

consilium-Frage 10 396 von M. M. aus M.:

Bei einer jugendlichen Patientin tritt seit 2–3 Jahren etwa 2–3-mal jährlich eine rezidivierende *Oxyuriasis* auf. Therapie mit *Pyrantel* oder *Mebendazol* erfolgte, ebenso wie eine Kur über 8 Wochen mit 1x 100 mg *Mebendazol* pro Woche. Die Patientin hält Hygiene-Maßnahmen ein, hat ein eigenes Zimmer, kaut keine Nägel, zeigt eine unauffällige Verdauung sowie ein unauffälliges Wachstum. Sie leidet an vielen symptomatischen Allergien (Pollen-, Tierhaare-, Hausstaubmilben). Eine Mitbehandlung asymptomatischer Familienmitglieder erfolgte ebenfalls bereits.

- Woran könnte dieser Verlauf liegen?
- Gibt es noch andere Möglichkeiten, um die Chronizität zu unterbrechen?

Expertenantwort:

Zu 1.:

Eine Madenwurminfektion bei Kindern und Jugendlichen wird in Deutschland mittlerweile zu den eher seltenen Erkrankungen gezählt, auch wenn keine aktuellen, flächendeckenden Untersuchungen zur Prävalenz existieren. Die Infektion ist assoziiert mit engen sozialen Kontakten innerhalb oder außerhalb der Familie. Eine umfangreiche Studie aus der Region Mühlheim/Oberhausen, die Kinder und Jugendliche mit klinischem Verdacht auf *Oxyuriasis* in den Jahren 2010–2015 einschloss, ergab eine durchschnittliche Prävalenzrate von 0,6 % (1). Die meisten positiven Diagnosen wurden in der Altersgruppe der 6–12-Jährigen gestellt, was der bekannten Risikogruppe entspricht (2). Infektionscluster in Kindertagesstätten und Grundschulen sorgen immer wieder für Unruhe insb. bei Eltern und Betreuern.

Das Ergebnis der deutschen Studie ist vergleichbar mit Angaben zur Prävalenz aus anderen hochindustrialisierten Ländern wie Korea (3) und Taiwan (4). Kinder in der betroffenen Altersgruppe sollen neben den bekannten Risikofaktoren auch durch selbstständige, unbeaufsichtigte Körperpflege sowie eine niedrige Compliance beim Händewaschen besonders gefährdet sein. Für Kindergartenkinder gilt ein älteres Geschwisterkind als Risikofaktor, auch regelmäßiges Baden scheint ungünstiger als Duschen zu sein (4). Die Prävalenz bei Erwachsenen ist nicht bekannt, eine Studie aus der Türkei gibt 2 % an, allerdings bestimmt bei Menschen mit akuter Appendizitis (5).

Eine intestinale Infektion mit *Enterobius vermicularis* wird in der einschlägigen Literatur als harmlos beschrieben. Mindestens ein Drittel aller Infektionen verlaufen asymptomatisch und ein unbekannter Anteil selbstlimitierend (2), wobei letzterer Verlauf auf die Entwicklung einer spezifischen Immunantwort zurückgeführt wird.

Unkomplizierte Infektionszyklen lassen sich in der Mehrzahl der Fälle durch die bekannten Anthelminthika in der vorgeschriebenen Dosierung (2) erfolgreich unterbrechen. Es kann vermutet werden, dass bei kindlicher Madenwurminfektion und Beachtung der vorgeschriebenen Hygienemaßnahmen (2) in ca. 95 % der Fälle ein einmaliger Behandlungszyklus zur dauerhaften Eradikation des Wurmes führt. Wie häufig Wiederholungsbehandlungen mit demselben oder einem alternativen Anthelminthikum erforderlich sind, wird statistisch nicht erfasst. Ebenso wenig kennen wir den Anteil an infizierten Patienten mit immer wiederkehrendem Ei- oder Wurmnachweis – aber genau letztere Patienten und deren Familien stehen unter einem erheblichen Leidensdruck.

Üblicherweise wird eine rezidivierende Infektion begründet durch erneute Exposition mit infektiösen Eiern, die entweder aus der Umwelt („Staubbeier“) stammen, bei engem Kontakt von infizierten Familienmitgliedern bzw. Freunden oder durch Autoinfektion (Finger-Mund-Kontakt, Nägelkauen, mangelhafte Händehygiene) aufgenommen werden. Bei der jugendlichen Patientin wurden die angesprochenen Infektionsmöglichkeiten alle berücksichtigt und so weit wie möglich ausgeschlossen. Der in der Literatur (2) empfohlene verlängerte Therapiezyklus mit Benzimidazolen (Mebendazol/Albendazol über 3–6 Monate) sowie die Mitbehandlung von Familienmitgliedern führte hier zu einem nur temporären Therapieerfolg – alles Beobachtungen, die auch wir bei langjähriger Betreuung von jungen und erwachsenen Patienten mit über Jahre rekurrierenden Madenwurminfektionen gemacht haben. Der Mechanismus, der einem wiederholten „Therapieversagen“ zugrunde liegt, ist wissenschaftlich noch nicht geklärt, aber es lassen sich verschiedene Faktoren diskutieren.

Nach derzeitiger Studienlage gilt es als unwahrscheinlich, dass *E. vermicularis* eine Resistenz gegenüber Mebendazol oder Albendazol entwickelt hat oder dass einzelne, resistente *Enterobius*-Linien existieren. Allerdings sind in der Humanmedizin helminthologisch orientierte Resistenzstudien noch selten und sie beschränken sich auf die sog. Soil Transmitted Helminths (STH), also Darmwürmer, welche vermehrt in tropischen und subtropischen Regionen vorkommen (6).

Die Biologie des Wurmes, die Immungenetik des Infizierten und wahrscheinlich auch dessen Darmbiotop beeinflussen den Verlauf einer Infektion. Zur Biologie von *E. vermicularis* gibt es immer noch einige „schwarze Löcher“, insb. was die Entwicklung der vier Larvenstadien angeht und ihrer Rolle bei wiederkehrenden Infektionen. Möglicherweise entwickeln sie sich wie bei anderen Oxyuriden in den Krypten der Mucosa, wo sie durch Medikamente weniger angreifbar („resistent“) wären als ihre freiliegenden adulten Stadien. Die adulten Würmer leben im Caecum, Appendix und dem benachbarten Colon, wobei insb. der Appendix ein ideales „Refugium“ für Madenwürmer bildet. Die männlichen Würmer sterben nach der Kopulation rasch ab, die graviden Weibchen wandern ins Rektum, um im Perianalbereich ihre Eier abzulegen. Eine Retroinfektion durch Larven, die bereits im Perianalbereich geschlüpft sind und von dort ins Colon wandern wurde vermutet, ein endgültiger Beweis steht allerdings noch aus.

Dass die Interaktion (cross-talk) zwischen Darmwürmern und dem Immunsystem des Wirtes eine entscheidende Rolle für den Infektionsverlauf spielt, zeigen experimentelle Studien im Mausmodell (7). So entwickeln resistente Tiere (früher als „responder“ bezeichnet) nach der Infektion eine Th2-Typ dominierte Immunreaktion welche zur Eliminierung der Würmer führt. Die natürliche Immunität (innate immunity) unterstützt die Entwicklung in Richtung Th2-Antwort. Die wenigen immunologischen Studien im natürlichen Madenwurm-Mensch Modell unterstreichen die These einer Th2-basierten Immunantwort. Außerdem fiel bei infizierten Kindern eine erniedrigte SIgA Konzentration im Darm auf, die sich nach Mebendazol-Behandlung allerdings nur bei der Hälfte der Therapierten wieder normalisierte (8,9).

Bei kleinen Nagetieren mit chronischer Infektion (früher als „non-responder“ bezeichnet) dominiert die Th1-Typ Zytokine Expression, welche ineffizient ist für die Eliminierung der Würmer. Ob diese sich auch auf *E. vermicularis*-infizierte Menschen übertragen lässt, muss noch bewiesen werden (10).

Man kann also davon ausgehen, dass der genotypische Hintergrund des Infizierten und sein Alter (zunehmende Immunität) den klinischen Verlauf einer Darmwurminfektion beeinflussen. Beobachtungsberichte verweisen auf ein „Ausheilen“ der Madenwurminfektion mit Beginn der Pubertät. Basierend auf den immunologischen Daten scheinen als Ursache für die beschriebenen, rezidivierenden Infektionen sowohl die Aktivierung einer auf niedrigem Niveau (unterhalb der Nachweisgrenze) persistierenden alten Infektion als auch wiederholte Neuinfektionen mit Eiern aus der Umgebung möglich.

Zu 2.:

Bei rezidivierenden Madenwurminfektionen wird heute üblicherweise ein sog. „pulse regimen“, also die wiederholte Gabe von meist Mebendazol oder Albendazol in der üblichen Dosierung über eine längere Periode empfohlen (2). Von verlängerten Therapiezyklen wird erwartet, dass sie eine Neu- bzw. Autoinfektion verhindern bzw. die als „resistent“ beschriebenen jungen Larven in einem späteren Entwicklungszyklus abtöten. Leider führt dieses Regime nach unserer Erfahrung nicht bei allen Betroffenen zur dauerhaften Eradikation der Würmer. Zu beachten ist außerdem, dass die häufige Anwendung eines einzelnen Wirkstoffes in derselben Dosierung den Selektionsdruck auf die Würmer erhöhen könnte.

Für „pulse regimen“ Versager wäre deshalb eine Erhöhung der Wirkstoffdosis denkbar, da eine ausreichende Wirkstoffkonzentration am Ort der Lokalisation als ein optimierender Faktor bei der Behandlung von Darmwürmern diskutiert wird (11). *E. vermicularis* besiedelt im Laufe seines Entwicklungszyklus von der Larve bis zum adulten Wurm verschiedene Darmabschnitte. Im Caecum und bes. im Appendix könnte die erreichte Wirkstoffkonzentration niedriger als in den übrigen Darmabschnitten sein und den dort angesiedelten Würmern ein Überleben garantieren. Bislang gibt es keine Empfehlung bei rezidivierender *E. vermicularis*-Infektion die Benzimidazol-Wirkstoffkonzentration zu erhöhen, obwohl Mebendazol auch in höheren Dosen (maximale Gabe 500 mg/Tag) als gut verträglich gilt und weltweit eingesetzt wird. Die Dosierung für Mebendazol ist bei Kindern ab zwei Jahren und Erwachsenen gleich. Um eine höhere Wirkstoffkonzentration am Ort der Lokalisation zu erreichen, wäre ein an die Behandlung von Hakenwürmern (2x100 mg Mebendazol täglich über 3 Tage; Wiederholung nach 2, 4, 6 und 8 Wochen) oder *Capillaria* (2x100 mg Mebendazol täglich über 3 Wochen) angepasstes Behandlungsschema denkbar. Vor Beginn dieser „Off-Label“-Therapie sollte eine Leberfunktionsstörung ausgeschlossen werden, bei schweren Lebererkrankungen darf die höhere Dosierung nicht verabreicht werden. Bei Frauen und Männern im reproduktionsfähigen Alter ist während der Therapie auf eine Empfängnisverhütung zu achten.

Nicht bei allen Wurmartentypen führt eine Dosiserhöhung zum gewünschten Erfolg. Beim Peitschenwurm (*Trichuris trichiura*), der sich im Gegensatz zum Madenwurm in einer intrazellulären Nische im Dickdarm entwickelt, erwies sich eine Verdopplung der Albendazoldosis als nicht effektiv, eine Kombinationstherapie aus Albendazol und Ivermectin dagegen war erfolgreicher (11). Albendazol wird weltweit zur Therapie und Prophylaxe von Darmwurmerkrankungen eingesetzt, ist aber in Deutschland für die Madenwurmtherapie nicht zugelassen – ein Off-Label Use gestaltet sich aufwendig und ist kostspielig (2).

Vielversprechende Kombinationspräparate mit Wirkstoffen aus der Veterinärmedizin (Oxantel pamoate, Emodepside) befinden sich derzeit in Entwicklung (12). Vielleicht wird sich in Zukunft eines der neuen Einzel- oder Kombipräparate auch als effizient bei der Behandlung einer rezidivierenden Madenwurminfektionen erweisen.

Homöopathische Mittel, deren Effizienz allerdings nicht in klinischen Studien belegt ist, empfiehlt Loo (13) bei rezidivierender *E. vermicularis*-Infektion. *Cina maritima* soll bei unruhigen und reizbaren Kindern mit starkem Jucken am Anus angewandt werden. *Spigelia anthelmia* eignet sich eher für die Behandlung von Kindern, die über Jucken klagen, ein kitzelndes Gefühl sowie wandernde Würmer im Rektum empfinden. *Teucrium marum* soll Kindern verabreicht werden, die nach dem Stuhlabgang ein sehr starkes Jucken im Analbereich empfinden.

Bei starkem Juckreiz in der Analregion wird außerdem der Einsatz von pflegenden oder protektiven Pasten empfohlen (14). Eine Appendektomie ist obsolet, solange keine Symptome für eine Appendizitis vorliegen.

Nach unserer Erfahrung spielt bei Menschen mit rezidivierender Madenwurminfektion die meist schon hohe persönliche Hygiene nur eine untergeordnete Rolle für die Reinfektion. Ein zu starker Fokus auf Sauberkeit verstärkt eher den schon hohen psychologischen Stress, der mit rezidivierender Infektion verbunden sein kann.

Dr. med. vet. Ingrid Reiter-Owona
Fachärztin für Parasitologie
Gemeinschaftspraxis am Kaiserplatz in Bonn

Literatur:

1. Hower J, Lamberti Th, Gassel AM. Klinische und pathologische Untersuchung zum Madenwurmbefall bei Kindern und Jugendlichen. *Kinder und Jugendarzt* 2017, 48, 3/17, 105–108.
2. Wendt S, Trawinski H, Schubert S, Rodloff AC, Mössner J et al. The diagnosis and treatment of pinworm infection. *Dtsch Arztebl Int* 2019, 116, 213–219. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0213.
3. Shin H, Jung BK, Ryoo S, Hong S, Chang T et al. Enterobius vermicularis Infection among Preschool Children: A 12-Year (2008-2019) Survey in Large Cities and Provinces of the Republic of Korea. *Korean J Parasitol* 2021, 59 (4), 421–426.
4. Chen KY, Yen CM, Hwang KP, Wang LC. Enterobius vermicularis infection and its risk factors among pre-school children in Taipei, Taiwan. *J Microbiol Immunol and Infection* 2018, 51, 559–564.
5. Isik B, Yilmaz M, Karadag N, Kahraman L, Sogutlu G et al. Appendiceal Enterobius vermicularis infestation in adults. *Int Surg* 2007, 92 (4), 221–225. PMID: 18050832.
6. Matamoros G et al. High endemicity of soil transmitted helminths in a population frequently exposed to albendazole but no evidence of antiparasitic resistance. *Trop Med Infect Dis* 2019, 4, 73.
7. Darlan DM, Rozi MF, Yulfi H. Overview of Immunological Responses and Immunomodulation Properties of Trichuris sp.: Prospects for Better Understanding Human Trichuriasis. *Life* 2021, 11, 188.
8. Patsantara G, Piperaki E, Tzoumaka-Bakoula C, Kanariou M. Immune responses in children infected with the pinworm Enterobius vermicularis in central Greece. *J Helminthology* 2016, 90 (3), 337–341. doi:10.1017/S0022149X15000334.
9. Patsantara G, Piperaki E, Tzoumaka-Bakoula C et al. Intestinal helminth Enterobius vermicularis as an immunomodulator factor. *Clin Transl Allergy* 2014, 4, P84. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-S1-P84>
10. Hurst R, Else K. Trichuris muris research revisited: A journey through time. *Parasitology* 2013, 140 (11), 325–1339. doi:10.1017/S0031182013001054
11. Patel C et al. Efficacy and safety of ascending dosages of albendazole against Trichuris trichiura in preschool-aged children, school-aged children and adults: A multi-cohort randomized controlled trial. *EClinicalMedicine* 2020, 22, 100335. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100335>
12. Else K, Keiser J, Holland CV et al. Whipworm and roundworm infections. *Nat Rev Dis Primers* 2020, 6, 44. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0171-3>
13. May Loo MD, in Integrative Medicine for Children, 2009 CHAPTER 51 - Pinworms Pages 431–432, <https://doi.org/10.1016/B978-141602299-2.10051-9>
14. (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-063l_S1_Analer-Pruritis_2020-06.pdf).

Stand: Dezember 2021