

De behandeling van de darmschistosomose met behulp van Lucanthon

DOOR

P. G. JANSSENS, A. DE MUYNCK en J. SIENIAWSKI.

(Ontvangen voor publicatie op 10 april 1963.)

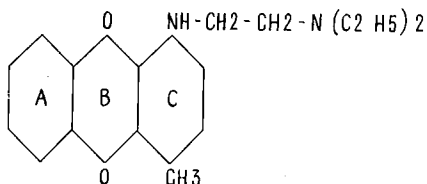
Schistosomiasis is een belangrijk sociaal probleem, want het aantal besmette individuen meestal levend in de ontwikkelingslanden wordt geschat op 120 à 150 miljoen. Belangrijker nog is het duidelijk risico dat dit aantal in de toekomst nog vermeerderen kan als onrechtstreeks gevolg van ontwikkelingsprojecten zoals draineringswerken of veldbesproeiingen die een kans bieden aan de overdragers om zich te vermenigvuldigen. Het probleem darmschistosomose alleen is van belang voor een dertigtal miljoen inwoners van Afrika en Latijns Amerika.

Tot op heden blijft het deparasiteren van de besmette mensen nog steeds een moeilijke therapeutische onderneming. Sedert Christopherson (1918) en Khalib (1922) worden daartoe Stibiumderivaten aangewend namelijk *Tartarus emeticus*, fouadine, anthiomaline, glucantine en dergelijke. Deze produkten bezitten een ontegensprekelijke werkzaamheid maar zijn niet vrij van de toxiciteit eigen aan Stibiumderivaten. Hun uitsluitende parenterale toediening is eveneens een beletsel voor hun aanwending op brede schaal. Ook wordt praktisch in alle research departementen van farmaceutische firma's van enig belang vlijtig gezocht naar actieve produkten liefst bij perorale toediening.

Synthetiseren van nieuwe produkten geschiedt zonder bijzondere inspanning aan de lopende band, doch hun waarde-beoordeling voor bepaalde doeleinden is enkel mogelijk voor zover men beschikt over degelijke, eenvoudige, betrouwbare, reproduceerbare en vooral specifieke laboratorium-proefopstellingen (op voorwaarde).

H. Mauss (1948) synthetiseerde aldus een reeks xanthonderivaten die proefondervindelijk werden bestudeerd dank zij het op punt stellen door Kikuth en Gönner van een uniforme proefdierenbesmetting met *S. mansoni*, met Australorbis glabraten als slaktus-

sengastheer. Dit geschiedde zowel op muizen als op apen en waarbij het uiteindelijk bleek aan Kikuth, Gönnert en Mauss (1946) dat een bepaald thioxanthon-derivaat « Lucanthon » of het 1-diethyl-amino-ethylamino-4-methyl-thioxanthon het meest actief was. Zijn hydrochloride is een geel poeder, lichtjes oplosbaar in water dat in tabletvorm of in dragéevorm op de markt wordt gebracht aan de dosis van 200 mg per tablet.



Door vergelijkende studies werd weldra uitgemaakt dat zo Miracil B zeer goed verdragen werd door de muis, het helemaal niet verdragen werd door de aap. Uiteindelijk bleek bij dierproeven dat Miracil D het meest interessante produkt was. Dit werd bevestigd door Kikuth en Gönnert (1948-1949), Buedingh, Peters en Waite (1947), Hawking en Ross (1948).

Bij een voldoende dosering ondergaan wormen een duidelijke remming van hun beweeglijkheid. Zij worden passief naar de lever-venen meegesleurd, hun uitzicht wordt eerst melkachtig, troebel en nadien grauwwachtig, de eiproductie wordt gestoord, en zo de dosis voldoende is, sterven zij langzaam na 12 à 14 dagen. Deze dood werd door Gönnert eerst toegeschreven aan een directe kernbeschadiging door een remming van de mitose, maar dit feit kon niet bevestigd worden.

De toxische dosissen bij perorale toediening zijn zeer verschillend volgens het bestudeerde proefdier. Aldus is 300-500 mg/kg gevaarlijk voor de muis, daar waar 700 à 1.000 mg/kg slechts zeer langzaam toxigeen inwerken op het konijn.

Door een reeks auteurs Hawking en Ross (1948), Blair, Hawking, Meeser en Ross (1949) in Zuid Rhodesië enerzijds, Halawani, Watson, Nor-el-Din, Hafez en Dawood (1948) in Egypte anderzijds, werd vastgesteld dat een dagelijkse toediening van 200 à 600 mg door een volwassen mens goed verdragen werd. Door de laatste auteurs werd tevens aan het licht gebracht dat de werkzaamheid gebonden is aan een bloedspiegel van 300 μ g/100 ml (3mg/l.). Dit komt overeen met een toediening van 18-20 mg/kg gewicht gedurende 7 tot 8 dagen. De resorptie van Lucanthon is vrijwel vol-

ledig, en enkel een zeer kleine hoeveelheid van het produkt wordt met de faeces uitgescheiden. Bij overdosering ontstaan degeneratieve letsels vooral van vette aard in lever, nier, hartspier alsook in het centrale zenuwstelsel.

Bij een dosering die actief is tegen de schistosomen, wordt nochtans geen invloed vastgesteld op andere wormen zoals *Hymenolepis nana*, *Ankylostoma duodenalis*, *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoïdes* of *Trichostrongylus*, die trouwens darmwonden zijn.

Van dit ogenblik af werden talloze proeven in allerlei landen ondernomen en deze gaven soms zeer wisselvallige, zelfs tegenstrijdige uitslagen waarvan de oorzaak trouwens niet altijd zelfs na een aandachtige studie der voorhanden documenten kan worden achterhaald.

De eerste proeven door Halawani en zijn medewerkers die enkel 5-10 mg/kg gewicht toedienden bij urinaire bilharziose, waren teleurstellend; maar sedert 1949 was de posologie beter en schakelden nu de meeste proefnemers over naar doseringen van ± 100 mg/kg tot 130 mg/kg verdeeld over 5-8 dagen. Deze doseringen verzekeren nu veel bevredigender therapeutische uitslagen maar verwekken spijtig genoeg heel wat bijwerkingen.

Vanaf 1950 gebruiken zowel Newsome en Halawani in Egypte, als Blair in Rhodesië deze sterkere doseringen en beproeven verder in sommige omstandigheden een toediening over korte perioden, namelijk 1 g 's morgens en 1 g 's avonds mits een herhaling van deze kuur op drie achtereenvolgende maanden. De nadruk wordt door sommigen gelegd op het feit dat bepaalde Lucanthon-derivaten beter verdragen worden dan het chloorhydraat, namelijk het mandelaat en het citraat.

Alves zal nu langs zijn kant preciseren dat met 60 mg/kg de uitslagen onbevredigend en daarentegen met 100 mg/kg gewicht veel beter zijn. Deze dosering wordt dan toegediend in twee giften per dag, 's morgens en 's avonds en dit gedurende drie dagen. Aldus bekomt hij 79 ten honderd gunstige resultaten.

In 1955 preciseert Halawani opnieuw zijn toedieningswijze van het Lucanthon-chloorhydraat, namelijk a rato van 400-600 mg/dag gedurende 20 dagen, dit mits toevoeging van 1/10 mg Belladone extract per dragée van 200 mg Lucanthon. Bij *S. haematobium* bekomt hij aldus 80 ten honderd genezingen, maar voor *S. mansoni* besluit hij dat 500-600 mg/kg dagelijks moeten toegediend worden gedurende 18-20 dagen.

King (1955) bekomt 33 ten honderd genezingen bij *S. haematobium*-besmetting mits toediening van circa 25 mg/kg per dag gedurende 9-12 dagen.

MacClean (1956) is de eerste om de mogelijkheid van een chemoresistentie tegenover Lucanthon te vermelden.

Koch en medewerkers gebruiken bij *S. mansoni* in Brazilië een totale dosis van 6 g Miracil waardoor 8 patiënten op 9 genezen.

Rodriguez da Silva doseert 75 mg/kg in twee dagelijkse giften gedurende 4 dagen. Bij 12 van de 22 patiënten met intestinale schistosomiasis worden echter na vier maanden nog steeds eieren gevonden.

Wat meer bepaald het Kongogebied betreft, hebben wij de studie van Schwetz (1950) die vaststelt dat een behandeling met « Miracil » bij 35 patiënten de functionele klachten, zoals bloederige ontlasting, diarrhea en abdominale pijnen doet verdwijnen, alhoewel de parasitologische resultaten veel minder goed zijn.

P. Janssen (1951) bekomt in de lichte besmettingshaard mits 130 mg/kg/6 dagen in de Kasai bij 140 op 150 behandelde individuen een gunstige parasitologische uitslag. Dit betekent enkel 10 ten honderd mislukkingen.

Fain en Lagrange (1952) dienen in twee dagelijkse giften 120 mg/kg toe verdeeld over 5-8 dagen, maar dit maal in de zware besmettingshaard van het Albert-Meer. Niettegenstaande de sterke dosering zijn hun uitslagen bijzonder ongunstig. Na 3 maanden zijn enkel 3 van de 33 behandelde schistosomen dragers gedeparasiteerd, dit is 9 ten honderd, of de omgekeerde verhouding van sukses door vorige schrijver geboekt. Een tweede kuur zal enkel een gunstig resultaat voor 9 besmetten betekenen.

Pivont (1952) heeft verschillende goed gecontroleerde proeven gedaan. Eerst bij twee groepen van 23 en 38 scholieren, bij wie de toediening van 120 mg/kg over 6 dagen verdeeld bij de eerste groep 43,5 ten honderd en bij de tweede groep 23,6 ten honderd mislukkingen, zonder dat de oorzaak van dit verschil kon worden achterhaald. Verder heeft hij bij 14 volwassenen, behandeld met 100 mg/kg over 5-6 dagen verdeeld, 50 ten honderd ongunstige uitslagen gehad.

Coutelier (1957) beproefde bij 712 licht besmette oeverbewoners van de Sakenbaai (Kivu) en vooral van Bobandanoë één enkele toediening van 20 mg/kg. Deze minimale hoeveelheid negatieveerde niettemin op korte termijn (8 dagen), 76 ten honderd der behandelde, en op langere termijn, namelijk één jaar later, werd een teruglopen van de schistosomen-infestatie van 17 tot 8 ten honderd vastgesteld bij het controleonderzoek van 5.000 personen.

Met een ander thioxanthone derivaat (Ciba 17.581) werd door Coutelier (1958) aan 98 patiënten 100 mg/kg toegediend over 5 dagen verdeeld. Aldus bekwam hij een negativatie na 8 dagen van 75 onder hen, dit is 74 ten honderd gunstig en dit produkt wordt

beter verdragen dan Lucanthon. Bij een tweede proef bij 10 personen mits 150 mg/kg : dezen werden allen gedeparasiteerd. Twee onder hen ontwikkelden een zware koorts die weken aanhield zonder dat hiertoe enige uitleg kon worden gevonden.

De toxiciteit van Lucanthon.

De intolerantie is zo frekwent dat het produkt voor massabehandeling praktisch niet te gebruiken is. De geuite klachten zijn vooral van digestieve aard zoals anorexie, braaklust en braken, naast nerveuze symptomen, namelijk vertigo, beven, nervositeit, slapeloosheid, cefalea. Lumbalgie kan ontstaan en een enkele maal een pruriginieuze eruptie. Het lucanthon-salicylaat door Halawani beproefd, verwekt hallucinaties. Men beweert over het algemeen dat de intolerantie meer uitgesproken zou zijn bij blanken dan bij kleurlingen en tracht hierin de uitleg te vinden voor de meer frekwente klachten in Egypte dan in Rhodesië.

Eigen behandelingsproeven.

Van 1950 tot 1962 waren wij in de gelegenheid om 83 patiënten te behandelen met Lucanthon in voorwaarden die een beoordeling van de uitslag garanderen, gezien de soms maandenlange perioden van controle na behandeling, buiten alle mogelijkheid van herbesmetting om. Voor 14 onder hen bedraagt deze observatieperiode zelfs 1 tot 9 jaar, namelijk 1 jaar : 5 gevallen; 2 jaar : 3 gevallen; 3 jaar : 2 gevallen; 4, 5, 7, 9 jaar : 1 geval. De patiënten waren van allerlei ouderdom en van beiderlei geslachten, zoals blijkt uit hetgeen hier volgt.

Ouderdom	Geslacht		Totaal
	mannelijk	vrouwelijk	
5 - 9	3	1	4
10 - 19	15	3	18
20 - 29	11	2	13
30 - 39	12	1	13
40 - 49	11	—	11
50 - 59	6	1	7
60 - 68	2	—	2
Onbekend	10	5	15
Totaal	70	13	83

De plaatsen waar deze mensen zich denkkelijk besmet hebben, liggen vooral in Katanga, verder in Uele, Opper-Kongo, Beneden-Kongo, Kasai, Maniema, Kivu, Albertmeer, Ubangi en uitzonderlijk in Burundi of Soedan.

Vermoedelijke oorsprong der infestatie.

Katanga	31
Uele	9
Opper-Kongo	9
Beneden-Kongo	8
Kasai	5
Maniema	4
Kivu	4
Albertmeer	3
Ubangi	2
Burundi	1
Soedan	1
Onbekend	6
Totaal	83

Bij 76 patiënten gaat het om *S. mansoni*-besmettingen en voor 7 om *S. intercalatum*; deze laatste zijn allen afkomstig van Stanley-stad en omgeving.

De graad van de besmetting was meestal licht, zoals mag blijken uit het aantal eieren per gram faeces gevonden bij middel van de Saex-techniek :

Graad der schistosomen besmetting in de faeces.

Eieren/g	Aantal patienten	Eieren/g	Aantal patienten
— 10	1	100 - 149	4
10 - 19	17	150 - 199	3
20 - 29	14	200 - 249	3
30 - 39	4	250 - 299	2
40 - 49	5	300 - 399	2
50 - 59	4	720	1
60 - 69	4	950	1
70 - 79	1	Onbekend	11
80 - 89	2		
90 - 99	4	Totaal	83

Bij 32 worden minder dan 30 eieren/g gevonden, hetzij 38,5 ten honderd, 24 anderen of 28,9 ten honderd zijn dragers van 30-99 eieren, dus in totaal 56, hetzij 67,4 ten honderd, minder dan 100 eieren/g. Meer dan 100 eieren werden bij 16 patiënten gezien, hetzij 19,3 ten honderd met als absolute maxima 720 en 950 eieren/g. Eindelijk werd bij 11 gevallen (13,2 ten honderd) geen evaluatie gedaan.

Deze geparasiteerden hadden meestal enkel vage abdominale klachten, of nog ging het om eenvoudige parasitologische vondsten ter gelegenheid van routine faeces-onderzoeken. Dit komt duidelijk in tegenstelling met de drie gevallen van urinaire schistosomiasis die gedurende dezelfde periode werden gediagnosticeerd : alle drie

hadden hematurie en kloegen van dysurie. Zij genazen vlug door de klassieke behandeling.

De eosinofilie bij deze gevallen geobserveerd is meestal weinig uitgesproken.

Eosinofielen in percentage	Aantal	Eosinofielen in percentage	Aantal
— 5	11	30 - 34	2
5 - 9	26	35 - 39	4
10 - 14	17	50 - 59	3
15 - 19	10	75	1
20 - 24	3		
25 - 29	6	Totaal	83

Dit betekent voor 11, of 13,2 ten honderd, een normaal eosinofielen percentage; voor 53 of 63,8 ten honderd een eosinofilie van 5-19 ten honderd; voor 15 of 18,1 ten honderd een eosinofilie van 20-39 ten honderd; voor 4 of circa 5 ten honderd meer dan 50 ten honderd eosinofielen.

De hoogste vastgesteld waarde der witte bloedcellen was 33.500 met 75 ten honderd, hetzij 25.125 eosinofielen, cijfers die na behandeling terugliepen tot respectievelijk 10.850 en 17 ten honderd of 2.338 eosinofielen: daar de besmetting bij dit geval zelf laag was — 20 eieren/g — is een andere, alhoewel ons onbekende oorzaak voor deze grote eosinofilie zeer waarschijnlijk. Drie andere gevallen hadden meer dan 50 ten honderd eosinofielen hetzij respectievelijk 14.700 witte en 52 ten honderd of 7.644 eosinos voor 120 eieren/g; 13.500 en 57 ten honderd of 7.695 voor 80 eieren/g en 9.650 en 53 ten honderd of 5.115 voor 380 eieren/g.

Op het ogenblik van de behandeling waren de zwaarste besmettingen dus niet met de sterkste eosinofilie. Wel stijgt de eosinofilie matig gedurende en tot kort na het einde der behandeling.

Het behandelingsschema werd gedurende deze proefnemingen niet gewijzigd: stipt werd gehouden aan een vijfdaagse kuur en een totale dosis van 100 mg/kg (hetzij dagelijks 20 mg/kg) zonder nochtans een totale dosis van 6 g te overschrijden.

De tolerantie is echter weinig schitterend en de bijwerkingen uiterst frekwent. Deze, soms spectaculaire bijwerkingen van Lucanthon kunnen reeds bij de eerste toediening plaatsgrijpen; gewoonlijk verschijnen zij echter vanaf de derde of de vierde behandelingsdag, soms zelfs na het beëindigen der therapie. Ook is het toedienen van dit produkt bijzonder moeilijk en is dit de reden waarom onze persoonlijke voorkeur gaat naar een behandeling onder directe controle in kliniek. Dit laat tevens toe oordeelkundig in te grijpen en ook een optimale toedieningswijze te verzekeren. Aldus kan voorkomen worden dat het produkt op een nuchtere maag wordt geno-

men, weet men dat na een *postprandiale* inname de patiënt zich te bed legt, kan men desgevallend anti-emetische antihistaminica toedienen, zekerheid hebben aangaande de effectieve inname, enz... Chloorpromazine hebben wij nooit gebruikt.

De patiënt moet ingelicht worden over de vuil gele huidsverkleuring die zowel de huid, de mucosa als de sclera betreft. De intensiteit is het sterkst uitgesproken aan de handpalmen en voetzolen, en wordt nog versterkt door het blootstellen aan de zon.

De gastro-intestinale klachten zijn legio : misselijkheid, braaklust, braken, epigastrische pijnen, darmkolieken met constipatie en dergelijke.

De neuro-psychische verschijnselen zijn eveneens frekwent, voornamelijk cefalea, duizeligheid, vertigo, slapeloosheid, gevoel van imminente dood, verwardheid. Er dient met nadruk vermeld dat braken van centrale oorsprong voorkomt, zoals blijkt uit het voorkomen bij twee patiënten van een explosief braken gedurende de slaap.

Ook het myocard kan aangetast zijn namelijk door hypoxie. Bij 10 patiënten werd een electrocardiogram vóór en na de behandeling genomen : bij 4 stelt men een duidelijke tachycardie vast, bij 5 een duidelijke onderdrukking van de T-toppen in derivatie I, waaronder bij 2 ook in derivaties II en III. Enkel bij 3 gevallen is er geen verandering in de electrocardiogram na het einde der behandeling. In geen enkel geval was deze storing van permanente irreversiebele aard.

In de uitgebreide laboratorium onderzoeken werden geen noemenswaardige veranderingen vastgesteld. Alleen werd aldus ook door ons vastgesteld dat bijkomende darmparasitosen onbeïnvloed bleven. Zoals te verwachten voor een produkt dat volledig resorbeert maar slechts traagzaam uitgescheiden wordt, vermeederen de klachten geleidelijk naarmate de behandeling verder schrijdt. Men stelt zelfs vast dat de klachten nog kunnen vermeederen verscheidene dagen na het beëindigen van de kuur. Zo komt het wel eens voor dat patiënten die geen klachten vertoonden gedurende hun vijfdaagsverblijf in de kliniek, ongesteld worden na hun terugkeer thuis. De klachten verdwijnen praktisch volledig na twee en maximum drie weken.

Praktisch verkleuren alle patiënten, weze het dan ook in zeer verschillende mate volgens eigen reactiviteit. Mits de nodige voorzorgen in kliniek, hebben verder 40 ten honderd der behandelenden geen noemenswaardige klachten of bezwaren. De overigen daarentegen klagen vooral van misselijkheid en braaklust alsook van cefalea en dit voornamelijk vanaf de derde dag. Bij 20 ten honderd zijn de stoornissen ernstig en kan alleen mits gepaste behandeling en overreding, de kuur tot zijn einde worden doorgezet. Bij twee patiënten hebben wij er de voorkeur aan gegeven de toediening te stoppen.

De waardebeoordeling van een dergelijke medikatie is niet eenvoudig: men dient de controle over meerdere maanden door te zetten. Ook is het niet te verwonderen dat wij uiteindelijk niet de 83 behandelde gevallen, maar enkel 69 dezer kunnen weerhouden voor beoordeling. Deze 14 uitgeschakelde gevallen omvatten enerzijds twaalf geparasiteerde, die zich niet op het controle onderzoek na 2-3 maanden terug aanboden en anderzijds de twee gevallen (één juffrouw en één man) bij wie de Lucanthon behandeling moest onderbroken worden.

Door één enkele kuur werden 59 personen gedeparasiteerd, hetzij 85,5 ten honderd. Na een tweede kuur werden nog twee andere schistosomendragers genegativeerd. Dit brengt het aantal gunstige uitslagen op 61, of 88,4 ten honderd en de mislukkingen respectievelijk op 10, of 14,5 ten honderd na één kuur of 8, hetzij 11,6 ten honderd na een tweede kuur.

Wij moeten aanstippen dat tussen de ongunstige uitslagen zich één geval met *S. intercalatum* bevindt (op 7), één patiënt uit Soedan en dat er vier kinderen bij voorkomen. Dit laatste werd ook door andere auteurs gesignaleerd.

Vergelijkend werd tevens door één der auteurs een minder geconcentreerde behandelingsproef met Lucanthon gedaan bij 39 verplegers van het hospitaal van Tora geparasiteerd door *S. mansoni*. Deze groep werd geselectieerd omdat de inname van het antihelminthicum alsook de controle gedurende en na de behandeling gemakkelijk te volgen en uit te voeren waren en re-infestatie grotendeels althans tijdelijk kon voorkomen worden.

Ditmaal werd 60 mg/kg toegediend, verdeeld over zes dagen. Twee maanden na het beëindigen der therapie waren 27, hetzij 78 ten honderd genegativeerd.

Niettegenstaande de lagere dosering waren er reeds heel wat klachten, braaklust, epigastrische pijnen, cefalea, vertigo, namelijk bij 13 op 33, hetzij 39,4 ten honderd.

Bij een tweede groep van 50 personen die niet onder zo strikte controle stond, werden na eenzelfde dosering 42 behandelde twee maanden later vrij van *S. mansoni* gevonden hetzij 74 ten honderd maar 35 der behandelde, hetzij 70 ten honderd, hadden klachten.

Besluit.

Van het standpunt van de practicus die beoogt zijn patiënt van *S. mansoni*-wormen te bevrijden, is een medikatie die 85,5 ten honderd suksessen bezorgt, als werkzaam te beschouwen. Nochtans is het even duidelijk dat, diezelfde practicus om reden van de toxiciteit van het medikament maar één verlangen kent, namelijk, dit produkt

te mogen onderbrengen bij de talloze andere nutteloos geworden preparaten. Hoe vroeger « Lucanthon » kan worden afgeschreven of opgeborgen, hoe gelukkiger de arts zich zal gevoelen.

Bestaat er kans op een soortgelijke vooruitgang? Wij zijn van oordeel dat deze vraag zonder aarzelen positief kan worden beantwoord. Naast de normale, stelselmatige vooruitgang, beschikt men nu over betere proefopstellingen, alsook over het zogenaamd *in vitro* kweken der schistosomen wormen. Alhoewel het hier voorlopig meer gaat over een *in vitro* in leven houden der wormen, geschiedt dit in een scheikundig gekende vloeistof, zodat men in betere voorwaarden werkt om de werkingwijze eigen aan bepaalde pharmaka te kunnen beoordelen.

Dankzij meer preciese proefondervindelijke werkvoorwaarden kent men nu, naast het opzoeken der eieren in de faeces der proefdieren, andere beoordelingscriteria zoals het opzoeken der schistosomen in de leverbloedvaten, het microscopisch opsporen van geëmboliseerde wormresten in deze bloedvaten en van de aldus verwekte locale reactie, soms necrotisch van aard, die een tweetal maanden duren kan, het vinden van schistosomen pigment in de küpffercellen of van levende schistosomen eieren, die niet langer dan vier weken kunnen overleven (Gönnert).

Aldus kennen wij de migratietijd der schistosomen naar de lever, die verschilt volgens het produkt van 2 uur voor Stibium, maar 24-48 uur voor de S. 201 of 15-20 uur voor Lucanthon en de aromatische amines (p. amino-fenoxy-alkanes) tot 7 dagen voor de tri-p. aminofenylcarbonium (TAC).

Dank zij de *in vitro* studies heeft men kunnen vaststellen dat stibium inwerkt als inhibitor voor de fosfofructokinase, TAC door inhibitie van de acetyl-choline esterase in de centrale ganglia en de aromatische amines door het verwekken van cuticulaire letsels.

Wij mogen hieruit hoopvol concluderen dat de baan werd vrijgemaakt voor biochemische verantwoorde proeven, hetgeen toch een enorme vooruitgang betekent tegenover zuiver empirisme, kans of onkans.

Samenvatting. — *Behandelingsproeven van darmschistosomose met behulp van Lucanthon, over 13 jaren verspreid, werden bij 83 personen, meestal licht besmet, in Kongo uitgevoerd. Het behandelingsschema is een vijfdaagse kuur met 100 mg/kg als totale dosis, met een maximum van 6 g, in de kliniek onder directe controle uitgevoerd bij middel van een dosis na het ontbijt en de tweede na het avondmaal. Alleen de patiënten bij wie minstens 2-3 maanden na het einde der behandeling controle onderzoek kon worden verricht, werden voor beoordeling weerhouden.*

Een gunstige uitslag werd elders vastgesteld bij 59 op 69 langdurig gevolgde patiënten, hetzij 85,5 ten honderd.

Bij controle groepen van Congolezen behandeld met 60 mg/kg, namelijk 33 hospitaalverplegers en 50 andere autochtonen, werden respectievelijk 78 en 74 ten honderd genegativeerd.

De klachten, de bijwerkingen en de intolerantie bij Lucanthontherapie zijn nochtans van die aard en zo frekvent (40-70 ten honderd) dat niettegenstaande de parasitologische vrij gunstige uitslagen de arts maar alleen hoopvol kan uitkijken naar een even werkzaam, maar minder storend produkt.

Résumé. — Pendant treize ans les auteurs ont fait des essais de traitement avec le Lucanthon chez 83 personnes, le plus souvent légèrement atteintes de schistosomose intestinale, contractée au Congo.

Le traitement compte 5 jours sous contrôle et en clinique : on administre un total de 100 mg/kg, avec un maximum de 6 g, une dose après le petit déjeuner, une dose après le repas du soir. Uniquement les patients qui purent être soumis deux ou trois mois après le traitement à un examen de contrôle sont pris en considération ici. Un résultat favorable fut enregistré chez 59 sur 69 des malades que nous avons longuement suivis, soit 85,5 pour cent. Dans un groupe contrôlé de Congolais traités avec 60 mg/kg (33 infirmiers et 50 autres indigènes) 78 et 74 p. cent respectivement furent négatifs.

Bien que le résultat parasitologique soit favorable, les plaintes, les effets secondaires et l'intolérance sont tels et si fréquents (40 à 70 p. cent) que le médecin ne peut qu'espérer une thérapeutique qui soit aussi active sans avoir ces inconvénients.

Summary. — Over a period of 13 years the authors have tried treatment with Lucanthon in 83 patients suffering from intestinal schistosomiasis contracted in the Congo. In the majority the infections were slight.

The treatment involved 5 days under control in the clinic. The daily dosage of 100 mg/kg was given in 2 doses, after the morning and evening meals, up to a total of 6 gm, and only those patients who could be re-examined 2-3 months after treatment are considered here. In 59 out of the 69 patients we have been able to follow up there was a favourable result i.e. 85.5 %. In a control group of Congolese treated with 60 mg/kg (33 nursing orderlies and 50 other Africans) 78 and 74 % respectively were negative.

Although the results against the parasite were favourable, the complaints from the patients, the side effects and the intolerance

were such and so frequent (40-70 %) that one can only hope for a form of treatment which will be as active but without these inconveniences.

Zusammenfassung. — Die Verfasser berichten über Behandlungsversuche mit Lucanthon, die im Laufe von 13 Jahren an 83 im Kongo infizierten Patienten mit meist leichtem intestinalen Schistosomenbefall durchgeführt wurden.

Die unter ärztlicher Kontrolle und stationär durchgeführte Behandlung dauerte jeweils 5 Tage, im ganzen wurden 100 mg/kg verabfolgt, maximal 6 g, und zwar zweimal täglich nach dem Frühstück und Abendessen. Es wurden nur solche Patienten berücksichtigt, die 2-3 Monate nach der Behandlung einer Nachuntersuchung unterzogen werden konnten. Bei 59 von 65 Kranken, d.h. bei 85 %, war das Ergebnis nach einer langen Beobachtungszeit günstig. Bei einer Kontrollgruppe von Kongolesen, die mit 60 mg/kg behandelt worden war (33 Krankenpfleger und 50 weitere Eingeborene) wurden 78 % bzw. 74 % negativ. Wenngleich das parasitologische Ergebnis günstig erscheint, waren Beschwerden, Nebenerscheinungen und Intoleranz so häufig, dass der Arzt nur auf die Entwicklung eines ebenso wirksamen, von Unzuträglichkeiten freien Mittels hoffen kann.

Resumen. — Durante 13 años los autores han realizado ensayos terapéuticos con el Lucanthon entre 83 personas, la mayoría ligeramente afectadas de esquistosomiasis intestinal y contaminadas en el Congo.

El tratamiento dura 5 días bajo control y en clínica, administrando un total de 100 mg/kg con un máximo de 6 grs. en la siguiente forma: una dosis después del desayuno y otra a seguido de la comida de la tarde. Solamente se han considerado, en este trabajo, a aquellos pacientes que pudieron ser sometidos, dos ó tres meses después del tratamiento, a un examen de control. Se ha registrado un resultado favorable en 59 enfermos de un total de 69, que hemos observado largo tiempo, esto es, un 85 %. En un grupo control de Congoleses tratados con 60 mgs./kg (33 enfermos y 50 indígenas) el 78 y 74 % respectivamente, fueron negativizados.

Aun cuando el resultado parasitológico sea favorable, las molestias, y efectos secundarios y la intolerancia son de tal cuantía y frecuencia (40-70 %) que, al médico, no le corresponde mas que esperar una terapéutica que, con la misma actividad, esté exento de tales inconvenientes.

BIBLIOGRAFIE.

- Abdel Azim M., Halawani A. and Watson J. M., 1948, The treatment of bilharziasis with Miracil D. *Lancet*, 6506, 712.
- Alves W., 1950, The treatment of urinary bilharziasis with Miracil D and Nilodin. *Ann. Trop. Med. a Paras.*, **44**, 1, 34-41.
- Blair D. M., Hawking F., Meeser C. V., Ross W. F., 1949, Miracil. Clinical trial on patients infected with *S. haematobium* and *S. mansoni*. *Brit. J. Pharmac. Chem.*, **4**, 1, 68.
- Buedingh E., Peters L., Waite J. F., 1947, Effect of 2-Methyl-1. 4- Naphthoquinone on glycolysis of *S. mansoni*. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, **64**, 111.
- Christopherson J. B., 1918, The successfull use of antimony in bilharziasis. *Lancet*, p. 325.
- Fain A. et Lagrange E., 1952, Valeur curative des dérivés du Thioxanthone (Miracil D et Nilodin) dans les cas de parasitisme intense par *S. mansoni*. *Ann. Soc. B. Méd. Trop.*, **32**, 3.
- Halawani A., Watson J. M., Nor-el-Din G., Hafez A., Dawood M., 1948, Miracil D: a new chemotherapeutic agent for bilharziasis. *Jl. Roy. Egypt. Med. Ass.*, **31**, 272.
- Halawani A., Abdallah A. and Saif M., 1955, Miracil D in schistosomiasis. *Jl. Egypt. Med. Ass.*, **38**, 1, 49-62.
- Hawking F. and Ross W. F., 1948, Miracil D, its toxicology, absorption and excretion in animals and human volunteers. *Brit. J. Pharmac. a. Chemoth.*, **3**, 2, 167.
- Janssen P., 1951, Note préliminaire sur l'emploi d'un dérivé du thioxanthone dans le traitement de la bilharziose intestinale. *Ann. Soc. B. Méd. Trop.*, **31**, 4, 441.
- Khalil M., 1922, Observations on the effect of tartar-emetic on the eggs and miracidia of *Bilharzia haematobia*. *Proc. Roy. Soc. Med. (Sect. Trop. Dis. a. Paras.)*, **15**, 4, 13-15.
- Kikuth W. und Gönnert R., 1948, Experimental studies on the therapy of schistosomiasis. *Ann. Trop. Med. a. Paras.*, **42**, 3/4, 256.
- , —, 1949, Experimentelle Untersuchungen und Erfahrungen mit dem neuen Schistosomiasismittel Miracil. *Z. Tropenmed. u. Paras.*, **1**, 2, 234.
- Kikuth W., Gönnert R., Mauss H., 1946, Miracil, ein neues Chemotherapeuticum gegen die Darmbilharziose. *Naturwissenschaften*, **8**, 253.
- King B. A., 1955, Treatment of Schistosomiasis with « Nilodin ». *Brit. Med. Jl*, 4907, 185.
- Koch K. R. u. Kux P., 1951, Die Verträglichkeit von Miracil D bei der *Schistosomiasis mansoni* in Brasilien. *Tropenmed. u. Paras.*, **3**, 1, 94.
- MacClean G., 1956, An experiment in the control of Schistosomiasis. Second report. *Ann. Trop. Med. Paras.*, **50**, 81-84.
- Mauss H., 1948, Über basisch substituierte Xanthon und Thioxanthon Abhömmlinge; Miracil ein neues Chemotherapeuticum. *Chem. Bericht.*, **81**, 1, 19.
- Newsome J. and Halawani A., 1950, The treatment of urinary bilharzia in Egypt by Miracil D. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **44**, 1, 67-76.
- Rodriguez da Silva J., 1953, Quimioterapia por via oral na esquistossomose mansoni. Tese de Concurso, Rio de Janeiro, 1953.
- Schwetz J., 1950, Quelques essais de traitement de la bilharziose intestinale et de la bilharziose vésicale par le Miracil D (Nilodin). *Ann. Soc. B. Méd. Trop.*, **30**, 3, 569-593.