

# S1-Handlungsempfehlung: Diagnostik und Therapie der Loiasis (Afrikanischer Augenwurm)

AWMF: 042-011

## Verantwortliche Institutionen

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG)

Gesellschaft für Tropenpädiatrie und Internationale Gesundheit e.V. (GTP)

## Inhaltsverzeichnis

1.	Ziele und Kontext .....	2
2.	Lebenszyklus und Epidemiologie von <i>Loa loa</i> .....	3
a.	Epidemiologie der Loiasis .....	4
3.	Klinik und Differenzialdiagnosen der Loiasis .....	6
a.	Einteilung der Loiasis aus parasitologischer und klinischer Sicht .....	6
b.	Klinik der Loiasis .....	9
c.	Differenzialdiagnose der Loiasis .....	12
4.	Diagnostik der <i>Loa loa</i> Infektion .....	13
a.	Direkte Nachweisverfahren .....	13
b.	Indirekte Nachweisverfahren .....	14
5.	Therapie .....	15
a.	Allgemeine Überlegungen zur Therapie der Loiasis .....	15
b.	Medikamente zur Therapie der Loiasis .....	18
c.	Spezielle Patientenpopulationen .....	21
d.	Nicht medikamentöse Verfahren zur Therapie der Loiasis .....	22
e.	Therapieregime .....	22
f.	Begleitende Therapie der Loiasis .....	26
g.	Therapie der klinischen Symptome und Komplikationen der Loiasis .....	26
d.	Nachsorge der Loiasis .....	29
6.	Prävention und Prophylaxe .....	30
7.	Loiasis und Bluttransfusionen .....	31
8.	Verfahren der Konsensbildung .....	32
9.	Literatur .....	34

## 1. Ziele und Kontext

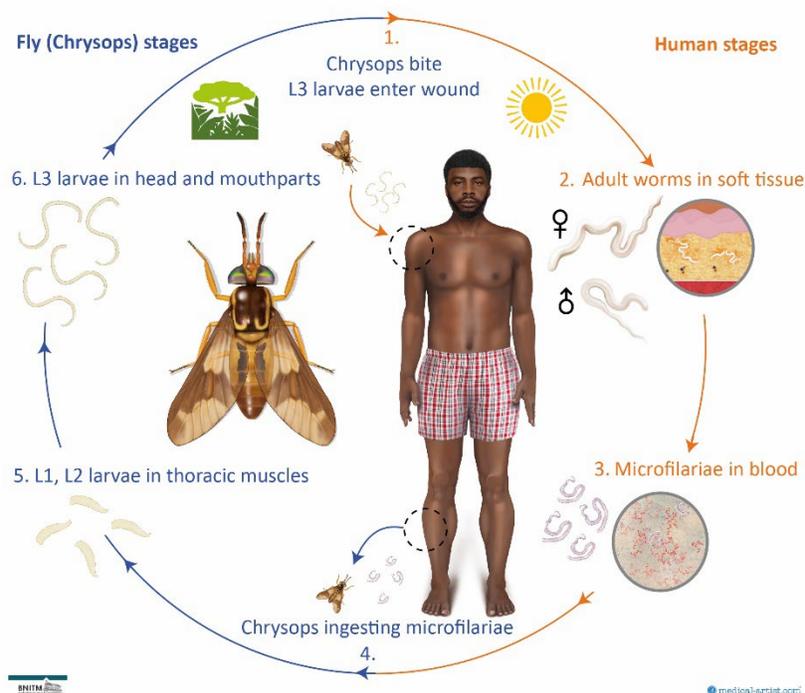
Es ist das Anliegen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG) (externer Link: [www.dtg.org](http://www.dtg.org)), mit dieser Leitlinie Ärzten, die Patienten mit einer Infektion mit der Filarienspezies *Loa loa* – dem Afrikanischen Augenwurm – betreuen, eine konkrete Hilfestellung zur Diagnostik, Klinik, Therapie und Prävention zu geben. Die Loiasis ist sowohl diagnostisch wie auch therapeutisch eine höchst komplexe Erkrankung, sodass grundsätzlich nicht gezögert werden sollte, Kontakt mit einer spezialisierten tropenmedizinischen Einrichtung (externer Link: <https://dtg.org/index.php/liste-tropenmedizinischer-institutionen/liste-tropenmedizinischer-institutionen-2.html>) aufzunehmen, um sich für die bestmögliche Versorgung des einzelnen Patienten zu beraten oder solche Patienten auch direkt dorthin zu überweisen. Da die Loiasis in aller Regel keine akut lebensbedrohliche Erkrankung darstellt und gleichzeitig die Therapie mit mitunter lebensbedrohlichen Risiken verbunden ist, ist für eine wohlüberlegte Diagnostik und Therapie beinahe immer ausreichend Zeit.

Die im Folgenden gewählte männliche Form bezieht sich zugleich auf Personen mit weiblichem, männlichem und diversem Geschlecht. Auf eine Mehrfachbezeichnung wird zugunsten der besseren Lesbarkeit verzichtet.

## 2. Lebenszyklus und Epidemiologie von *Loa loa*

Die Loiasis (ICD-10: B74.3) ist eine Infektionserkrankung, die durch die Übertragung von Fadenwürmern (Nematoden) der Gattung *Loa loa* durch Bremsen (*Chrysops spp.*; epidemiologisch bedeutend sind vor allem *C. silacea* und *C. dimidiata*) verursacht wird. Die Übertragung der infektiösen L3 Larven erfolgt beim Akt des Blutsaugens der Bremse, die Larven dringen vermutlich über die Lymphgefäße in das subkutane und fasziale Weichgewebe ein und entwickeln sich nach Monaten zu Adulten, um sich in weiterer Folge zu paaren. Die Nachkommen, die Mikrofilarien, befinden sich tagsüber in höchster Zahl im peripheren Blut, wo sie von den tagaktiven Bremsen bei einer neuerlichen Blutmahlzeit wieder aufgenommen werden und sich vom Mitteldarm ausgehend von den L1 Larven zu den infektiösen L3 Larven entwickeln.

Abbildung 1. Lebenszyklus von *Loa loa*



## a. Epidemiologie der Loiasis

Die Loiasis ist bereits seit Jahrhunderten als klinische Erkrankung bekannt und ihr Infektionszyklus ist seit dem 19. und beginnenden 20. Jahrhundert aufgeklärt. Seit ihrer Beschreibung war sie eher als benigne Erkrankung in Regionen des ländlichen Afrikas angesehen worden. Erst in jüngster Zeit wurde ihre Bedeutung für ein vorzeitiges Versterben und ihre Krankheitslast im Sinne einer relevanten Erhöhung der Lebensjahre mit Behinderung (attributable Disability-Adjusted Life-Years, DALYs) durch epidemiologische Studien aufgezeigt. Tatsächlich ist die Krankheitslast in den zentralafrikanischen Regionen höchster Übertragung vergleichbar mit anderen vernachlässigten Tropenerkrankungen wie der Schistosomiasis.

Die Loiasis ist in ländlichen Regionen Zentralafrikas und Teilen West-Afrikas endemisch. Das Verbreitungsgebiet hängt im Wesentlichen vom Lebensraum des Vektors (*C. siroica* und *C. dimidiata*) ab und reicht von Benin im Westen bis nach Uganda im Osten sowie Angola im Süden. Die höchste Transmission ist in Regenwaldregionen mit angrenzenden Savannenregionen beschrieben, wobei Eingriffe des Menschen wie Entwaldung, Agrarkultur durch Plantagenanlage starke Veränderungen der Transmission hervorrufen können.

Zur Zeit gibt es keine repräsentativen Erhebungen der Infektionsprävalenz auf der Basis von kombinierten klinischen und parasitologischen Untersuchungen. Die Prävalenzdaten müssen daher indirekt abgeschätzt werden. Hierzu dient ein von der WHO normierter Fragebogen, der das Auftreten der typischen Augenwanderung (Rapid Assessment Procedure for Loiasis, RAPLOA) erhebt. Die höchsten Prävalenzen (Auftreten einer Augenwanderung bei >40% der Bevölkerung) befinden sich in zwei Hyperendemiezonen und betreffen eine Risikobevölkerung von 20,5 Millionen Menschen. Eine westlich gelegene Hyperendemiezone befindet sich in Gabun, Äquatorialguinea und Teilen von Kamerun sowie der Zentralafrikanischen Republik und eine östliche im Nordosten der Demokratischen Republik Kongo (DRC). Weitere 21,7 Millionen Menschen leben in Regionen mit intermediärem Risiko (Prävalenz der Augenwanderung in 20%-40%, siehe Abb. 2). Die Zahl der Infizierten in den Regionen mit intermediärer und hoher Transmissionsprävalenz kann auf mehr als 20 Millionen Patienten geschätzt werden, von denen 80% in Kamerun und der DRC leben. In Ländern Westafrikas westlich von Nigeria zeigen lokale Fallberichte das Vorhandensein einer Transmission an, die Transmissionsprävalenzen sind aber weitgehend unbekannt.

Berichte von *L. loa* Infektionen außerhalb des oben genannten Gebiets in West- und Zentralafrika wurden bisher nicht zweifelsfrei nachgewiesen, so dass in der Regel von Fehldiagnosen ausgegangen werden muss (siehe unten Differenzialdiagnosen des Augenwurms). Nichtsdestotrotz konnte gezeigt werden, dass auch *Chrysops spp.* aus Nordamerika potenziell als kompetente Vektoren dienen können, so dass eine zukünftige Ausdehnung des Transmissionsgebietes nicht ausgeschlossen werden kann.

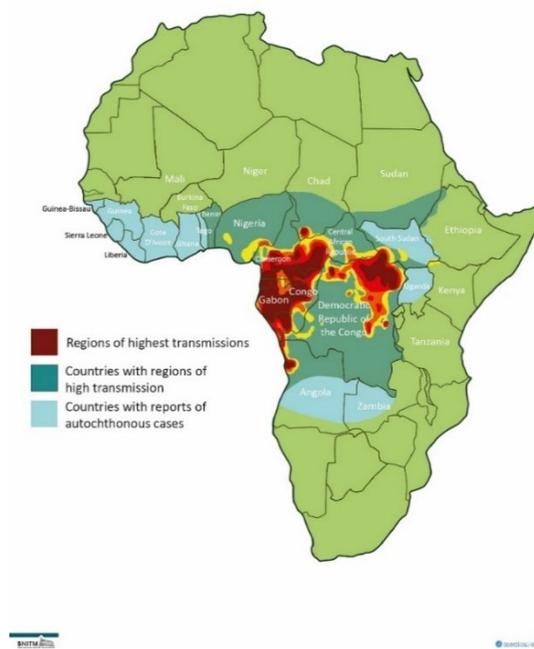
Die Infektionsrate in den endemischen Regionen ist nicht gleichmäßig verteilt, sondern betrifft vor allem die Bevölkerung der ländlichen Urwald- und Savannenregionen. Die Infektionsrate steigt mit zunehmendem Alter von der Kindheit bis zum älteren Teenager-Alter an und bleibt über das Erwachsenenalter bis in höhere Alter weitgehend konstant. Das Infektionsrisiko ist eindeutig mit

einem niedrigeren sozioökonomischen Status assoziiert, während eine vorliegende HIV-Infektion keinen unabhängigen Risikofaktor darzustellen scheint.

Außerhalb der endemischen Regionen ist das Vorkommen der Loiasis bei Reisenden in und Migranten aus endemischen Regionen zu beobachten. Die Fallzahl der importierten Loiasis ist insgesamt sehr klein. Für Deutschland existieren keine genauen Erhebungsdaten, da die Loiasis nicht meldepflichtig ist. Eine internationale Fallserie von 101 Fälle aus den Jahren 1986-2011 zeigte nur 5 Fälle mit einer Diagnosestellung in Deutschland. Am Tropeninstitut in Hamburg sowie dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurden insgesamt 11 Episoden über einen Zeitraum von 10 Jahren behandelt, was die Seltenheit der Loiasis in Deutschland verdeutlicht.

In einigen europäischen Nachbarländern, die teilweise aufgrund historischer Verbindungen zu den hauptsächlich betroffenen Ländern Afrikas von höheren Fallzahlen berichten, liegen Erhebungen aus Frankreich (eine Studie aus dem Großraum Paris 177 Fälle zwischen 1993-2013, davon 167 charakterisiert; eine weitere Studie aus 3 Krankenhäusern in Marseille und Lyon 47 Fälle 1998-2012), Italien (Negrar, Verona 100 Fälle 1993-2013), Belgien (Antwerpen 150 Fälle 1994-2018) und aus dem Vereinigten Königreich (London 50 Fälle, davon 21 Reisende 2000-2014) vor. Das GeoSentinel Netzwerk, das zu einem großen Teil US-amerikanische Zentren beinhaltet, verzeichnete unter 43.722 Reisenden im Zeitraum 1997-2004 68 Fälle mit Loiasis, von denen die Mehrzahl Immigranten, und ein kleinerer Teil Langzeitreisende mit mindestens 1 Monat Aufenthalt im endemischen Land waren. Mehrere dieser Studien zeigten, dass Reisende im Vergleich zu Personen, die im Endemiegebiet aufgewachsen sind, häufiger klinische Symptome aufweisen.

Abbildung 2. Gebiete mit aktiver Übertragung von *Loa loa*.



### 3. Klinik und Differenzialdiagnosen der Loiasis

Die klinischen Beschwerden nach einer Infektion hängen eng mit dem Lebenszyklus von *L. loa* zusammen. Nach der Übertragung der L3 Larven treten klinische Beschwerden frühestens nach 3-6 Monaten auf. Die Präpatenzzeit, also die Zeit bis zum Auftreten von Mikrofilarien im peripheren Blut, beträgt in der Regel mehr als ein Jahr, wobei die Zeitspanne sehr variabel ist und in Fallberichten Zeitangaben zwischen 2 Monaten und 15 Jahren beschrieben sind. Die Zahl der Mikrofilarien im Blut steigt ab dem Zeitpunkt des ersten Auftretens über einige Monate an, bis sie ein relativ konstantes Niveau erreicht. Ein relevanter Anteil der Infizierten, oftmals zwischen 30% und 60%, entwickelt allerdings keine Mikrofilariämie und wird daher als okkulte Loiasis klassifiziert. Das Fehlen einer peripheren Mikrofilariämie kann durch eine Infektion mit einem einzelnen Nematoden, mehrerer Nematoden des gleichen Geschlechts oder aufgrund von Wirtsfaktoren wie einer effizienten immunologischen Kontrolle der Reproduktion oder einer genetischen Prädisposition erklärt werden. Die durchschnittliche Lebensspanne adulter Würmer im Menschen ist unklar, jedoch konnten Lebenszeiten von bis zu 20 Jahre dokumentiert werden. Die Loiasis verursacht eine ausgesprochen variable klinische Symptomatik mit sehr unterschiedlicher klinischer Penetranz, die nicht mit dem Vorkommen oder der Zahl der Mikrofilarien im Blut korreliert.

#### a. Einteilung der Loiasis aus parasitologischer und klinischer Sicht

Die Einteilung der Loiasis in Kategorien ist hilfreich, um einerseits die klinische Ausprägung der Loiasis zu verstehen und andererseits adäquate diagnostische Untersuchungen vorzunehmen und deren Ergebnisse korrekt zu interpretieren.

Aus parasitologischer Sicht ist eine Einteilung in Bezug auf den Nachweis von Mikrofilarien in eine mikrofilariämische Form und eine okkulte Form (ohne das Auftreten peripherer Mikrofilarien) sinnvoll. Auf der Populationsebene stellt die okkulte Loiasis zumeist die Mehrzahl der Infizierten in Endemiegebieten sowie auch bei Reiserückkehrern dar.

Darüber hinaus wird aus klinischer Sicht eine Form mit klinischen Zeichen von wandernden Makrofilarien (Augenwanderung, Calabar-Schwellung oder dermale Migration des adulten Wurmes) als migratorische Loiasis (mit oder ohne Vorhandensein peripherer Mikrofilarien) von einer nicht-migratorischen Form ohne entsprechende klinische Symptomatik unterschieden. Diese Einteilung ist für das Verständnis hilfreich, dass Patienten mit einer migratorischen Loiasis zumeist einen hohen subjektiven Krankheitswert haben (aber bei Fehlen von Mikrofilariämie oftmals irrtümlicher Weise als „nicht-infiziert“ kategorisiert werden), während Patienten mit einer nicht-migratorischen, mikrofilariämischen Loiasis zumeist keine bedeutende Krankheitslast verspüren (und daher oftmals nicht aktiv das Gesundheitssystem aufsuchen) aber aufgrund der Mikrofilariämie einem besonderen Risiko der mitunter lebensbedrohlichen Komplikationen der Loiasis ausgesetzt sind. 1-2% der Patienten entwickeln eine Hypermikrofilariämie mit mitunter sehr hoher Zahl an Mikrofilarien (bis zu mehr als 100.000mf/ml Blut) und sind am stärksten von damit verbundenen Organkomplikationen und Loiasis-assoziiertes Letalität bedroht.

Da das Vorliegen einer Mikrofilariämie durch eine immunologische Toleranz mitbedingt zu sein scheint, ist es pathophysiologisch verständlich, dass bei der okkulten Form ohne Mikrofilariämie deutlich ausgeprägtere klinische Symptome vorliegen können als bei der rein mikrofilariämen, nicht-migratorischen Loiasis. Dies gilt auch für immun-naive Infizierte wie etwa Reisende.

Im Vergleich zu Personen, die im Endemiegebiet aufgewachsen sind, weisen Reisende aus Nicht-Endemiegebieten häufig eine ausgeprägtere Eosinophilie, höhere Antikörpertiter und eine deutlich ausgeprägte klinische Symptomatik auf. Ob dies auf die erstmalige Exposition und Infektion im Erwachsenenalter (z.B. im Gegensatz zu einer *in utero* Exposition während der Schwangerschaft), andere immunologische oder genetische Faktoren oder auch möglicherweise Eigenschaften des Erregers beruht, ist nicht geklärt. Historisch wurde zwar berichtet, dass die Mehrzahl der Infizierten asymptomatisch bleibe, dieses Konzept ist aber in Frage zu stellen, da die Loiasis in einigen endemischen Regionen zu den drei häufigsten Gründen für eine ärztliche Konsultation zählt.

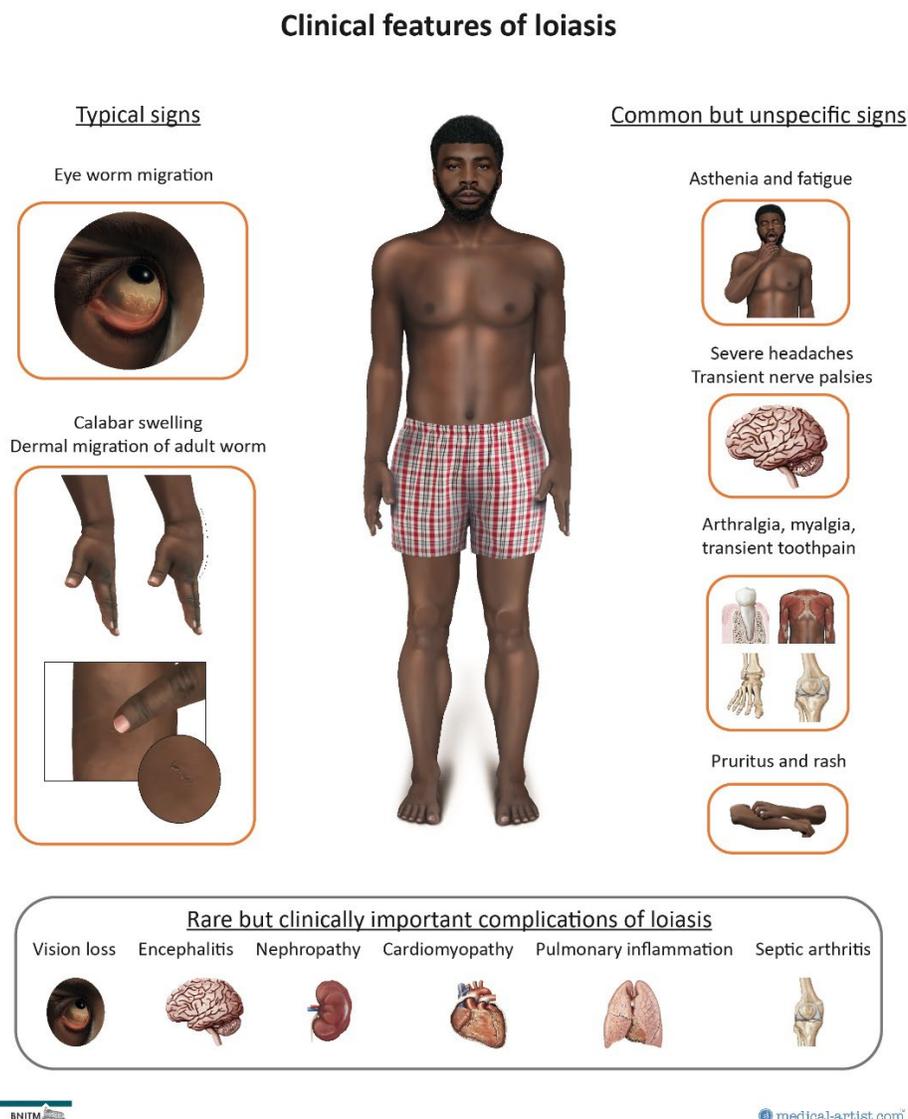
Tabelle 1. Einteilung der Loiasis nach parasitologischen und klinischen Kriterien

<b>Einteilung</b>	<b>Kategorien</b>	<b>Definition</b>	<b>Besonderheiten</b>
Parasitologische Einteilung	Okkulte Loiasis	Vermutete oder bewiesene Infektion mit <i>L. loa</i> ohne parasitologischen Nachweis einer peripheren Mikrofilariämie	Sicherung der Diagnose oftmals schwierig
	Mikrofilariämie Loiasis	Nachweis einer <i>L. loa</i> Infektion durch parasitologischen Nachweis von <i>L. loa</i> Mikrofilarien	Diagnosesicherung zumeist unproblematisch, Therapie abhängig von Mikrofilarienlast
	Hypermikrofilariämie Loiasis	Nachweis einer hohen Zahl an Mikrofilarien während der diurnen Periodizität (Schwellenwerte für Hypermikrofilariämie werden unterschiedlich definiert: >8,000mf/ml bzw. >20,000mf/ml oder auch 30,000mf/ml)	Diagnosesicherung unproblematisch; Erhöhtes Risiko für Therapie-induzierte Komplikationen, erhöhtes Risiko für Organkomplikationen
Klinische Einteilung	Migratorische Loiasis	<i>L. loa</i> Infektion mit typischen klinischen Zeichen der Wanderung des adulten Wurmes (z.B. Augenschwermassage) - unabhängig vom Vorliegen einer Mikrofilariämie	Deutliche Morbidität der Patienten durch Symptome der migratorischen Loiasis; bei Fehlen von Mikrofilariämie oftmals diagnostische Schwierigkeiten in der Sicherung der Diagnose
	Non-migratorische Loiasis	<i>L. loa</i> Infektion ohne Symptome einer adulten Wurmmigration (z.B. Augenschwermassage)	Oftmals "silent disease" ohne wesentliche subjektive Beschwerden. Assoziation mit Organkomplikationen und Letalität beschrieben.

## b. Klinik der Loiasis

Die Loiasis ist durch eine sehr unterschiedliche klinische Penetranz und eine Vielzahl verschiedener Symptome gekennzeichnet. Neben asymptomatischen Verläufen sind klassische pathognomonische klinische Symptome, unspezifische häufige Symptome und seltene aber mitunter lebensbedrohliche Organkomplikationen beschrieben.

Abbildung 3. Klinik der Loiasis



### i. Klassische klinische Symptome der Loiasis

Die klassischen Symptome sind in Zusammenhang mit einer entsprechenden Exposition in einem Übertragungsgebiet als pathognomonisch zu werten. Das namensgebende Symptom der Loiasis ist die Wanderung der adulten Würmer durch das subkonjunktivale Gewebe der Skleren oder Augenlider (Augenwanderung), die in über 80% der Infizierten auftritt. Dies kann mit einem stechenden Schmerz und einer Entzündungsreaktion wie Rötung oder Schwellung verbunden sein, kann aber auch symptomlos verlaufen. Viele Patienten beschreiben Schmerzen, Jucken oder Lichtempfindlichkeit, die Aktivitäten im Tageslicht unmöglich machen. Die Passage dauert zwischen wenigen Stunden bis zu 7 Tagen und hinterlässt in der Regel keine bleibenden Schäden. Die Würmer können während der Augenwanderung zumeist unkompliziert entfernt werden, was bei einer Infektion mit einem einzelnen Wurm die Erkrankung kausal heilen kann. In den endemischen Regionen kommt es allerdings aufgrund der hohen Transmission zu multiplen Infektionen, so dass die Entfernung eines einzelnen Wurms während der Augenwanderung bezüglich der Krankheitskontrolle keine Rolle spielen dürfte.

Das zweite pathognomische klinische Zeichen der Loiasis ist die Calabar-Schwellung. Die Calabar-Schwellung ist die häufigste klinische Manifestation und kann bereits 5 Monate nach der Infektion auftreten. Sie ist ein transientes, nicht eindrückbares, weiches Angioödem, das auf einer allergisch-immunologischen Reaktion auf die Wanderung der adulten Würmer beruht. Es tritt bevorzugt in der Nähe von peripheren Gelenken der oberen und seltener der unteren Extremitäten auf, kann aber alle Regionen des Körpers inklusive des Gesichts betreffen. Es besteht für wenige Stunden bis Tage, ist oftmals stark juckend und schmerzhaft und heilt ebenfalls regelhaft ohne bleibende Schäden ab.

Die oberflächliche Migration des adulten Wurms in der Dermis kann selten beobachtet werden und imponiert als relativ rasch wandernde schlangenförmige Effloreszenz. Vermehrtes Auftreten dieser dermalen Wanderung ist bei Einsatz subtherapeutischer Dosen von Diethylcarbamazin (DEC) beschrieben. Die kutane Migration hinterlässt im Gegensatz zu anderen Helmintheninfektionen (wie z.B. *Larva migrans cutanea*) aufgrund des Fehlens einer entzündlichen Reaktion keine Pigmentierungsstörungen oder länger bestehende serpiginösen Läsionen.

### ii. Häufige, unspezifische klinische Symptome der Loiasis

Neben den klassischen Symptomen treten häufig sehr variable unspezifische Beschwerden auf. Diese umfassen Fatigue, Myalgien, Arthralgien, wiederkehrende, heftige Kopfschmerzen (über 50% der Infizierten), temporäre Lähmung peripherer Nerven (20%), Parästhesien sowie transiente Zahnschmerzen. Temporäre Sehinderung oder Sehverlust aufgrund einer Opticusneuritis sind als seltene Komplikation beschrieben. Außerdem kommen dermatologische Beschwerden wie chronischer Pruritus, Urtikaria, Ausschläge und temporäre Ödeme vor. Diese unspezifischen Symptome verursachen oftmals chronische Beschwerden, die den Hauptteil der Krankheitslast darstellen.

### iii. Seltene aber mitunter lebensbedrohliche Komplikationen der Loiasis

Selten kommt es zu Komplikationen der Loiasis. Das Risiko für deren Auftreten ist in der Regel positiv mit der Mikrofilarienlast korreliert. Wenngleich terminale Organkomplikationen überwiegend in Einzelfällen beschrieben sind, so ist die epidemiologisch bestehende Übersterblichkeit der Loiasis vermutlich mit diesen Komplikationen in Zusammenhang zu bringen. Eine Übersicht der Organkomplikationen ist in Abbildung 3 und Tabelle 4 beschrieben.

An erster Stelle ist das Vorkommen einer Loiasis-assoziierten Enzephalopathie zu nennen, deren Ausprägung von transienten kognitiven Störungen bis zu Koma und Tod reichen kann. Sie kommt gehäuft nach Gabe bestimmter rasch wirkender mikrofilarizider Medikamente wie Ivermectin und DEC vor. Spontan auftretende Episoden Loiasis-assoziiierter Enzephalopathie und Enzephalitis sind allerdings ebenso ohne vorhergehende Therapie in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben. Nach fatalen Verläufen wurden multiple Mikrohämorrhagien, Inflammation und Hirnödemen als morphologische Korrelate der Enzephalitis beschrieben.

Renale Veränderungen wie Hämaturie und Proteinurie sind ebenfalls bei hohen Mikrofilariämien und unter Therapie beschrieben. Die renalen Veränderungen können sehr selten ein nephrotisches Syndrom und Nierenversagen verursachen. Die pathophysiologische Basis scheint eine Immunkomplexablagerung und eine membranproliferative Glomerulonephritis zu bilden.

An kardialer Komplikation ist vor allem die Endomyokardfibrose als Folge einer hohen Mikrofilariämie und Hypereosinophilie zu nennen, die potenziell lebensbedrohlich verlaufen kann. Pulmonale Veränderungen wie Pleuraergüsse oder auch andere Symptome wie Aszites oder kalzifizierte Knoten sind in Einzelfällen beschrieben.

Mikrofilarien wurden in beinahe allen Körperflüssigkeiten nachgewiesen, unter anderem in zerebrospinalen Liquor, Aszites, Pleuraergüssen und Gelenksflüssigkeit. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Befunde ist größtenteils unklar. Sonographisch wurden hypoechogene Milzläsionen bei Patienten mit mikrofilärer Loiasis beschrieben. Diese scheinen granulomatöse Reaktionen auf in der Milz herausgefilterte und absterbende Mikrofilarien zu sein und haben nach derzeitigem Wissensstand keine pathologische Bedeutung. Ebenso sind Mikrofilarien in der Plazenta schwangerer Frauen zu beobachten, ohne dass dies zu inflammatorischen Veränderungen oder Plazentainsuffizienz zu führen scheint.

### c. Differenzialdiagnose der Loiasis

Je nach klinischer und laborchemischer Präsentation muss insbesondere bei frustranem parasitologischen Nachweis einer *L. loa* Infektion eine Reihe an Differenzialdiagnosen erwogen werden. Die Differentialdiagnosen unspezifischer Symptome (Urtikaria, Pruritus, Gelenkschwellungen) sind entsprechend breit. Die Abklärung typischer Laborveränderungen wie der Eosinophilie ist ebenso breit und umfasst neben Infektionen durch Helminthen und bestimmte andere infektiöse Erreger, hämatologische und onkologische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis und (Medikamenten-) Unverträglichkeiten.

Symptome, die mit Calabar-Schwellungen verwechselt werden können, beinhalten bei parasitären Erkrankungen durch *Mansonella perstans* verursachte Läsionen oder Hautreaktionen auf wandernde Larven von *Strongyloides stercoralis* oder auf Hakenwürmer von Hunden oder Katzen. Darüber hinaus sind eine Reihe an rheumatologischen, genetisch prädisponierten und allergischen Erkrankungen in die Differenzialdiagnose miteinzubeziehen.

Ein besonders prägnantes Symptom der Loiasis stellt naturgemäß die Augenwanderung des adulten Wurmes dar. Wenngleich eine Augewurm Migration in Hochendemiegebieten der Loiasis als pathognomonisch gewertet werden kann, so sind auch in Gebieten ohne *L. loa* Transmission Augewurm-Migrationen beschrieben, weshalb Überlegungen zur Differenzialdiagnose der Augewurm-Migration von Bedeutung sind.

#### **Augewurm-Migration**

Verschiedene Helminthen, die unterschiedliche Strukturen des Auges befallen können, können in diesem Kontext differenzialdiagnostisch erwogen werden. Die nach *L. loa* am häufigsten beschriebene Helmintheninfektion des Auges ist die Dirofilariose. *Dirofilaria repens* ist der häufigste Erreger dieser okulären Manifestation, wenngleich auch andere Dirofilarien Spezies (*D. immitis*, *D. tenuis*) beschrieben sind. Neben den Dirofilarien sind auch die nahe verwandten zoonotischen *Onchocerca* Spezies als Ursache einer okulären Infektion beschrieben. Unter den Nematoden sind *Thelazia spp.* wiederholt beschrieben während andere Nematoden Spezies der Gattungen *Gnathostoma*, *Loaina*, *Acanthocheilonema* sowie *Toxocara*, *Baylisascaris*, *Angiostrongylus* und *Trichinella* nur in Einzelfällen nachgewiesen wurden. Ebenso selten sind Erreger der Trematoden (*Fasciola hepatica*, *Alaria spp.*, *Philophthalmus lacrimosus*) sowie Zestoden (*Spirometra* und *Spargana*, *Taenia*, *Coenurus* und *Echinococcus spp.*) beschrieben, die sich morphologisch jedoch deutlich unterscheiden. Auch die Differentialdiagnose gegenüber anderen (zoonotischen) Filarien und Nematoden ist morphologisch von *L. loa* möglich. Darüber hinaus ist auch eine Ophthalmomyiasis externa (Befall des Auges mit Fliegenlarven) von einer Helmintheninfektion zu unterscheiden.

## 4. Diagnostik der *Loa loa* Infektion

Für die Diagnostik der *L. loa* Infektion stehen direkte und indirekte diagnostische Nachweisverfahren zur Verfügung. Da es keine sensitiven Verfahren für den direkten Nachweis des adulten Wurmes gibt, ist die Diagnostik der Loiasis oftmals herausfordernd und muss neben den biologischen Befunde auch die klinischen Zeichen und das epidemiologische Risiko einer Infektion miteinbeziehen, um zu einer verlässlichen Diagnose zu gelangen.

### a. Direkte Nachweisverfahren

#### i. Direkter Nachweis von Mikrofilarien

In der klinischen Praxis werden die Mikrofilarien weiterhin zumeist mittels mikroskopischer Verfahren untersucht. Hierbei sollte das Blut um die Mittagszeit (10-16 Uhr) abgenommen werden, da in dieser Zeit die Mikrofilarienlast am höchsten und somit die Sensitivität der Untersuchung erhöht ist. Kapilläres Blut weist etwas höhere Mikrofilariämien als venöses Blut auf, was aber im klinischen Alltag zumeist keine entscheidende therapeutische Konsequenz hat. Das Blut kann direkt und ungefärbt unter dem Deckglas auf motile Mikrofilarien untersucht werden. Hierbei sind die schlangenartigen Bewegungen unter niedriger Vergrößerung zumeist rasch zu entdecken.

Die wichtigste parasitologische Untersuchungstechnik bleibt weiterhin die Anfertigung eines Dicken Tropfens mit 50µl kapillärem Blut, der anschließend mit Giemsa-Färbelösung gefärbt wird. Hierbei kann die typische Morphologie (Zellkerne einzelständig bis in das Schwanzende reichend, Scheide vorhanden) und Größe (231-300µm Länge, 6-8,5µm Dicke) der Mikrofilarien beurteilt werden, wenngleich die Scheide zumeist in der Giemsa-Färbung nicht gut sichtbar ist. Hämatoxyllin-basierte Färbungen können die Scheide deutlicher sichtbar machen. Bei negativem Befund sind Konzentrationsverfahren wie Knott oder Filtration von saponinlysiertem Blut empfohlen, um auch niedrige Mikrofilariämien detektieren zu können.

Molekularbiologische Nachweismethoden wie PCR und LAMP (loop-mediated isothermal amplification) sind in einzelnen spezialisierten Instituten etabliert und ermöglichen eine höhere Sensitivität und Spezifität als die klassische Mikroskopie, basieren jedoch generell auf dem Nachweis der Mikrofilarien im Blut und eignen sich nicht zur sicheren Diagnose der okkulten Loiasis. Andere weniger verbreitete Methoden des direkten Mikrofilariennachweises sind die Mikrohämatokritanreicherung (z.B. QBC-Methode) und Buffy Coat Anreicherung. Des Weiteren wurde ein Smartphone-basiertes Gerät (LoaScope bzw NTDScope) entwickelt, das zur Detektion von hypermikrofilärer Loiasis erfolgreich eingesetzt wurde und daher in populationsbasierten Kontrollprogrammen von Nutzen ist. In der Regel sind aber für das klinische Management weiterhin die klassischen Verfahren der mikroskopischen Speziesbestimmung und Quantifizierung am besten zur Diagnostik geeignet.

Wichtig für den behandelnden Arzt ist neben dem Befund über das Vorhandensein der Mikrofilarien, deren absolute Zahl pro Milliliter Blut. Dies ist für die weitere Therapieentscheidung von essentieller Bedeutung (siehe unten), so dass für die Therapieinitiierung immer mehrere Untersuchungen von verschiedenen Tagen anzustreben sind, um zufällige Fluktuationen der absoluten Mikrofilariämie zu vermeiden.

## ii. Direkter Nachweis der adulten Würmer

Der adulte Wurm kann derzeit nicht sicher diagnostisch nachgewiesen werden außer, wenn dieser aus dem Körper extrahiert werden kann, um in einer parasitologischen oder molekularbiologischen Untersuchung die Spezies zu bestimmen. Die Extraktion kann insbesondere bei Migration des adulten Wurmes durch die Konjunktiva oder oberflächliche Dermis gelingen.

Die bereits erwähnten konventionellen, nested und real-time PCR sowie LAMP Assay Protokolle können auch zur Speziesbestimmung isolierter adulter Filarien verwendet werden. Wenngleich diese in manchen Publikationen eine hohe Sensitivität für den Nachweis adulter Würmer zu erbringen scheinen, konnten diese Ergebnisse bisher nicht unabhängig reproduziert werden. Daher kommt der PCR weiterhin kein besonderer Stellenwert in der Diagnostik der okkulten Loiasis zu.

## b. Indirekte Nachweisverfahren

### i. Serologische Verfahren

Ein indirekter Hinweis auf eine Infektion mit *L. loa* kann durch den Nachweis Filarien-spezifischer Antikörper erbracht werden. Hierfür werden zumeist Antigen-Extrakte von Filarienspezies (z.B. *L. loa*, *Dirofilaria spp.* oder *Acanthocheilonema spp.*) verwendet und mittels ELISA Antikörper-Titer (z.T. IgG4 spezifisch) bestimmt. Hierbei ist die relativ gute Sensitivität bei infizierten Personen aus Nicht-Endemiegebieten ebenso zu beachten, wie die zumeist geringe Spezifität gegenüber anderen Filarien-Spezies und anderen Nematodeninfektionen. Bei Personen aus Endemiegebieten ist die Serologie oftmals weniger hilfreich, da aufgrund multipler Exposition auf Helminthen-Antigene oftmals eine stark eingeschränkte Spezifität der Serologie zu beobachten ist. Zudem können aktive Infektionen von früheren Expositionen und Infektionen serologisch nicht sicher unterschieden werden.

Neben einem kommerziell erhältlichen Schnelltest, der Antikörper gegen LI-SXP-1 nachweist, gibt es auch „in-house“ Serologie an spezialisierten Zentren. Während der Schnelltest für epidemiologische Fragestellungen in Endemiegebieten sinnvoll erscheint, ist er für den Einsatz in der individuellen Therapie aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität nicht geeignet.

## ii. Indirekte Hinweise aus Routine-Befunden

Aus dem Differentialblutbild sowie aus Parametern der klinischen Chemie ergeben sich zumeist erste Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer *L. loa* Infektion. Hierbei sind insbesondere das Vorhandensein einer Eosinophilie mit mitunter extrem hohen absoluten Werten hinweisend. Darüber hinaus kommt es oftmals zu einer deutlichen Erhöhung der IgE Werte, während Inflammationsparameter (wie C-reaktives Protein) vor Therapiebeginn zumeist unauffällig sind.

Des Weiteren sind die Bestimmung des Differential-Blutbildes und der Organparameter (Leberenzyme, Kreatinin) sinnvoll, um Ausgangswerte bei einer Therapieeinleitung zu haben und mögliche Kontraindikationen oder Therapierisiken zu erkennen. Die Routine-Bestimmung einer Urinproteinurie sowie Blut-Eosinophilie und IgE können für die spätere Verlaufskontrolle von Bedeutung sein. Im Fall einer Hypereosinophilie und Hypermikrofilariämie sollte abhängig von klinischer Symptomatik weitere apparative Diagnostik (Echokardiographie, neurologische Untersuchung u.a.) erwogen werden.

## 5. Therapie

### a. Allgemeine Überlegungen zur Therapie der Loiasis

#### i. Therapieindikation

Die Indikation für eine Therapie der Loiasis ist bisher nur unzureichend evidenzbasiert untersucht worden. Während bei infizierten Reiserückkehrern zumeist eine erhebliche somatische und psychische Krankheitslast empfunden wird, die auch durch eine hyperreagible Immunantwort erklärbar ist und daher zumeist zur Etablierung einer Therapieindikation führt, so ist die Indikation für eine Therapie bei Patienten, die in Hochendemiegebieten leben, weitgehend unklar. Die Abwägung bezüglich der Entscheidung für oder gegen eine spezifische Therapie beinhaltet unter anderem die subjektive Krankheitslast (Morbidity), die vor allem bei der migratorischen Loiasis zumeist gegeben ist, das vermutete Risiko für schwerwiegende Komplikationen einer weiterbestehenden Loiasis, das vor allem bei hoch-mikrofilariämischen Patienten mit einem erhöhten Risiko der Letalität assoziiert ist, die mitunter lebensbedrohlichen Risiken einer Therapie der Loiasis, die vor allem bei hoher Mikrofilariämie beschrieben sind, und die Wahrscheinlichkeit einer raschen Reinfektion. Die Verfügbarkeit von Medikamenten, die mitunter langen Therapieregime, sowie Möglichkeiten der Diagnose und des Managements von Therapiekomplikationen sind weitere Faktoren, die in der Therapieentscheidung eine Rolle spielen.

Des Weiteren sind die Kontraindikationen der verschiedenen Therapeutika zu beachten. Neben der Mikrofilarienlast ist vor allen das Vorliegen einer Onchozerkose eine bedeutende Kontraindikation gegen den Einsatz von DEC, da es durch diese Therapie zu einer Mazzotti-Reaktion oder irreversiblen okulären Schäden durch die bei der Abtötung der *Onchocerca volvulus* Mikrofilarien entstehende Inflammation kommen kann. Da die Onchozerkose in vielen

Teilen Sub-Sahara Afrikas ko-endemisch ist oder die genaue Endemizität unklar ist, ist vor DEC-Therapie der Ausschluss einer aktiven Onchozerkose durchzuführen. Ebenso ist der Einsatz von Albendazol bei gleichzeitig bestehender aktiver okulärer oder zerebraler Zystizerkose relativ kontraindiziert und sollte nur mit begleitender Therapie mit Corticosteroiden durchgeführt werden, um keine Komplikationen der Zystizerkose zu verursachen.

ii. Überlegungen zum Therapieziel der Loiasis und zur Überprüfung des Therapieerfolges

Ziel einer Behandlung der Loiasis kann die Ausheilung der Infektion, die Beendigung der klinischen Symptome oder ein Verhindern der weiteren Transmission darstellen. Die Sicherstellung des Therapieerfolgs ist nicht trivial. Während bei mikrofilärer Loiasis zumeist ein Verschwinden der peripheren Mikrofilariämie beobachtet wird, so ist das allein noch kein Nachweis der kompletten Ausheilung der Infektion, da dies nicht die Eliminierung der adulten Würmer nachweist. Um eine komplette Eliminierung der adulten Würmer nachzuweisen, stehen bisher nur indirekte Parameter zur Verfügung, da die Präsenz adulter *L. loa* Würmer nicht direkt nachgewiesen werden kann. Solche indirekten Nachweise sind neben dem Sistieren der klinischen Symptome das Verschwinden der peripheren Mikrofilariämie, eine Normalisierung der zumeist bestehenden Eosinophilie, ein Abfall der IgE Werte sowie ein langsamer oftmals über Jahre gradueller Abfall von Filarien-spezifischen Antikörpern. Während diese indirekten Marker bei Reiserückkehrern relativ spezifisch zu beurteilen sind, ist dies in Endemiegebieten oftmals aufgrund multipler und wiederholter Expositionen und parasitärer Ko-infektionen nicht möglich.

iii. Stationäre versus ambulante Therapie der Loiasis

Da die Therapie der Loiasis mit zum Teil bedeutenden bis lebensbedrohlichen Komplikationen einhergehen kann, ist die Überlegung zum Setting der Therapie von klinischer Bedeutung, um Nebenwirkungen der Therapie rasch diagnostizieren und therapieren zu können und eventuell einen Abbruch oder eine Modifikation der Therapie veranlassen zu können. Wenngleich keine allgemeine Empfehlung für die Notwendigkeit einer Hospitalisierung gegeben werden kann, so können doch verschiedene Faktoren für eine zumindest zeitweilige Hospitalisierung während des Beginns der anthelminthischen Therapie sprechen.

Tabelle 2. Überlegungen zur ambulanten und stationären Therapie der Loiasis

Mikrofilarienlast	Das Risiko klinisch relevanter bis lebensbedrohlicher Nebenwirkung einer anthelminthischen Therapie ist direkt mit der Mikrofilarienlast assoziiert und ist bereits ab Mikrofilarienlasten von 2000mf/ml Blut gegeben. Nebenwirkungen sind abhängig von der Geschwindigkeit und Stärke der Aktivität des Medikamentes gegenüber Mikrofilarien. Insbesondere bei DEC und Ivermectin sind schwerwiegende Nebenwirkungen innerhalb der ersten 48 Stunden nach Therapiebeginn möglich. Daher sollte die Initiierung einer Therapie bei Mikrofilariämie vor allem mit DEC oder Ivermectin zumeist unter temporärer Hospitalisierung erfolgen. Die Dauer der Hospitalisierung ist abhängig von der Mikrofilarienlast und dem gewählten Therapieregime.
Hypermikrofilariämie	Bei Bestehen einer Hypermikrofilariämie besteht ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie. Die Therapieinitiierung soll daher in diesem Fall im stationären Bereich stattfinden und eine Entlassung in den ambulanten Bereich sollte von der Verträglichkeit der Therapie und der Reduktion der Mikrofilarienlast abhängig gemacht werden.
Okkulte Loiasis	Die Therapie einer okkulten Loiasis ist mit deutlich weniger Risiken als die Therapie einer mikrofilariämen Loiasis vergesellschaftet. Insbesondere bei Therapieinitiierung mit DEC ist dennoch eine Hospitalisierung für die ersten Tage des Therapieregimes oftmals empfehlenswert.
DEC	DEC hat den stärksten und am schnellsten einsetzenden Effekt auf Mikrofilarien. Der Einsatz von DEC kann zu unmittelbaren anaphylaktischen Reaktionen und innerhalb von Stunden einsetzender Enzephalopathie führen. Der Einsatz subtherapeutischer Dosen kann zu „filarifugen“ Reaktionen führen, so dass rasche und erratische Migrationen der adulten Würmer verursacht werden können. Aufgrund dieser Risiken beim Einsatz von DEC sollte eine Hospitalisierung über die ersten Tage einer Therapieinitiierung erwogen werden.
Ivermectin	Ivermectin hat einen raschen Effekt auf die Mikrofilarienlast und kann dadurch innerhalb der zumeist ersten 48 Stunden zu starken Nebenwirkungen führen. Der Einsatz von Ivermectin bei mikrofilariämen Patienten sollte daher auch im stationären Bereich erwogen werden.
Albendazol	Bei Therapie der Loiasis mit Albendazol ist nicht von einem raschen Auftreten von Nebenwirkungen auszugehen, da Albendazol eine verzögerte und graduelle Aktivität auf die Mikrofilarienlast und einen vermuteten Effekt auf die adulten Entwicklungsstadien hat. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Enzephalopathie sind zumeist verzögert nach 14-28 Tagen beschrieben.

## b. Medikamente zur Therapie der Loiasis

Generell muss darauf hingewiesen werden, dass die Therapie der Loiasis mit Risiken verbunden ist. Je nach eingesetztem Medikament und Mikrofilarienlast sowie individueller Prädisposition des Patienten, kann es zu akuten anaphylaktischen Reaktionen, Pruritus und allergischen Phänomenen, bis zu akuter Enzephalitis, Koma und Tod kommen. Der Einsatz der entsprechenden Medikamente und Therapieregime muss daher sorgfältig abgewogen werden.

DEC ist das einzige Medikament, das bisher spezifisch für die Therapie der Filariose entwickelt wurde. Es ist bis heute auch das einzige Medikament, das eine nachgewiesene potente makrofilarizide Wirkung aufweist und damit eine komplette Ausheilung der Infektion erzielen kann. Neben DEC werden auch die Medikamente Ivermectin und Albendazol zur Therapie der Loiasis eingesetzt.

### **Diethylcarbamazin (DEC)**

Anthelminthikum der Piperazin-Klasse, das seit mittlerweile beinahe einem Jahrhundert das Standardtherapeutikum der Loiasis darstellt. Aufgrund seiner raschen mikrofilariziden Wirkung kann es in der Therapie der Loiasis zu mitunter schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen.

Indikation: Therapie der okkulten und mikrofilarämien Loiasis. Bei Mikrofilariämie  $>2.000\text{mf/ml}$  sollte DEC nicht direkt verwendet werden, sondern im Sinne einer Stufentherapie (siehe Tabelle 4) zunächst die Mikrofilarienlast mit anderen Verfahren reduziert werden, da es sonst zu mitunter lebensbedrohlichen Komplikationen der Therapie kommen kann.

Wirkung: Sehr rasche und starke Wirksamkeit gegenüber Mikrofilarien. Ausreichende Wirksamkeit gegenüber adulten Stadien von *L. loa*. Heilungsraten bei einer Verabreichung über einen Zeitraum von 4 Wochen liegen bei etwa 60%-70%. Oftmals sind mehrere Zyklen einer DEC Therapie notwendig, um eine komplette Ausheilung zu erzielen.

Nebenwirkungen: Mazzotti-Reaktion insbesondere bei der Behandlung von Onchozerkose oder disseminierter *Strongyloides* Infektion. Juckreiz, Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit, Atemnot, Husten, Tachykardie, Proteinurie.

Kontraindikationen: DEC kann bei Patienten mit hoher *L. loa* Mikrofilarienlast akute anaphylaktische Reaktionen hervorrufen. Deshalb erfordert die Behandlung mit DEC eine engmaschige Überwachung der Patienten. Da das Risiko für allergische und enzephalopathische Nebenwirkungen mit der Mikrofilarienlast korrelieren, ist der Einsatz bei Patienten mit einer Mikrofilariämie über 2,000 mf/ml relativ kontraindiziert. Weitere relative Kontraindikationen/Hinweise für eine vorsichtige Anwendung liegen für ältere Patienten, Kinder, Patienten mit kardialen und renalen Vorerkrankungen, pathologischer, medikamentöser und diätetischer Harn-Alkalisierung vor. Vorsicht ist auch bei der Therapie von Patienten mit einer Anamnese von Krampfleiden/Epilepsie geboten.

Schwangerschaft und Stillzeit: relative Kontraindikation. Es ist nicht bekannt, ob DEC in Muttermilch übergeht; das Stillen wird nicht empfohlen.

## **Ivermectin (IVM)**

Makrolitisches Lakton, das als Antifilarienmedikament erfolgreich und großflächig zur Bekämpfung der Onchozerkose und lymphatischen Filariose eingesetzt wird. Durch die Einzeldosisgabe ist Ivermectin ein programmatisch einfach einzusetzendes Medikament. Es interagiert mit Glutamat-gesteuerten Chloridkanälen von Nerven- und Muskelzellen des Parasiten. Aufgrund seiner raschen und starken Aktivität gegenüber Mikrofilarien von *L. loa* kann Ivermectin ebenso wie DEC zu akuten anaphylaktischen Reaktionen und zum Auftreten einer Ivermectin-assoziierten Enzephalitis führen.

Indikation: Ivermectin kann zur Reduktion der Mikrofilarienlast erwogen werden, wenn die Mikrofilariämie zwischen 2.000 mf/ml und 8.000 mf/ml liegt. Bei Mikrofilariämie >8.000 mf/ml ist das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen zu hoch, so dass hier eine relative Kontraindikation besteht. Der Einsatz in Kombination mit Albendazol (bei Mikrofilarienlast <8.000 mf/ml) kann erwogen werden.

Wirkung: Ivermectin kann die Mikrofilarienlast von *L. loa* mit einer Einzeldosis dramatisch um etwa 90% senken. Bisher ist kein Nachweis einer klinisch relevanten Aktivität gegenüber adulten Würmern bewiesen, weshalb der Einsatz von Ivermectin in der Therapie der Loiasis prinzipiell keinen kurativen Ansatz darstellt. Ivermectin kann zur Senkung der Mikrofilarienlast erwogen werden, um eine anschließende kurative Therapie mit DEC zu ermöglichen. Angesichts des unklaren Nutzens in Bezug auf die Linderung der klinischen Symptome, die im Wesentlichen durch die adulten Entwicklungsstadien der *L. loa* verursacht werden, ist der Nutzen des Einsatzes von Ivermectin in der Therapie der Loiasis begrenzt. Ein Kombinationsregime von Albendazol mit Ivermectin hat an einem europäischen Zentrum eine gute Wirksamkeit gezeigt, der in einer klinischen Studie in einem Endemiegebiet nicht bestätigt werden konnte, sodass der Anteil von Ivermectin am Heilungserfolg unklar bleibt.

Nebenwirkungen: Risiko des Auftretens erheblicher neurologischer Komplikationen bei Personen mit hoher Mikrofilarienlast. Es handelt sich hierbei um eine potenziell lebensbedrohliche Enzephalopathie, die sich zunächst durch veränderte Gemütszustände, Verwirrtheit, Stupor, Lethargie, Kopfschmerzen, retinale und konjunktivale Hämorrhagien, Harninkontinenz und Fieber präsentiert. Weitere Nebenwirkungen des Ivermectin sind Pruritus, Myalgie, urtikarielles Exanthem, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Abdominalschmerz, Schwindel, Vertigo und in Einzelfällen beschriebene Hepatitis.

Kontraindikationen: Aufgrund des mit der Mikrofilarienlast ansteigenden Risikos einer Enzephalitis, besteht für den Einsatz von Ivermectin bei einer Mikrofilarienlast von 8.000 mf/ml eine relative Kontraindikation. Ivermectin ist für die Anwendung bei Kindern <2 Jahren oder <15 kg Körpergewicht nicht zugelassen.

Schwangerschaft und Stillzeit: nur nach strenger Indikationsstellung, tierexperimentelle Hinweise auf Reproduktionstoxizität. Das Stillen sollte während der Anwendung von Ivermectin ausgesetzt werden, da hohe Arzneimittelkonzentrationen in der Muttermilch vorhanden sein können.

## **Albendazol**

Albendazol ist ein Breitspektrum-Anthelminthikum aus der Klasse der Benzimidazole, das auf die Mikrotubuli der Parasiten wirkt. Albendazol weist eine verzögerte, vermutlich vorwiegend indirekte Wirkung auf die Mikrofilarienlast auf (Beginn der Reduktion nach rund 2 Wochen) und scheint bei mehrwöchigen Therapieregimen auch eine Wirksamkeit gegenüber adulten Entwicklungsstadien von *L. loa* aufzuweisen. Bisher liegen nur Daten zu wenigen hundert Patienten vor, die mit Albendazol-Regimen therapiert wurden, so dass über die Sicherheit und Effektivität des Einsatzes von Albendazol in der Therapie der Loiasis kein abschließendes Urteil vorliegt.

**Indikation:** Albendazol kann zu einer Senkung der Mikrofilarienlast erwogen werden. Einzelne Fallberichte einer Benzimidazol-assoziierten Enzephalitis nach Loiasis Therapie schränken den Einsatz von Albendazol allerdings ein. Albendazol ist mit fetter Nahrung einzunehmen, um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen.

**Wirkung:** Die mehrwöchige Therapie mit Albendazol führt zu einer schrittweisen Senkung der Filarienlast. Die notwendige Dauer der Therapieregime beträgt zumindest 3-4 Wochen.

**Nebenwirkungen:** Fieber (1/10), Leukopenie (1/100), Anämie (1/1000), Panzytopenie (1/10,000), Agranulozytose, Pruritus, Urtikaria, Kopfschmerzen, Schwindel (damit eine Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit), Abdominalschmerz, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Leberwerterhöhung, reversibler Haarausfall, Steven-Johnson-Syndrom (1/10,000). Nach Fachinformation sind Kontrollen der Leberwerte und des Blutbildes zu Behandlungsbeginn und regelmäßig unter Therapie erforderlich.

**Kontraindikationen:** bekannte Überempfindlichkeit gegen Benzimidazole, Kinder <6 Jahre, Nachweis oder Verdacht (Anamnese von Krampfanfällen) einer aktiven okulären oder zerebralen Zystizerkose

**Schwangerschaft und Stillzeit:** nur nach strenger Indikationsstellung, tierexperimentelle Hinweise auf Reproduktionstoxizität. Albendazol sollte bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

## **Doxycyclin und andere Medikamente ohne ausreichend belegte Wirksamkeit für die Therapie der Loiasis**

Doxycyclin wird in der Therapie anderer Humanfilariosen kurativ zur Abtötung adulter Würmer eingesetzt. Der Wirkmechanismus beruht auf einer Eliminierung der obligaten *Wolbachia spp.* Symbionten, wodurch es zu einer langsamen Sterilisierung und schließlich dem Absterben der adulten Würmer kommt. Da *L. loa* keine Wolbachien besitzt, hat Doxycyclin keine Wirkung auf *L. loa* Infektionen und kann nicht zur Therapie der Loiasis eingesetzt werden.

Imatinib, ein für die Chronisch Myeloische Leukämie entwickelter Tyrosinkinaseinhibitor, hat nachgewiesene Aktivität gegen *L. loa*. Wenngleich eine Reduktion der Mikrofilarienlast in klinischen Studien belegt wurde, ist die Wirkung nicht ausreichend, um Imatinib einen Stellenwert in der Therapie der Loiasis zuzuschreiben.

Das Ivermectin-verwandte makrozyklische Lakton Moxidectin wird derzeit in Gabun (ICTRP ID: PACTR202303704849277) und Kamerun (ClinicalTrials.gov ID: NCT04049851) in klinischen Studien der Phase II zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit in *L. loa* Patienten untersucht, dessen Wirksamkeit und Sicherheit ist jedoch bislang noch nicht ausreichend geklärt.

Tabelle 3. Aktivität anthelminthischer Medikamente gegen Entwicklungsstadien von *Loa loa*.

Medikament	Aktivität gegen adulte Würmer	Aktivität gegen Mikrofilarien
DEC	++	+++
Ivermectin	?	+++
Albendazol	+	+
Doxycyclin	-	-

### c. Spezielle Patientenpopulationen

#### Kinder

Kinder sind in Endemiegebieten in der Regel seltener von *L. loa* Infektionen betroffen als Erwachsene. Bisher sind keine Berichte über spezifische Charakteristika der pädiatrischen Loiasis beschrieben. Auch die Therapie entspricht daher den Prinzipien der Therapie bei Erwachsenen. Alters- und gewichtsabhängige Kontraindikationen für die zum Einsatz kommenden Medikamente sind zu beachten.

#### Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund der über viele Jahre und in Hochtransmissionsgebieten oftmals lebenslänglichen Infektion, ist die Loiasis während der Schwangerschaft keine Seltenheit. Die Mikrofilarien können in der Plazenta und mitunter auch im Nabelschnurblut nachgewiesen werden, scheinen aber keine Inflammation, Plazentainsuffizienz oder andere Pathologien zu verursachen. Es gibt bisher keine überzeugenden Berichte über einen nachteiligen Einfluss einer Loiasis auf eine bestehende Schwangerschaft. Eine Übertragung des adulten Wurmes und damit einer vertikalen Transmission auf das Kind während der Schwangerschaft, durch das Stillen oder peripartal ist in der Regel auszuschließen. Aufgrund der Risiken einer anthelminthischen Therapie sollte bei Schwangeren in der Regel die Therapie bis nach Entbindung und eventuell nach Abstillen verschoben werden. Bei starker somatischer oder psychischer Krankheitslast aufgrund der Loiasis ist der Nutzen und das Risiko einer Therapie im Einzelfall bei weitgehend fehlender Evidenz mit der Patientin zu besprechen.

#### Ältere Patienten und Patienten mit Vorerkrankungen

Das Risiko für Nebenwirkungen bei DEC kann im Falle kardialer und renaler Vorerkrankungen erhöht sein. Insbesondere bei Niereninsuffizienz und Erkrankungen oder Diät mit Harn-Alkalisierung ist eine verlängerte Halbwertszeit beschrieben. Eine Dosisreduktion bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist zu empfehlen.

Darüber hinaus ist eine vorsichtige Anwendung bei Patienten mit einer Vorgeschichte mit Anfallsleiden, da die Krampfschwelle erniedrigt werden kann.

Bei Albendazol ist eine vorsichtige Anwendung und Therapieüberwachung bei Patienten mit bestehender Leberinsuffizienz sowie älteren Patienten zu empfehlen.

## d. Nicht medikamentöse Verfahren zur Therapie der Loiasis

### **Extraktion des adulten Wurmes**

Während der konjunktivalen Augenwanderung und selten auch bei Sichtbarwerden während der dermalen Wanderung adulter Würmer, kann eine Extraktion zumeist relativ unkompliziert durchgeführt werden. Hierbei wird der Wurm unter sterilen Bedingungen durch Inzision und Extraktion lebend geborgen und es ist nur auf die Vermeidung einer sekundären bakteriellen Infektion sowie die Tatsache, dass der adulte Wurm innerhalb kurzer Zeit weitergewandert und dadurch nicht mehr auffindbar sein kann, zu achten. Die Extraktion kann bei Reiserückkehrern manchmal kurativ sein, wenn eine Infektion mit nur einem adulten Wurm vorliegt. Bei Patienten aus Hochtransmissionsgebieten sind zumeist eine Vielzahl adulter Würmer im Körper der Patienten, so dass die Extraktion des adulten Wurmes nicht kurativ ist und insgesamt daher keine therapeutische Priorität darstellt.

### **Apherese**

Seit mehreren Jahrzehnten ist bekannt, dass man durch Apherese aus dem peripheren Blut Mikrofilarien aus dem Körper entfernen kann. Dies ist eine insgesamt schonende Methode, um hohe Mikrofilariämien zu reduzieren ohne schwerwiegende Nebenwirkungen von medikamentösen Therapien zu riskieren. Die mechanische Reduktion der Mikrofilarienlast, die zumeist in mehreren Zyklen durchgeführt werden muss, ist nicht kurativ, da es nicht zu einer Eliminierung der adulten Würmer kommt, kann aber einen späteren medikamentösen, kurativen Therapieansatz ermöglichen (siehe unten).

## e. Therapieregime

Die Wahl des Therapieregimes hängt von verschiedenen Faktoren ab und sollte von einem erfahrenen Tropenmediziner gewählt werden. Neben der Verfügbarkeit der Medikamente und spezifischen Kontraindikationen des Patienten, ist vor allem die Mikrofilarienlast für die Auswahl des Therapieregimes von entscheidender Bedeutung. Es muss betont werden, dass die Mikrofilarienlast an mehreren Tagen während der Mittagsstunden (10 Uhr – 16 Uhr) erhoben werden sollte, da es zu einer starken Periodizität der Mikrofilarienlast über die 24 Stunden des Tages kommt.

Folgende Therapieregime werden in Abhängigkeit von der Mikrofilarienlast und unter Berücksichtigung individueller Kontraindikationen empfohlen:

Tabelle 4. Anthelminthische Therapie der Loiasis.

<b>Okkulte Loiasis</b>	Diethylcarbamazin (DEC) (Erstlinientherapie)	9 mg/kg DEC täglich aufgeteilt in drei Tagesdosen für 21 Tage; jeder 21-tägige Behandlungszyklus führt zu einer Heilungsrate von 60%-70%; mehr als ein Zyklus kann erforderlich sein;
	Albendazol (alternative Therapie)	400 mg Albendazol zweimal täglich für einen 4-wöchigen Behandlungszyklus; Heilungsrate unklar; Kontrolle der Transaminasen und des Blutbildes unter Albendazoltherapie empfohlen;
	Albendazol-Ivermectin (alternative Therapie)	400 mg Albendazol zweimal täglich für einen 4-wöchigen Behandlungszyklus, gefolgt von einer Einzeldosis 150-200 µg/kg Ivermectin; widersprüchliche Berichte zur Gesamtheilungsrate; Kontrolle der Transaminasen und des Blutbildes unter Albendazoltherapieempfohlen;
<b>1-2000 Mikrofilarien pro mL</b>	Diethylcarbamazin (DEC) (Erstlinientherapie)	Langsame Titration: 50 mg DEC einmalig an Tag 1, 50 mg DEC dreimalig an Tag 2, 100 mg DEC dreimalig an Tag 3, 9 mg/kg DEC aufgeteilt in drei Tagesdosen bis Tag 21;
	Albendazol (alternative Therapie)	400 mg zweimal täglich über einen 4-wöchigen Behandlungszyklus; Heilungsrate unklar; Kontrolle der Transaminasen und des Blutbildes unter Albendazoltherapie empfohlen;
	Albendazol-Ivermectin (alternative Therapie)	400 mg zweimal täglich über einen 4-wöchigen Behandlungszyklus, gefolgt von einer Einzeldosis 150-200 µg/kg Ivermectin; widersprüchliche Berichte zur Gesamtheilungsrate; Kontrolle der Transaminasen und des Blutbildes unter Albendazoltherapie empfohlen;
<b>2000-8000 Mikrofilarien pro mL</b>	Albendazol (Erstlinientherapie)	400 mg zweimal täglich über einen 4-wöchigen Behandlungszyklus als vorbereitende Behandlung zur Senkung der Mikrofilarienbelastung auf weniger als weniger als 2.000 Mikrofilarien pro ml für die nachfolgende Behandlung mit DEC (siehe oben); Sicherheit dieses Regimes derzeit aufgrund geringer Fallzahl klinischer Studien unklar; Kontrolle der Transaminasen und des Blutbildes unter Albendazoltherapie empfohlen;

	Ivermectin (Erstlinientherapie)	150-200 µg/kg Einzeldosis als vorbereitende Behandlung zur Senkung der Mikrofilarienbelastung auf weniger als 2.000 Mikrofilarien pro ml für die nachfolgende Behandlung mit DEC (siehe oben)
	Albendazol-Ivermectin (alternative Therapie)	400 mg zweimal täglich über einen 4-wöchigen Behandlungszyklus, gefolgt von einer Einzeldosis von 150-200 µg/kg Ivermectin als vorbereitende Behandlung zur Senkung der Mikrofilarienbelastung auf weniger als 2.000 Mikrofilarien pro ml für die nachfolgende Behandlung mit DEC (siehe oben). Die Sicherheit dieses Therapieregimes ist derzeit aufgrund der geringen Fallzahl in klinischen Studien und einzelnen Fallberichten zu Benzimidazol-assoziiertes Enzephalitis unklar; Kontrolle der Transaminasen und des Blutbildes unter Albendazoltherapie empfohlen;
<b>8.000-30.000 Mikrofilarien pro mL</b>	Apherese (mögliche Therapieoption)	Mechanische Reduktion der Mikrofilarienbelastung durch mehrere Apheresezyklen auf weniger als 8.000 Mikrofilarien pro ml für eine sequentielle Behandlung mit Ivermectin oder Albendazol (siehe oben) oder Senkung der Mikrofilarien auf weniger als 2.000 Mikrofilarien pro ml für eine sequentielle Behandlung mit DEC (siehe oben);
	Albendazol (mögliche Therapieoption)	400 mg* ein- bis zweimal täglich für einen 4-wöchigen Behandlungszyklus als vorbereitende Behandlung zur Senkung der Mikrofilarienbelastung auf weniger als 8.000 Mikrofilarien pro ml für eine sequentielle Behandlung mit Ivermectin (siehe oben) oder Senkung der Mikrofilarien auf weniger als 2.000 Mikrofilarien pro ml für eine sequentielle Behandlung mit DEC (siehe oben) Die Sicherheit dieses Therapieregimes ist derzeit aufgrund der geringen Fallzahl in klinischen Studien und einzelnen Fallberichten zu Benzimidazol-assoziiertes Enzephalitis unklar; Kontrolle der Transaminasen und des Blutbildes unter Albendazoltherapie sinnvoll
<b>&gt; 30.000 Mikrofilarien pro mL</b>	Apherese (Erstlinientherapie)	Mechanische Reduktion der Mikrofilarienbelastung durch mehrere Apheresezyklen auf weniger als 8.000 Mikrofilarien pro ml für eine sequentielle Behandlung mit Ivermectin oder Albendazol siehe oben) oder

		Senkung der Mikrofilarien auf weniger als 2.000 Mikrofilarien pro ml für eine sequentielle Behandlung mit DEC (siehe oben)
	Albendazol (alternative Therapie)	Die Sicherheit des Einsatzes von Albendazol basierten Therapieregimen bei Hypermikrofilariämie ist derzeit aufgrund der geringen Fallzahl in klinischen Studien und einzelnen Fallberichten zu Benzimidazol assoziierter-Enzephalitis unklar. Albendazol sollte daher nur im Einzelfall unter strenger Risiko- Nutzenbewertung zur Therapie der hypermikrofilariämen Loiasis erwogen werden.

DEC: Kontraindikation bei Patienten, die gleichzeitig mit Onchozekerose infiziert sind

Albendazol: Relative KI bei okulärer oder zerebraler Zystizerkose

## f. Begleitende Therapie der Loiasis

Antihistaminika und Kortikosteroide können in den ersten Tagen der Behandlung eingesetzt werden, um den Schweregrad der unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu verringern. Diese Zusatzbehandlungen scheinen jedoch keinen Einfluss auf das Auftreten oder den Schweregrad von potenziell lebensbedrohlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, einschließlich Enzephalopathie, zu haben.

Der Einsatz einer anti-IL5 Antikörpertherapie (Reslizumab) für die Reduktion der Eosinophilie wurde in einer klinischen Studie evaluiert. Hierbei zeigte sich eine deutliche Reduktion der absoluten Eosinophilenzahl, ohne dass es zu einer Verzögerung der Reduktion der Mikrofilarienlast gekommen wäre. Ein klinisch relevanter Nutzen dieser Therapie scheint aber nach derzeitiger Einschätzung nicht gegeben zu sein, sodass der Einsatz von Reslizumab in der Therapie der Loiasis derzeit nicht empfohlen wird.

## g. Therapie der klinischen Symptome und Komplikationen der Loiasis

Die klinischen Zeichen der Loiasis verursachen eine bedeutende Krankheitslast. Bei Patienten endemischer Gebiete bestehen diese Symptome aufgrund häufiger Reinfektionen oftmals über Jahrzehnte oder lebenslang. Bei Reiserückkehrern ist die klinische Symptomatik oftmals noch deutlicher ausgeprägt. Eine kausale Therapie ist nur durch eine kurative Therapie der adulten Würmer möglich. Für viele der klinischen Beschwerden gibt es keine evidenz-basierten Therapieempfehlungen. Dennoch sind Überlegungen zur Linderung der klinischen Symptome und der Therapie potenziell lebensbedrohlicher Organkomplikationen von Bedeutung.

Tabelle 5. Therapie der klinischen Zeichen und Komplikationen der Loiasis

Klassische Zeichen	
Augenwurmpassage	Während der Augenwanderung ist der adulte Wurm oftmals in der Konjunktiva des Augenlids oder der Sklera sichtbar. Eine Extraktion kann relativ unkompliziert vorgenommen werden, muss aber rasch durchgeführt werden, da der Wurm innerhalb von Minuten oder Stunden im umliegenden Gewebe verschwinden kann. Eine Extraktion ist nur in Ausnahmefällen (Reisende aus nicht-endemischen Gebieten) kurativ.
Calabar-Schwellung	Die transienten Schwellungen werden durch Angioödeme ausgelöst und sind oftmals stark juckend und schmerzhaft. Symptomatische Therapie mit Nicht-Steroidalen Antiphlogistika sowie Antihistaminika kann erwogen werden. Eine kausale Therapie ist nur durch kurative Therapie der adulten Würmer möglich.
Dermale Migration des adulten Wurmes	Die oftmals nur kurzfristige Wanderung eines adulten Wurms in der Dermis führt meist zu keinen ausgeprägten klinischen Beschwerden. Der adulte Wurm kann aber hier relativ unkompliziert extrahiert werden. Aufgrund zumeist multipler adulter Würmer ist diese Extraktion oftmals nicht kurativ.
Unspezifische Zeichen	
Cephalaea, Asthenie, Myalgie, Arthralgie	Diese unspezifischen Symptome verursachen eine oftmals bedeutende subjektive Krankheitslast. Eine symptomatische Therapie mit Antihistaminika und Antiphlogistika kann versucht werden. Eine kausale Therapie ist nur durch kurative Therapie der adulten Wurminfektion möglich.
Pruritus, Urtikaria und andere Hauteffloreszenzen	Dermatologische Symptome treten häufig und über einen langen Zeitraum auf. Eine symptomatische Therapie mit Antihistaminika kann versucht werden. Eine kausale Therapie ist nur durch kurative Therapie der adulten Wurminfektion möglich.
Komplikationen	
Enzephalopathie und Enzephalitis	Das Auftreten einer Enzephalopathie ist oftmals zunächst durch relativ unspezifische Zeichen wie Wesensveränderung, Agitiertheit und Gereiztheit nach Therapiebeginn bemerkbar. Zeichen einer Enzephalitis sind zusätzlich bestehendes, zumeist hohes Fieber, deutlich erhöhte Entzündungsparameter und Bewusstseinsbeeinträchtigung bis zum tiefen Koma. Derzeit ist kein evidenzbasierter Therapieansatz etabliert. Die anthelminthische Therapie sollte bei Auftreten der Symptome sofort beendet werden. Der Einsatz von hochdosierten Kortikosteroiden ist umstritten. Während vom Einsatz von Kortikosteroiden in Sub-Sahara Afrika aufgrund von Sorgen über Sekundärinfektionen (z.B. <i>Strongyloides</i> ) abgeraten wurde, ist vor allem aufgrund der angenommenen Pathophysiologie im Sinne einer akuten Inflammation der Einsatz im mitteleuropäischen Setting dennoch zu erwägen. Neben supportiver intensivmedizinischer Therapie sind wichtige Differentialdiagnosen wie eine bakterielle Meningitis oder andere Formen der Sepsis bzw. Hyperinflammation auszuschließen.

Transiente Paresen	Pathophysiologisch ist von einer inflammationsbedingten transienten neuronalen Beeinträchtigung auszugehen, die sich in der Regel komplett zurückbildet. Daher sind keine spezifischen therapeutischen Maßnahmen notwendig.
Kardiale Komplikationen	Die Endomyokardfibrose ist eine chronisch restriktive Erkrankung des Herzens, die durch eine Umbildung des Endokards zu einer progressiven kardialen Dekompensation führt. Epidemiologisch ist ein klarer Zusammenhang mit der Hypereosinophilie etabliert, die unter anderem auch durch langjährige Infektionen mit Helminthen wie <i>L. loa</i> ausgelöst werden kann. Morphologisch imponieren eine uni- oder bilaterale Apex-Obliteration sowie stark vergrößerte Vorhöfe. Eine genetische Prädisposition scheint ebenso eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie der Endomyokardfibrose zu spielen. Therapeutisch ist die Behebung der Ursache der Hypereosinophilie von entscheidender Bedeutung. Des Weiteren wird je nach morphologischem Bild der Endomyokardfibrose die Bedeutung einer operativen Sanierung diskutiert.
Arthritis	In Ausnahmefällen kann es zu einem klinischen Bild einer septischen Arthritis kommen, die durch den Nachweis von Mikrofilarien in der Gelenksflüssigkeit diagnostiziert werden kann. Therapeutisch sind systemische Antiphlogistika sowie eine kurative Therapie der <i>L. loa</i> Infektion angezeigt.
Okuläre Komplikationen	Das Einwandern eines adulten Wurmes in die Augenkammer oder in andere anatomische Strukturen des <i>Bulbus oculi</i> stellt einen ophthalmologischen Notfall dar. Zumeist ist eine sofortige operative ophthalmologische Versorgung notwendig, um einen bleibenden Schaden der Sehkraft zu verhindern. Transiente Visusminderungen können auch durch inflammatorische Mitbeteiligung des <i>Nervus opticus</i> verursacht sein und bilden sich in der Regel wieder spontan zurück.
Nephropathie	Bis zu einem Drittel der Patienten haben eine relevante Hämaturie und Proteinurie, die vermutlich Immunkomplex vermittelt sind. Eine klinisch relevant Niereninsuffizienz ist selten und nur in Einzelfällen berichtet.
Milzläsionen	Hypodense Milzläsionen werden bei einem kleinen Prozentsatz vor allem mikrofilärer Patienten beschrieben. Die Milzläsionen entsprechen granulomatösen Entzündungsreaktionen um absterbende Mikrofilarien und haben keinen spezifischen Krankheitswert. Es ist aber von Bedeutung dieses Zeichen der Loiasis zu kennen, um keine unnötigen Interventionen (Splenektomie) oder invasiven Untersuchungen zu veranlassen.

## d. Nachsorge der Loiasis

Da die Loiasis eine chronische Infektion darstellt, ist eine längerdauernde Nachsorge zur Evaluierung potenzieller Komplikationen sowie der Ausheilung nach kurativer Therapie notwendig.

### a. Therapieevaluierung

Die Reduktion der Mikrofilarienlast ist ein einfacher Parameter für die Bewertung des mikrofilariziden Effektes der anthelminthischen Therapie. Je nach eingesetztem Medikament ist von einer maximalen Wirkung auf die Mikrofilarienlast innerhalb der ersten 4 Wochen auszugehen. Bei über Monate nach Therapie weiterbestehender Mikrofilariämie ist daher von einem Therapieversagen auszugehen.

Der Therapieerfolg bezüglich der adulten Würmer ist nicht direkt zu erbringen, da kein direkter diagnostischer Nachweis der adulten *L. loa* möglich ist. Das Absterben der adulten Würmer dauert vermutlich mehrere Tage bis Wochen und die Beseitigung des toten Wurmes aus dem Gewebe nimmt vermutlich mehrere Monate in Anspruch. Parallel zu einer erfolgreichen Therapie kommt es in der Regel nach einem transienten Anstieg der Eosinophilie und der IgE Werte über die ersten Wochen zu einer Normalisierung dieser beiden Laborparameter. Bei Ausbleiben weiterer klinischer Symptome und einer Normalisierung der Eosinophilenzahl sowie der IgE Werte, kann daher von einer kompletten Ausheilung ausgegangen werden. Eine Nachverfolgung in mehrmonatigen Intervallen bis zumindest ein Jahr nach Therapiebeginn ist anzuraten, um eine verlässliche Evaluierung des Therapieerfolges zu ermöglichen.

Die spezifische Filarienserologie, die vor allem bei Reiserückkehrern initial von diagnostischer Bedeutung ist, spielt in der Nachsorge eine nur untergeordnete Rolle. In der Regel kommt es über mehrere Jahre nach erfolgreicher Therapie zu einer graduellen Reduktion des Titers, allerdings kann zum Teil auch eine Persistenz der Filarienserologie beobachtet werden, die nicht notwendigerweise ein Therapieversagen anzeigen muss. Die Kontrolle der Filarienserologie ist daher nicht routinemäßig empfohlen und kann, wenn überhaupt, nur indirekte Hinweise für eine Heilung oder ein Therapieversagen liefern.

Es ist nicht ungewöhnlich, dass der erste Therapiezyklus einer Loiasis nicht zu einer kompletten Ausheilung führt. Schätzungen gehen von einer rund 60%-70% Heilungsrate nach dreiwöchiger DEC-Therapie aus. Falls nach mehrmonatiger Nachverfolgung von einem Therapieversagen auszugehen ist, ist ein neuerlicher Therapiezyklus empfohlen. Es ist beschrieben, dass 2, 3 oder auch häufigere Therapiezyklen mit DEC notwendig waren, um einzelne Patienten komplett von einer *L. loa* Infektion zu heilen. Auch wenn nicht von spezifischer Medikamentenresistenz gegen DEC auszugehen ist, kann auch ein alternatives Therapieregime (z.B. Albendazol-Ivermectin; siehe Tabelle 3) erwogen werden. In jedem Fall ist der Patient aufzuklären, dass die Notwendigkeit für multiple Therapiezyklen nicht ungewöhnlich ist.

Bei Bestehen von Organkomplikationen ist auch nach einer erfolgreichen Loiasis Therapie eine entsprechende Nachsorge bezüglich der Organkomplikation notwendig.

## b. Nachsorge einer nicht kurativ therapierten Loiasis

Für den Fall, dass eine Loiasis nicht kurativ therapiert wird, ist besonderes Augenmerk auf die möglichen Langzeitfolgen einer Hypereosinophilie zu legen. In diesem Fall sind 6–12-monatige Folgeuntersuchungen inklusive Echokardiographie, sowie je nach Bedarf weitere bildgebende Verfahren angezeigt, um chronische Langzeitfolgen einer Hypereosinophilie frühzeitig erkennen und therapieren zu können.

## 6. Prävention und Prophylaxe

*L. loa* ist eine nur selten importierte Infektionserkrankung. Dies ist auf verschiedene Faktoren zurückzuführen: Die ruralen Transmissionsgebiete der Loiasis sind keine typischen Touristendestinationen, die Übertragung findet nur tagsüber in Wald- und Savannengebieten der endemischen Länder statt und die Übertragung scheint nicht sehr effizient zu sein, so dass zumeist erst eine langandauernde Exposition zu einer Infektion führt. Dennoch sind vor allem Patienten, die bereits eine *L. loa* Infektion hatten, einem oftmals besonders hohen Risiko ausgesetzt eine neuerliche Infektion zu erwerben, da sie häufig aus familiären (Visiting Friends and Relatives) oder beruflichen Gründen (Missionare, Forscher, Waldarbeiter, Militär, etc.) abermals in die Gebiete reisen, in denen sie bereits zuvor infiziert wurden. Bei wiederholter und/oder langandauernder Exposition in Transmissionsgebieten besteht daher ein relevantes Risiko für eine neuerliche Infektion mit *L. loa*.

Um sich vor einer Infektion effektiv zu schützen, stehen verschiedene Präventionsmaßnahmen zu Verfügung. Zunächst sollte der Stich durch die tagaktiven Bremsen der Gattung *Chrysops* vermieden werden. Dies kann durch das generelle Vermeiden der Exposition in entsprechenden Regionen erfolgen, durch das Tragen langer und heller Kleidung (blaue Kleidung vermeiden), sowie durch das Auftragen effektiver Repellentien. Wenngleich bisher keine systematischen Studien zur Effektivität von Repellentien gegen *Chrysops silacea* und *Chrysops dimidiata* vorliegen, ist von einem gewissen Schutz auszugehen. Weitere Maßnahmen zum Schutz vor *Chrysops* Stichen wie Moskitonetz-Hüte, -Kappen oder -Helme, sowie das Verweilen unter Moskitonetzen beim Aufenthalt im Freien sowie das Schützen von Häusern und Wohnungen durch Moskitonetze an Fenstern und Türen sind zu erwägen, um Stiche von Bremsen zu verhindern.

Bei besonders hohem Risiko, wie zum Beispiel bei bereits mehrfach neu aufgetretenen Infektionen nach erfolgreicher Therapie aufgrund von wiederholter Hochrisiko-Exposition in Endemiegebieten, ist darüber hinaus im Einzelfall eine medikamentöse Prophylaxe der *L. loa* Infektion zu erwägen. In Tiermodellen konnte erstmals die Effektivität von DEC zur Prophylaxe der Loiasis beschrieben werden (Duke et al. 1961). In einer später durchgeführten randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zeigte eine wöchentliche orale Einnahme von 300mg DEC eine hohe protektive Effektivität (100% Schutz vor klinischer Erkrankung) bei erwachsenen US-

Amerikanern, die für Langzeitaufenthalte in Hochtransmissionsgebiete reisten. Dieses Prophylaxeregime, das in der klinischen Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren eingenommen wurde, kann daher nach ausführlicher Aufklärung über den Off-Label Einsatz dieses in Deutschland nicht zugelassenen Medikaments im Einzelfall nach Einwilligung durch den Reisenden erwogen werden.

Regelmäßige laborchemische Kontrollen scheinen bei Langzeiteinnahme von DEC sinnvoll, um die Verträglichkeit der Prophylaxe sicherzustellen. Im Vergleich zu Placebo waren vor allem Übelkeit in der DEC-Gruppe häufiger beschrieben. Des Weiteren müssen vor allem bei Erwägung der medikamentösen Prophylaxe bei Personen aus Endemiegebieten die relevanten Kontraindikationen von DEC beachtet werden (Onchozerkose-Infektion, aktive *L. loa* Infektion mit Mikrofilarienlast >2,000/ml, Vorsicht der Akkumulation bei chronisch alkalischem Harn).

## 7. Loiasis und Bluttransfusionen

Wenngleich Bluttransfusionen in der Regel keine Notwendigkeit zur Therapie der Loiasis darstellen, da *L. loa* Infektionen keine relevante Anämie verursachen, so stellt sich vor allem in Endemiegebieten oftmals im klinischen Kontext die Frage, ob Blutspender mit Mikrofilariämie von Blutspenden generell ausgenommen werden müssen.

Hierbei sind der Nutzen und die Risiken individuell abzuwägen. Auf der Seite der Risiken ist zu nennen, dass ein neuer Organismus (*L. loa* Mikrofilarien) in den Empfänger eingebracht wird, der zu einer spezifischen Aktivierung des Immunsystems beitragen kann. Hierbei ist nicht auszuschließen, dass es in weiterer Folge zu Eosinophilie, IgE Erhöhung und zumindest theoretisch auch zu transienten klinischen Symptomen wie Urtikaria und Pruritus kommen kann. Dem gegenüber zu stellen ist das Verständnis, dass eine Bluttransfusion mit Mikrofilarien zu keiner Infektion führt, da die Erreger nicht vermehrungsfähig sind und daher auch ohne Therapie nach einiger Zeit vollkommen verschwinden. Adulte Würmer können durch Blutprodukte nicht übertragen werden, so dass es nicht zu einer chronischen *L. loa* Infektion durch das Verabreichen von Blutprodukten kommen kann.

Zusammenfassend ist daher festzuhalten, dass nach Möglichkeit Blutspender ohne *L. loa* Infektion zu bevorzugen sind. Im Falle des Fehlens solcher Spender ist aber das Verabreichen von Blutprodukten mit Mikrofilarien von *L. loa* insgesamt klinisch als weitgehend unbedenklich zu bewerten und sollte in keinem Fall eine dringlich indizierte Bluttransfusion verhindern.

## 8. Verfahren der Konsensbildung

### **Ziele der Leitlinie, Adressaten (Anwenderzielgruppe)**

Ziel der Leitlinie ist es, die Diagnostik und das Management von Patienten mit Verdacht oder bestätigter Loiasis in Deutschland zu verbessern. Da die Loiasis eine sehr seltene Erkrankung darstellt und in Bezug auf die Diagnostik und Therapie eine hochkomplexe Erkrankung darstellt, ist diese Leitlinie in erster Linie für spezialisierte Infektiologen und Tropenmediziner als Anwenderzielgruppe verfasst. Die Empfehlungen sind daher vorrangig für in Tropenerkrankungen spezialisierte Ärzte konzipiert, können aber darüberhinaus hilfreich sein.

### **Methodisches Konzept**

Entsprechend dem Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF ist die vorliegende Leitlinie als S1 einzustufen (Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaft erarbeitet im informellen Konsens eine Empfehlung, die final vom Vorstand der Fachgesellschaft und der ggf. weiteren beteiligten Organisationen verabschiedet wird). Eine Höherstufung ist aufgrund der limitierten Evidenzlage mit den Elementen Evidenz-basierte Medizin, Entscheidungsanalyse, Outcome-Analyse in der Tropenmedizin gegenwärtig nicht zu leisten.

### **Methodik der Literaturrecherche und Bewertung der Literatur**

Es erfolgte eine umfassende Literatursuche in Medline und im Cochrane-Register. Es gab keine Sprachbegrenzung. Es wurde kein Zeitraum für die Publikationen festgelegt. Es wurde eine systematische Literaturrecherche zu den Therapiestudien durchgeführt. Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns und Interventionen ist eine Meta-Analyse der Studien nicht möglich.

Neben Originalarbeiten wurden insbesondere folgende Übersichtsarbeiten miteinbezogen:

- Ramharter M, Butler J, Mombo-Ngoma G, et al. Lancet Infect Dis. 2024: The African eye worm: current understanding of the epidemiology, clinical disease, and treatment of loiasis.
- Boussinesq M. Ann Trop Med. 2006 ;100(8). Loiasis.

### **Finanzierung**

Die DTG ist ein gemeinnütziger Verein, der sich aus Mitgliedsbeiträgen finanziert. Die Erstellung der Leitlinie erfolgte ohne Finanzierung.

Erstellungs- und Überprüfungsdaten Überarbeitung: 05/2024 Überprüfung: geplant Frühjahr 2028

### **Autoren**

Michael Ramharter, Stefan Schlabe, Marc P. Hübner, Pia Michelitsch, Florian Kurth, Sabine B elard, Tamara Nordmann, Saskia Dede Davi

Die Leitlinie wurde vom Leitlinienausschuss der DTG verabschiedet. Die Leitlinie wurde vom Vorstand der DTG und der GTP autorisiert und verabschiedet.

Interessenserklärungen wurden mit „Interessenerklärung Online“ der AWMF erhoben und dokumentiert. Der Grad von Interessenskonflikten wurden anhand der AWMF Kommission Leitlinien bewertet (kein Interessenskonflikt bzw kein thematischer Bezug, geringer Interessenskonflikt, moderater Interessenskonflikt, hoher Interessenskonflikt).

## 9. Literatur

Akue JP. Encephalitis due to Loa loa. In: Tkachev S, editor. Non-Flavivirus Encephalitis 2011. p. 341-60.

Antinori S, Schifanella L, Million M, Galimberti L, Ferraris L, Mandia L, et al. Imported Loa loa filariasis: three cases and a review of cases reported in non-endemic countries in the past 25 years. *Int J Infect Dis.* 2012;16(9):e649-62.

Ateba-Ngoa U, Mombo-Ngoma G, Zettlmeissl E, van der Vlugt LE, de Jong SE, Matsiegui PB, et al. CD4+CD25hiFOXP3+ cells in cord blood of neonates born from filaria infected mother are negatively associated with CD4+Tbet+ and CD4+RORyt+ T cells. *PLoS One.* 2014;9(12):e114630.

Awadzi, K., K.K. Adjepon-Yamoah, G. Edwards, M.L. Orme, A.M. Breckenridge and H.M. Gilles, *The effect of moderate urine alkalinisation on low dose diethylcarbamazine therapy in patients with onchocerciasis.* *Br J Clin Pharmacol,* 1986. 21(6): p. 669-76.

Bouchaud, O., S. Matheron, A. Loarec, J. Dupouy Camet, P. Bourée, N. Godineau, I. Poilane, J. Cailhol and E. Caumes, *Imported loiasis in France: a retrospective analysis of 167 cases with comparison between sub-Saharan and non sub-Saharan African patients.* *BMC Infect Dis,* 2020. 20(1): p. 63.

Boussinesq M. Loiasis: new epidemiologic insights and proposed treatment strategy. *Journal of travel medicine.* 2012;19(3):140-3.

Buell KG, Whittaker C, Chesnais CB, Jewell PD, Pion SDS, Walker M, et al. Atypical Clinical Manifestations of Loiasis and Their Relevance for Endemic Populations. *Open forum infectious diseases.* 2019;6(11):ofz417.

Campillo JT, Hemilembolo MC, Louya F, Bikita P, Pion SDS, Boussinesq M, et al. Temporal variability of Loa loa microfilaraemia. *Parasites & vectors.* 2023;16(1):23.

Carme B, Boulesteix J, Boutes H, Puruehnce MF. Five cases of encephalitis during treatment of loiasis with diethylcarbamazine. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 1991;44(6):684-90.

Chesnais CB, Pion SD, Boullé C, Gardon J, Gardon-Wendel N, Fokom-Domgoue J, et al. Individual risk of post-ivermectin serious adverse events in subjects infected with Loa loa. *EClinicalMedicine.* 2020;28:100582.

Chesnais CB, Takougang I, Paguele M, Pion SD, Boussinesq M. Excess mortality associated with loiasis: a retrospective population-based cohort study. *The Lancet Infectious diseases.* 2016.

Davi SD, Ramharther M, Nordmann T. Loiasis – Eine extrem vernachlässigte Tropenerkrankung. *Flugmedizin · Tropenmedizin · Reisemedizin - FTR*. 2023;30(01):15-9.

Dieki R, Nsi-Emvo E, Akue JP. The Human *Filaria Loa loa*: Update on Diagnostics and Immune Response. *Research and reports in tropical medicine*. 2022;13:41-54.

Drews SJ, Spencer BR, Wendel S, Bloch EM. Filariasis and transfusion-associated risk: a literature review. *Vox Sang*. 2021;116(7):741-54.

Gantois, N., C. Rapp, P. Gautret, C. Ficko, H. Savini, S. Larrech , R. Saidi, L. Crevon and F. Simon, *Imported loiasis in France: a retrospective analysis of 47 cases*. *Travel Med Infect Dis*, 2013. 11(6): p. 366-73.

Gobbi F, Buonfrate D, Boussinesq M, Chesnais C, Pion S, Silva R, et al. Performance of two serodiagnostic tests for loiasis in a Non-Endemic area. *PLoS neglected tropical diseases*. 2020;14(5):e0008187.

Gobbi, F., C. Postiglione, A. Angheben, S. Marocco, G. Monteiro, D. Buonfrate, M. Mascarello, M. Gobbo, M. Boussinesq and Z. Bisoffi, *Imported loiasis in Italy: an analysis of 100 cases*. *Travel Med Infect Dis*, 2014. 12(6 Pt B): p. 713-7.

Hemilembolo MC, Niama AC, Campillo JT, Pion SD, Missamou F, Whittaker C, et al. Excess Mortality Associated With Loiasis: Confirmation by a New Retrospective Cohort Study Conducted in the Republic of Congo. *Open forum infectious diseases*. 2023;10(3):ofad103. Iye FA, Willis AJ, Ikeme AC, Brockington IF. Endomyocardial fibrosis and filariasis. *Q J Med*. 1967;36(144):495-516.

Jaccard A, Lortholary O, Visser H. Diethylcarbamazine and human loiasis. *N Engl J Med*. 1989;320(5):320.

Klion AD, Massougbodji A, Horton J, Ekoue S, Lanmasso T, Ahouissou NL, et al. Albendazole in human loiasis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of infectious diseases*. 1993;168(1):202-6.

Kumari V, Ahmad S, Singh A, Banerjee T. Presence of adult *Loa loa* in the anterior chamber of the eye along with microfilaremia from nonendemic region: A rare presentation from India. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2019;31(4):283-5.

Legrand, F., J. Herrick, M. Makiya, R. Ramanathan, R. Thompson, S. Rampertaap, J. Stoddard, J. Ware, M.P. Fay, N. Holland-Thomas, T.B. Nutman, and A.D. Klion, *A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Pilot Study of Single-dose Humanized Anti-IL5 Antibody (Reslizumab) for the Reduction of Eosinophilia Following Diethylcarbamazine Treatment of Loa loa Infection*. *Clin Infect Dis*, 2021. 73(7): p. e1624-e1631.

Lipner, E.M., M.A. Law, E. Barnett, J.S. Keystone, F. von Sonnenburg, L. Loutan, D.R. Prevots, A.D. Klion and T.B. Nutman, *Filariasis in travelers presenting to the GeoSentinel Surveillance Network*. *PLoS Negl Trop Dis*, 2007. 1(3): p. e88.

Manego RZ, Mombo-Ngoma G, Witte M, Held J, Gmeiner M, Gebru T, et al. Demography, maternal health and the epidemiology of malaria and other major infectious diseases in the rural department Tsamba-Magotsi, Ngounie Province, in central African Gabon. *BMC Public Health*. 2017;17(1):130.

Mbassi FE, Mombo-Ngoma G, Ndoumba WN, Yovo EK, Eberhardt KA, Mbassi DE, et al. Performance of Field's Stain Compared with Conventional Giemsa Stain for the Rapid Detection of Blood Microfilariae in Gabon. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2022;107(2):383-7.

Minciullo PL, Cascio A, Gangemi S. Association between urticaria and nematode infections. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(2):86-95.

Mischlinger J, Manego RZ, Mombo-Ngoma G, Ekoka Mbassi D, Hackbarth N, Ekoka Mbassi FA, et al. Diagnostic performance of capillary and venous blood samples in the detection of *Loa loa* and *Mansonella perstans* microfilaraemia using light microscopy. *PLoS neglected tropical diseases*. 2021;15(8):e0009623.

Mischlinger J, Veletzky L, Tazemda-Kuitsouc GB, Pitzinger P, Matsegui PB, Gmeiner M, et al. Behavioural and clinical predictors for Loiasis. *J Glob Health*. 2018;8(1):010413.

Mocumbi AO, Ferreira MB, Sidi D, Yacoub MH. A population study of endomyocardial fibrosis in a rural area of Mozambique. *N Engl J Med*. 2008;359(1):43-9.

Mombo-Ngoma G, Mackanga JR, Basra A, Capan M, Manego RZ, Adegnika AA, et al. *Loa loa* Infection in Pregnant Women, Gabon. *Emerging infectious diseases*. 2015;21(5):899a-901.

Nutman, T.B., K.D. Miller, M. Mulligan, G.N. Reinhardt, B.J. Currie, C. Steel and E.A. Ottesen, *Diethylcarbamazine prophylaxis for human loiasis. Results of a double-blind study*. *N Engl J Med*, 1988. 319(12): p. 752-6.

O'Connell, E.M. and T.B. Nutman, *Reduction of Loa loa Microfilaremia with Imatinib - A Case Report*. *N Engl J Med*, 2017. 377(21): p. 2095-2096.

Orihel TC, Eberhard ML. *Loa loa*: development and course of patency in experimentally-infected primates. *Trop Med Parasitol*. 1985;36(4):215-24.

Otranto D, Eberhard ML. Zoonotic helminths affecting the human eye. *Parasit Vectors*. 2011 Mar 23;4:41.

Pillay VK, Kirch E, Kurtzman NA. Glomerulopathy associated with filarial loiasis. *Jama*. 1973;225(2):179.

Pion SD, Demanou M, Oudin B, Boussinesq M. Loiasis: the individual factors associated with the presence of microfilaraemia. *Annals of tropical medicine and parasitology*. 2005;99(5):491-500.

Ramharther M, Butler J, Mombo-Ngoma G, Nordmann T, Davi SD, Zoleko Manego R. The African eye worm: current understanding of the epidemiology, clinical disease, and treatment of loiasis. *The Lancet Infectious diseases*. 2023.

Saito, M., M. Armstrong, S. Boadi, P. Lowe, P.L. Chiodini and T. Doherty, *Clinical Features of Imported Loiasis: A Case Series from the Hospital for Tropical Diseases, London*. *Am J Trop Med Hyg*, 2015. 93(3): p. 607-11.

Sandri TL, Kreidenweiss A, Cavallo S, Weber D, Juhas S, Rodi M, et al. Molecular Epidemiology of *Mansonella* Species in Gabon. *The Journal of infectious diseases*. 2021;223(2):287-96.

Tamarozzi F, Buonfrate D, Ricaboni D, Ursini T, Foti G, Gobbi F. Spleen nodules in Loa loa infection: re-emerging knowledge and future perspectives. *The Lancet Infectious diseases*. 2022;22(7):e197-e206.

Tamarozzi F, Horton J, Muhtarov M, Ramharther M, Siles-Lucas M, Gruener B, et al. A case for adoption of continuous albendazole treatment regimen for human echinococcal infections. *PLoS neglected tropical diseases*. 2020;14(9):e0008566.

Treviño B, Zarzuela F, Oliveira-Souto I, Maturana CR, Serre-Delcor N, Aznar ML, et al. Unexpected Loa loa Finding in an Asymptomatic Patient From The Gambia: A Case Report. *Open forum infectious diseases*. 2023;10(7):ofad338.

Van Bogaert L, Dubois A, Janssens PG, Radermecker J, Tverdy G, Wanson M. Encephalitis in loa-loa filariasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1955;18(2):103-19.

Veletzky L, Eberhardt KA, Hergeth J, Stelzl DR, Zoleko Manego R, Mombo-Ngoma G, et al. Distinct loiasis infection states and associated clinical and hematological manifestations in patients from Gabon. *PLoS neglected tropical diseases*. 2022;16(9):e0010793.

Veletzky L, Hergeth J, Stelzl DR, Mischlinger J, Manego RZ, Mombo-Ngoma G, et al. Burden of disease in Gabon caused by loiasis: a cross-sectional survey. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.

Veletzky L, Mombo-Ngoma G, Ramharther M. The Supposedly Innocuous Eye Worm: Or, What Could Make You Put Chili in Your Eye? *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2021;105(6):1448-9.

Wanji S, Eyong EJ, Tendongfor N, Ngwa CJ, Esuka EN, Kengne-Ouafo AJ, et al. Ivermectin treatment of Loa loa hyper-microfilaraemic baboons (*Papio anubis*): Assessment of microfilarial loads, haematological and biochemical parameters and histopathological changes following treatment. *PLoS neglected tropical diseases*. 2017;11(7):e0005576.

Zouré HG, Wanji S, Noma M, Amazigo UV, Diggle PJ, Tekle AH, et al. The geographic distribution of Loa loa in Africa: results of large-scale implementation of the Rapid Assessment Procedure for Loiasis (RAPLOA). *PLoS neglected tropical diseases*. 2011;5(6):e1210.

Zuidema PJ. Renal changes in loiasis. *Folia Med Neerl*. 1971;14(4):168-72.

**Versionsnummer: 1.0**

**Erstveröffentlichung: 05/2024**

**Nächste Überprüfung geplant: 05/2028**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online