

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 5 (1983) 139—142

Mit Unterstützung der Weltgesundheitsorganisation (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases), der Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)

Wirkung von Levamisol und Mebendazol auf die Embryogenese von *Onchocerca volvulus*

Hartwig Schulz-Key

Tropenmedizinisches Institut der Universität Tübingen, BRD

Einleitung

In der Onchozerkose wird das Krankheitsbild weniger durch die adulten Filarien bestimmt als durch deren Larven, die Mikrofilarien. Daher ist bei einer chemotherapeutischen Behandlung eine Abtötung des adulten Parasiten nicht unbedingt notwendig, sofern es nur gelingt, die fortgesetzte Mikrofilarienproduktion in den Weibchen zu unterdrücken.

Das Diäthylcarbamazin (Heterazan) übt weder auf die adulten Würmer noch auf deren Mikrofilarienproduktion eine schädigende Wirkung aus, gleichgültig, ob eine wiederholte Kurzzeitbehandlung oder eine Langzeitbehandlung durchgeführt wird (SCHULZ-KEY et al. 1979 und andere eigene Untersuchungen). Suramin (BAYER 205) wirkt stark makrofilarizid, ist aber stark toxisch und daher für eine Massentherapie ungeeignet. Reduziert man die Dosis, überleben die meisten adulten Parasiten. Die Mikrofilarienproduktion in den Weibchen läßt sich jedoch über mehr als ein Jahr verhindern (SCHULZ-KEY und PROST, 1980, und in Vorbereitung). Aber auch mit dieser weniger gefährlichen Applikation läßt sich eine Massenbehandlung in endemischen Gebieten nicht durchführen, wie sie als flankierende Maßnahme zur Überträgerbekämpfung im Onchocerciasis Control Programme in Westafrika notwendig geworden ist. Daher ist die Erprobung von neuen Medikamenten wieder in den Vordergrund gerückt.

COPEMAN (1979) wies bei Rindern in Australien, die mit *Onchocerca gibsoni* infiziert waren, nach einer Behandlung mit Levamisol und Mebendazol eine vollständige Zerstörung der uterinen Embryonen in den überlebenden Parasiten nach. Bei wiederholter Behandlung konnte er eine vollständige Sterilisation von *O.gibsoni*-Weibchen erreichen (COPEMAN, persönliche Mitteilung).

Daraufhin wurde von uns in Westafrika die Wirkung dieser Anthelmintika auch an *O.volvulus* untersucht.

Material und Methoden

47 männliche Onchozerkosepatienten mit meist mehreren Lokalisationen von palpablen Onchozerkomen wurden im Tamale Hospital stationär aufgenommen. Die erste Behandlungsgruppe erhielt 3 Wochen lang täglich 30 mg/kg Mebendazol verteilt auf drei Rationen. Zwei weitere Gruppen wurden zusätzlich mit Dosen von 2,5 mg/kg Levamisol behandelt, die entweder an zwei Tagen in der Woche vor der Therapie oder auch noch wöchentlich während der Mebendazolbehandlung gegeben wurden. Eine vierte Gruppe erhielt innerhalb von vier Wochen fünfmal Levamisol ohne Mebendazol.

Drei Tage, sowie ein, drei und sechs Monate nach Behandlungsende wurden Patienten aus jeder Gruppe ganz oder teilweise nodulektomiert (Tabelle 1). Die adulten Parasiten wurden enzymatisch mit Collagenase aus dem Bindegewebe isoliert, ihr Vitalzustand beurteilt und die uterinen Embryonen und Mikrofilarien qualitativ und quantitativ, wie bei SCHULZ-KEY et al. 1980 beschrieben, untersucht.

Ergebnisse

Die klinischen Beobachtungen während der Behandlung und die Abnahme der Mikrofilarien in der Haut werden eingehend bei AWADZI et al. 1982 beschrieben. Die Mikrofilariendichten gingen während der Mebendazoltherapie bis auf 40% der Ausgangswerte zurück, in den zusätzlich mit Levamisol behandelten Patienten sogar bis auf 12%. Sie stiegen jedoch unmittelbar nach Therapieende wieder leicht an. Levamisol allein bewirkte keine nennenswerte Reduzierung der Mikrofilarien in der Haut.

Die enzymatische Isolierung der Filarien aus den Knoten zeigte in den behandelten Gruppen und in der Kontrollgruppe etwa gleiche Anteile von degenerierten und verkalkten Würmern, d. h. ähnlich wie **O.gibsoni** hatten die adulten Parasiten die Therapie ohne erkennbaren Schaden überstanden.

Eine Wirkung auf die Embryogenese in den Weibchen konnte durch Levamisol lichtmikroskopisch nicht nachgewiesen werden. Dagegen bewirkte das Mebendazol eine fast vollständige Zerstörung derjenigen Embryonen, die von der Eihülle umgeben waren (Tabelle 1). Sie zeigten granuläre Strukturen, waren stark geschrumpft, einzelne Zellen lösten sich aus dem Verband, und die Eihülle war teilweise verformt. Lediglich die gestreckten Mikrofilarien, die die Eihülle schon verlassen hatten, zeigten keine Beeinträchtigung.

Weibchen aus Patienten, die gleichzeitig mit Levamisol und Mebendazol behandelt waren, zeigten eine noch stärkere und auch länger anhaltende Störung der Embryogenese. Nach drei Monaten wurden bei der Nodulektomie in einzelnen Weibchen neue Embryonen beobachtet. Sechs Monate nach der Therapie war die Wirkung der Mebendazolbehandlung bei der Nodulektomie nicht mehr erkennbar.

Diskussion

Mebendazol wirkt auf das Mikrotubulisystem der Parasiten (BORGERS et al. 1975). ROGERS et al. (1976) und ELLIS et al. (1978) beschreiben elektronenmikroskopisch nachweisbare feine Kanäle, die von der Uteruswand an die Eihülle herangeführt und als Nahrungskanäle gedeutet werden. Demnach könnten Embryonen während der Mebendazolbehandlung einfach durch die Zerstörung dieser Kanäle von der Nährstoffzufuhr abgeschnitten sein und deshalb verkümmern. Die unbescheidete Mikrofilarie ist auf eine derartige Ernährung offenbar nicht mehr angewiesen und wird daher auch nicht geschädigt. Sie kann auch nach Therapieende weiterhin freigesetzt werden, bis der Uterus leer ist. Dies erklärt auch den leichten Wiederanstieg der Mikrofilariendichten unmittelbar nach Therapieende. Schon einen Monat später sind nur noch wenige Mikrofilarien oder bereits leere Uterusschläuche in den Weibchen zu finden. Es haben in diesem Zeitraum rechnerisch etwa 500 Mikrofilarien pro Tag die Weibchen verlassen. Berücksichtigt man den natürlichen Reproduktionsrhythmus des Parasiten (SCHULZ-KEY et al. 1980) und die jetzt fehlende Neuproduktion von Mikrofilarien, so wird die tägliche Leistung eines Weibchens bei weit über 1000 Mikrofilarien liegen können. Dieser Wert steht in Einklang mit unseren Beobachtungen an Weibchen, die wir **in vitro** halten konnten (ENGELBRECHT und SCHULZ-KEY, im Druck).

Levamisol ist nur in sehr hohen toxischen Dosen gegen **O.volvulus** wirksam (DUKE, 1975), verstärkt aber schon bei der Verabreichung einer einzigen Tablette die embryozide Wirkung des Mebendazols beträchtlich.

Mebendazol gelangt nur in sehr geringen Konzentrationen in den Wirtsorganismus, da es schlecht resorbiert wird. Daher war die Wirkung auf die Parasiten bei den einzelnen Patienten unterschiedlich stark: teilweise sehr viel besser, als die durchschnittlichen Embryonenzahlen in Tabelle 1 vermuten lassen. Zur Zeit wird eine Formulierung des Mebendazols erprobt, die im Tierversuch vier- bis achtmal besser resorbiert wurde (VAN DEN BOSSCHE, persönliche Mitteilung). Es bleibt daher abzuwarten, ob damit auf eine wiederholte Mebendazolbehandlung verzichtet werden kann.

Danksagung

Dr. AWADZI aus Tamale bin ich für die Überlassung des Parasitenmaterials sehr zu Dank verpflichtet.

Zusammenfassung

Onchocerkosepatienten wurden mit Levamisol, Mebendazol oder mit beiden Medikamenten behandelt. Nodulektomien in verschiedenen Abständen nach der Therapie zeigten eine starke zerstörende Wirkung des Mebendazols auf die Embryonenbildung in den Weibchen. Während Levamisol die Wirkung des Mebendazols unterstützte, war es allein verabreicht nicht wirksam. Der embryozide Effekt war bisher nur temporär.

Summary

Onchocerciasis patients were treated with levamisol, mebendazol or with both drugs. Onchocerca-nodules were excised in different intervals after treatment. Mebendazol showed a severe action on the development of embryonic stages in the female worms. Levamisol supported this efficacy, but was not effective when administered alone. The embryocidal efficacy was temporary only so far.

Literatur

- AWADZI, K., H. SCHULZ-KEY, R.E. HOWELLS, D.R.W. HADDOCK, H.M. GILLES (1982): The chemotherapy of onchocerciasis VIII. Levamisol and its combination with the benzimidazoles. *Annls. Trop. Med. Paras.*, **76**, 459—473.
- BORGERS, M., S. DE NOLLIN, A. VERHEYEN, M. DE BRABANDER, D. THIENPOPT (1975): Effects of new anthelmintics on the microtubular system of parasites. in *Microtubules and Microtubule Inhibitors*. Ed. by M. Borgers u. De Brander, 497—508. North-Holland/Elsevier, Amsterdam.
- COPEMAN, D.B. (1979): An evaluation of the bovine *Onchocerca gibsoni* *Onchocerca gutturosa* model as a tertiary screen for drugs against *Onchocerca volvulus* in man. *Tropenmed. Parasit.* **30**, 469—474.
- DUKE, B.O.L. (1975): Further trials with levamisol against *Onchocerca volvulus*. *Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg.* **69**, 287—288.
- ELLIS, D.S., R. ROGERS, A.E. BIANCO, D.A. DENHAM (1978): Intrauterine development of the microfilariae of *Dipetalonema viteae*. *J. Helm.* **52**, 7—10.
- ENGELBRECHT, F., H. SCHULZ-KEY (im Druck): Observations on adult *Onchocerca volvulus* maintained *in vitro*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*
- ROGERS, R., D.S. ELLIS, D.A. DENHAM (1976): Studies with *Brugia pahangi*. 14. Intrauterine development of the microfilariae and a comparison with other filarial species. *J. Helm.* **50**, 251—257.
- SCHULZ-KEY, H., B.M. GREENE, H.R. TAYLOR (1979): Investigations on female *Onchocerca volvulus* for the evaluation of a trial with systemic and topical diethylcarbamazine. *Ann. Rep. Liberia Res. Unit Trop. Inst. Hamburg*.
- SCHULZ-KEY, H., B. JEAN, E.J. ALBIEZ (1980): Investigations on female *Onchocerca volvulus* for the evaluation of drug trials. *Tropenmed. Parasit.* **31**, 34—40.
- SCHULZ-KEY, H., A. PROST (1980): Treatment of onchocerciasis: The efficacy of low doses of suramin on the parasite. *Zentralbl. Bakt* **167**, 313—314.

TABELLE 1:

**Wirkung einer Therapie mit Levamisol und/oder Mebendazol auf die Embryonen
von *O. volvulus* (Tamale, Ghana)**

Behandlungsgruppe und Zeitraum seit Therapieende	Behandelte Patienten ¹⁾ Anzahl	Exstirpierte Knoten Anzahl	Weibch.v. <i>O.volvulus</i> Anzahl	Entwicklungsstadien pro Weibchen (in 1000)		
				Embryonen ²⁾ normal entwickelt	Mikro- filarien normal	Embryonen Total ³⁾
UNBEHANDELTE						
(Kontrolle)	11	30	77	54,5	18,1	147,2
LEVAMISOL						
3 Tage	2	5	11	48,2	30,4	149,8
1 Monat	6	25	58	74,8	26,2	150,2
3 Monate	5	9	15	74,4	24,9	162,8
6 Monate	1	1	6	69,7	23,3	160,7
MEBENDAZOL						
3 Tage	2	8	37	0,2	19,9	150,5
1 Monat	6	15	38	3,2	4,1	80,5
3 Monate	5	14	24	12,9	6,4	61,1
6 Monate	1	1	5	55,3	17,0	157,7
LEVAMISOL UND MEBENDAZOL						
3 Tage	4	16	39	0,5	14,5	90,1
1 Monat	12	37	98	0,3	1,2	45,1
3 Monate	9	20	47	3,1	0,7	66,1
6 Monate	2	9	24	47,3	10,5	100,9

¹⁾ einige Patienten wurden mehrfach operiert

²⁾ ohne Einzellstadien, ohne gestreckte Mikrofilarien

³⁾ einschließlich Einzellstadien und gestreckter Mikrofilarien sowie aller pathologisch veränderter Formen

ANSCHRIFT DES AUTORS:

Hartwig Schulz-Key
Tropenmedizinisches Institut der Universität
Wilhelmstraße 31
D-7400 Tübingen 1, BRD

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): Schulz-Key Hartwig

Artikel/Article: [Wirkung von Levamisol und Mebendazol auf die Embryogenese von Onchocerca volvulus. 139-142](#)