

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 5 (1983) 135—137

Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Bern (Schweiz)

Chemotherapie der hepatischen Echinokokkose- mikrosomale Leberfunktion und Cholestase als bestimmende Faktoren für die Plasmakonzentration von Mebendazol

F. Witassek^(1, 2), J. Bircher

1) Stipendiat der Paul-Martini-Stiftung

2) Neue Anschrift: Institut für Parasitologie, Winterthurerstraße 266, CH-8057 Zürich

Einleitung

Die hepatische Form der Echinokokkose, verursacht durch larvale Stadien des *Echinococcus granulosus* und *E. alveolaris*, ist eine parasitäre Erkrankung des Menschen, die in Mitteleuropa verhältnismäßig häufig auftritt. Das Verhalten insbesondere der alveolären Parasitose mit dem infiltrativen, die Organgrenzen nicht respektierenden Wachstum sowie der Neigung zur Metastasierung ähnelt demjenigen maligner Tumoren. Wie bei diesen ist auch bei der alveolären Echinokokkose die alleinige chirurgische Intervention oft nicht ausreichend für eine erfolgreiche Therapie. Seit mehreren Jahren werden daher Versuche mit Benzimidazolen, insbesondere dem Mebendazol (Vermox^R, Janssen, Beerse/Belgien) unternommen (Literatur bei Schantz et al. 1982), das Krankheitsgeschehen auch medikamentös zu beeinflussen.

Im Tierversuch waren neben der Therapiedauer insbesondere die Höhe der Mebendazol-Plasmakonzentrationen von entscheidender Bedeutung (Witassek et al. 1981). Auch Patienten mit hohen Plasmaspiegeln zeigten eine Besserung der klinischen Symptomatik und der laborchemischen Befunde, während solche mit sehr niedrigen Mebendazol-Plasmakonzentrationen eine weitere Progression der Läsionen aufwiesen (Müller et al. 1982). Das unterschiedliche Ansprechen auf die Therapie könnte somit Ausdruck der beobachteten interindividuellen Schwankungen der Mebendazol-Plasmakonzentrationen sein. Für diese interindividuellen Streuungen der Plasmaspiegel bei gleicher Dosierung wurde die schlechte und interindividuell unterschiedliche Resorbierbarkeit des Mebendazols verantwortlich gemacht. Dabei bleibt außer Betracht, daß Mebendazol nach der Resorption in der Leber metabolisiert und in die Galle ausgeschieden wird. Somit könnten die beobachteten Variationen der Mebendazol-Plasmakonzentrationen bei den Patienten auch Folge interindividueller Unterschiede der Leberfunktion sein. Tatsächlich zeigen unsere Untersuchungen, daß mikrosomale Leberfunktion und/oder Cholestase bestimmende Faktoren für die Plasmaspiegel von Mebendazol darstellen.

Patienten und Methode

Eingeschlossen in diese Studie waren 14 Patienten der Schweiz. Arbeitsgruppe zum Studium der Echinokokkose. Die Patienten erhielten während der Langzeittherapie eine tägliche Mebendazol-Dosierung zwischen 33 und 102 mg/kg/d. Blutabnahmen zur Bestimmung der Mebendazol-Plasmakonzentrationen erfolgten bei den ambulanten Patienten nüchtern, d. h. vor der Morgendosis. Die Bestimmung der Mebendazol-Plasmakonzentrationen erfolgte mittels eines Radioimmunoassays (Michiels et al.

1978). Im Anschluß an die morgendliche Blutentnahme wurde die Leberfunktion mittels zweier quantitativer Tests bestimmt. Dazu wurden die Bromsulphthalein (BSP)-Elimination (Häcki et al. 1976) und der Aminopyrin-Atemtest (Bircher et al. 1976) durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Rangtest nach Spearman (Sachs 1974).

Ergebnisse und Diskussion

Bei den 14 ambulanten Patienten schwankten die morgens nüchtern, d. h. vor der ersten Morgendosis gemessenen Mebendazol-Plasmakonzentrationen zwischen 0.20 und 0.81 $\mu\text{mol/l}$. Wie bereits früher beschrieben (Witassek et al. 1981), waren sie nicht mit der Dosis korreliert ($n = 14$, $R_S = -0,35$, $p > 0.05$). Offensichtlich bestimmte also die Tagesdosis nicht die Höhe der Mebendazol-Plasmakonzentration. Bei 12 der 14 Patienten lagen die vor der Morgendosis gemessenen Plasmakonzentrationen unterhalb 0,25 $\mu\text{mol/l}$ und damit unterhalb des zurzeit angenommenen therapeutischen Bereichs (Witassek et al. 1981).

Die Mebendazol-Plasmakonzentrationen zeigten dagegen eine hochsignifikante ($n = 14$, $R_S = -0.78$, $p < 0.001$) Beziehung zum Aminopyrin-Atemtest, einem quantitativen Test der mikrosomalen Leistungsfähigkeit der Leber. Die niedrigsten Plasmaspiegel wurden bei hohen (= normalen) Werten des Aminopyrin-Atemtests gefunden und umgekehrt. Da der Aminopyrin-Atemtest ein Maß für das arzneimittelabbauende Enzymsystem der Leber darstellt, wird bei guter Funktion dieses Systems das Mebendazol offensichtlich derart rasch verstoffwechselt, daß nur sehr niedrige und eventuell unwirksame Plasmakonzentrationen resultieren. Umgekehrt sind die Parasiten bei Patienten mit gestörter Funktion des arzneimittelabbauenden Systems eher hohen und wahrscheinlich wirksamen Mebendazol-Plasmakonzentrationen ausgesetzt.

Aus früheren Untersuchungen (Witassek et al. 1981; Witassek und Bircher 1981) war bereits bekannt, daß cholestatische Patienten im Vergleich zu nicht-cholestatischen höheren Plasmakonzentrationen und längere Halbwertzeiten aufwiesen. In dieser Untersuchung zeigten Patienten mit einer stark erniedrigten zweiten Eliminationskonstante von Bromsulphthalein (BSP- K_2 ; Normwert $> 3\%$ /min.) die höchsten Mebendazol-Plasmakonzentrationen und umgekehrt. Der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient zeigte eine signifikante Beziehung der Mebendazol-Plasmakonzentrationen zur zweiten Verschwindungskonstanten der Bromsulphthalein-Elimination, die vorwiegend durch die Ausscheidung der Testsubstanz durch die Leberzelle bestimmt wird ($n = 12$, $R_S = -0.74$, $p < 0.01$).

Die Tatsache einer schwachen, aber signifikanten Korrelation zwischen BSP- K_2 und Aminopyrin-Atemtest ($n = 12$, $R_S = 0.61$, $p < 0.05$) deutet auf eine direkte Beeinflussung des arzneimittelabbauenden Enzymsystems der Leber durch die Cholestase hin.

Unsere Untersuchungen belegen, daß mikrosomale Funktion der Leber und/oder Cholestase die Höhe der Mebendazol-Plasmakonzentrationen bestimmen. Mit diesem Ergebnis wird gleichzeitig ein Weg zu einer verbesserten Therapie aufgezeigt. Über eine Hemmung der mikrosomalen Leberfunktion und damit des arzneimittelabbauenden Enzymsystems der Leber könnte es möglich sein, Mebendazol-Plasmakonzentrationen im zurzeit angenommenen ($> 0.25 \mu\text{mol/l}$) therapeutischen Bereich zu erzielen.

Zusammenfassung

Die hochdosierte orale Gabe von Mebendazol war nur teilweise wirksam in der Behandlung der menschlichen alveolären und cystischen Echinokokkose, am ehesten aufgrund der großen interindividuellen Streuungen der Mebendazol-Plasmakonzentrationen. Zur Verbesserung des therapeutischen Ergebnisses wurde daher der Einfluß der Leberfunktion auf die Mebendazol-Plasmaspiegel untersucht. Die mikrosomale Leberfunktion und/oder die Cholestase waren bestimmende Faktoren für die Mebendazol-Plasmakonzentrationen, während die Tagesdosis von geringerem Einfluß war. Höhere Plasmaspiegel könnten daher vielleicht durch Hemmung der mikrosomalen Leberfunktion erreicht werden.

Summary

High oral doses of mebendazole have been only partly effective in the treatment of patients with alveolar or cystic echinococcosis possibly due to interindividual variations of plasma mebendazole concentrations. To improve therapeutic results the influence of liver function on plasma mebendazole levels was investigated. The result of this study showed that microsomal function of the liver and/or cholestasis were important determinants for plasma mebendazole concentrations, whereas daily dosage was of minor importance. Higher plasma levels may, therefore, perhaps be achieved by inhibition of microsomal function.

Literatur

- BIRCHER, J., A. KÜPFER, I. GIKALOV, R. PREISIG (1976): Aminopyrine demethylation measured by breath analysis in cirrhosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 20: 484—492.
- HACKI, W., J. BIRCHER, R. PREISIG (1976): A new look at the plasma disappearance of sulfobromophthalein (BSP): Correlation with the BSP transport maximum and the hepatic plasma flow in man. *J. Lab. Clin. Med.* 88: 1019—1031.
- MICHIELS, M., R. HENDRIKS, J. THIJSEN, J. HEYKANTS (1978): A sensitive radioimmunoassay for mebendazole (R17635) and flubendazole (R17889). Janssen research products information service. Preclinical report Nos. R17635/11 and R17889/9.
- MÜLLER, E., A. AKOVBANTZ, R.W. AMMANN, J. BIRCHER, J. ECKERT, K. WISSLER, F. WITASSEK, B. WÜTHRICH (1982): Treatment of human echinococcosis with mebendazole. Preliminary observations in 28 patients. *Hepato-gastroenterol.* 29: 236—239.
- SACHS, L. (1974): *Angewandte Statistik*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
- SCHANTZ, P.M., H. VAN DEN BOSSCHE, J. ECKERT (1982): Chemotherapy for larval echinococcosis in animals and humans: Report of a workshop. *Z. Parasitenkd* 67: 5—26.
- WITASSEK, F., B. BURKHARDT, J. ECKERT, J. BIRCHER (1981): Chemotherapy of alveolar echinococcosis. Comparison of plasma mebendazole concentrations in animals and man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 20: 427—433.
- WITASSEK, F., J. BIRCHER (1981): Verbesserte Grundlagen für die Mebendazol-Therapie der alveolären Echinokokkose. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 87: 217—219.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. F. Witassek
Institut für Parasitologie der Universität
Winterthurerstraße 266
CH-8057 Zürich

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: 1983

Band/Volume: [5](#)

Autor(en)/Author(s): Witassek F., Bircher J.

Artikel/Article: [Chemotherapie der hepatischen Echinokokkosemikrosomale Leberfunktion und Cholestase als bestimmende Faktoren für die Plasmakonzentration von Mebendazol. 135-137](#)