

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 8 (1986) 57–61

Klinische Abteilung (Ltd. Krankenhausarzt Prof. Dr. M. Dietrich)
des Bernhard-Nocht-Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten Hamburg

Mebendazol in der Therapie von *Loa loa* und *D. perstans*-Infektionen

G. Burchard, P. Kern

Einleitung

Zur Behandlung der Loiasis wird heute normalerweise Diäthylcarbamazin-Citrat eingesetzt (DUKE 1984). Es ist gut wirksam gegen die Mikrofilarien von *Loa loa* und gegen unreife Formen, darüber hinaus führt es zum Absterben eines Teils der adulten Würmer. In seltenen Fällen, insbesondere bei hohen Mikrofilariendichten, kommt es unter der Diäthylcarbamazin-Therapie zu Nebenwirkungen, in schweren Fällen zu einer Enzephalopathie, die meist tödlich verläuft (BOGAERT et al. 1955; FAIN 1978; FAIN 1981; NEGESSE et al. 1985; TOUSSAINT und DANIO 1965; CARME et al. 1982; STANLEY und KELL 1982). Aus diesem Grunde ist es dringend erforderlich, weitere Medikamente in ihrer Wirkung auf *Loa loa* zu untersuchen.

Die mikrofilarizide Wirkung von Mebendazol wurde bisher bei *Brugia pahangi* (MAK und CHAN 1983), *Onchocera volvulus* (RIVAS-ALCALÁ 1981) und *Dipetalonema perstans* (WAHLGREN und FROLOR 1983) untersucht. Bezüglich des Wirkungsmechanismus nimmt man an, daß Mebendazol einen sterilisierenden Effekt auf die adulten Würmer ausübt. Über die Wirkung von Mebendazol bei *Loa loa*-Infektionen liegt eine Studie an 4 Patienten aus Franceville im Gabun vor (HOEGARDEN und FLOCARD 1985), mit einer Dosis von 3×100 mg Mebendazol/die über 45 Tage wurde ein Abfall der Mikrofilarien im Blut festgestellt. Dieses ist insofern erstaunlich, als bei dieser relativ geringen Dosierung kaum mit einer ausreichenden intestinalen Resorption zu rechnen ist (BRUGMANS et al. 1971). RICHARD-LENOBLE et al. (1985) fanden unter 2×1 g Mebendazol/die für 3–4 Tage nach 30 Tagen bei 8 von 12 Patienten noch Mikrofilarien, nach 60 Tagen bei 2 von 6 Patienten.

Patienten und Methodik

Die Studie wurde im Albert-Schweitzer-Krankenhaus in Lambarene, Gabun, durchgeführt. Lambarene liegt im Bereich des tropischen Regenwaldes, der Gabun ist endemisch für Loiasis und *D. perstans*-Infektion (RICHARD-LENOBLE et al. 1980).

In die Studie aufgenommen wurden vorwiegend Patienten mit traumatischen Erkrankungen sowie Angestellte des Krankenhauses, ausgeschlossen wurden Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen, mit Nieren-, Leber- oder hämatologischen Erkrankungen ebenso wie Schwangere.

Die oben erwähnten, teilweise gravierenden, Nebenwirkungen von Diäthylcarbamazin veranlaßten uns, zunächst eine Placebo-kontrollierte Studie durchzuführen. Bei geringer Symptomatik besteht bei der Mikrofilariämie in hyperendemischen Gebieten keine Notwendigkeit, direkt nach Diagnosestellung die Therapie zu beginnen, eine Verzögerung um 3–6 Monate bedeutet keine Gefahr für den Patienten. Aus diesem Grunde

waren wir der Meinung, daß keine ethischen Bedenken gegen eine derartige Placebo-kontrollierte Studie vorhanden waren. Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen erfolgte nach Zufallskriterien, wir haben der Kontrollgruppe allerdings nur die halbe Größe der Therapiegruppe zugeteilt.

In Vorversuchen, entsprechend einer Phase I-Studie, wurde zunächst die Toxizität von Medendazol bei Patienten mit Loiasis untersucht. Je 3 Patienten erhielten 7 Tage lang 2×200 mg, 2×500 mg, 2×1 g/die. Vor Medikamentengabe, an den Tagen 5 und an den Tagen 10 wurden klinischer Status, Blutbild, gamma-GT und alkalische Phosphatase bestimmt. Nebenwirkungen wurden in diesen Vorversuchen nicht beobachtet. In der eigentlichen Therapiestudie wurde daraufhin 21 Tage mit 2×1 g Mebendazol behandelt. Untersuchungen der Mikrofilariendichte sowie des klinischen Status, des Blutbildes und der Leberwerte wurden vor Therapie durchgeführt, an den Tagen 5, 10, 15 sowie nach Therapieende, dann nach Möglichkeit weiter in monatlichen Abständen. Zur Bestimmung der Mikrofilariendichte wurden $1 \times 0,3$ ml und 1×3 ml EDTA-Blut durch Nuclepore-Filter der Porengröße $5 \mu\text{l}$ filtriert, die Mikrofilarien wurden nach Giemsa-Färbung ausgezählt. Alle Blutentnahmen erfolgten um 12 Uhr.

In der Mebendazol-Gruppe wurden 8 Patienten mit Loa loa und 6 Patienten mit *D. perstans* aufgenommen, weitere 4 Patienten hatten Doppelinfektionen mit Loa loa und *D. perstans*. Zwischen der Mebendazol-Gruppe und der Placebo-Gruppe bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Mikrofilariendichte, Alter und Geschlecht. Die Patienten mit den Doppelinfektionen sind im folgenden jeweils zweimal aufgeführt, einmal unter den Loa-loa-Infektionen, zum anderen sind sie noch einmal unter den *D. perstans*-Infektionen subsummiert.

Ergebnisse

Von den 12 Patienten mit Loiasis in der Behandlungsgruppe konnten 7 für mindestens 3 Wochen verfolgt werden. Die Mikrofilariendichte bei diesen 7 Patienten blieb während der Behandlung unverändert, zu Behandlungsbeginn fand sich ein geometrisches Mittel von 120 Mikrofilarien/ml, am Tag 5 135/ml, am Tag 15 65/ml am Tag 21 bei Therapieende 120 Mikrofilarien/ml. 4 dieser Patienten konnten für insgesamt 4 Monate weiter verfolgt werden, auch bei diesen Patienten zeigte sich keine Änderung in der Anzahl der Mikrofilarien (Abb. 1). Nebeneffekte wurden unter der Mebendazol-Therapie nicht festgestellt, auch laborchemisch fanden sich keine Änderungen der Leberwerte, der Leukozytenzahl oder im Differentialblutbild.

Von den 10 Patienten mit einer *Dipetalonema perstans*-Infektion konnten nur 3 Patienten für mindestens 3 Wochen in der Behandlungsgruppe nachbeobachtet werden. Von diesen wurden 2 Mikrofilarien-negativ, bei dem dritten Patienten zeigten sich keine Änderungen in der Mikrofilarienzahl (Abb. 2). In den Placebo-Gruppen mit Loa loa und *Dipetalonema perstans* zeigten sich erwartungsgemäß keine wesentlichen Veränderungen der Mikrofilariendichten.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigten, daß Mebendazol auch in der relativ hohen Dosierung von 2×1 g/die keine Wirkung auf die Mikrofilariendichte von Loa loa im Blut hat, bei *Dipetalonema perstans* zeigte sich eine Tendenz zu abfallenden Mikrofilariendichten unter der Therapie. Wegen der kleinen Fallzahl sind hier aber eindeutige Aussagen nicht möglich. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

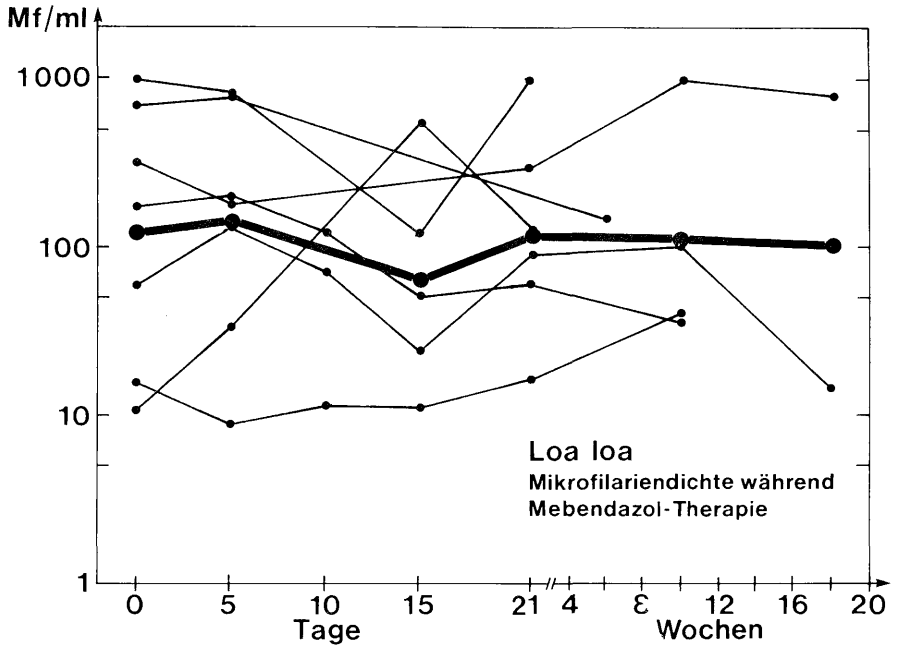


Abb. 1: *Loa loa*: Mikrofilarien-Dichte bei 3-wöchiger Behandlung mit Mebendazol. Dünne Linien: einzelne Patienten. Dicke Linie: geometrisches Mittel

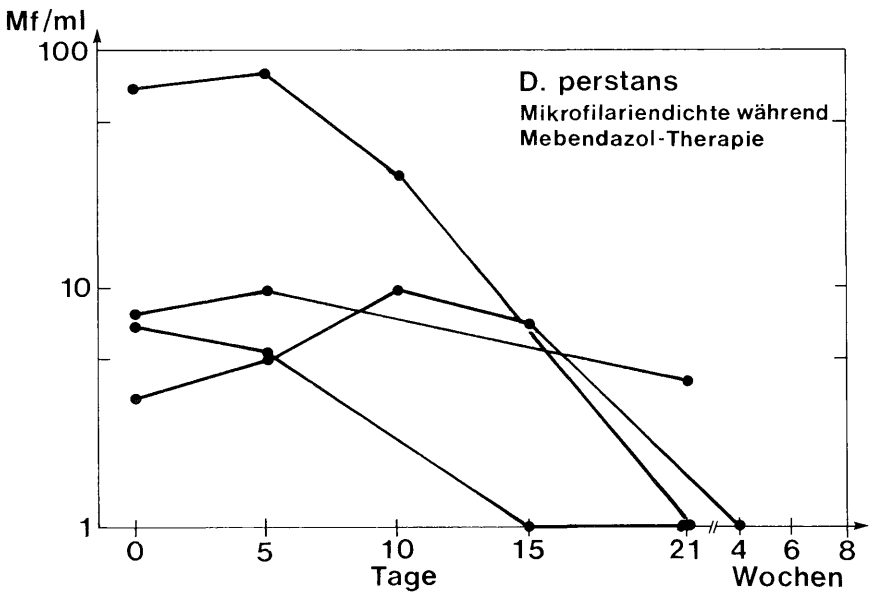


Abb. 2:
D. perstans: Mikrofilarien-Dichte bei 3-wöchiger Behandlung mit Mebendazol.

Die Befunde bezüglich der Loa-loa-Mikrofilariendichte stehen im Widerspruch zu Angaben anderer Autoren, die einen Abfall der Mikrofilarien unter 2×1 g/die (RICHARD-LENOBLE et al. 1985) oder sogar unter nur 3×100 mg/die (HOEGAERDEN und FLOCARD 1985) feststellen konnten. Normalerweise werden nur ca. 5% einer oralen radioaktiven Dosis von Mebendazol im Urin ausgeschieden, 95% werden im Stuhl nachgewiesen. Insofern ist bei einer Dosis von 3×100 mg/die eigentlich kaum mit einer ausreichenden Resorption zu rechnen. Es ergibt sich somit die Frage, ob die von anderen Autoren beobachteten Wirkungen nicht doch auf spontane Schwankungen der Mikrofilarienzahl zurückzuführen sind. Es ist allerdings bekannt, daß die Mebendazol-Plasmaspiegel häufig starke Schwankungen aufweisen (LUDER et al. 1985), insbesondere werden hohe Plasmakonzentrationen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nachgewiesen (WITTASSEK et al. 1985), außerdem ist die Absorption von Mebendazol bei gleichzeitiger Nahrungszufuhr gesteigert (MÜNST et al. 1980). Es gibt also eine Reihe von Gründen für unterschiedliche Plasma-Mebendazol-Spiegel, dieses könnte ebenfalls die teilweise unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Infektion mit Loa-loa-Mikrofilarien erklären.

Unsere Ergebnisse zeigen nur, daß Mebendazol bei uns keine direkte Wirkung auf die Mikrofilarien hatte. Um einen möglicherweise sterilisierenden Effekt auf adulte Würmer zu untersuchen, sind eventuell längere Nachbeobachtungszeiten erforderlich. Eine andere Möglichkeit wäre, die Mikrofilarien mit Diäthylcarbamazin zu töten und unter Weiterbehandlung mit Mebendazol zu untersuchen, ob erneut Mikrofilarien im Blut nachweisbar sind.

Zusammenfassung

Die Wirksamkeit von Mebendazol auf die Mikrofilariendichte bei Loa loa und *D. perstans*-Infektionen wurde untersucht. Mebendazol wurde in der Dosierung von 2×1 g/die über 21 Tage verabreicht. Bei 7 Patienten mit einer Loa loa-Infektion blieben die Mikrofilariendichten während und nach der Behandlung unverändert (geometrisches Mittel vor Therapie: 120/ml, nach Behandlung: 115/ml, nach 10 Wochen: 110/ml). 2 Patienten konnten 3 Monate lang nachkontrolliert werden, die Mikrofilariendichten blieben unverändert. Bei zwei von drei Patienten mit einer *D. perstans*-Infektion waren nach 3 Wochen keine Mikrofilarien mehr nachweisbar.

Summary

Mebendazole in therapy of Loa loa and *D. perstans* infection

We carried out an investigation on the effectiveness of mebendazole the density of microfilariae in cases of Loa loa- and *D. perstans*-infections. Mebendazole was given in a dosage of 2×1 g/die over a period of 21 days. In 7 patients with Loa loa-infection the densities of microfilariae remained unchanged during and after treatment (geometric mean before therapy: 120/ml, after treatment: 115/ml, after 10 weeks: 110/ml). 2 patients could be examined again over a period of three months, the densities of microfilariae remained unchanged. In 2 of 3 patients with *D. perstans*-infection, no microfilariae were found any longer after 3 weeks.

Literatur

BOGAERT, L. van, DUBOIS, A., JANSSENS, P., RADERMERCKEN, J., TVENDY, G., WANSON, M. (1965). Encephalitis in Loa loa filariasis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry* 18, 103–119.

- BRUGMANS, J. P., THIENPOINT, D. C., WIJNGAARDEN, O. F. v., SCHUERMANS, V. L., LAUWENS, U. L. (1971): Mebendazole in enterobiasis. Radiochemical and pilot clinical study in 1278 subjects. *Journal of the American Medical Association* 217, 313–316.
- CARME, B., DANIO, M., GENTILINI, M. (1982): Traitement de la filariose à *Loa loa*: complications, résultats. A propos de 100 observations. *Méd. Mal. Infect.* 13, 184–188.
- CHANTIN, L., MERLIN, M., LAIGRET, I. (1975): Effets d'une dose unique de mébendazole sur la microfilarémie de 50 porteurs de microfilaires de *Wuchereria bancrofti*, variété *Pacifica*. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* 65, 198–204.
- DUKE, B. (1984): Loiasis. In: *Recent Advances in Tropical Medicine*, H. M. Gilles, Churchill Livingstone, 171–178.
- FAIN, A. (1978): Les problèmes actuels de la loase. *Bulletin World Health Organisation* 56, 155–167.
- FAIN, A. (1981): Epidémiologie et pathologie de la loase. *Annales de la Société Belge de Médecine tropicale* 61, 277–285.
- HOEGAERDEN, M. v., FLOCARD, F. (1985): Mebendazole treatment of loiasis. *Lancet* II, 1278.
- MAK, J. W., CHAN, W. C. (1983): Treatment of *Brugia malayi* infection with mebendazole and levamisole. *South East Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 14, 510–514.
- NEGESSE, Y., LANOIE, L. O., NEAFIE, R. C., CONNOR, D. H. (1985): Loiasis: "Calabar" swellings and involvement of deep organs. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 34, 537–546.
- RICHARD-LENOBLE, D., KOMBILA, M., CARME, G., GILLES, J. C., DELATTRE, P. Y. (1980): Prévalence des filarioses humaines sanguicoles au Gabon. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* 73, 192–199.
- RICHARD-LENOBLE, D., KOMBILA, M., BURNIER, I., MAGANA, M.-L. (1985): Filariose au Gabon: traitement par le mébendazole des filarioses à *M. Perstans* et *Loa loa*. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* 78, 485–491.
- RIVAS-ALCALÁ, A. R., GREEN, B. M., TAYLOR, H. R. (1981): Chemotherapy of onchocherciasis: a controlled comparison of mebendazole, levamisole and diethylcarbamazine. *Lancet* II, 485–490.
- STANLEY, S. L., KELL, O. (1981): Ascending paralysis associated with diethylcarbamazine treatment of *Loa loa* infection. *Tropical Doctor* 12, 16–19.
- TOUSSAINT, D., DANIS, P. (1965): Retinopathy in generalized *Loa loa* filariasis. *Archives of Ophthalmology* 74, 470–476.
- WAHLGREN, M., FROLOR, I. (1983): Treatment of *D. perstans* infections with mebendazole. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 77, 359–360.

ANSCHRIFT DER AUTOREN:

Dr. Gerd-Dieter Burchard, Dr. Peter Kern
Bernhard-Nocht-Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten
Klinische Abteilung
Bernhard-Nocht-Straße 74
D-2000 Hamburg 4

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): Burchard Gerd-Dieter, Kern Peter

Artikel/Article: [Mebendazol in der Therapie von Loa loa und D. perstans-Infektionen. 57-61](#)