionen zu vermeiden. Auch der Einsatz der apparativ aufwendigen Apherese kann zu einer weitgehenden Eliminierung der Mikrofilarien aus dem peripheren Blut führen (1, 15) und sollte bei therapeutischen Überlegungen nicht unberücksichtigt bleiben. So ist es wünschenswert, daß umfangreiche kontrollierte klinische Studien zur Optimierung der Therapie der Loiasis und der *M. perstans*-Infektion durchgeführt werden.

Zusammenfassung

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mebendazol auf die Mikrofilarien bei einer Patientin mit *Loa loa* und einem Patienten mit *Mansonella perstans* wurden untersucht. Bei beiden Patienten waren nach spätestens vier Wochen keine Mikrofilarien mehr nachweisbar. Die Therapie wurde gut vertragen, trotz hoher Mikrofilariendichte (2300 *Mf. loa*/ml) traten keine ernstzunehmenden allergischen Reaktionen auf. Klinik und Verlauf der Therapie werden beschrieben.

Schlüsselwörter

Loa loa, *Mansonella perstans*, Therapie, Mebendazol.

Summary

Successful therapy of filarial infections (*Loa loa*, *Mansonella perstans*) with mebendazole.

The effectiveness and side effects of mebendazole on microfilaria in two patients with *Loa loa* and *Mansonella perstans* was examined. The microfilaria disappeared within four weeks after initiation of therapy. The therapy was well tolerated. Allergic reactions did not occur in spite of a high microfilarial density (2300 *Mf. loa*/ml).

Key words

Loa loa, *Mansonella perstans*, therapy, mebendazole.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Mannweiler (Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg) danken wir sehr für die Bestimmung der Antikörpertiter und Herrn Prof. Dr. Bircher (Abteilung Klinische Pharmakologie, Universität Göttingen) für die Bestimmung der Mebendazol-Plasmaspiegel.

Literatur

1. ABEL, L., JOLY, V., YENI, P., CARBON, C. (1986):
Apheresis in the management of loiasis with high microfilariaemia and renal disease.
Br. Med. J. 292, 24.
2. BIRCHER, J., LUDER, P., SCHRÖDER, R., ROBOTTI, G., MEISTER, F. (1984):
Echinokokkose heute — Morgenröte am Himmel einer medikamentösen Behandlung.
Therapeut. Umschau 41 (9), 660-666.
3. BRUGMANS, J. P., THIENPONT, D. C., VAN WIJNGAARDEN, I., VAN PARIJS, O. F., SCHUERMANS, V. L., LAUWERS, H. L. (1971):
Mebendazole in enterobiasis, radiochemical and pilot clinical study in 1,278 subjects.
J. Am. Med. Ass. 217, 313-316.
4. BUCHARD, G. D., KERN, P. (1986):
Mebendazol in der Therapie von *Loa loa* und *D. perstans*-Infektionen.
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 8, 57-61.
5. BURCHARD, G. D., KERN, P. (1987):
Failure of high dose mebendazole as a microfilaricide in patients with loiasis.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 81, 420.
6. CARME, B. (1983):
Evaluation de la microfilarémie (filariose a *Loa loa*) par la methode des gouttes epaisses calibrees:
influence de plusieurs parametres techniques.
Ann. Soc. Belge Méd. Trop. 63, 325-331.
7. FAIN, A. (1978):
Les problèmes actuels de la loase.
Bull. WHO 56, 155-167.
8. LUDER, P. J., SIFFERT, B., WITASSEK, F., MEISTER, F., BIRCHER, J. (1986):
Treatment of hydatid disease with high oral doses of mebendazole.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 31, 443-448.
9. MANSON-BAHR, P. E. C., BELL, D. R.:
Manson's tropical diseases.
19th ed., Baillière Tindall, London, 1987.
10. MISKOVITZ, P. F., JAVITT, N. B. (1980):
Leukopenia associated with mebendazole therapy of hydatid disease.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 29, 1356-1358.
11. NARASIMHAM, M. V. V. L., ROYCHOWDHURY, S. P., DAS, M., RAO, C. K. (1978):
Levamisole and mebendazole in the treatment of bancroftian infection.
Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth. 9, 571-575.
12. OLUMIDE, Y. M., OBEMBE, B. M. (1983):
Dipetalonema perstans in a patient with chronic lymphoedema. Case report.
East Afr. Med. J. 60, 186-189.

13. RICHARD-LENOBLE, D., KOMBILA, M., RUPP, E. A., PAPPAYLIOU, E. S., GAXOTTE, P., NGUIRI, C., AZIZ, M. A. (1988):
Ivermectin in loiasis and concomitant *O. volvulus* and *M. perstans* infections.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 39, 480-483.
14. RIVAS- ALCALA, R., MACKENZIE, C. D., GOMEZ-ROJO, E., GREENE, B. M., TAYLOR, H. R. (1984):
The effects of diethylcarbamazine, mebendazole and levamisole on *Onchocerca volvulus* in vivo and vitro.
Tropenmed. Parasit. 35, 71-77.
15. SAEED, A. A., GREEN, P. J., NAOROZ, M., LEE, H. A., RAMAN, G. V. (1984):
Loa loa: the use of a blood cell separator to reduce microfilaraemia before specific chemotherapy.
J. Infect. 9, 161-166.
16. SONNENBURG, F. von, LÖSCHER, T. (1982):
Konservative Therapie der Echinokokkose.
Schriftenreihe der bayrischen Landesärztekammer 59, 50-55.
17. STANLEY, S. L. jr., KELL, O. (1982):
Ascending paralysis associated with diethylcarbamazine treatment of *M. loa loa* infection.
Trop. Doct. 12, 16-19.
18. VAN HOEGAERDEN, M., FLOCARD, F. (1985):
Mebendazole treatment of loiasis.
Lancet I, 1278.
19. VAN HOEGAERDEN, M., FLOCARD, F. (1986):
Treatment of recurrent, filarial, calabar-type oedema with mebendazole.
Trop. Geograph. Med. 38, 296-298.
20. VAN HOEGAERDEN, M., IVANOFF, B., FLOCARD, F., SALLE, A., CHABAUD, B. (1987):
The use of mebendazole in the treatment of filariases due to *Loa loa* and *Mansonella perstans*.
Ann. Trop. Med. Parasit. 81, 257-282.
21. VAZQUEZ, A. D., ALCALA, A. R. R., PRIEGO, A. G., CELIS, M. B. (1985):
Quimioterapia de la oncocercosis: evaluación del mebendazol solo y asociado con dietilcarbamazina.
Salud Publica de Mexico 27, 471-478.
22. WILSON, J. F., RAUSCH, R. L. (1980):
Alveolar hydatid disease: a review of clinical features of 33 indigenous cases of *Echinococcus multilocularis* infection in alaskan eskimos.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 29, 1340-1355.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. med. A. Kuhlencord
Institut für Allgemeine Hygiene und Tropenhygiene der Universität Göttingen
Windausweg 2
D-3400 Göttingen · Bundesrepublik Deutschland

ZOBODAT - 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: 1990

Band/Volume: [12](#)

Autor(en)/Author(s): Kuhlencord A., Bommer Wolfgang, Nitsche R., Lamberts R.

Artikel/Article: [Erfolgreiche Therapie von Filarieninfektionen \(Mansonella perstans, Loa loa\) mit Mebendazol. 171-178](#)