

Mit. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 7 (1985) 207–214

Tropenmedizinisches Institut Tübingen BRD (Vorstand: Prof. Dr. W. Höfler) (1)
Onchocerciasis Control Programme, Ougadougou, Burkina Faso, Westafrika (2)
Institut Ernst Rodenwald, Lome, Togo, Westafrika (3)

Auswirkung langer Überträgerbekämpfung auf Therapieversuche an Onchozerkosepatienten*

Hartwig Schulz-Key^{1,3}, Sabine Kläger¹, Marc Karam²

Einleitung

Der Überträger der Onchozerkose wird durch das ONCHOCERCIASIS CONTROL PROGRAMME (OCP) in ausgedehnten Gebieten der westafrikanischen Savanne seit 1975 systematisch bekämpft. Nach dem abzusehenden Ende der fast 10jährigen, übernationalen Kampagne werden die Simuliiden früher oder später in die jetzt überträgerfreien Gebiete zurückkehren. Darüber hinaus werden von außen einwandernde infizierte Menschen den Parasiten regelmäßig wieder einschleppen. Deshalb läßt sich der bisherige Erfolg des OCP nur dann sichern, wenn in den Randzonen und in den Reinvasionsgebieten des Überträgers die Bevölkerung zusätzlich chemotherapeutisch überwacht wird. Wirksame Medikamente für eine solche Massenbehandlung von Onchozerkose-Patienten gibt es allerdings noch nicht. Deshalb sieht es das ONCHOCERCIASIS CHEMOTHERAPY PROJECT (OCT) der Weltgesundheitsorganisation als eine vordringliche Aufgabe an, neue filarizide Medikamente zu entwickeln und zu erproben. Es wird dabei auf die Mitarbeit der wenigen Chemotherapie-Zentren für Onchozerkose angewiesen sein, von denen das größte und erfahrenste in Nordghana innerhalb des OCP-Gebietes liegt. Es stellt sich jedoch inzwischen die Frage, ob dort Chemotherapieversuche an Patienten mit stark überalterten, absterbenden Parasiten noch eine ausreichende Aussagekraft für die Beurteilung der Wirkung haben können. Erfahrungen bei Therapieversuchen der letzten Jahre in Burkina Faso und Nordghana sollen eine Antwort auf diese Frage geben.

Patienten und Methoden

Die Patienten dieser Untersuchung leben in Bonga, einem ehemals hyperendemischen Onchozerkose-Dorf am Roten Volta nahe der Grenze zu Ghana auf burkinesischem Gebiet und in Nordghana, d. h. in einer Region, wo die Überträgerbekämpfung 1976 eingeleitet worden war. Es wurden hauptsächlich Patienten für diese Studie herangezogen, die aus verschiedenen Chemotherapie-Versuchen mit Suramin, Mebendazol und Levamisol oder mit Ivermectin stammten. Onchozerkose-Patienten aus Togo und Mali, die außerhalb des OCP-Gebietes wohnen, wurden ihnen gegenübergestellt.

Alle exstirpierten Knoten wurden mit Kollagenase verdaut und die so freigelegten adulten Parasiten lichtmikroskopisch untersucht wie es bei SCHULZ-KEY et al. (1980) und SCHULZ-KEY und KARAM (1984) beschrieben wird. Die Mikrofilariendichte an der Hüfte der Patienten wurde durch Entnahme einer kleinen Hautbiopsie bestimmt.

Es wurden dabei die im OCP üblichen Techniken angewandt, um einen Vergleich mit früheren Untersuchungen vor und während der Bekämpfungsaktion zu ermöglichen.

Ergebnisse

Beobachtungen an unbehandelten Onchozerkosepatienten im OCP-Gebiet

Die durchschnittliche Anzahl der palpablen und exstirpierten Knoten pro Patient verringerte sich während der Übertragungsunterbrechung nicht merklich. Die Knotengröße nahm jedoch im Laufe der Zeit etwas ab. Besonders bei Knoten, die keine lebenden Parasiten mehr enthielten, bildete sich das Knotengewebe etwas zurück, so daß die verkalkten Wurmfragmente mehr oder weniger durchschimmerten (Abb. 2E). Gleichzeitig wurde eine Zunahme der fibrösen Strukturen des Knoten beobachtet. Dadurch dauerte die enzymatische Isolierung der adulten Parasiten oft länger, und es wurde zunehmend schwieriger, die Würmer lebend oder unbeschädigt zu gewinnen (Abb. 1C). Die Zahl der Knoten, die sich überhaupt nicht mehr mit Kollagenase verdauen ließen, nahm zu, lag aber immer noch unter 5%.

Mit fortschreitender Dauer der Übertragungsunterbrechung nimmt der Anteil der von uns als alt eingestuften Parasiten anfangs nur langsam, dann aber sehr schnell zu. Die meisten Würmer werden zuerst gelblich, dann bräunlich (Abb. 2G). Da die alten Weibchen keinen durchgehenden Darm mehr besitzen (Abb. 2A, B), werden die Stoffwechselprodukte offenbar auch nicht durch den Anus abgegeben. Es kommt zu einer Anhäufung von Einlagerungen in der primären Leibeshöhle (Abb. 2C, D). Gleichzeitig werden die Würmer durch Auflagerungen und Verkrustungen der Kutikula immer weniger transparent (Abb. 1F). Zwei Drittel aller abgestorbenen Weibchen „verkalken“ und bleiben dadurch längere Zeit als Fragmente in den Knoten nachweisbar (Abb. 2E, F).

Tabelle 1: Veränderung der Wurmlast in Onchozerkosepatienten nach unterschiedlich langer Unterbrechung der Übertragung innerhalb des Gebietes des ONCHOCERCIASIS CONTROL PROGRAMME in Westafrika (arithm. Mittel).

Herkunft der Patienten Jahr	Dauer der Simuliidenbekämpfung	Anzahl der operierten Patienten	Anzahl exstirpiert-Knoten	Männchen Lebende ♂♂ pro Knoten (% degen.)	Weibchen Lebende ♀♀ pro Knoten (% degen.)	Geschlechterverhältnis der lebenden adulten Würmer ♂♂:♀♀
Kontrolldörfer außerhalb des OCP-Gebietes in Mali	keine	73	274	1,8 (3,1)	2,4 (11,6)	1:1,52
Bonga/Burkina Faso (1979)	3 Jahre	24	89	1,6 (1,4)	2,8 (11,8)	1:1,73
Placebopatienten (Region Tamale) (1980)	4 Jahre	11	30	1,7 (2,0)	2,6 (12,2)	1:1,55
Mebend./Lev.-Pat. (Region Tamale) (1980)	4 Jahre	40	160	1,7 (2,0)	2,6 (13,2)	1:1,55
Bonga/Burkina Faso (1983)	7 Jahre	24	65	1,1 (11,3)	1,4 (35,6)	1:1,30
Placebopatienten (Region Tamale) (1983)	7 Jahre	13	52	1,3 (5,6)	1,5 (31,1)	1:1,16
Ivermectin-Pat. (Region Tamale) (1983)	7 Jahre	14	79	1,1 (9,5)	1,5 (28,7)	1:1,38

Die Anzahl lebender Würmer pro Knoten ging erst gegen Ende des Untersuchungszeitraumes auffallend zurück (Tabelle 1). Die durchschnittliche Anzahl lebender Filarien pro Knoten lag 1983 um 30—50% niedriger als 1979/80. Der Anteil der degenerierten Weibchen war auf 36% signifikant gestiegen. Die Fertilität des Parasiten ließ zu diesem Zeitpunkt stark nach. Teilweise hatten nur 30—40% der Weibchen embryonale Stadien in den Uterusschläuchen, anstelle der sonst üblichen 50—60%. Gleichzeitig stieg der Anteil der Weibchen mit leeren Uteri bis auf 40% an. Auch die Zahl der intrauterinen Stadien hatte sich inzwischen durchschnittlich halbiert.

Der Anteil der Männchen, die erst kürzlich Spermien abgegeben hatten, also fortpflanzungsaktiv gewesen waren, ging von 50% auf 25% zurück.

Beobachtungen an Onchozerkose-Patienten aus Therapiestudien

In Bonga (Burkina Faso) wurde 1979 eine Therapiestudie an 65 Patienten mit niedrigen Dosen von **Suramin** durchgeführt. Patienten erhielten 3—6 wöchentliche Injektionen mit einer Gesamtdosis von 37—71 mg Suramin pro kg Körpergewicht. Die meisten adulten Parasiten überlebten diese Behandlung, stellten aber ihre Reproduktion nach einigen Monaten vollständig ein. Die Mikrofilarien in der Haut gingen allmählich stark zurück, jedoch wurde kein Patient im ersten Jahr nach der Behandlung mikrofilarienfrei. *Onchocerca*-Weibchen aus Patienten, die mehr als 60 mg/kg Suramin erhalten hatten, blieben steril, während andere aus Patienten mit niedrigeren Dosen die Ausbildung von Mikrofilarien im zweiten Jahr nach der Behandlung teilweise wieder aufnahmen. In diesen Patienten stiegen die Mikrofilarienzahlen in der Haut wieder über die 50%-Marke der Vortherapiewerte. Bei einer Nachuntersuchung 1983, vier Jahre nach der Therapie, waren zwei Drittel aller behandelten Patienten mikrofilarienfrei, darunter auch solche, bei denen 1980 noch ein Wiederanstieg der Mikrofilariendichten beobachtet werden konnte. Jedoch auch die Mikrofilariendichte in der Haut der unbehandelten Kontrollpatienten war durch die Übertragungsunterbrechung auf ein Drittel der Ausgangswerte vor Beginn der Bekämpfungsaktion zurückgegangen.

Patienten aus der Region Tamale wurden 1980 mit Mebendazol und Levamisol und andere 1983 mit Ivermectin behandelt. Hohe, dreiwöchige Dosen von 1,5 kg **Mebendazol** pro Tag und wöchentliche Gaben von **Levamisol** bewirkten eine völlige Zerstörung der jungen embryonalen Stadien in den Uterusschläuchen der *Onchocerca*-Weibchen. Gleichzeitig gingen die Mikrofilarien in der Haut um durchschnittlich 80% zurück (AWADZI et al. 1982). Die Wirkung war deutlich besser als in einem entsprechenden Therapieversuch in Südtogo außerhalb des OCP-Gebietes. Der embryostatische Effekt hielt in der alten Wurmpopulation des OCP deutlich länger an. Auch waren hier die Mikrofilarienzahlen in der Haut stärker zurückgegangen.

Mit einer einmaligen Dosis von 50—200 µg/kg **Ivermectin** konnten bei 19 Patienten die Mikrofilarien in der Haut relativ schnell und fast vollständig beseitigt werden. Nach einem Jahr waren 17 dieser Patienten sogar mikrofilarienfrei geworden (AWADZI et al. 1984), obwohl die adulten Weibchen von **O. volvulus** nach der Therapie unerwartet hohe Zahlen von Mikrofilarien in den Uterusschläuchen ausgebildet hatten. Sie wurden offenbar aber nicht freigesetzt, denn in der Haut der Patienten waren sie nicht nachweisbar.

Abb. 1

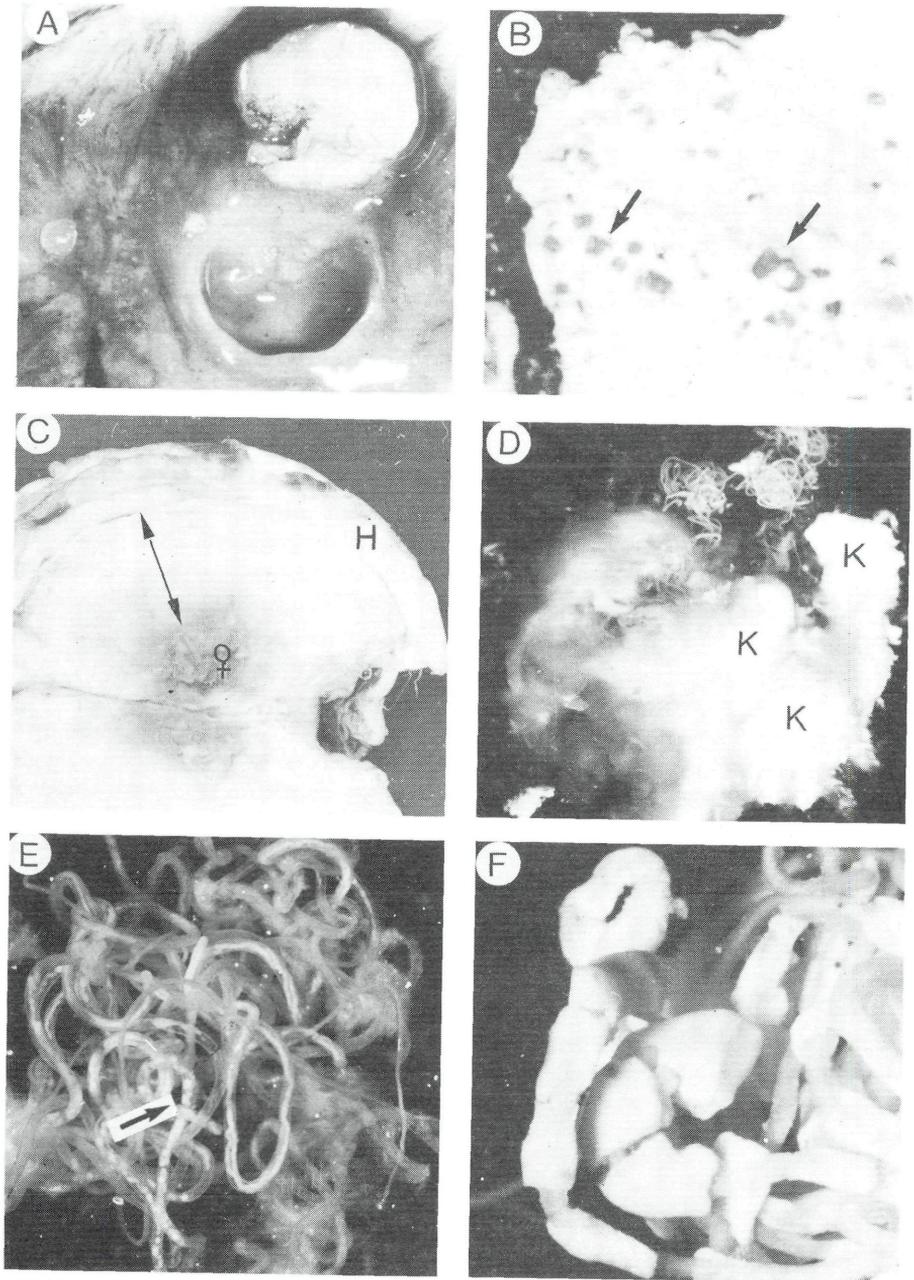
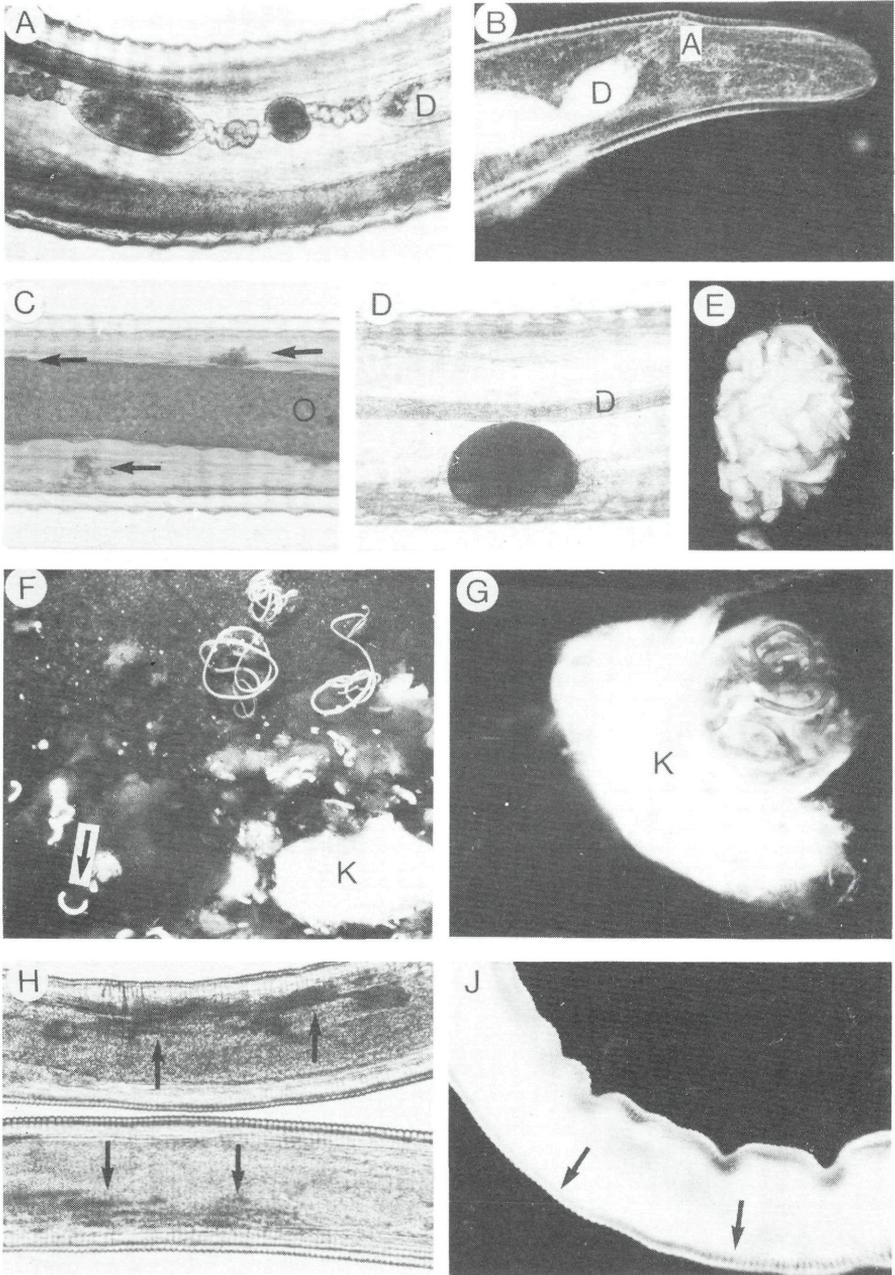


Abb. 2



Legende zu den Abbildungen:

Abb. 1: Isolierung von adulten **O. volvulus** aus Onchozerkomen aus dem OCP-Gebiet.

- A. Käsiger Knoten, der zur vollständigen Verkalkung übergeht
- B. Milchiger Inhalt eines Knotens ohne lebende Parasiten mit kristallinen Einschlüssen (Pfeile)
- C. Fibröser Knoten mit einer 6 mm dicken Wandung. Im Zentrum befinden sich Reste eines degenerierten, unverkalkten Weibchens. H lockeres Hüllgewebe um den Knoten
- D. Käsiger Knoten mit noch lebenden Würmern. K verkäste Abschnitte
- E. Altes Weibchen mit weißlichen Einschlüssen (Pfeil)
- F. Weibchen von bröseligem Knotenmaterial umschlossen

Abb. 2: Alte Männchen und Weibchen von **O. volvulus** aus Onchozerkosedörfern des OCP nach enzymatischer Isolierung mit Collagenase.

- A. Weibchen mit nicht mehr durchgängigem Darm (D)
- B. Flockiger und auch festerer Darminhalt verschließen den Enddarm (D). A Anus
- C. Disperse, flottierende Einschlüsse in der primären Leibeshöhle eines Weibchens. O Oozyten
- D. Festsitzender Einschuß, der von einer feinen Membran zusammengehalten wird. D Darm
- E. Verkalkte Wurmfragmente eines Weibchens, Knotengewebe reduziert.
- F. Alter Knoten mit Fragmenten eines verkalkten Weibchens (Pfeil) und drei lebende Männchen, die den Knoten längere Zeit nicht mehr verlassen hatten. K fibröser Knotenrest, der sich mit Kollagenase nicht mehr verdauen ließ.
- G. Altes braunes Weibchen in einem fibrösen, angedauten Knoten
- H. Braune Einschlüsse (Pfeile) in einem alten Männchen
- J. Verkalkendes Fragment. Die typischen Kutikularleisten (Pfeile) erlauben noch eine eindeutige Zuordnung zu einem Männchen.

Diskussion und Schlußfolgerung

Die Anzahl der lebenden Würmer pro Knoten und die Reproduktion waren 1979/80, also 3–4 Jahre nach Beginn der Bekämpfungsaktion, noch wenig verändert. Die Fertilität des Parasiten ließ erst spät nach und fiel erst am Ende unseres Untersuchungszeitraumes im Jahre 1983 besonders auf.

Außerhalb des OCP-Gebietes beobachteten wir in den Knoten eines größeren Patienten-Kollektives eine deutliche Dominanz der Weibchen im Durchschnitt. Sie kommt dadurch zustande, daß die Männchen zwischen den Knoten hin- und herwandern und bei den Nodulektomien somit teilweise nicht erfaßt werden. Bei der tatsächlichen Wurmlast in den Patienten gehen wir von einem ausgeglichenen Verhältnis aus. Die zunehmende Trägheit der alternden Männchen, andere Weibchen in benachbarten Knoten aufzusuchen, läßt die Dominanz der Weibchen zurückgehen. Nicht selten trafen wir ein oder gar mehrere Männchen in Knoten an, die nur noch tote weibliche Wurmfragmente enthielten (Ab. 2F). Die Männchen hatten den Knoten offenbar seit dem Tod des Weibchens nicht mehr verlassen. Auf eine längere Lebenserwartung der Männchen gegenüber der Weibchen, wie sie PAROW (1983) folgert, wird man bei diesen Überlegungen dann nicht mehr schließen.

Die Männchen scheinen potentiell sehr lange fertil zu bleiben, denn der Anteil mit völlig leerem Hoden lag auch in der sehr alten Wurmpopulation stets unter 10%. Männchen, die keine oder nur sehr wenige Spermien, aber Spermatiden enthielten, waren offenbar gerade fortpflanzungsaktiv gewesen. Diejenigen mit Spermien dagegen hatten demnach in den letzten Wochen oder Monaten keine Gelegenheit gehabt, sie abzugeben und müssen als vorübergehend inaktiv angesehen werden. So erklärt es sich auch, daß alte, solitäre Männchen im allgemeinen Spermien enthielten, sofern sie nicht völlig leere Hoden hatten.

Bei den Weibchen werden die Pausen zwischen den einzelnen Reproduktionsschüben offenbar länger, denn der Anteil mit gerade leerem Uterus steigt teilweise bis auf 40% an. Das muß bei Versuchen mit emryostatischen Medikamenten bedacht werden. So ließ in den Mebendazolpatienten aus dem OCP-Gebiet die Wiederaufnahme der Reproduktion länger auf sich warten als in Südtogo, wo dies schon 2—3 Monate nach Therapie geschah. Eine Reproduktionspause von über einem Jahr, wie sie RIVAS-ALCALA et al. (1981) beschreiben, konnten wir nach Mebendazolbehandlung selbst in den alten *Onchocerca*-Weibchen des OCP nicht nachweisen.

Auch die *Onchocerca*-Weibchen bleiben bis zu ihrem Lebensende potentiell recht fruchtbar. Die Therapieversuche mit Ivermectin in Ghana zeigen eindrucksvoll, daß auch diese alten Weibchen wieder sehr reproduktiv sein können, wenn beispielsweise durch einen äußeren Eingriff das Gleichgewicht zwischen den adulten Filarien und den Mikrofilarien in der Haut gestört wird. Ob auch Patienten außerhalb des OCP-Gebietes nach einem Jahr mikrofilarienfrei werden, müssen unsere Therapieversuche in Liberia oder Mali erst noch zeigen. Eine Überalterung der Wurmpopulation in Nordghana könnte die Wirkung des Ivermectins erleichtert haben. Bei den Suraminpatienten in Bonga war dies 1979/1980 offenbar noch nicht der Fall, jedoch gibt es Anzeichen hierfür bei der Nachuntersuchung 1983.

Es kann nicht mehr empfohlen werden, innerhalb des OCP-Gebietes Therapieversuche zu planen, wenn eine Langzeitwirkung über Jahre beobachtet werden soll, ohne entsprechende Versuche auch an einer jüngeren Wurmpopulation durchzuführen. Im OCP-Gebiet wirksame Medikamente bedürfen einer Überprüfung, sei denn, man begnügt sich von vornherein mit der durchaus noch sinnvollen Feststellung, ein Medikament untersucht zu haben, mit dem zumindest eine alte Restwurmpopulation beseitigt werden kann.

Der durchschnittliche Rückgang der Mikrofilarien in der Haut von unbehandelten Patienten auf 30% läßt erahnen, daß in Kürze immer mehr Bewohner mikrofilarienfrei werden dürften. Rein rechnerisch ist dies nach etwa 11 Jahren der Übertragungsunterbrechung der Fall.

Zusammenfassung

Die durchschnittliche Anzahl von lebenden **O. volvulus** pro Knoten und die Reproduktion des Parasiten in Gebieten mit langer Überträgerbekämpfung gehen deutlich zurück. Chemotherapieversuche mit niedrigen Suramin, mit Mebendazol und Levamisol oder mit Ivermectin an Patienten mit einer überalterten Wurmpopulation werden beschrieben. Weitere Therapieversuche zur Erprobung neuer Medikamente gegen die Onchozerkose haben in Zukunft in diesen Regionen nur noch begrenzte Aussagekraft.

Summary

The influence of vector control on drug trials of onchocerciasis

In areas with long vector control the mean number of living *O. volvulus* per nodule is considerably reduced and the fertility of the parasite is ceasing. Drug trials with low doses of suramin, with mebendazol and levamisol, or with ivermectin were carried out on patients with superannuated adult worms. Trials with drugs which turn out to be effective in the area of OCP have to be repeated in areas without vector control in future.

Danksagung

Dr. K. AWADZI, Leiter des ONCHOCERCIASIS CHEMOTHERAPY RESEARCH CENTRE in Tamale danken wir für seine langjährige, gute Zusammenarbeit. Herrn GIESE sind wir für seinen unermüdlichen Einsatz bei den Nodulektomien ebenfalls sehr zu Dank verpflichtet.

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. *Annl. Trop. Med. Parasit.* **76**, 459—473
- AWADZI, K., K. Y. DADZIE, H. SCHULZ-KEY, D. R. W. HADDOCK, M. A. AZIZ (1984): Ivermectin in onchocerciasis. *Lancet*, Oktober, 921
- PAROW, D. (1983): Die Veränderung der Makrofilarienpopulation bei Patienten mit Onchozerkose nach achtjähriger Unterbrechung der Übertragung. Dissertation., Fakultät Medizin, Hamburg
- RIVAS-ALCALA, A. R., B. M. GREENE, H. R. TAYLOR, A. DOMINGUEZ-VASQUEZ, C. LUGO-PFEIFFER, C. D. MACKENZIE, F. BELTRAN-HERNANDEZ (1981): Chemotherapy for onchocerciasis: 12-month follow-up of mebendazole therapy for onchocerciasis. *Lancet* **2**, 1043
- 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., M. Karam (1984): Quantitative assessment of microfilariae and adultes of *Onchocerca volvulus* in ethanol-fixed biopsies and nodules. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **78**, 157—159

ANSCHRIFT:

Dr. Hartwig SCHULZ-KEY,
Tropenmedizinisches Institut
Wilhelmstraße 31, D-7400 Tübingen 1.

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: 1985

Band/Volume: [7](#)

Autor(en)/Author(s): Schulz-Key Hartwig, Kläger Sabine, Karam Marc, Schulz-Key Hartwig

Artikel/Article: [Auswirkung langer Überträgerbekämpfung auf Therapieversuche an Onchozerkosepatienten. 207-214](#)