

## Erfahrungen bei einer Massenbehandlung von Onchozerkosepatienten mit Ivermectin

C. Heuschkel<sup>1</sup>, P. T. Soboslay<sup>1</sup>, M. Banla<sup>2</sup>, H. Görgen<sup>3</sup>, H. Schulz-Key<sup>1</sup>

Mit Unterstützung der Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (gtz) und des togoischen Gesundheitsministeriums.

### Einleitung

Seit 1988 ist mit dem Ivermectin (MECTIZAN<sup>®</sup>, Merck Sharp & Dohme, USA) ein mikrofilarioides Medikament zur Behandlung der Onchozerkose zugelassen, das einige wichtige Voraussetzungen für eine Anwendung bei Massenbehandlungen in endemischen Gebieten erfüllt. Eine einmalige orale Verabreichung von 150 µg Ivermectin/kg Körpergewicht reduziert die Mikrofilariendichte in der Haut der Patienten drastisch und über viele Monate lang. Nach einem Jahr sind Mikrofilariendichten von weniger als 10% der Ausgangswerte vor Behandlung erreicht, und selbst nach zwei Jahren liegen sie erst bei etwa 30% (1, 4). Die Nebenwirkungen sind, wenn teilweise auch nicht unerheblich, so doch sehr viel geringer als nach einer Behandlung mit Hetrazan<sup>®</sup> (Diäthylcarbarnazin), das bisher als Mittel der Wahl für eine Onchozerkose-therapie eingesetzt wurde.

In jüngster Zeit führt das ONCHOCERCIASIS CONTROL PROGRAMME (OCP) in ausgewählten Regionen Westafrikas Massenbehandlungen mit Ivermectin durch mit der Absicht, die seit 15 Jahren bestehende, kostspielige Vektorkontrolle in Gegenden mit zunehmender Insektizidresistenz zu flankieren oder sie am Ende des Programms ganz ersetzen zu können (3). Dadurch soll eine Unterbrechung der Übertragung von *Onchocerca volvulus* erreicht bzw. langfristig aufrechterhalten werden. Um durch Chemotherapie eine wirkungsvolle Übertragungsunterbrechung zu sichern, muß jedoch als erste Voraussetzung ein großer Teil der Bevölkerung in endemischen Gebieten flächendeckend erreicht und in Jahresabständen regelmäßig nachbehandelt werden.

Entscheidend für den Erfolg einer solchen Massenbehandlung sind ihre Durchführbarkeit und Effizienz. Um uns hierüber ein Bild machen zu können, wählten wir im Einzugsbereich unseres Onchozerkoseprojektes in Togo sechs Dörfer für eine Pilotstudie aus. In diesen Dörfern hatten wir schon 1985 zweihundert Onchozerkosepatienten für eine klinische Ivermectinstudie rekrutiert und sie regelmäßig nachbehandelt und überwacht (2). Wir interessierten uns insbesondere für die Teilnahme und Akzeptanz einer solchen Massenbehandlung in der Bevölkerung. Über die Erfahrung unseres ersten Einsatzes im Sommer 1989 wollen wir hier berichten.

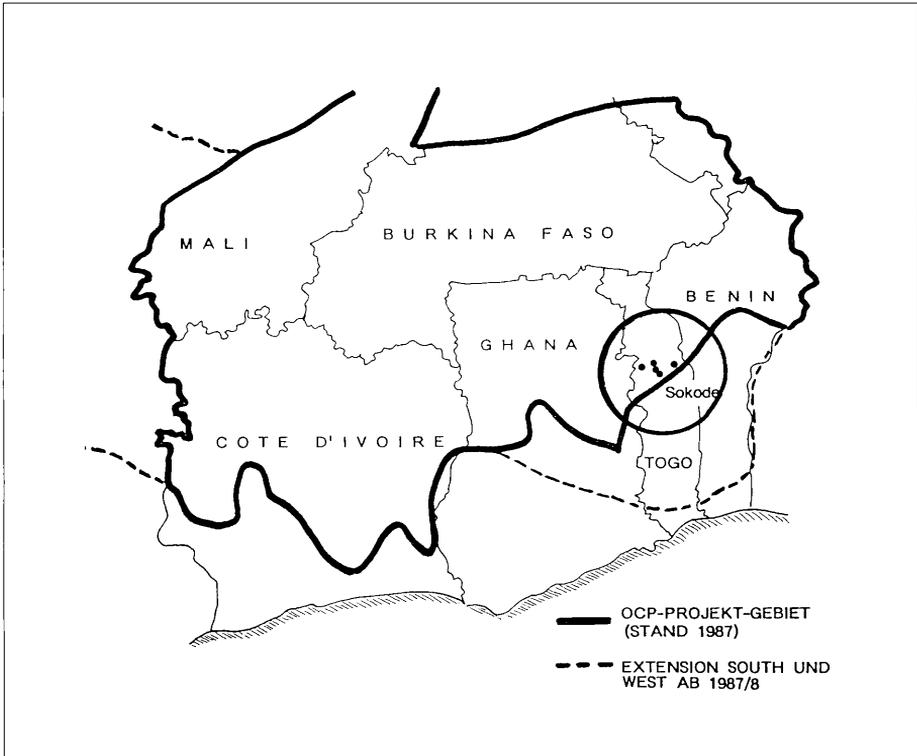


Abb. 1:

Lage der sechs mit Ivermectin behandelten Onchozerkosedörfer in Togo.  
Die breite Linie stellt die Grenzen des ONCHOCERCIASIS CONTROL PROGRAMMES vor der südlichen Ausdehnung 1987/88 dar.

## Patienten und Methoden

Die für die Massenbehandlung vorgesehenen Dörfer liegen in Zentral-Togo in der Randzone des OCP, wo in den vorausgegangenen Jahren die Übertragung von *O. volvulus* durch Insektizideinsatz zwar vermindert, durch Reinvansion der Vektoren jedoch nie vollständig unterbrochen werden konnte. Die Dörfer Kemini, Sagbadai, Bouzalou, Daoudé, Bougabou und Tschaposse, in denen über 3.000 Menschen leben, liegen alle im Umkreis von 80 km zur regionalen Hauptstadt Sokode (Abb. 1). Diese Dörfer waren 1989 meso- oder hyperendemisch für Onchozerkose und waren von uns 1985 schon einmal parasitologisch untersucht worden (1).

### Vorbereitung der Bevölkerung

Um eine hohe Beteiligung der Bevölkerung an der Kampagne sicherzustellen, wurden die Dörfer vor der Behandlung mehrmals besucht. Dabei wurden vor allem die regionalen Repräsentanten, vom Dorfoberhaupt hin bis zum Präfekten, miteinbezogen. Durch einen Diavortrag wurden die Dorfbewohner über die Bedeutung und Ursachen der Onchozerkose aufgeklärt sowie die Notwendigkeit deren Bekämpfung nahegebracht. Gleichzeitig wurden sie auf die durchzuführende Behandlung eingehend vorbereitet.

## Dokumentation

Zunächst wurde von uns ein Zensus erhoben, bei dem — nach Familien geordnet — von den einzelnen Personen Geschlecht und Alter, später auch das Gewicht, die Behandlungsdosis bzw. gegebenenfalls der Grund einer Nichtbehandlung festgehalten wurden. Es wurden nur Personen behandelt, die ständig Mitglied der Dorfgemeinschaft gewesen waren, um durch Wanderarbeiter und Dorfbesucher die nach einem Jahr zu bestimmende Rückfindungsrate nicht zu verfälschen.

## Behandlung

Eine parasitologische Voruntersuchung konnte nicht erfolgen, da hierfür kein serologischer Schnelltest zur Verfügung steht und der Nachweis der Mikrofilarien zu zeitraubend gewesen wäre. Wir führten daher meist ein "blanket treatment" mit einer Einzeldosis von 150 µg Ivermectin/kg Körpergewicht durch, wie es beim OCP üblich ist. Um die Wirkung auf den Parasiten nach einem Jahr beurteilen zu können, erfaßten wir in einer größeren Stichprobe bei 649 Personen die Mikrofilariendichte je einer Hautbiopsie an der rechten und linken Hüfte.

Als Ausschlußkriterien für eine Behandlung galten:

- Alter unter fünf Jahren
- Körpergewicht unter 15 kg
- Schwangerschaft
- Stillen bis zum Ende des dritten Monats
- Erkrankungen des ZNS
- andere schwere Erkrankungen wie z. B. Kachexie, Ödeme, Ikterus

## Erfassung und Behandlung der Nebenwirkungen

Wir blieben drei Tage nach der Behandlung im Dorf und forderten die Behandelten auf, uns Nebenwirkungen zu melden, auf deren mögliches Auftreten wir vor der Behandlung vorsorglich hingewiesen hatten. Zwei bis vier Wochen später führten wir eine abschließende Überwachung der Patienten durch.

## Ergebnisse

Die Prävalenz der Onchozerkose in der erwachsenen Bevölkerung (Personen über 20 Jahre) hatte sich seit 1985 nicht wesentlich verändert. Bei den parasitologisch untersuchten Patienten stellten wir in den einzelnen Dörfern in der Haut durchschnittlich 2 bis 9 Mikrofilarien/mg fest. Beim Zensus erfaßten wir insgesamt 3.192 Personen, von denen 12% abwesend waren, weitere 11% ausgeschlossen werden mußten und etwa 1% eine Behandlung verweigerte. Dadurch ergab sich eine Behandlungsquote von 76%. Die Ausschlußgründe waren: zu geringes Gewicht (6%), Schwangerschaft (3%), Stillen (1%), ZNS-Störung (< 1%) und andere, schwere Erkrankungen (1%).

Um die Teilnahme an der Behandlung und die Meldung von Nebenwirkungen genauer zu erfassen, wurde in zwei der behandelten Dörfer zu einem späteren Zeitpunkt eine gesonderte Umfrage von Haus zu Haus durchgeführt. Gleichzeitig wollten wir die Vorstellungen der Bewohner über die Onchozerkose und die Einsicht zu einer Behandlung kennenlernen. Trotz unserer Bemühungen, die Bevölkerung für eine Teilnahme an der Behandlung zu motivieren, hatten wir beim ersten, mit größter Sorgfalt durchgeführten

TABELLE 1  
**Nebenwirkungen bei Onchozerkosepatienten nach Ivermectinbehandlung**

Art der Nebenwirkung	Anzahl der Personen mit Nebenwirkungen			
	Insgeamt (%)	Leicht	Moderat	Schwer
Juckreiz	164 (7)	81	79	4
Gliedmaßenödem	91 (4)	55	36	0
Generalisiertes Schmerzgefühl	75 (3)	35	38	2
Arthralgie	75 (3)	32	34	9
Kopfschmerz	75 (3)	69	4	2
Fieber	58 (2)	25	15	18
Schwindel	51 (2)	32	14	5
Schmerzhafte Lymphknoten	40 (2)	13	27	0
Papulomatöse Eruptionen	23 (1)	15	8	0
Sonstige Schmerzzustände	23 (1)	10	8	5
Ödeme anderer Körperteile	23 (1)	14	9	0
Bauchschmerzen	11 (< 1)	11	0	0
Myalgie	10 (< 1)	3	3	4
Erbrechen	9 (< 1)	7	2	0
Atemnot	9 (< 1)	0	6	3
Rückenschmerzen	5 (< 1)	4	1	0
Kälteempfinden	4 (< 1)	3	1	0
Diarrhoe	2 (< 1)	2	0	0
Appetitlosigkeit	2 (< 1)	1	1	0

Zensus etwa 15% der Bewohner „übersehen“. Als zweites wurde eine auffallende Migration der Bevölkerung seit der letzten Untersuchung im Jahre 1985 verzeichnet, die regional sehr verschieden war.

Bei den gemeldeten Nebenwirkungen stand der Juckreiz im Vordergrund, gefolgt von Extremitätenschwellungen, verschiedenen Schmerzzuständen, Schwindel und Fieber (Tab. 1). Diese Erscheinungen gingen meist innerhalb weniger Tage, manchmal aber auch erst nach einer Woche oder später zurück. Anders als bei Beobachtungen in unserer vorausgegangenen klinischen Studie (1) wurden Lymphknotenschwellungen und Eruptionen der Haut weniger häufig verzeichnet, allerdings ging der größte Teil der Extremitätenschwellungen mit Lymphknotenschwellungen einher und schlossen letztere mit ein. Hautveränderungen wurden auffallend wenig gefunden. Die Einstufung der Nebenwirkungen nach Schweregrad orientierte sich wie in der klinischen Studie an der Arbeitsfähigkeit der Patienten (Tab. 2). Demnach wurden bei 14% Nebenwirkungen verzeichnet, wobei 7% als moderat und 2% als schwer eingestuft werden mußten, die beide zu vorübergehender Arbeitsunfähigkeit führten.

TABELLE 2

**Beurteilung der Nebenwirkungen bei Onchozerkosepatienten nach Ivermectinbehandlung**

Behandelte Personen		Patienten mit Nebenwirkungen (% aller Behandelten)				
Herkunft	Anzahl	Insges.	Leicht	Moderat	Schwer	Späte Reaktionen
Kemini	868	46 (5)	24	18	4	2
Tschaposse	376	87 (23)	26	49	12	3
Sagbadai	509	57 (11)	16	25	16	0
Bouzalou	354	116 (33)	27	79	10	5
Daoudé	72	13 (18)	11	2	0	2
Bougabou	246	18 ( 7)	12	6	0	2
Total	2425	337 (14)	116 (5)	179 (7)	42 (2)	12 (0,5)

Die Nebenwirkungen wurden symptomatisch behandelt. Dyspnoe ließ sich mit einem Adrenalin-Inhaler zufriedenstellend mildern, während Ödeme an den Extremitäten mit Kortikoid nur unbefriedigend zurückgingen. Aspirin in entzündungshemmender Dosis war überhaupt nicht wirksam, während Indometazin in einer Dosierung von 200 mg/Tag nur zu einer mäßigen Abschwellung führte. Bei einigen Patienten waren diese Schwellungen nach zwei bis vier Wochen immer noch nicht abgeklungen.

In den beiden mit mehr Sorgfalt untersuchten Dörfern konnten wir uns ein genaueres Bild über die tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen und deren Meldungen bei unserem medizinischen Personal machen. Moderate und schwere Reaktionen wurden in 79% der Fälle weitgehend gemeldet, leichte Reaktionen mit 21% dagegen nur selten, insbesondere dann nicht, wenn die Anreisewege zur Krankenstation etwas länger waren.

## Diskussion

Im Rahmen des ONCHOCERCIASIS CONTROL PROGRAMME's wurden in Westafrika bisher mehrere Hunderttausend Menschen unter Feldbedingungen behandelt. Je nach epidemiologischer Situation muß man bei 10 - 30% der Patienten mit Nebenwirkungen rechnen. Bisher wurden keine Todesfälle unmittelbar nach der Ivermectinbehandlung gemeldet, jedoch kommt es bei ein bis zwei von 1.000 Behandelten zu bedrohlichen Situationen durch Dyspnoe, hohes Fieber oder hypotone Krisen, die ärztliches Eingreifen erforderlich machen. Daher ist eine gute Betreuung bei den Ivermectin-Massenkampagnen und die Anwesenheit von erfahrener medizinischer Personal für mindestens 36 Stunden in den Dörfern erforderlich.

Der tatsächlich behandelte Prozentsatz der Bevölkerung dürfte bei Massenbehandlungen deutlich niedriger liegen als in unserer Studie, denn der große Aufwand und der von uns gebotene Behandlungsservice unserer Pilotstudie können nicht routinemäßig geleistet werden. Bei einem einmaligen Zensus werden deutlich weniger Bewohner erreicht, wie unsere Nachuntersuchungen bestätigten. Die von uns berechnete Behandlungsquote von 76%, die sich auf einen solchen Eingangszensus bezieht, dürfte tatsächlich nur bei 60% liegen und immer noch überdurchschnittlich hoch sein. Die vom OCP aus ihren Kampagnen gemeldeten Quoten, die ebenfalls mit 60% ange-

geben werden, dürften in Wirklichkeit wesentlich niedriger sein. Somit scheint eine wirkungsvolle Übertragungsunterbrechung in Frage gestellt. Die große Mobilität der Bevölkerung durch Wanderarbeiter darf nicht unterschätzt werden. Durch sie wird ein Teil der Bevölkerung nur zufällig behandelt, und es besteht die Gefahr des Einwanderns von neuen Mikrofilarienträgern als Infektionsquelle für die Überträgermücken.

Wie sich die Bereitschaft der Dorfbewohner zu dieser Teilnahme an den in Jahresabständen zu wiederholenden Kampagnen langfristig ändern wird, muß noch abgewartet werden. Schon nach einmaliger Behandlung gehen die unangenehmen Symptome der Onchozerkose, vor allem das Hautjucken, teilweise zurück. Dadurch dürfte die Einsicht für eine erneute Behandlung abnehmen, zumal auch eine zweite und dritte Behandlung mit teilweise unangenehmen Nebenwirkungen verbunden sein kann (2). Die routinemäßige Durchführung solcher Massenbehandlungen oder die Integration einer Ivermectinbehandlung in den Basis-Gesundheitsdienst bleiben daher eine wichtige Aufgabe im Kampf gegen die Onchozerkose.

Während in allen klinischen Studien, bei denen die Patienten einige Tage stationär aufgenommen wurden, die Mikrofilariendichten nach einem Jahr noch deutlich unter 10% der Ausgangswerte geblieben waren (4), übertrafen sie bei verschiedenen Massenbehandlungen im Feld schon nach vier Monaten das 10%-Niveau (3). Hierfür haben wir keine Erklärung. Auch bei unseren Patienten in Togo lag bei der ersten Wiederholungskampagne 1990 die durchschnittliche Mikrofilariendichte bereits wieder bei 24% der Ausgangswerte (PRZYBYLSKI, persönliche Mitteilung). Dieses Phänomen, das die erhoffte Effizienz von Massenbehandlungen weiter schmälern dürfte, sollte vorrangig und eingehender untersucht werden.

## **Zusammenfassung**

Ivermectin (Mectizan®) ist ein neues mikrofilarizides Medikament für die Behandlung der Onchozerkose, das einige wichtige Voraussetzungen für den Einsatz bei Massenbehandlungen erfüllt. In Zentral-Togo wurde 1989 in sechs meso- bis hyperendemischen Onchozerkosedörfern, in denen insgesamt über 3.000 Menschen leben, eine Massenbehandlung mit einer einmaligen Dosis von etwa 150 µg Ivermectin/kg Körpergewicht begonnen, die in Jahresabständen wiederholt werden soll. Die Durchführbarkeit, die Bereitschaft der Bevölkerung teilzunehmen und die Effizienz der Behandlung waren zentrale Fragen in dieser Studie. Unter Berücksichtigung von Ausschlußkriterien, Abwesenheit und Verweigerung berechnete sich die Behandlungsquote auf 76%. Jedoch stellte sich bei einem zweiten Zensus heraus, daß weitere 15% der Bevölkerung vom ersten Zensus nicht erfaßt und auch nicht an der Behandlung teilgenommen hatten. Sieben Prozent zeigten moderate oder schwere Nebenwirkungen, die einen Arbeitsausfall von einem oder mehreren Tagen nach sich zogen. In einer Stichprobe von Patienten zeigte sich, daß nach einem Jahr die Mikrofilariendichten durchschnittlich etwa 24% der Ausgangswerte wieder erreicht hatten. Die Migration der Bevölkerung in den letzten fünf Jahren war erheblich.

## **Schlüsselwörter**

Westafrika, Nebenwirkungen, Compliance, Bekämpfungsstrategie.

## **Summary**

Ivermectin in the treatment of onchocerciasis:  
Experience with a community-based trial

Ivermectin (Mectizan®) is a new microfilaricidal drug for the treatment of onchocerciasis with several essential advantages for the application on a community-based level.

In six meso- to hyperendemic villages in central Togo with more than 3,000 inhabitants a blanket treatment with 150 µg ivermectin/kg body weight was performed in order to study the feasibility, compliance and efficacy of mass treatment in the field. Under consideration of exclusion criteria, absence and refusal about 76% of the population received treatment assessed by a careful census. However, a second thorough census several days after treatment revealed, that 15% of the total population had missed the first registration. Seven percent of the treated patients showed moderate or severe side reactions which made them unable to work for one or several days. Microfilarial densities assessed in a sample one year later had reached 24% of the pre-treatment level.

### Key words

West Africa, side reactions, compliance, control strategy.

### Danksagung

Dem Direktor des Instituts Ernst Rodenwaldt in Lomé und seinen Mitarbeitern, der Leitung des Regionalhospitals Sokode und den administrativen Helfern im Gebiet des Projektes sind wir für ihre Unterstützung und ihren engagierten Einsatz zu großem Dank verpflichtet. Den Patienten danken wir für ihre Teilnahme und ihre Geduld bei der Durchführung der Studie. Dem togoischen Gesundheitsministerium danken wir für seinen Rückhalt und dem OCP für die Bereitstellung des Ivermectins. Die Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (gtz) hat unsere Arbeiten in Togo seit 1978 dankenswerterweise großzügig und mit viel Verständnis gefördert und uns erst dadurch ermöglicht, unseren Beitrag zur Bekämpfung der Onchozerkose in Togo und Westafrika zu leisten.

### Literatur

1. HELLING, G., ADJAMGBA, A., MÖSSINGER, J., KLÄGER, S., SCHULZ-KEY, H. (1987): Eine Phase-III-Therapiestudie mit Ivermectin an Onchozerkosepatienten in Zentral-Togo: Klinische und parasitologische Beobachtungen. Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 9, 187-194.
2. 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.
3. REMME, J., BAKER, R. H. A., DE SOLE, G., DADZIE, K. Y., WALSH, J. F., ADAMS, M. A., ALLEY, E. S., AVISSEY, H. S. K. (1989): A community trial of ivermectin in the onchocerciasis focus of Asubende, Ghana. I. Effect on the microfilarial reservoir and the transmission of *Onchocerca volvulus*. Trop. Med. Parasit. 40, 367-374.
4. SCHULZ-KEY, H. (1987): Ivermectin in the treatment of onchocerciasis. ISI Atlas of Science. Pharmacol. 246-249.

### KORRESPONDENZADRESSE:

Priv. Doz. Dr. Hartwig Schulz-Key  
Institut für Tropenmedizin

Wilhelmstraße 27  
D-7400 Tübingen 1 · 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: 1991

Band/Volume: [13](#)

Autor(en)/Author(s): Heuschkel C., Soboslay P. T., Banla M., Görden H., Schulz-Key Hartwig

Artikel/Article: [Erfahrungen bei einer Massenbehandlung von Onchozerkosepatienten mit Ivermectin. 125-132](#)