

Zur Therapie nicht durch Schistosomen bedingter Trematodeninfektionen des Menschen

D. H. G. Wegner

Bei „Trematoden-Infektionen des Menschen“ steht die Schistosomiasis im Vordergrund. Das liegt wohl daran, daß das Verbreitungsgebiet dieser Parasitose bis vor unsere europäische Haustür reicht, aber auch daran, daß sie mit der Erstbeschreibung eines der Haupterreger durch Theodor Bilharz in Ägypten gewissermaßen aus der Nachbarschaft in unser medizinisches Bewußtsein getreten ist. Hinzu kommt, daß mit 2–300 Millionen Infizierter und etwa 600 Millionen akut Bedrohter die Bilharziose Umfang und Bedeutung einer Volksseuche annahm, die nicht selten heutige Entwicklungshilfemaßnahmen neutralisiert oder sogar zunichte macht. Die Therapie war lange Zeit dadurch behindert, daß es kein Mittel gab, das auf alle, besonders auf die geografisch gleichzeitig verbreiteten Arten, gleich gut gewirkt hätte, wie z. B. auf *S. haematobium*, *S. mansoni* und *S. intercalatum* in Afrika. Außerdem erforderten viele frühere Mittel eine z. T. wochenlange Anwendung und waren dabei so wenig verträglich, daß sie für Großbehandlungen ungeeignet waren. Diese Situation hat sich erst in jüngster Zeit zum Besseren gewandelt und erlaubt nun eine sichere 1-Tagesbehandlung sogar des bislang schwer therapierbaren *S. japonicum*.

Damit richtete sich die Aufmerksamkeit auf weitere Trematoden-Infektionen durch eine Vielzahl von Erregerspezies, die wegen ihrer fernen Verbreitungsgebiete, vornehmlich in Südost- und Ostasien, und wegen ihrer bis dato ebenfalls außerordentlich schlechten Therapierbarkeit hier nur ein Lehrbuchdasein geführt hatten. Daran erinnerten in den letzten Jahren nur gelegentlich schwer einzuordnende Infektionen, die – etwa von Flüchtlingen oder Gastarbeitern mitgebracht – hier klinisch in Erscheinung traten (AMBROISE-THOMAS und GOULLIER 1981; DINH GIAP et al. 1983; HORST-MANN et al. 1981; LAM-TAN 1982; LANG et al. 1980, LÖSCHER et al. 1981; NOEL 1980; ZIEGLER et al. 1983). Hinzu kommt, daß viele Endemiegebiete dieser Trematoden inzwischen auch vom europäischen Ferntourismus erfaßt worden sind. So können Reisende, deren Neugier sich auch auf das Kennenlernen östlicher Spezialzubereitungen von Süßwasserfischen und Krustaceen erstreckt, nun ebenfalls ihre Ärzte daheim mit schwer zu identifizierenden Infektionen vor diagnostische Probleme stellen. Das soll später an einem Beispiel verdeutlicht werden.

In Frage kommende Parasiten werden in der Tabelle 1 vorgestellt, geordnet nach ihren Prädisloktionsstellen im Menschen in Lungen-, Leber- und Darmegel. Diese Aufstellung ist aber unvollständig. Nicht aufgeführt sind z. B. solche Paragonimus-Arten, die zwar aus Thailand, Süd- und Mittelamerika bereits bekannt sind oder aber erst unlängst bekannt wurden, wie die seit 1957 erstbeschriebenen 15 neuen Spezies und Subspezies in China (CHUNG 1981), soweit ihre klinische Relevanz noch nicht aufgeklärt ist. Ähnliches gilt für die Darmegel: RADMYOS berichtet 1984 über 3 Spezies aus Thailand, die erstmalig im Menschen nachgewiesen wurden. Ferner nennt PIEKARSKI (1954) noch 16 weitere Darmegelarten, für die der Mensch, wenn oft auch eher zufällig, als Endwirt fungieren kann. Es handelt sich dabei aber durchweg um Einzelinfektionen, die hier keiner Erwähnung bedürfen.

TABELLE 1: Trematoden-Infektionen des Menschen (ohne Schistosomiasis)

Lungenegel	
Arten	Geografisches Vorkommen u. a. in
Paragonimus westermani*	China**, Japan, Korea**, Philippinen
Paragonimus heterotremus*	Thailand**
Paragonimus africanus	Elfenbeinküste, Kamerun, Westafrika
Paragonimus uterobilateralis*	Nigeria**, Kamerun
Paragonimus ecuadoriensis*	Ecuador**
andere Paragonimus-Arten	China**, Thailand, Mittelamerika
Leberegel	
Clonorchis sinensis*	China**, Japan, Korea**, Taiwan, Vietnam
Opisthorchis viverrini*	Kambodscha, Laos, Thailand**, Vietnam
Opisthorchis felineus*	Sibirien (UdSSR), Osteuropa
Fasciola hepatica*	weltweit
Dicrocoelium dendriticum*	Europa, Thailand
Darmegel	
Arten	Geografisches Vorkommen u. a. in
Fasciolopsis buski*	Bangladesch**, China, Indien, Thailand**
Metagonimus yokogawai*	Ägypten, Korea**, Taiwan, Sibirien
Heterophyes heterophyes*	Ägypten**, Japan, Korea, Taiwan
Prosthodendrium molenkampi*	Thailand**
Phanoropsolus bonnei*	Thailand**
Haplorchis pumilio*	Thailand
Haplorchis taichui*	Thailand
Echinostomum malayanum*	Malaysia**, Thailand
Echinostomum ilocanum*	Java, Philippinen, Thailand
Echinostomum revolutum*	Taiwan**, Thailand
Echinostomum lindoense	Sulawesi (Celebes)
Hypoderaeum conoideum	Thailand

Nach G. Piekarski fanden sich menschliche Infektionen durch noch weitere 16 Darmegelarten.

* = bereits erfolgreich mit Praziquantel behandelt

** = Länder mit gehäuftem Vorkommen

Über die Häufigkeit dieser Infektionen liegen nur vereinzelte, oft nur für ein Land oder eine Spezies gültige und bisweilen veraltete Zahlenangaben vor, z. B. für Clonorchiasis insgesamt: 19 Mio (STOLL 1947), Opisthorchiasis (*O. viverrini*) nur in Thailand: 7 Mio (HARINASUTA 1984), Opisthorchiasis (*O. felinus*) insgesamt 1,1 Mio (STOLL 1947), Fasciolopsiasis, nur in Ostasien: 10 Mio (STOLL 1947), Metagonimiasis, nur in Südkorea: 450.000 (CHO 1984). Damit scheint eine Schätzung erlaubt von etwa 50 Millionen Infizierter und wohl 100–150 Millionen Exponierter.

Offenbar ändert sich die Zahl der Infizierten trotz mancherorts erfolgreich durchgeführter Kampagnen kaum, allenfalls nur langsam. Dazu trägt sicherlich bei die Art der Übertragung auf den Menschen. Anders als die Schistosomen benötigen diese Trematoden einen zweiten Zwischenwirt für ihre Entwicklung. Das sind verschiedene Süßwasserfische, aber auch Krabben, Krebse, Schnecken und sogar Wasserpflanzen, die in den Endemiegebieten nach alter Tradition roh mariniert und gewürzt als Delikatesse verzehrt werden. Bei Kontamination mit Metazerkarien kommt es dann zur Infektion. Solche generationenalten Sitten sind, besonders in ländlichen Gebieten, nur schwer zu ändern.

In diesen Zusammenhang gehört die schon angekündigte Kasuistik. Vor einigen Jahren war in eine westdeutsche Lungenklinik ein italienischer Gastarbeiter aufgenommen worden mit ausgeprägter Haemoptoe und großer Lungenkaverne. Diagnose: offene Tuberkulose. Während monatelangen Aufenthaltes wurde Bazillus Koch allerdings nie nachgewiesen, auch brachte die spezifische Therapie ex juvantibus keine Besserung des Lungenbefundes. Eines Tages ließ eine mißlungene Ziehl-Neelsen-Färbung im Sputum ei-artige Gebilde erkennen, die in einem Tropeninstitut alsbald als Eier von *Paragonimus westermani* identifiziert wurden. Der daraufhin erneut und eindringlichst befragte Patient schwor Stein und Bein, seine Heimat Sizilien nur für den Arbeitsaufenthalt in Deutschland verlassen zu haben. Des Rätsels Lösung fand sich schließlich am Arbeitsplatz des Patienten in einer deutschen Fabrik, die Krabbenfleischkonserven herstellte und, aus Haltbarkeitsgründen, noch lebende Krabben aus Korea importierte. Dort hatte der Patient das Krabbenfleisch aus den Schalen zu lösen und fand besonderes Vergnügen dabei, die abfallenden Krabbenbeine in den Mund zu nehmen und ihren Saft auszusaugen. Gerade die Beine sind aber bevorzugter Sitz der Metazerkarien von *P. westermani*.

Wir sind damit bei den Lungenegel-Infektionen. Deren Erreger sind übrigens die einzigen mit einem weit über Asien hinausgehenden Verbreitungsgebiet bis nach Afrika und Amerika. Obwohl die Krankheitssymptomatik sehr eindrucksvoll zu sein pflegt, wird die Ursache oft nicht erkannt. Unlängst war von der Elfenbeinküste zu hören, daß man dort, wie auch in Liberia, bis dahin ganz unbekannte Paragonimus-Infektionen entdeckt habe. Schwierig kann die Diagnose werden, wenn wie bei den ecuadorianischen Amazonas-Indianern, 30% der Tuberkulosefälle gleichzeitig eine Paragonimiasis haben (PAZ 1983). An weiterem für die Diagnose und damit zielgerichtete Therapie Wichtigem ist noch anzumerken, daß eine ektopische Lokalisation der Würmer nicht selten ist und in der Bauchhöhle wie auch im Gehirn anzutreffen ist. Für *P. heterotremus* sind subkutane Schwellungen geradezu typisch. Durch das Verschlucken eihaltigen Sputums finden sich Eier nicht selten auch in den Faeces (VANIJANONTA et al. 1980, 1984).

Es liegt auf der Hand, daß von einer geografisch weit gestreuten Vielzahl von Paragonimus-Spezies therapeutische Schwierigkeiten zu erwarten waren. Alleine für die asiatischen Arten gibt YOKOGAWA (1984) 43 verschiedene Medikamente und Kombinationen an, die in den letzten hundert Jahren getestet wurden. Darunter befanden sich Quinin, praktisch alle Arsenpräparate, Emetinhydrochlorid in allen möglichen

Kombinationen, Chloroquin, Atebrin, Sulfonamide und Antibiotika, die alle nur sehr selten eine anhaltende Heilung zu bewirken vermochten. Viele der Mittel waren zudem sehr toxisch. 1961 führte Yokogawa dann Bithionol in die Therapie ein, 1965 folgte Hexachloroparaxyol, 1974 Niclofolan und 1980 schließlich Praziquantel*). Alle vier Mittel waren kurativ wirksam. Bithionol erforderte aber ein Behandlungszeit von ca. 30 Tagen für eine Medikationsserie; nicht selten waren aber 2–3 nötig.

Störend waren dazu eine Reihe stärkerer Nebenwirkungen. Hexachloroparaxyol erwies sich als giftig für die Haematopoese. Niclofolan war zwar bei über 1000 Fällen von Lungen- und Leberegelinfektion mit ausgezeichneter Wirkung und ohne ernsthafte Nebenerscheinungen in gut überwachten Feldstudien klinisch geprüft worden, doch ergaben erneute Tierversuche einen doch ziemlich geringen therapeutischen Index und dazu eine z.T. wochenlange Metabolisierungszeit.

Damit trat Praziquantel (Abb. 1) in den Vordergrund und gilt heute als ungiftiges, gut bis sehr gut verträgliches Mittel mit hohen Heilungsraten bei nur zweitägiger Anwendung als Mittel der Wahl. Interessant ist, daß alle Paragonimus-Arten in Asien, Afrika und Lateinamerika gleich gut ansprechen. Das zeigt die Tabelle 2. Die Angaben beruhen auf folgenden Studien: für *P. westermani*: CAO et al. (1984), CHOI (1984), CHUNG et al. (1981), JOHNSON et al. (1983), RIM et al. (1981), SOH et al. (1981), SPITALNY et al. (1982) und YOKOGAWA (1984); für *P. heterotremus*: VANIJANONTA et al. (1980, 1984); für *P. africanus* und *P. uterobilateralis*: MONSON et al. (1983), MOYOU SOMO et al. (1983, 1984); für *P. ecuadoriensis*: PAZ (1983).

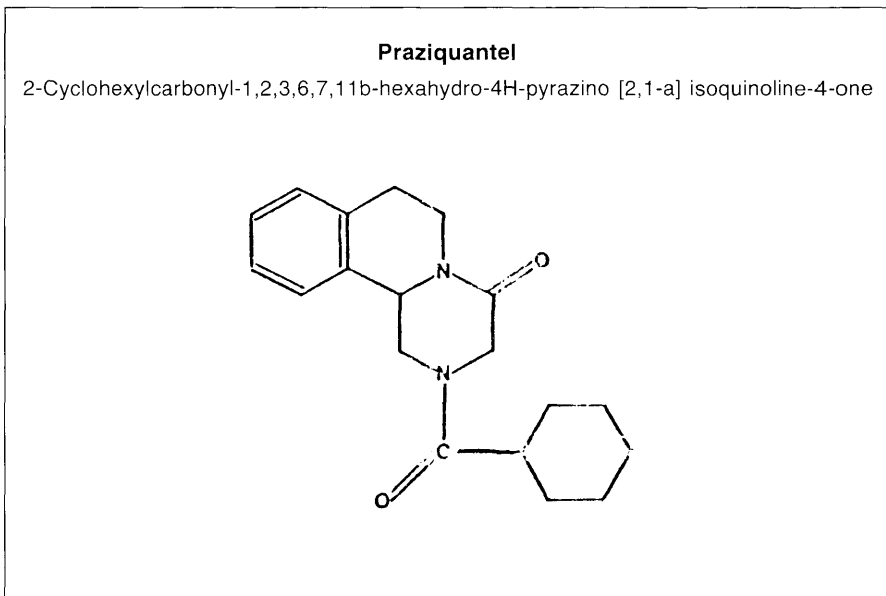


Abb. 1: Formel von Praziquantel

*) Praziquantel ist eine gemeinsame Entwicklung der Firmen BAYER AG, Leverkusen, und E. MERCK, Darmstadt. Für Bayer AG ist das Warenzeichen BILTRICIDE® eingetragen.

TABELLE 2: Praziquantel (BILTRICIDE®) bei der Behandlung von Lungenegel
(Patientenzahlen/Dosis und Heilungsraten
nach mindestens 3-monatiger Nachbeobachtung)

Dosis mg/kg K Gew.	Tage	Paragonimus westermani		P. hetero- tremus		P. africanus & P. utero- bilateralis		P. ecuado- riensis	
		n	%	n	%	n	%	n	%
3×10,0	2	12	33,0	–	–	–	–	–	–
3×10,0	5	5	60,0	–	–	–	–	–	–
3×20,0	1	6	0	–	–	–	–	–	–
3×20,0	2	7	71,4	–	–	–	–	–	–
2×25,0	1	–	–	6	0	–	–	–	–
3×25,0	1	36	80,5	21	75,0	–	–	12	100,0
3×25,0*	2	38	92,1	25	100,0	21	90,5	19	100,0
3×25,0*	3	32	93,8	–	–	50	98,0	–	–
1×30,0	2	–	–	–	–	19	26,3	30	±60,0
1×30,0	3	–	–	–	–	–	–	–	–
1×40,0	1	–	–	–	–	25	24,0	–	–
2×40,0	1	–	–	4	50,0	–	–	–	–
Summe n = 368		136		56		115		61	
Zahl der Studien = 13		6		2		3		2	

* = Empfohlene Dosierung

Die zahlenmäßig größte Rolle unter den humanpathogenen Trematodeninfektionen in Südost- und Ostasien spielen die Leberegel. Aus der anfangs gezeigten Übersicht war zu ersehen, daß die Verbreitungsgebiete von *Clonorchis sinensis* und *Opisthorchis viverrini* im indochinesischen Raum offenbar ineinander übergehen, während sonst *C. sinensis* ausschließlich im Osten, vor allem in China und Korea, und *O. viverrini* ebenso ausschließlich in Thailand vorkommt. Da sich die Eier beider Spezies kaum unterscheiden, erwachsene Egel aber durchaus nicht gleich gut auf dieselben Chemotherapeutika ansprechen, konnte die Antwort auf die Frage „unde venis“ über einen Behandlungserfolg entscheiden. Als Folge der politischen Ereignisse in Südostasien

finden sich Flüchtlinge und damit diese Infektionen heute fast in der ganzen Welt. Da aber die ersten und zweiten Zwischenwirte, das heißt Schnecke und Fisch, sehr parasitenspezifisch und regionsgebunden sind, ist eine Ausbreitung dieser Parasitosen nicht zu befürchten. Abgesehen von Fällen, wo eine sehr massive Infektion Gelbsucht, Cholangitis und Cholecystitis als Folge hat, kann das Krankheitsbild symptomarm und nicht wegweisend für die Diagnose sein. Periodisch auftretende Verdauungsbeschwerden wechselnder Intensität begleitet von unklaren Oberbauchschmerzen und schmerzhafter Lebervergrößerung bei manchmal reduziertem Allgemeinzustand und geringer physischer Belastbarkeit können über fast zwei Jahrzehnte bestehen. Die Landbevölkerung in Endemiegebieten kennt aber und fürchtet diese Infektion sehr.

So führte z. B. die Kunde von einem neuen und guten Medikament, das im Tropenkrankenhaus der Mahidol-Universität in Bangkok erprobt wurde (BUNNAG et al. 1984) dazu, daß weit entfernt lebende Dorfgemeinschaften Busse nach Bangkok mieteten, frühmorgens in diesem Krankenhaus Stuhlproben zur Diagnosestellung ablieferten, den Tag zum touristischen Sightseeing und Besuch berühmter Tempel nutzten, um am Spätnachmittag im Krankenhaus das Wundermittel zu erbitten und danach die Heimfahrt anzutreten. Das war eine zeitweise sehr problematische Situation, da das Mittel, es handelte sich um Praziquantel, nur dem Krankenhaus und nur in sehr beschränktem Umfang zur Verfügung stand.

Damit ist aber auch schon auf das Dilemma hingewiesen, in dem sich die Therapierbarkeit dieser Infektion vor Praziquantel befand (BUNNAG und HARINASUTA 1981). Unter den Präparaten, die sowohl gegen *C. sinensis* wie auch *O. viverrini* eingesetzt wurden, befanden sich Chloroquin diphosphat, Emetin hydrochlorid, Dithiazinin jodid, Hetol und Hexachloroparaxylole. Für die Therapie von *C. sinensis* führt RIM (1984) noch weiterhin Antimonzubereitungen an, Hexachlorophene, Dehydroemetin und Gentiana violett, während TAWATSIN et al. (1984) zusätzlich noch von Quinacrin, Phenanthrolin-quinone und Propoquine bei Opisthochiasis berichtet. Niclofolan war ebenfalls gegen beide Egelarten angewendet worden, war jedoch bei *C. sinensis* zu etwa 70%, bei *O. viverrini* aber nur zu 40% kurativ. Alle genannten Präparate bewirkten zunächst zwar eine signifikante Reduktion der Eiausscheidung, doch war diese stets nur von kurzer Dauer. Zusätzlich waren manche dieser Mittel mit schweren unerwünschten Nebenerscheinungen belastet und mußten dazu über längere oder sogar sehr lange Zeit gegeben werden wie z. B. Chloroquin.

TAWATSIN et al. (1984) untersuchten auch die neueren Mittel Mebendazol, Flubendazol, Albendazol, Amoscanat und Metrifonat. Trotz mancher ermutigenden in-vitro-Ergebnisse fanden sie, daß von allen Substanzen schließlich nur Praziquantel als einzige eine vollständige und anhaltende Heilung zu bewirken vermochte (AMBROISE-THOMAS et al. 1984).

Auf das Auffinden einer besonders zur Großbehandlung geeigneten Dosierung (LEE 1984) wurde sehr große Mühe verwendet, wie die folgenden zwei Tabellen zeigen (Tab. 3). Allenthalben vorhandene Schwierigkeiten, sei es eine mehrfache Unterbrechung der Feldarbeit der bäuerlichen Patienten, sei es die Reisenotwendigkeit des jeweiligen Behandler-Teams, begründeten die akribische Suche nach möglichst wenig Dosen an jedenfalls nur einem Behandlungstag. Zu erkennen sind auch hier leichte Unterschiede in der Suszeptibilität von *C. sinensis* und *O. viverrini* (Tab. 4). Nicht recht herauskommt, daß mancherorts mit 1×40 mg/kg bei *C. sinensis* nur Heilungsraten von ca. 25% erzielt wurden, während diese Dosierung in Thailand als optimal beurteilt wird.

TABELLE 3: Praziquantel (BILTRICIDE®) bei der Behandlung von Leberegeln I
(Patientenzahlen/Dosis und Heilungsraten
nach mindestens 3-monatiger Nachbeobachtung)

Dosis mg/kg K Gew.	Dosen pro Tag	Tage	Clonorchis sinensis		Opis- thorchis viverrini		Fasciola hepatica	
			n	%	n	%	n	%
8,0	2	3	–	–	56	88,0	–	–
10,0	3	5	33	81,8	–	–	–	–
12,0	3	5	33	93,9	–	–	–	–
14,0	3	5	34	100,0	–	–	–	–
15,0*	5	5	–	–	–	–	1	100,0
16,0	3	2	42	73,2	–	–	–	–
20,0	1	2	15	6,7	–	–	–	–
20,0	3	1	15	100,0	–	–	–	–
25,0	1	1	–	–	12	44,0	–	–
25,0	1	2	73	89,5	–	–	–	–
25,0	2	1	15	46,7	30	88,0	–	–
25,0	2	2	24	75,0	–	–	–	–
Summe n = 382			284		98			

* = Empfohlene Dosierung

Nicht in dieses Bild passen die bisherigen Erfahrungen bei *Fasciola hepatica*. Dieser Egel ist zwar ein Kosmopolit, doch treten die Infektionen in aller Regel nur als Einzelfälle auf. Bei in-vitro-Studien und Anwendung beim Wiederkäuer erwies sich Praziquantel teilweise wirkungslos; doch sind beide Untersuchungsmodelle oft von nur beschränktem Aussagegewert für die Humantherapie. Das Wirksamwerden von Praziquantel setzt voraus, daß die Substanz zunächst das Tegument des Parasiten durchdringen muß, da Praziquantel dieses sozusagen von innen nach außen aufbricht. Als Erklärung bietet sich hier das extrem dicke und besonders dicht verflochtene Syncytium des Fasciola-Teguments an. Offensichtlich kommt es ganz besonders in diesem Fall deutlich mehr auf eine lange Expositionszeit als auf eine höhere Einzeldosis an (SCHENONE 1982; ROBERT et al. 1984; MARKWALDER et al. 1984; WAHN und

MEHLHORN 1984; KNOBLAUCH et al. 1985), was sich übrigens nicht so markant auch bei den anderen Trematoden erkennen läßt. Die optimale Dosis für die Fasciola-Behandlung bleibt jedenfalls noch zu eruieren.

TABELLE 4: Praziquantel (BILTRICIDE®) bei der Behandlung von Leberegel II
(Patientenzahlen/Dosis und Heilungsraten
nach mindestens 3-monatiger Nachbeobachtung)

Dosis mg/kg K Gew.	Dosen pro Tag	Tage	Clonorchis sinensis		Opis- thorchis viverrini		Fasciola hepatica	
			n	%	n	%	n	%
25,0	3	1	162	84,0	282	96-100	–	–
25,0	3	2	111	99,0	36	100,0	–	–
25,0	3	3	–	–	–	–	13	40,0
25,0	3	5	–	–	–	–	18	11,0
25,0*	3	8	–	–	–	–	2	100,0
25,0	5	1	–	–	–	–	8	25,0
25,0	5	2	–	–	–	–	6	33,0
30,0	1	2	15	20,0	–	–	–	–
30,0*	2	1	1901	93,7	–	–	–	–
30,0	3	1	81	91,4	–	–	–	–
30,0	3	3	–	–	22	90,9	–	–
40,0*	1	1	981	81,3	721	95,0	–	–
40,0	1	2	–	–	96	96,0	–	–
50,0	1	1	15	33,3	68	97,0	–	–
60,0	3	1	–	–	–	–	1	100,0
Summe Tab. 4	n = 4539		3266		1225		48	
Summe Tab. 3	n = 383		284		98		1	
Summe Tab. 3+4	n = 4922		3550		1323		49	

* = Empfohlene Dosierung

Wenngleich in vielen Fällen die Klinik der ostasiatischen Leberegel keine akute Bedrohung für den Patienten darstellt, so soll doch erwähnt werden, daß nach jüngeren und umfangreichen Untersuchungen ein deutlicher Zusammenhang zwischen der chronischen Leberegelinfektion und dem gehäuftem Auftreten von Cholangiocarcinomen in der Leber nachzuweisen ist (FLAVELL 1981 für die Opisthorchiasis und KIM 1984 für die Clonorchiasis). – Die in den Tabellen gezeigten Befunde beruhen auf folgenden Studien: Für *C. sinensis*: KUANG et al. (1984), CHEN und HSIEH (1984), SOH (1979, 1984), LEE (1984), QU et al. (1983), ZU et al. (1983), RIM (1983), LIU et al. (1982); für *O. viverrini*: TAWATSIN et al. (1984), RIM (1984), LÖSCHER (1982), VIVATANA-SESTH et al. (1982), AMBROISE-THOMAS et al. (1981), BUNNAG und HARINASUTA (1980, 1981), SUPANVANICH et al. (1981, 1982).

Auch für die Darmegel spielt die Intensität der Infektion die entscheidende Rolle bei der Entwicklung eines Krankheitsbildes. Das gilt besonders für jene Arten, für die der Mensch als Zielwirt umstritten ist. Allein aus der Familie der Echinostomatidae sind das, nach RIM (1982), mindestens 15 Spezies (RADOMYOS et al. 1982, 1983, 1984). Eindeutiger humanpathogen sind indessen die den Leberegeln nächststehenden *Fasciolopsis buski*, *Metagonimus yokogawai* und *Heterophyes heterophyes*. Unter ihnen ist *F. buski* mit einer Länge von bis zu 7,5 cm und einer Breite bis zu 2 cm der größte den Menschen befallende Egel überhaupt und damit auch von der größten klinischen Relevanz, besonders bei Kindern und Jugendlichen. In extremen Fällen können Diarrhoe, Oedeme, Mangelernährung über totale Erschöpfung zum Tode führen (RABBANY et al. 1985). Die Infektion ist endemisch zwischen Indien vor allem Bangladesch, und China; anzunehmen sind 10–20 Millionen Infizierter. Therapeutisch eingesetzt wurden Thiabendazole, Mebendazole, Levamisole, Pyrantel pamoate, Hexylresorcinol, Tetrachloräthylen, von denen, nach RABBANY et al. (1985) nur Tetrachloräthylen deutliche Wirkung zeigte. BUNNAG et al. (1983) gaben diese mit 77% Heilung an. Sie erzielten mit Niclosamide 12% Heilung, während chinesische Untersucher auch mit Bithionol nur in 67% ihrer Fälle den Egel eliminieren konnten. Ferner brachten Zubereitungen aus lokalen Pflanzen wie Areca-Pillen (China) und Maklua (Thailand) ebenfalls keine besseren Resultate.

Einen wesentlichen Fortschritt bedeutete jedoch auch hier Praziquantel, mit dem verschiedene Untersucher bereits mit einer einzigen oralen Dosis von 10–15 mg/kg Kgw eine 100%ige Heilung erreichten (BUNNAG et al. 1983; COOPERATIVE GROUP JIANGSU 1981). Ähnlich unbefriedigend war die Behandlung von *Metagonimus yokogawai* (Tab. 5) vor der Einführung von Praziquantel. Selbst eine zweitägige Verabreichung von 2×30 mg/kg Bithionol oder 2×100 mg/kg Niclosamide erzielte nur Heilungsquoten bis zu 67%. Nach Praziquantel betrug diese nach nur 2×20 mg/kg an einem Tag jedoch 100% (RIM 1978; LÖSCHER 1981; CHO et al. 1984). Zudem war die Verträglichkeit von Praziquantel wesentlich besser als die von Bithionol. Angaben über die Behandlung anderer Darmegelinfektionen sind sehr spärlich. Wenn die Schwere der Infektion eine Therapie erforderte, wurde offensichtlich eines der schon genannten Medikamente versucht, auch wenn seine Wirksamkeit unzuverlässig und seine Verträglichkeit oft sehr eingeschränkt war. Daten zur Wirksamkeit von Praziquantel bei zehn Darmegelspezies gibt die nächste Tabelle 5 wieder.

Bemerkenswert ist, daß für alle hier erwähnten Trematodenspezies weder geografische Herkunft der Parasiten noch ethnische Zugehörigkeit der Patienten von Einfluß auf die Wirkung waren und daß in nicht aufs erste Mal geheilten Patienten die Eiausscheidung um bis zu 90% zurückging.

TABELLE 5: **Praziquantel (BILTRICIDE®) bei der Behandlung von Darmegeln**
(Patientenzahlen/Dosis und Heilungsraten
nach mindestens 3-monatiger Nachbeobachtung)

Dosis mg/kg K. Gew.	Dosen pro Tag	Tage	F. buski		M. yoko- gawai		P. molen- kampi		P. bonnel		E. ilo- canum		E. mala- yanum		H. pu- millo		H. taichui	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
5,0	1	1	20	80	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
10,0	1	1	24	100	±22 ¹	85	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
15,0*	1	1	29	100	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
20,0	1	1	–	–	±22 ¹	88	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
20,0	1	2	3	100	5	100	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
20,0*	2	1	–	–	10	100	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
25,0	1	1	–	–	–	–												
25,0	2	1	–	–	–	–												
25,0	3	1	–	–	–	–	60	100	34	100	18	100	17	100	12	100	11	100
25,0	3	2	–	–	–	–												
40,0*	1	1	–	–	–	–												
Summe n = 296			76		59		60		34		18		17		12		11	

* = Empfohlene Dosierung

¹ = Bezogen auf 2 Gruppen von 5 mit einer Gesamtzahl von 156 Patienten. Außerdem wurden 6 Patienten, infiziert mit *Haplorchis yokogawai*, geheilt durch 1×40 mg/kg Praziquantel an 1 Tag. Ferner wurden 3 Patienten, infiziert mit *Heterophyes heterophyes*, geheilt durch 1×20 mg/kg Praziquantel gegeben täglich für 3 Tage.

Zur Abrundung dieser Übersicht bleibt damit nur noch, kurz auf die Verträglichkeit von Praziquantel einzugehen. Einen Einblick erlaubt die Tabelle 6. Die auswertbaren Fallzahlen von Paragonimiasis-Patienten sind nur gering, da viele Prüfer zuvor schon gegen *C. sinensis* bzw. *O. viverrini* geprüft hatten und die Verträglichkeit nur noch global positiv beurteilen. Die Möglichkeit, ein mit *F. hepatica* infiziertes Patientenkollektiv zusammenzubekommen, ist sehr gering und bestand in Asien gar nicht. Dafür wurden in diese Tabelle Prozentzahlen für *S. japonicum* zum Vergleich aufgenommen (SANTOS et al. 1984). De facto spielten für die Verträglichkeit keine Rolle Alter, Geschlecht und Ethnie der Patienten (AMBROISE-THOMAS und GOULLIER 1981). Aller Wahrscheinlichkeit nach war die Intensität der Infektion und damit die Menge des mit der Parasitenzerstörung freigesetzten Fremdeiweiß von größerem Einfluß auf Zahl und Gewicht der Nebenerscheinungen als etwa Anwendungsdauer, Zahl und Höhe der Einzeldosen.

Zusammenfassung

Die jetzt möglich gewordene Behandlung aller humanpathogener Schistosomenarten mit einem Medikament an nur einem Tag stimulierte Untersuchungen bei anderen

humanpathogenen Trematodenarten. An solchen, vorwiegend in Süd- und Südostasien vorkommenden Egel sind mindestens 50 Millionen erkrankt, weitere 100–150 Millionen sind als exponiert anzusehen. Geordnet in Lungen-, Leber- und Darmegel, war bei ihnen, wie bei den Schistosomen, eine Vielzahl verschiedener Chemotherapeutika angewendet worden. Meistens war aber nur eine vorübergehende Reduktion der Eiausscheidung zu erreichen. Parasitologische Heilung war nur mit sehr wenigen Präparaten zu erzielen, doch war diese oft sehr beeinträchtigt durch toxische Nebenwirkungen, durch lange und keinesfalls gut verträgliche Anwendung oder durch nicht akzeptables pharmakokinetisches Verhalten.

TABELLE 6: Praziquantel (BILTRICIDE®) Häufigkeit unerwünschter Nebenerscheinungen bei südostasiatischen Patienten in %

	Paragonimus westermani n = 95	Clonorchis sinensis n = 2460	Opisthorchis viverrini n = 585	Fasciola hepatica* n = 37	Schistosoma japonicum n = 6134
Benommenheit	28,4	25,4	13,2	5,4	26,7
Kopfschmerzen	29,5	17,7	18,3	18,9	13,9
Abgeschlagenheit	8,4	3,4	12,8	2,7	0
Völlegefühl u. ä.	3,2	10,0	2,2	13,5	39,9
Oberbauchschmerzen	0	5,1	15,7	2,7	0
Durchfälle	0	2,0	16,4	5,4	0
Übelkeit	0	0,7	8,4	16,2	0
Erbrechen	0	0,7	1,4	18,9	10,9
Fieber, Hitzegefühl	1,1	0,9	2,4	0	8,0
Schläfrigkeit	0	0	6,0	0	0
Schmerzen in Gesäßregion	1,1	0,2	0,9	0	0
Muskelschmerzen	0	0,3	5,5	0	0
Hauterscheinungen	2,1	0,1	0,5	0	0
Sonstige	0	1,3	3,4	5,4	32,4

* vorwiegend peruanische Patienten

Mit Praziquantel war die Therapie aller dieser Egelinfektionen grundlegend zu verbessern. Anhaltende parasitologische Heilung in 90–100% aller Fälle war, bei unbedeutenden Nebenerscheinungen, je nach Spezies mit einer Einmaldosis, mit 2–3 Dosen an einem Tag bzw. an zwei Tagen zu bewirken. Auf das Auffinden einer auch unter dem Aspekt von Bevölkerungsgruppen- bzw. Massentherapie optimalen Dosierung wurde besondere Mühe verwendet. Noch nicht befriedigend ist nur die Dosierung bei *F. hepatica* anzusehen, dessen morphologische Eigenart noch weitere Untersuchungen erfordert.

Durch expansiven Ferntourismus muß mit gehäuftem Einschleppen hierher dabei erworbener Infektionen gerechnet werden. Gleichzeitig zeigt sich eine größere Zahl der in unsere Breiten verschlagenen südostasiatischen Flüchtlinge als mit dem einen und/oder anderen Egel infiziert. Damit wird eine bessere Kenntnis jener Erreger und Infektionen manchen Kollegen vor diagnostischen Schwierigkeiten und manchen Patienten vor ungeeigneten Therapiemaßnahmen zu bewahren vermögen.

Summary

On the Therapy of Human Infections Caused by Trematodes Other than Schistosomes

The recently developed concept of treating all schistosome species pathogenic to man with the same drug that can be applied in one single day only, consequently stimulated trials against other trematode species infecting man. At least 50 million people are infected by such flukes that occur mainly in South and Southeast Asia; a further 100–150 million must be considered exposed. According to their predilected location in man, these trematodes are classified into lung-, liver- and intestinal flukes. As was the case with schistosomes, a large number of chemotherapeutics had been used against them. However, in most cases only a temporary reduction of egg excretion could be obtained. Parasitological cure was achieved with very few drugs only, but was often much affected by toxic side effects, by prolonged, illtolerated administration or by unacceptable pharmacokinetic behaviour.

With the advent of praziquantel the therapy of all these fluke infections could be fundamentally improved. Parasitological cure in 90 to 100% of all cases – side effects being insignificant – could be obtained with a single dose or with 2 to 3 doses on one day or on two days, depending upon the species. Special efforts were directed towards finding a dosage optimal also under the aspect of population based therapy or mass treatment. Only for *F. hepatica* a satisfactory dosage has not yet been found, the morphological peculiarity of this fluke requiring still further investigation.

Due to expanding long-distance tourism into endemic areas it must be expected that infections contracted there will be imported more frequently. At the same time a larger number of Southeast Asian refugees showed to be infected with one and/or the other fluke species. Therefore, a better knowledge of these parasites and infections will certainly help many a colleague to overcome diagnostic difficulties and many a patient from unsuitable therapeutic measures.

Literatur

- AMBROISE-THOMAS, P. et al. (1981): Le Praziquantel das le traitement des distomatoses hépatiques extrême-orientales à *Clonorchis sinensis* ou *Opistorchis viverrini*. Bull. Soc. Pathol. Exot. 74, 4: 426–433
- AMBROISE-THOMAS, P., GOULLIER, A. (1981): Etude détaillée de la tolérance clinique et biologique à des doses élevées de Praziquantel chez des Laotiens atteints d'infections parasitaires hépatiques. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 31 (I), 3a: 599–600.
- AMBROISE-THOMAS, P. et al. (1984): Therapeutic results in opisthorchiasis with praziquantel in a reinfection-free environment in France. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 34 (II), 9b: 1177–1179.
- BUNNAG, D, HARINASUTA, T. (1980): Studies on the chemotherapy of human opisthorchiasis in Thailand: I. clinical trial of praziquantel. *Southeast A. J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 11, 4.
- BUNNAG, D, HARINASUTA, T. (1981): Studies on the chemotherapy of human opisthorchiasis: III. minimum effective dose of praziquantel. *Southeast A. J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 12, 3: 413–417.
- BUNNAG, D, HARINASUTA, T. (1981): Chemotherapy of intestinal parasites in Southeast Asia. *Southeast A. J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 12, 3: 422–424.
- BUNNAG, D. et al. (1983): Field trial on the treatment of fasciolopsiasis with praziquantel. *Southeast A. J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 14, 2: 216–219.
- BUNNAG, D. et al. (1984): *Opisthorchis viverrini*: clinical experience with praziquantel in the Hospital for Tropical Diseases. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 34 (II), 9b: 1173–1174.

- CAO, W.-J. et al. (1984): Paragonimiasis: treatment with praziquantel in 40 human cases and in 1 cat. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 34 (II), 9b: 1203.
- CHEN, CH.-Y., HSIEH, W.-CH. (1984): Clonorchis sinensis: epidemiology in Taiwan and clinical experience with praziquantel. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 34 (II): 9b: 1160–1162.
- CHO, S.-Y. et al. (1984): Metagonimiasis in Korea. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 34 (II): 9b: 1211.
- CHOI, W.-Y. (1984): Paragonimus westermani: pathogenesis and clinical feature of infection. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 34 (II): 9b: 1184.
- CHUNG, H.-L. et al. (1981): Recent progress in studies of paragonimus and paragonimiasis control in China. *Chin.Med.J.* 94, 8: 483–494.
- COOPERATIVE GROUP OF TREATMENT OF FASCIOLPSIASIS WITH PRAZIQUANTEL JIANGSU (1981): A comparison of the curative effect of praziquantel, bithionol and Areca Pill in the treatment of fasciolopsiasis. *Jiangsu Med. J.* 7, 6: 5.
- DINH GIAP, G. L. et al. (1983): Etude des distomatoses hépatiques à clonorchis/opistorchis spp. chez des réfugiés d'Asie du Sud-Est. *Méd. Trop.* 43, 4: 325–330.
- FLAVELL, D. J. (1981): Liver-fluke infection as an aetiological factor in bile-duct carcinoma of man. *Transact. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 75, 6: 814–824.
- HARINASUTA, CH., HARINASUTA, T. (1984): Opisthorchis viverrini: Life cycle, intermediate hosts, transmission to man and geographical distribution in Thailand. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 34 (II): 9b: 1164–1167.
- HORSTMANN, R. D. et al. (1981): High efficacy of praziquantel in the treatment of 22 patients with clonorchis/opisthorchis infection. *Trop. med. Parasitol.* 32, 3: 157–160.
- JOHNSON, R. J. et al. (1983): Successful praziquantel treatment of paragonimiasis following bithionol failure. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 32, 6: 1309–1311.
- KIM, Y.-I. (1984): Liver carcinoma and liver fluke infections. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 34 (II): 9b: 1121–1126.
- KNOBLOCH, J. et al. (1985): Human fascioliasis in Cajamarca, Peru. I. Diagnostic methods and treatment with praziquantel. *Trop. med. Parasitol.* 36, 2: 88–90.
- KUANG, Q.-H. et al. (1984): Clonorchiasis treatment with praziquantel in 50 cases. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 34 (II): 9b: 1162–1163.
- LAM-TAN, B. (1982): Etude des distomatoses hépatiques à clonorchis sinensis et opisthorchis viverrini chez les réfugiés du Sud-Est Asiatique en France: Effets du traitement par le praziquantel. Thèse No. 153, Université de Bordeaux II.
- LANG, W. et al. (1980): Praziquantel (Embay 8440) in the therapy of clonorchiasis. 10th Internat. Congr. Trop. Med. Malaria, Manila, Abstract No. 309.
- LEE, S.-H. (1984): Large scale treatment of Clonorchis sinensis infection with praziquantel under field conditions. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 34 (II), 9b: 1227–1230.
- LIU, Y.-H. et al. (1982): Praziquantel in Clonorchiasis sinensis. *Chin. Med. J.* 95, 2: 89–94.
- LÖSCHER, T. et al. (1981): praziquantel in clonorchiasis and opisthorchiasis. *Trop. med. Parasitol.* 32, 234–236.
- LÖSCHER, T. (1982): Praziquantel bei Parasitosen. *Münch. Med. Wschr.* 124, 32/33: 718.
- MARKWALDER, K. A. et al. (1984): Failure of praziquantel to eradicate Fasciola hepatica infection. 11th Internat. Congr. Trop. Med. Malaria, Calgary, Abstract p. 93.
- MONSON, M. H. et al. (1983): Successful treatment with praziquantel of 6 patients infected with the African lung fluke Paragonimus uterobilateralis. *A. J. Trop. Med. Hyg.* 32, 2: 371–375.
- MOYOU SOMO, R. et al. (1983): Etude de la paragonimose dans cinq villages du Département De La Meme (Sud-Ouest Cameroun). Résultats de traitement par le Praziquantel. *Rev. Science et Techn. (Sci. Santé)* 6, 7: 125–129.

- MOYOU SOMO, R. et al. (1984): A study of paragonimiasis in Cameroon therapeutic effect of praziquantel. ICOPA V, Toronto, Theme Topic 25.
- NOEL, F. (1980): Les opitorchiases et leur traitements. Etude d'un nouveau médicament: Le Praziquantel ou Embay 8440. Dissertat. Université de Grenoble.
- PAZ, G. (1983): Treatment of *Paragonimus ecuadoriensis* with praziquantel. Universidad de Quito. Unpublished results.
- PIEKARSKI, G. (1954): Lehrbuch der Parasitologie. Springer Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg.
- QU, Z.-Q et al. (1983): Different dosages and regimes of praziquantel in the treatment of *Clonorchis sinensis*. Chin. J. Infect. Dis. 1, 4: 221.
- RABBANI, G. H. et al. (1985): The treatment of *Fasciolopsis buski* infection in children. A comparison of thiabendazole, mebendazole, levamisole, pyrantel pamoate, hexylresorcinol and tetrachlorethylene. Transact. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 79: 513–515.
- RADOMYOS, P. et al. (1982): *Echinostomum ilocanum* (GARRISON 1908; ODHNER 1911) Infection in man in Thailand. Southeast As. J. Trop. Med. Pub. Hlth. 13, 2: 265–269.
- RADOMYOS, P. et al. (1983): *Haplorchis pumilio* (LOOS) Infection in man in Northeast Thailand. Southeast As. J. Trop. Med. Pub. Hlth. 14, 2: 223–227.
- RADOMYOS, P. et al. (1984): Worms recovered in stools following praziquantel treatment. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 34 (II), 9b: 1215–1217.
- RIM, H.-J. et al. (1978): Anthelmintic effects of various drugs against metagonimiasis. Korean J. Parasitol. 16, 2: 117–122.
- RIM, H.-J. et al. (1981): Clinical evaluation of praziquantel (Embay 8440, BILTRICIDE®) in the treatment of *Paragonimus westermani*. Korean J. Parasitol. 19, 1: 27–37.
- RIM, H.-J. et al. (1981): Clinical evaluation of the therapeutic efficacy of praziquantel (Embay 8440) against *Clonorchis sinensis* infection in man. Ann. Trop. Med. Parasitol. 75, 1: 27–33.
- RIM, H.-J. et al. (1982): Echinostomiasis. CRC Handbook Series in Zoonoses, Sect. C: Parasitic Zoonoses; Vol. III Trematode Zoonoses. CRC Pres Inc., Boca Raton, USA, p. 53–69.
- RIM, H.-J. et al. (1982): Fasciolopsiasis: Ibid. p. 89–97.
- RIM, H.-J. et al. (1983): Current results of chemotherapy of clonorchiasis and paragonimiasis. New. Med. J. 26, 12: 1725–1742.
- RIM, H.-J. et al. (1984): Therapy of fluke infections in the past, a review. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 34 (II), 9b: 1127–1129.
- ROBERT, L. et al. (1984): Di una rara fascioliasi epatica; studio anatomo-clinico ed esperienze terapeutiche con praziquantel. Acta Mediterr. Patol. Infett. Tropic. 3, 1: 165–181.
- SCHENONE, H. (1982): Praziquantel in the treatment of *Fasciola hepatica*. Unpublished Data, Personal Communication.
- SOH, CH.-T. et al. (1979): Praziquantel (Embay 8440) in the treatment of *Clonorchis sinensis* infection. Yonsei Reports Trop. Med. 10, 1: 22–28.
- SOH, CH.-T. et al. (1981): Praziquantel in the treatment of paragonimiasis. Yonsei Reports Trop. Med. 12, 1: 22–32.
- SOH, CH.-T. et al. (1984): *Clonorchis sinensis*: experimental and clinical studies with praziquantel in Korea. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 34 (II), 9b: 1156–1159.
- SORNMANI, S. et al. (1982): A pilot project for controlling *O. viverrini* infection in Nong Wai, Northeast Thailand, by applying praziquantel and other measures. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 34 (II), 9b: 1231–1234.
- SPIITALNY, K. C. et al. (1982): Treatment of pulmonary paragonimiasis with a new broad spectrum anthelmintic: praziquantel. J. Paediatr. 101, 4: 144–146.
- SANTOS, A. T. et al. (1984): Phase III clinical trials with praziquantel in *S. japonicum* infections in the Philippines. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 34 (II), 9b: 1221–1223.

- SUPANVANICH, S. et al. (1981): Field trial of praziquantel in human opisthorchiasis in Thailand. *Southeast As. J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 12, 4: 599–602.
- SUPANVANICH, S. et al. (1982): Trial of praziquantel in the treatment of opisthorchiasis. *Sirij Hosp. Gaz.* 34: 5–8.
- STOLL, N. R. (1947): This wormy world. *J. Parasitol.* 33, 1.
- TAWATSIN, A. et al. (1984): Evaluation of selected anthelmintic compounds for activity against *Opisthorchis viverrini*. *Tropenmed. Parasitol.* 35: 85–90.
- VANIJANONTA, S. et al. (1980): Praziquantel and niclofolan in the treatment of pulmonary paragonimiasis. 10th Internat. Congr. Trop. Med. Malaria, Manila, Abstract 269, p. 182–183.
- VANIJANONTA, S. et al. (1984): *Paragonimus heterotremus* and other *paragonimus* spp. in Thailand: pathogenesis, clinic and treatment. *Arzneim.-Forsch./ Drug. Res.* 34 (II), 9b: 1186–1188.
- VIVATANASESTH, P. et al. (1982): Mass treatment of opisthorchiasis in Northeast Thailand. *Southeast As. J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 13, 4: 609–613.
- WAHN, V., MEHLHORN, H. (1984): Vier Parasitenarten bei einem achtjährigen Jungen. *Dtsch. med. Wschr.* 109, 39: 1486–1488.
- YOKOGAWA, M. (1984): Experimental chemotherapy of paragonimiasis, a review. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 34 (II), 9b: 1193–1196.
- ZIEGLER, K. et al. (1983): Klinische Beobachtungen bei Opisthorchiasis. *Dtsch. Ges.-wesen* 38, 6: 205–209.
- ZU, S.-H. et al. (1983): Efficacy of praziquantel in the treatment of clonorchiasis. *Chin. J. Infect. Dis.* 1, 4: 221.

ANSCHRIFT DES AUTORS

Dr. med. Dietrich H. G. Wegner
Katernberger Straße 264
D-5600 Wuppertal 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: 1986

Band/Volume: [8](#)

Autor(en)/Author(s): Wegner Dietrich H.G.

Artikel/Article: [Zur Therapie nicht durch Schistosomen bedingter Trematodeninfektionen des Menschen. 33-47](#)