

Unterschiedliche Wirkung von Mectizan® auf Mikrofilarien von *Onchocerca volvulus* und *Mansonella perstans* in Patienten

H. Schulz-Key¹, W. Albrecht¹, C. Heuschkel¹, H. Wolf¹, D. Awissi²

Einleitung

Mectizan®, ein Medikament, das in den letzten Jahren unter dem Namen Ivermectin in den Mittelpunkt medizinischen Interesses getreten ist, hat ein universelles Wirkungsspektrum gegen zahlreiche Endo- und Ektoparasiten bei Mensch und Tier (2). Seine Wirkung beruht vermutlich auf einer Unterbrechung der GABA-vermittelten Übertragung der Nervensignale bei Invertebraten. Doch sind die Wirkungsmechanismen bei den verschiedenen Parasitosen keineswegs geklärt. In vielen Fällen dürfte die Wirkung nicht allein dem Medikament zugeschrieben werden, sondern einem synergistischen Zusammenspiel von Mectizan® mit verschiedenen nicht näher bekannten Wirtsfaktoren (1).

Bei der Behandlung von Onchozerkosepatienten mit Mectizan® werden die Mikrofilarien von *Onchocerca volvulus* innerhalb von wenigen Tagen fast vollständig aus der Haut eliminiert. Da das Medikament die adulten Filarien nicht nachhaltig schädigen kann (8), kehren allmählich neue Mikrofilarien in die Haut zurück, allerdings sehr viel langsamer als nach einer Behandlung mit anderen Medikamenten (4, 5, 9). Dennoch müssen die Patienten nach einmaliger Therapie in längeren Intervallen erneut behandelt werden.

In Togo führen wir seit 1985 eine Langzeitstudie mit Mectizan® an 200 Onchozerkosepatienten durch. Im Laufe dieser Studie stellten wir bei einem Drittel unserer Patienten eine gleichzeitige Infektion mit einer zweiten in Westafrika endemischen Filarie, mit *Mansonella perstans*, fest, die im Gegensatz zu *O. volvulus* im Blut zirkulierende Mikrofilarien besitzt. *M. perstans*-Infektionen gelten als apathogen, da sie relativ unauffällige, unspezifische Symptome hervorrufen, die meist nicht mit einer Filarieninfektion in Zusammenhang gebracht werden und deshalb bisher nur geringes medizinisches Interesse gefunden haben.

Da wir uns die langanhaltende Suppression von *O. volvulus*-Mikrofilarien nach einmaliger Mectizan®-Behandlung nicht erklären können, hoffen wir durch vergleichende Untersuchungen an anderen Filarien mehr über den filariziden Wirkungsmechanismus des Medikamentes und dessen Langzeitwirkung zu erfahren. So verfolgten wir die Mikrofilariendichten im Blut unserer *M. perstans*-Patienten über einen längeren Zeitraum. Über diese Untersuchungen möchten wir hier berichten und die Ergebnisse den Beobachtungen bei Onchozerkosepatienten gegenüberstellen, über die wir schon früher ausführlich berichtet haben (4, 5).

Patienten und Methoden

Die Patienten unserer Mectizan®-Studie leben im zentralen Teil Togos in der Nähe der Stadt Sokode. In Flußnähe gelegene Dörfer sind hier meso- bis hyperendemisch für Onchozerkose. Über die Prävalenzen von *M. perstans* lagen uns zu Beginn der Studie keine Angaben vor.

Für die Behandlung mit einer Einmaldosis von 100-200 µg/kg Mectizan® oder Plazebo wurden die Patienten drei Tage lang hospitalisiert. Vor und am dritten Tag nach Behandlung wurden bei den Patienten *O. volvulus*- und *M. perstans*-Mikrofilarien quantitativ bestimmt. Später wurden die Probanden in ihren Dörfern drei weitere Male untersucht: 2-3 Wochen, 4-7 Wochen und 6 Monate nach Behandlung.

Der Nachweis von *O. volvulus*-Mikrofilarien in der Haut erfolgte nach standardisiertem Verfahren (4), für die quantitative Bestimmung von *M. perstans*-Mikrofilarien entwickelten wir folgende Methode: 1 ml Venenblut wurden in einem EDTA-Röhrchen vorsichtig geschüttelt, mit 4 ml isotonischer Kochsalzlösung verdünnt und dann vorsichtig durch ein Filter von 25 mm Durchmesser passiert, das der Spritze in einer Haltevorrichtung vorgelagert war und aus einer Polycarbonatmembran (NUCLEOPORE) mit einer Porengröße von 3 µm Durchmesser bestand. Nach einmaligem Waschen mit 5 ml Kochsalzlösung wurden 10 ml Luft durch das Filter geblasen, um die Mikrofilarien auf dem Filter stärker zu fixieren. Die Filter wurden sofort auf einen Objektträger gebracht, 1-2 Tropfen Kochsalzlösung dazugegeben und mit einem Deckglas bedeckt. Die Mikrofilarien bewegten sich noch eine zeitlang und konnten dann bei 100facher Vergrößerung mit dem Mikroskop ausgezählt werden.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 55 *M. perstans*-Patienten in diese Studie aufgenommen, von denen 31 mit Mectizan®, die übrigen mit Plazebo behandelt wurden. Die durchschnittliche Mikrofilariendichte im Blut war mit 338 bzw. 330 Mikrofilarien/ml bei beiden Gruppen in etwa gleich.

In der Plazebogruppe waren die Mikrofilariendichten in den ersten Wochen nach der Plazebogabe in etwa gleich geblieben und waren in den einzelnen Patienten bei den verschiedenen Nachuntersuchungen ziemlich konstant. Nach sechs Monaten war jedoch ein signifikanter Anstieg auf durchschnittlich 140% der Ausgangswerte zu verzeichnen.

Bei den Patienten der Mectizan®-Gruppe wurde am Tag 3 eine leichte, gerade noch signifikante Abnahme der Mikrofilariendichten im Blut um 5% beobachtet. Ein drastischer Rückgang wie bei den *O. volvulus*-Mikrofilarien in der Haut war also nicht zu verzeichnen. Erst bei den Nachuntersuchungen zwei bis drei Wochen später stellten wir eine stärkere, jetzt deutlich signifikante Abnahme um etwa ein Drittel fest. Auf diesem erniedrigten Niveau verblieben die Dichten bis zur letzten Untersuchung nach einem halben Jahr (Abb. 1). Sie blieben aber auch jetzt noch klar hinter dem Rückgang der *O. volvulus*-Mikrofilarien zurück, der über 98% betrug.

Bei Patienten mit einer niedrigen Parasitämie war der relative Rückgang der Mikrofilariendichten im Blut anfangs stärker ausgeprägt, pendelte sich doch auch bei ihnen nach einigen Wochen auf das durchschnittliche Niveau von zwei Drittel der Ausgangswerte ein.

Unterschiede der Motilität der Mikrofilarien, die auf eine Wirkung des Medikaments hätten zurückgeführt werden können, konnten bei den Untersuchungsgruppen nicht beobachtet werden.

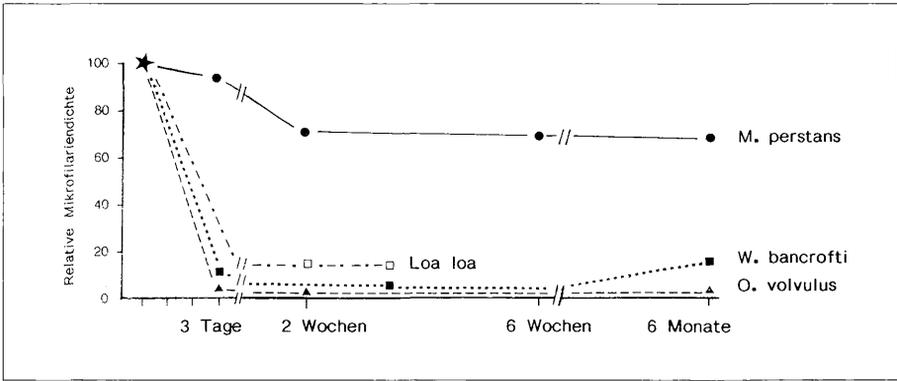


Abb. 1:

Veränderungen der Mikrofilariendichten von *O. volvulus* und *M. perstans* nach Behandlung von Patienten mit Mectizan®. Die Daten für *W. bancrofti* und *L. loa* sind der Literatur entnommen (3, 6).

Diskussion

Mectizan® wirkt auf Mikrofilarien von *O. volvulus* und *M. perstans* offenbar recht unterschiedlich. Während für *O. volvulus* eine schnelle, fast vollständige Eliminierung der Mikrofilarien mit anschließender langanhaltender Suppression in der Haut beobachtet wird, muß für die Filarie *M. perstans* offenbleiben, ob überhaupt eine mikrofilarizide Wirkung vorhanden ist. Bisher ist nicht sicher bekannt, ob ihre Mikrofilarien im Wirt ein Reservoir besitzen, wie es für verschiedene andere Filarien mit Blutmikrofilarien beschrieben ist (12). Ein solches Reservoir — meist in den Lungenkapillaren gelegen — kann wie bei *Wuchereria bancrofti* und *Loa loa* tagesperiodisch auftreten oder wie bei *Acanthocheilonema viteae* und *Litomosoides carinii* permanent vorhanden sein. In letzteren Fällen zirkuliert dann nur ein bestimmter, mehr oder weniger konstanter Anteil der Mikrofilarien im Blut. Von diesem Reservoir aus wird die Mikrofilariendichte im Blut reguliert und der Anteil zirkulierender und in der Lunge zurückgehaltener Mikrofilarien in einem bestimmten Gleichgewicht gehalten. Die Mechanismen dieser Steuerung sind bisher wenig bekannt. Es wäre in unserem Fall bei *M. perstans* durchaus denkbar, daß der relativ geringe Rückgang der Mikrofilariendichten im Blut der behandelten Patienten nicht auf einer Eliminierung von Mikrofilarien beruht, sondern lediglich auf einer stärkeren Zurückhaltung in ihrem Reservoir und somit auf einer Verschiebung dieses Gleichgewichts auf ein anderes Niveau.

Wodurch könnte sich ein solches Gleichgewicht bei einer *M. perstans*-Infektion verschoben haben? Wir müssen dabei in erster Linie an sich allmählich verändernde Faktoren denken, die im Wirt zu suchen sind, denn Mectizan® selbst hat im Blut nur eine Halbwertszeit von wenigen Stunden. Die Mikrofilariendichten verringerten sich nicht spontan, sondern stellten sich relativ langsam auf ein niedriges Niveau von etwa zwei Drittel der Ausgangswerte ein, auf dem sie sehr lange konstant blieben. Bei einer schwachen mikrofilariziden Wirkung des Medikaments, von der wir beim Mectizan® bestenfalls ausgehen können, sollte der relativ geringe Verlust an Mikrofilarien in kurzer Zeit wieder kompensiert werden können. Dies war aber nicht der Fall.

Wie ist die Wirkung von Mectizan® auf andere Filarien des Menschen und wo unterscheidet sie sich gegenüber der auf *M. perstans*? Bei *W. bancrofti* dürfte der drastische Rückgang der Mikrofilariendichte auf Werte nahe Null auf eine tatsächliche Eliminierung der Mikrofilarien zurückzuführen sein, denn sie verschwanden in wenigen Tagen fast vollständig (3) (Abb. 1) und somit kaum auf der Grundlage eines sich langsam verschiebenden Gleichgewichts. Bei *L. loa* ist die Situation nicht so klar.

Noch unbeantwortete, interessante Fragen ergeben sich auch aus der Dynamik der Wiederbesiedlung des Wirts mit neuen Mikrofilarien nach deren erfolgreicher Reduzierung oder vollständiger Eliminierung durch verschiedene mikrofilarizide Medikamente. Bei Onchozerkosepatienten erfolgt sie unterschiedlich schnell und steht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Reproduktionsverhalten der Weibchen. Nach Behandlung mit Mebendazol (7), Hetrazan® (9) oder Ivermectin (9) finden wir viele lebende Mikrofilarien in den Uterusschläuchen der unbeschädigt gebliebenen Filarienweibchen. Warum sie beim Mebendazol sofort, beim Hetrazan® stark verzögert und beim Mectizan® erst nach vielen Monaten freigesetzt werden, wissen wir nicht (10). Da alle Medikamente eine kurze Halbwertszeit haben, sollten wir bei der Steuerung der Mikrofilarienfreisetzung nach Hetrazan®- und vor allem nach Mectizan®-Behandlung auch hier von indirekten Mechanismen, d. h. von Wirtsfaktoren ausgehen, die durch die Medikamente unterschiedlich stark und unterschiedlich lange verändert werden.

Eine besondere Rolle könnte bei der Wiederbesiedlung des Wirtes mit Mikrofilarien die Art und Weise spielen, wie die Mikrofilarien in den Weibchen produziert werden. Für *W. bancrofti* gehen wir von einer kontinuierlichen Mikrofilarienproduktion und -ausschüttung aus, wie es für Filarien mit im Blut zirkulierenden Mikrofilarien zu gelten scheint. *O. volvulus* dagegen setzt seine Haut-Mikrofilarien periodisch frei (11). Trotz gleich starker und nahezu vollständiger Eliminierung der Mikrofilarien aus dem Wirt, kehren sie bei *O. volvulus* sehr viel langsamer zurück als bei *W. bancrofti* (5).

Zusammenfassung

In Togo wurden 55 Onchozerkosepatienten, die eine gleichzeitige Infektion mit *Mansonella perstans* hatten, einmalig mit Mectizan® (Ivermectin) oder Placebo behandelt und ihre Mikrofilariendichte über einen Zeitraum von sechs Monaten beobachtet. Während die *Onchocerca*-Mikrofilarien nach Behandlung in wenigen Tagen auf Werte um Null zurückfielen, ging die Mikrofilariämie von *M. perstans* nur sehr langsam innerhalb einiger Wochen auf etwa zwei Drittel der Ausgangswerte zurück, wo sie bis zum Schluß verblieben. Es ist nicht sicher, ob dieser Rückgang bei *M. perstans* auf eine partielle mikrofilarizide Wirkung von Mectizan® zurückzuführen ist oder es sich lediglich um eine stärkere Zurückhaltung der Mikrofilarien in einem vermuteten Mikrofilarienreservoir handelt, für die Wirtsfaktoren verantwortlich gemacht werden.

Schlüsselwörter

Ivermectin, Togo, Doppelinfectionen, Mikrofilaridermie, Mikrofilariämie.

Summary

Different efficacy of Mectizan® on microfilariae of *Onchocerca volvulus* and *Mansonella perstans* in patients

In Togo 55 onchocerciasis patients with concomitant *Mansonella perstans* infection were treated with single doses of Mectizan® (ivermectin) or placebo. Microfilarial densities were assessed over a period of six months. After treatment microfilarial densities of *Onchocerca volvulus* dropped soon to very low levels. The microfilaremia of *M. perstans* was only gradually reduced to a level of two third of the pretreatment counts and remained there until the end of the study. It is uncertain, whether it was due to an altered distribution of microfilariae circulating in the blood or remaining in a suspected microfilarial reservoir.

Key words

Ivermectin, Togo, double infection, microfilaridemia, microfilaremia.

Danksagung

Den Mitarbeitern des ITM Tübingen, dem IER Lomé und dem Regionalkrankenhaus in Sokode sind wir für ihre zuverlässige Arbeit zu Dank verpflichtet. Unsere Studie erhielt finanzielle Unterstützung von der Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (gtz), der Kommission der Europäischen Gemeinschaft (Vertrag TSD 002-D [B]), der WHO (TDR, Vertrag Nr. 08/181/203 [A]) und MERCK, SHARP & DOHME.

Literatur

1. BENNETT, J. L., WILLIAMS, J. F., DAVE, V. (1988):
Pharmacology of ivermectin.
Parasit. Today 4, 226-228.
2. CAMPBELL, W. C., FISHER, M. H., STAPLEY, E. O., ALBERS-SCHÖNBERG, G., JACOB, T. A. (1983):
Ivermectin: A potent new antiparasitic agent.
Science 221, 823-828.
3. DIALLO, S., AZIZ, M. A., NDIR, O., BADIANE, S., BAH, I. B., GAYE, O. (1987):
Dose-ranging study of ivermectin in treatment of filariasis due to *Wuchereria bancrofti*.
Lancet 2, 1030.
4. HELLING, G., ADJAMGBA, A., MÖSSINGER, J., KLÄGER, S., SCHULZ-KEY, H.:
Eine Phase-III-Therapiestudie mit Ivermectin an Onchozerkosepatienten in Zentral-Togo: Klinische und parasitologische Beobachtungen.
Mitt. Österr. Tropenmed. Parasitol. 9, 187-194.
5. HEUSCHKEL, C., SCHULZ-KEY, H., BANLA, M., GÖRGEN, H., KLÄGER, S., KLAUSS, V., AWISSI, D. (1989):
Onchozerkose-therapie: Eine Langzeitstudie mit Ivermectin in Togo.
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 11, 81-88.
6. RICHARD-LENOBLE, D., KOMBILA, M., RUPP, E., GAXOTTE, P., NGUIRI, C., AZIZ, M. (1988):
Ivermectin in loiasis associated with or without concomitant *O. volvulus* and *M. perstans* infections.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 38, 480-483.
7. SCHULZ-KEY, H. (1983):
Wirkung von Levamisol und Mebendazol auf die Embryogenese von *Onchocerca volvulus*.
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 5, 139-142.
8. SCHULZ-KEY, H. (1987):
Ivermectin in the treatment of onchocerciasis.
ISI Atlas of Science: Pharmacology, 246-249.
9. SCHULZ-KEY, H. (1988):
The collagenase technique: how to isolate and examine adult *Onchocerca volvulus* for the evaluation of drug effects.
Trop. Med. Parasit. 39, 423-440.
10. SCHULZ-KEY, H. (1990):
Observations on the reproductive biology of *Onchocerca volvulus*.
Acta Leidensia 59, 27-43.
11. SCHULZ-KEY, H., KARAM, M. (1986):
Periodic reproduction of *Onchocerca volvulus*.
Parasitol. Today 2, 284-286.
12. WENK, P. (1986):
The function of non circulating microfilariae: *Litomosoides carinii* (Nematoda: Filarioidea).
Dt. Tierärztl. Wochenschr. 93, 414-418.

KORRESPONDENZADRESSE:

Priv. Doz. Dr. H. Schulz-Key
Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen
Wilhelmstraße 31
D-7400 Tübingen 1 · 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): Schulz-Key Hartwig, Albrecht W., Heuschkel C., Wolf H, Awissi D.

Artikel/Article: [Unterschiedliche Wirkung von Mectizan® auf Mikrofilarien von Onchocerca volvulus und Mansonella perstans in Patienten. 179-184](#)