

Antihelminthika

Matthias G. Vossen

Universitätsklinik für Innere Medizin I

Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin

Übersicht Antihelminthika – alles klar?

- Benzimidazoles:
 - Albendazole – effective against threadworms, roundworms, whipworms, tapeworms, hookworms
 - Mebendazole – effective against pinworms, roundworms and hookworms
 - Thiabendazole – effective against roundworms, hookworms
 - Fenbendazole – effective against gastrointestinal parasites
 - Triclabendazole – effective against liver flukes
 - Flubendazole – effective against most intestinal parasites
- Abamectin – effective against most common intestinal worms, except tapeworms, for which praziquantel is commonly used in conjunction with abamectin
- Diethylcarbamazine – effective against Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori, tropical pulmonary eosinophilia, loiasis
- Ivermectin – effective against most common internal parasites (except tapeworms)
- Suramin – It is used for treatment of human sleeping sickness caused by trypanosomes
- Pyrantel pamoate – effective against most nematode infections
- Levamisole
- Salicylanilides:
 - Niclosamide – effective against tapeworms
- Nitazoxanide – effective in vitro against a wide range of helminths with clinical efficacy against Ascaris lumbricoides^[5] and Cyclospora cayentanensis^[6]
 - Oxyclozanide – effective against liver flukes
- Praziquantel – effective against cestodes (i.e., tapeworms), some trematodes
- Octadepsipeptides (e.g.: Emodepside) – effective against a variety of gastrointestinal helminths
- Aminoacetoneitrile derivatives e.g., Monepantel : effective against a variety of gastrointestinal roundworms including those resistant to other anthelmintic classes
- Spiroindoles (e.g., derquantel): effective against a range of gastrointestinal roundworms including those resistant to other anthelmintic classes
- Pelletierine sulphate is effective against diverse tapeworms, ring worms and nematodes.^[7]
- Artemisinin shows anthelmintic activity.^[8]

Benzimidazole

- Benzimidazole:
 - Albendazol
 - Mebendazol
 - Thiabendazol
 - Fenbendazol
 - Triclabendazol
 - Flubendazol
- Stören die Glucoseaufnahme der Helminthen

Albendazol

- Spektrum:
 - Nematoden (Fadenwürmer): *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis*, *Ankylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Larva migrans cutanea*
 - Finnen aller Echinokokkus Arten (2x400 mg)
 - Für Bandwürmer Mittel der zweiten Wahl, Ausnahme: *Taenia solium*
- Dosis: 1x400 mg, Zielspiegel 1-8 µmol/L (Kontrolle Woche 1, 4 & 12)
 - Ancylostomiasis, Necatoriasis, Loa-Loa: 1 Tage
 - Askariasis: Tag 1 und 28
 - Oxyurien: Tag 1 und Tag 14
 - Neurozystizerkose: 10 Tage; Microsporidiose: 21 Tage
 - Kryptosporidiose: 14 Tage
- Einnahme mit fettigen Mahlzeiten
- UEW: Meist mild, Nausea, Diarrhoe; Kopfschmerzen, Schwindel
- Cave: teratogen (FDA C) – KI in SS und Stillzeit

Mebendazol

- Spektrum:
 - Nematoden (Fadenwürmer): *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, ***Trichuris trichiura***, *Strongyloides stercoralis*, *Ankylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Larva migrans cutanea*
 - Dosis: 1-3x200 mg
 - Askariasis, Ancylostomiasis, Necatoriasis: 3 Tage
 - Oxyurien: Tag 1 und Tag 14
- UEW: Nausea, Diarrhoe, **Knochenmarkstoxizität!**
- Cave: terratogen (FDA C) – KI in SS und Stillzeit

Thiabendazol, Fenbendazol, Triclabendazol, Flubendazol

- **Thiabendazol**

- Als Fungizid in Wundverschlussmitteln für Bäume
- Als Fungizid auf Zitrusfrüchten, Zwiebeln, Bananen...
- Als Antihelminthikum gegen Nematoden in der Tiermedizin

- **Fenbendazol**

- Als Antihelminthikum gegen Nematoden und Cestoden in der Tiermedizin
- Auch gegen Taenia, Monezia, Fasciola, Trichinen und Giardien

- **Triclabendazol**

- Als Antihelminthikum gegen Fasciola in der Tiermedizin

- **Flubendazol**

- Als Antihelminthikum gegen *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephalum*, *Strongyloides ssp.*, *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Toxocara cati*, *Trichuris ssp.*, *Dirofilaria immitis*, *Dugesia tigrina*, *Cnidaria* in der Tiermedizin

Nitazoxanid

- Breitspektrum Antihelminthikum, Antiprotozoikum, Virostatikum ...
 - Nematoden (Fadenwürmer): *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichuria*
 - Zestoden (Bandwürmer): *Hymenolepis nana*,
 - Trematoden (Saugwürmer): *Fasciola hepatica* (6 Tage Therapie)
 - Amöben & Protozoen (3 Tage Therapie): *Entamoeba histolytica*/*E. dispar*, *Giardia duodenalis*, *Blastocystis hominis*, *Isospora belli*, ***Cryptosporidium parvum* (7 Tage)**, *Cyclospora cayetanensis*, *Trichomonas vaginalis*
 - Synergistische Wirkung gegen Influenza zusammen mit Oseltamivir
 - *Rotavirus*: Reduktion der Krankheitsdauer: 31 vs 75 Stunden
 - Dosis: 2x 500 mg
 - Ascariasis 1 Tag, Ancylostomiasis 1 Tag, Necatoriasis: 1 Tag
 - Oxyurien: Tag 1 und Tag 14
- Wirkung vermutl über Störung der Pyruvat-ferredoxin Oxidoreductase -> kein anaerober Stoffwechsel möglich
- UEW: Nausea, Emesis, Vertigo, Schläfrigkeit, Diarrhoe, Cephalaea, Abdominelle Schmerzen

Pyranthel

- Spektrum:
 - Nematoden (Fadenwürmer): *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris colubriformis*, ***Necator americanus***, *Ascaris suum*, ***Trichostrongylus spp.***
 - Dosis: 1x10 mg/kg KG bis zu 1000 mg
 - Ascariasis 1 Tag, Ancylostomiasis 1 Tag, Necatoriasis: 1 Tag
 - Oxyurien: Tag 1 und Tag 14
- UEW: Nausea, Emesis, Vertigo, Schläfrigkeit, Diarrhoe, Cephalaea, Abdominelle Schmerzen
- FDA C – KI in SS und Stillzeit

Praziquantel

- Spektrum:
 - Trematoden (Saugwürmer): *Schistosoma spp.*, *Clonorchis sinensis*, *Dicrocoelium dendriticum*, *Opisthorchis spp.*, *Paragonimus spp.*
 - Zestoden (Bandwürmer): *Diphyllobothrium latum*, *Cyclophyllidea*, *Taenia solium*, *Hymenolepis nana*
- Dosis: 1 x 25 – 3 x 20 mg/kg je nach Indikation
 - Durch etwas längere Therapiezyklen weitere Verbesserung des Outcomes möglich
- UEW: abdominelle Beschwerden, Myalgien, Nausea, Emesis, Cephalaea, Benommenheit, Eosinophilie, Pruritus

Niclosamid

- Antihelminthisches Spektrum: *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Diphyllobothrium latum*, *Enterobius vermicularis*, *Trichobilharzia szidati*, *Schistosoma mansoni*
- Tötet die Bilharziose übertragenden Wasserschnecken
- *In-vitro* Wirkung gegen *Helicobacter pylori*
- Hemmt die Glucoseaufnahme in den Wurm
- Orale Bioverfügbarkeit nahe an 0%
- In Deutschland unter dem Namen Yomesan erhältlich
- Früher Mittel der Wahl für Bandwurminfektionen, inzwischen durch Praziquantel abgelöst

Praziquantel Dosis

Trematoden	Spezies	Herkunft	Praziquantel-Dosis pro Tag (1–2 Tage)
Schistosoma	Schistosoma mansoni	Südamerika, Afrika, Naher Osten	2 × 20 mg/kg
	Schistosoma japonicum	China, Südostasien	3 × 20 mg/kg
	Schistosoma mekongi	Südostasien	3 × 20 mg/kg
	Schistosoma intercalatum	Zentral- und Westafrika	2 × 20 mg/kg
	Schistosoma haematobium	Afrika, Mittlerer Osten	2 × 20 mg/kg
Leberegel	Clonorchis sinensis	China, Taiwan, Korea, Japan, Vietnam	3 × 25 mg/kg
	Opisthorchis viverrini	Südostasien	3 × 25 mg/kg
	Opisthorchis felinus	Osteuropa, Russland	3 × 25 mg/kg
	Fasciola hepatica	Panamerika, Europa, Asien, Westpazifik, Nordafrika	3 × 25 mg/kg
	Opisthorchis viverrini	Südostasien	Triclabendazol 1 × 10 mg/kg
Intestinaler Egel	Fasciolopsis buski	Ferner Osten, Indien	1 × 25 mg/kg
	Heterophyes heterophyes	Mittlerer und ferner Osten, Südeuropa	1 × 25 mg/kg
	Metagonimus yokogawai	Ferner Osten, Russland, Südeuropa	1 × 25 mg/kg
Lungenegel	Paragonimus westermani und andere	Südostasien, Westafrika, Panamerika	3 × 25 mg/kg

„Stille“ Antibiotika, 12. Auflage

Ivermectin

- Spektrum:
 - **Mikrofilarien**
 - Nematoden (Fadenwürmer): *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, ***Strongyloides stercoralis***, *Ankylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Larva migrans cutanea*, ***Onchocerca volvulus***
 - *Läuse*, *Scabies*, *Psoroptes* spp., *Sarcoptes* ssp., *Otodectes cynotis*, *Demodex* ssp., *Knemidocoptes* ssp
- Makrolid, bindet an die Glutamat aktivierten Chloridkanäle
- Dosis: 1x 0,2 – 0,4 mg/kg, Dauer je nach Indikation
 - Durch etwas längere Therapiezyklen weitere Verbesserung des Outcomes möglich
- UEW: Eosinophilie, Pruritus, akute Hepatitis, Leberenzym erhöhungen, Hyperbilirubinämie, TEN, Cephalaea, Übelkeit, Erbrechen
- FDA C – KI in SS und Stillzeit

Diethylcarbamazin

- Spektrum:
 - Mikrofilarien: *Wucheria bancrofti*, *Loa Loa*, *Mansonella perstans*, *Brugia timori*, *Brugia malayi*, *Dirofilaria spp.*
 - Spulwurm: *Toxocara canis* (Larva migrans cutanea/visceralis)
- Dosis: 2x 3 mg/kg, Tage 1 1x 50 mg, Tag 2 3x 50 mg, Tag 3 3x100 mg
 - Sehr rasche Wirkung, Zerfallsreaktionen können schon Minuten nach der Einnahme zu allergischen Symptomen führen
 - Langsames Einschleichen der Therapie und vorherige Gabe von Cortison notwendig um Encephalopathien zu verhindern
- UEW: Nausea, Emesis, Cephalaea, Benommenheit, Arthralgien, Müdigkeit, Pruritus, Urtikaria, Photophobie, Keratitis, Konjunktivitis, Iridozyklitis...
- FDA D – absolute KI in SS und Stillzeit

DEC und Ivermectin

Substanz	Parasitenstadium	Dosierung	Loa loa	Mansonella perstans	Mansonella streptocerca	Mansonella ozzardi	Onchocerca volvulus
Diethylcarbamazazin (DEC)	Mikrofilarien	<ul style="list-style-type: none"> 6 mg/kg KG tgl. in 3 Dosen 	gute Elimination	mäßige Elimination	gute Elimination	kein Effekt	gute Elimination
	adulte Würmer	<ul style="list-style-type: none"> nach der Mahlzeit Therapiedauer: 2-3 Wochen 	mäßige Elimination	kein Effekt	gute Elimination	kein Effekt	kein Effekt
Ivermectin	Mikrofilarien	<ul style="list-style-type: none"> 150 µg/kg KG in der Regel einmalig 	gute Elimination	kein Effekt	gute Elimination	gute Elimination	gute Elimination
	adulte Würmer		bisher unklare Wirkung (vermutlich nur sehr gering)				

Exkurs Filarietherapie

- Mittel der Wahl zur Elimination von Mikrofilarien ist Albendazol + Ivermectin
- Die adulten Würmer führen jedoch zu Rezidiven
 - Abtöten der endosymbiontisch lebenden Darmbakterien (*Wolbochia* spp.) durch Doxycyclin (1x 100 mg) über drei Monate hinweg
 - > absterben der Wurmes

Übersicht

Anti-helminthikum	Krankheit (Erreger)						
	Enterobiasis (Enterobius vermicularis)	Trichuriasis (Trichuris trichiura)	Ascariasis (Ascaris lumbricoides)	Toxocariasis (Toxocara canis, cati)	Kutane Larva migrans (Ancylostoma braziliense, caninum)	Kutane Larva currens (Strongyloides myopotami, procyornis)	Trichostrongyliasis (Trichostrongylus colubriformis, orientalis)
Albendazol	1 × 400 mg einmalig	1 × tgl. 400 mg für 3 Tage	1 × 400 mg einmalig	2 × 400 mg für 5 Tage	1 × tgl. 400 mg für 3-7 Tage	1 × tgl. 400 mg für 3 Tage	1 × 400 mg einmalig
Mebendazol	1 × 100 mg einmalig	1 × 500 mg einmalig	1 × 500 mg einmalig	2 × 500 mg für 5 Tage	1 × 500 mg einmalig	1 × 500 mg einmalig (?)	-
Ivermectin	-	1 × tgl. 200 µg/kg für 3 Tage	-	-	12 mg einmalig	1 × tgl. 200 µg/kg für 2-3 Tage	-
Pyrantelmonat	1 × 10 mg/kg einmalig	-	1 × 10 mg/kg einmalig	-	-	-	1 × tgl. 10 mg/kg für 3 Tage
Nitazoxanid	-	1 × 500 mg für 3 Tage	1 × 500 mg für 3 Tage	-	-	-	-
Levamisol	-	-	1 × 2,5 mg/kg einmalig	-	-	-	1 × 2,5 mg/kg einmalig
Thiabendazol	-	-	-	2 × 50 mg/kg für 1 Monat	topisch	-	-

„Stille“ Antibiotika, 12. Auflage

Die Aussenseiter I

- Abamectin – Neurotoxisch durch Bindung Glutamat aktiverter Cl Kanäle
 - Spektrum: Nematoden, Milben, Insekten
 - Veterinärmedizin und Pflanzenschutz
- Suramin
 - Spektrum: **Trypanosoma brucei spp.**, Onchocerca
 - Dosis: 20 mg/kg KG, Testdosis an Tag 1 notwendig: 5mg/kg
 - UEW: Nausea, Emesis, Diarrhoe, Cephalaea, Periphere Neuropathie, Abgeschlagenheit, ANV
 - Zur Therapie der Schlafkrankheit kostenlos von der WHO zur Verfügung gestellt

Die Aussenseiter II

- Levamisol
 - Spektrum: *Ascaris spp.*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* – in der Regel nur 1 Dosis notwendig, bei Hakenwurm bis zu 7 Tage
 - Zeitweise Verwendung zur Lepra Therapie
 - Nikotinrezeptor Agonist -> Paralyse des Wurmes
 - Nur mehr für veterinärmedizinische Verwendung zugelassen
 - UEW: Agranulozytose
- Emodepsid
 - Relativ junger Wirkstoff, erste Forschungsarbeiten Ende der 90er Jahre
 - Spektrum: Nematoden – auch solche die Resistent gegen klassische Antihelminthika sind
 - Zusammen mit Praziquantel als „spot-on“ zur Katzenentwurmung erhältlich
 - Lähmt die Pharynx und Körpermuskulatur der Nematoden
 - Nur in der Veterinärmedizin zugelassen

Die Aussenseiter III

- Levamisol
 - Spektrum: *Ascaris spp.*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* – in der Regel nur 1 Dosis notwendig, bei Hakenwurm bis zu 7 Tage
 - Zeitweise Verwendung zur Lepra Therapie
 - Nikotinrezeptor Agonist -> Paralyse des Wurmes
 - Nur mehr für veterinärmedizinische Verwendung zugelassen
 - UEW: Agranulozytose
- Emodepsid
 - Relativ junger Wirkstoff, erste Forschungsarbeiten Ende der 90er Jahre
 - Spektrum: Nematoden – auch solche die Resistent gegen klassische Antihelminthika sind
 - Zusammen mit Praziquantel als „spot-on“ zur Katzenentwurmung erhältlich
 - Lähmt die Pharynx und Körpermuskulatur der Nematoden
 - Nur in der Veterinärmedizin zugelassen

Die Aussenseiter IV

- Monepanthel
 - Spektrum: *Nematoden*
 - Nicht competitive Antagonisierung des N-Acetylcholinrezeptors
 - In der Veterinärmedizin zur Entwurmung von Schafen eingesetzt
- Pseudopelletierine
 - Spektrum: *Nematoden*
 - Verwandt zu Piperidin
 - Kaum eingesetzt

Zusammenfassung

	Praziquantel (Biltricide, Cesol, Cysticide)	Albendazol (Eskazole)	Mebendazol (Vermox, Vermox forte)	Ivermectin (Mectizan)	Pyrantel (Helmex)
Wirkungsspektrum	die meisten Trematoden, einige Cestoden	Nematoden, Cestoden, Trematoden	Nematoden	Nematoden	Nematoden
Hauptindikation	Infektionen durch Schistosomen, Trematoden und Cestoden, Taenia solium und T. saginata einschl. Zystizerkose und Neurozystizerkose (cave: nicht wirksam bei okulärer Zystizerkose!), Hymenolepis nana und Diphylobothrium spp.	Mittel der Wahl bei inoperabler Echinokokkose; gut wirksam bei Infektionen mit Strongyloides, Ascaris lumbricoides, Ancylostoma duodenale, Trichinella spiralis, Enterobius vermicularis, Trichuris trichiura; wirksam gegen Taenien und bei Neurozystizerkose	Mittel der Wahl bei Trichuris trichiura; gut wirksam bei Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Ancylostoma duodenale; Langzeittherapie bei inoperabler Echinokokkose (Albendazol jedoch meist besser als Mebendazol)	Mittel der Wahl bei Onchocerca volvulus; gut wirksam bei allen Filariosen, Askariasis, Trichuriasis, Strongyloidiasis und Enterobiasis; Scabies norvegica, z. B. bei AIDS	Infektionen mit Ascaris lumbricoides, Trichostrongylus, Enterobius vermicularis, Ancylostoma duodenale
Pharmakokinetik	rasche, fast komplette orale Resorption	geringe Resorption nach oraler Gabe; schneller Firstpass-Abbau	geringe Resorption nach oraler Gabe	schnelle Resorption im Gastrointestinaltrakt	geringe Resorption
Nebenwirkungen	gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall, insgesamt gut verträglich	selten und mild (z. B. gastrointestinale Beschwerden)	gelegentlich gastrointestinale Beschwerden, in hohen Dosen Schädigung des Knochenmarks	selten und mild	selten gastrointestinale Beschwerden, sehr selten Kopfschmerzen, Schwindel
Kontraindikationen	intraokuläre Zystizerkose, Kinder < 2 Jahre, Schwangerschaft, Stillzeit, Anwendungsbeschränkung bei Leber- und Niereninsuffizienz	Kinder < 2 Jahre, Schwangerschaft, Stillzeit	Kinder < 2 Jahre, Schwangerschaft Vermox forte: Kinder < 14 Jahre	Schwangerschaft, Stillzeit	Leberschäden, Kinder < 6 Monate
Dosierung	variabel nach Parasiten, meist 20–60 mg/kg ein- oder zweimalig, sichere Dosis bei 2 × 30 mg (Kinder und Erwachsene)	gleiche Dosierungen in mg/kg für Erwachsene und Kinder ≥ 2 Jahre! Dosierung, Frequenz und Dauer jedoch variabel nach Parasiten; bei Echinokokkose und Neurozystizerkose stets Maximaldosierung: 15 mg/kg in 2 ED/Tag (max. 2 × 400 mg/Tag!) • Kinder 1–2 Jahre: vermutlich 2 × 100 mg/Tag • Kinder < 1 Jahr: keine Empfehlung	–	bei Onchozerkose 150 µg/kg KG einmalig, Wiederholung nach 6 Monaten	–
Beurteilung	Mittel der Wahl bei Bandwürmern und Trematoden (Schistosomiasis)	Standardmittel für Nematoden und Bandwürmer	Alternativmittel bei Helminthen	Mittel für Onchozerkose und seltene Infektionen. Mittel der Wahl bei schwerer Krätze	Reservemittel für Spul- und Madenwürmer

„Stille“ Antibiotika, 12. Auflage