

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire
ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 115 (1973)

Heft: 8

Artikel: Prüfung neuer Fasziozide : I. Wirksamkeit und Toxizität von Rafoxanid bei künstlich mit *Fasciola hepatica* oder *F. gigantica* infizierten Schafen

Autor: Boray, J.C. / Wolff, K. / Trepp, H.C.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-592540>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 05.02.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Institut für Parasitologie der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. J. Eckert)

Prüfung neuer Fasziozide: I. Wirksamkeit und Toxizität von Rafoxanid bei künstlich mit *Fasciola hepatica* oder *F. gigantica* infizierten Schafen

von J.C. Boray, K. Wolff und H.C. Trepp¹

Einleitung

In den Jahren 1970 bis 1972 wurden am obengenannten Institut umfangreiche Untersuchungen über die Wirksamkeit und Toxizität neuer Fasziozide durchgeführt, deren Ergebnisse in mehreren Arbeiten dargestellt werden sollen. Einzelne Daten wurden bereits publiziert (Boray, 1971). Zusammenfassungen der wichtigsten Literaturangaben über die von uns geprüften Mittel gaben Boray (1971) und Annen (1973).

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Wirkung der Salicylanilid-Verbindung «Rafoxanid»² gegen unreife und reife Stadien von *Fasciola hepatica* und *F. gigantica* beim Schaf; außerdem enthält sie Angaben über die Toxizität der Substanz.

Material und Methoden

Versuchstiere und künstliche Infektion: Die Untersuchungen erfolgten an insgesamt 71 Schafen der Rasse «Weißes Alpenschaf», die aus einem *Fasciola*-freien Gebiet stammten, etwa 6–7 Monate alt waren und anfänglich ein Durchschnittsgewicht von 30,5 kg aufwiesen. Zur Beseitigung des bestehenden leichten Magen-Darm-Strongyloiden-Befalls erhielten die Tiere vor Beginn des Versuches eine therapeutische Dosis Thiabendazol³. Die Tiere waren in 4 Gruppen in getrennten Stallboxen untergebracht und bekamen Kraftfutter, Heu und Wasser. Sie wurden wöchentlich gewogen.

Die Gewinnung und Prüfung der zur Infektion benötigten Metazerkarien erfolgte nach standardisierten Methoden (Boray, 1963). Als Zwischenwirte für *F. hepatica* (australischer Stamm) diente *Lymnaea tomentosa* und für *F. gigantica* (afrikanischer Stamm) *L. auricularia natalensis*.

Für die Wirksamkeitsprüfung wurden 15 Schafe mit je 200 Metazerkarien von *F. hepatica* und 37 mit je 100 Metazerkarien von *F. gigantica* infiziert und in Gruppen von je 5 Tieren mit annähernd gleichem Gesamtgewicht eingeteilt (Ausnahme: Kontrollgruppe bei *F. gigantica* mit 7 Tieren). Die durchschnittliche Größe der Leberegel während bestimmter Entwicklungsperioden wurde bei 2 (*F. hepatica*) bzw. 5 (*F. gigantica*) unbehandelten Schafen festgestellt.

Die für den «Standardisierten Test für die akute Toxizität» (vergl. Boray, 1969, 1971) bestimmten 12 Schafe erhielten je 1000 Metazerkarien von *F. hepatica*.

¹ Adresse der Autoren: Winterthurerstraße 260, CH-8057 Zürich.

² 3,5-Dijod-3'-chlor-4'-(p-chlorphenoxy)-salicylanilid. Handelspräparat: Ranide® (Merck Sharp & Dohme), in der Schweiz noch nicht im Handel, jedoch angemeldet.

³ 2 (4'-Thiazolyl)-benzimidazol, Handelspräparat: Thibenzole® (Merck Sharp & Dohme).

Präparat und Applikation: Rafoxanid stand als 3,0%ige (Gewicht/Volumen) Suspension zur Verfügung und wurde intraruminal injiziert, damit die Gewähr für eine exakte Dosierung bestand. Im Toxizitätstest wurde außerdem eine 2,5%ige Suspension (Charge E 508) eingesetzt.

Feststellung der Ergebnisse: Im Wirksamkeitstest wurden die Schafe in bestimmten Zeitabständen nach der Infektion bzw. nach dem Behandlungszeitpunkt (Tab. 1) getötet und die aus den Lebern isolierten Parasiten gezählt. Bei einigen Kontrolltieren (Tab. 1) erfolgten Längenmessungen der Leberegel. Im Toxizitätstest unterlagen die Versuchstiere einer mehrwöchigen klinischen Beobachtung in Verbindung mit wöchentlichen Wägungen und der Durchführung eines Bromsulphalein-Leberfunktionstestes (Christoph und Meyer, 1965). Die Berechnung der Wirksamkeit erfolgte in üblicher Weise durch den Vergleich der Wurmbürden von behandelten und unbehandelten Tieren. Die Zahlendifferenzen wurden statistisch mit Hilfe des nichtparametrischen U-Tests (einseitiger Test) nach Mann und Whitney (Siegel, 1956, Weber, 1967) überprüft. Der Sicherheits-Index (S.I.) ist der Quotient aus der im Toxizitätstest ermittelten «Dosis tolerata maxima» und der im Therapieversuch angewandten Dosierung des Anthelminthikums (Boray, 1969, 1971).

Ergebnisse

1. Wirksamkeit von Rafoxanid: Die Resultate (Tab. 1) zeigen eine hohe Wirksamkeit (94%) von Rafoxanid in einer Dosierung von 7 mg/kg (bezogen auf Wirkstoff) gegen unreife, 6 Wochen alte Stadien von *F. hepatica*. Eine ebenfalls sehr gute Wirkung gegen 12 Wochen alte, adulte Leberegel erreichte die vergleichsweise geringe Dosis von 2,5 mg/kg. Die Differenzen zwischen den behandelten und unbehandelten Tieren waren statistisch signifikant.

Wesentlich ungünstiger war die Beeinflussung unreifer, 6 Wochen alter *F. gigantica* mit 7 mg/kg Rafoxanid. Damit konnte nur eine Teilwirkung von 50% erzielt werden. Andererseits beseitigte diese Dosis 8 oder 10 Wochen alte Infektionen vollständig. Gegen 10, 12 oder 14 Wochen alte *F. gigantica* entfaltete das Mittel schon in geringer Dosierung von 2,5 mg/kg eine signifikante, hohe Wirkung.

2. Toxizität von Rafoxanid: Im Toxizitätstest wurden 12 Schafe mit je 1000 Metazerkarien von *F. hepatica* infiziert und 8 Wochen später mit 45 mg/kg Rafoxanid behandelt. Sechs Tiere erhielten intraruminal die im Hauptversuch verwendete 3,0%ige Suspension, bei den restlichen Schafen gelangte eine andere Formulierung (2,5%ige Suspension) zur Anwendung. Während der mehr als dreiwöchigen Beobachtungszeit zeigten die so behandelten Schafe keinerlei Unverträglichkeitssymptome. Am Tage nach der Behandlung ergab der Bromsulphalein-Test keine Hinweise auf Leberschädigungen. Die beiden, mit den verschiedenen Formulierungen behandelten Gruppen zeigten 9 Tage nach der Behandlung keine wesentlichen Unterschiede in der Gewichtszunahme.

Aufgrund dieses Versuches kann angenommen werden, daß die «Dosis

Tab.1 Wirksamkeit von Rafoxanid gegen *Fasciola hepatica* und *Fasciola gigantica* beim Schaf.

Infektion	Dosis (mg/kg)	Alter der Leberegel bei Behandlung (Wochen)	Ø Länge der Leberegel bei Behandlung (mm) ¹	Zahl der Leberegel pro Einzeltier 16 Wochen p.i.	Ø Zahl der Leberegel	Reduktion der Wurmbürde (%)	p ²	S.I. ³
<i>F. hepatica</i> 200 Meta- zerkarien pro Tier	7,0	6	5,7	0, 1, 2, 4, 18	5,0	94	0,004	6,4
	2,5	12	13,7	0, 0, 0, 2, 4	1,2	99	0,004	18,0
	Kontrolltiere			74, 87, 91, 92, 93	87,5 ⁴	—		
<i>F. gigantica</i> 100 Meta- zerkarien pro Tier	7,0	6	3,9	3, 28, 30, 33, 35	25,6	50	0,024	
		8 10	5,9 6,0	0, 0, 0, 0, 0 0, 0, 0, 0, 0	0 0	100 100	0,001 0,001	
	2,5	10		0, 0, 0, 1, 1	0,5	99	0,001	
		12 14	16,4 18,5	0, 0, 0, 0, 0 0, 0, 0, 0, 0	0 0	100 100	0,001 0,001	
		Kontrolltiere			25, 34, 49, 52, 56, 61, 82	51,3 ⁵	—	

¹ Isoliert aus je einem zu diesem Zeitpunkt getöteten Kontrolltier.

² Irrtumswahrscheinlichkeit; die Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den einzelnen behandelten Gruppen sind bei $P = < 0,05$ signifikant.

³ Sicherheits-Index.

⁴ Mittlerer Infektionserfolg: 44%.

⁵ Mittlerer Infektionserfolg: 51%. Ø = Durchschnitt.

tolerata maxima» von Rafoxanid nicht niedriger als 45 mg/kg ist und bei der Berechnung der Sicherheits-Indices zugrunde gelegt werden kann. Die S.I. sind in Tab.1 angegeben.

Diskussion

Die Versuche zeigen, daß Rafoxanid bereits in einer geringen Dosierung von 2,5 mg/kg eine hohe Wirkung gegen 12 Wochen alte *F. hepatica* sowie gegen 10, 12 oder 14 Wochen alte *F. gigantica* entfaltet. Dieser Dosierung entspricht für die *F. hepatica*-Infektion ein Sicherheits-Index von 18,0, der wesentlich höher ist als bei anderen Faszioziden. Ross (1970) fand 5,0 mg/kg des Mittels gegen 12 Wochen alte *F. hepatica* ebenfalls hochwirksam.

Auf unreife, 6 Wochen alte Stadien von *F. hepatica* wirkten in den eigenen Versuchen 7 mg/kg Rafoxanid weitaus besser als gegen gleichaltrige *F. gigantica*. Dieser Unterschied könnte dadurch bedingt sein, daß *F. hepatica* zu diesem Zeitpunkt größer und damit möglicherweise gegen Anthelminthika empfindlicher ist als *F. gigantica*. Für diese Hypothese spricht die steigende Empfind-

lichkeit von *F. gigantea* mit zunehmendem Wachstum im Verlauf der Infektion.

Die *F. gigantea* betreffenden Ergebnisse lassen erkennen, daß unreife Stadien schwerer durch Rafoxanid beeinflussbar sind als reife. Zu ähnlichen Schlußfolgerungen gelangten andere Autoren auch hinsichtlich der Rafoxanid-Wirkung auf junge *F. hepatica*-Infektionen (Ross, 1970, Guilhon et al., 1970, Thyssen, 1970). Andererseits berichten Armour und Corba (1970) von einer hohen Wirksamkeit von Rafoxanid in einer Dosierung von 7,5–10 mg/kg gegen 4 und 6 Wochen alte *F. hepatica* und von einer Teilwirkung einer Dosis von 15 mg/kg gegen 2 Wochen alte Stadien. In den eigenen Versuchen wurde zwar mit 7 mg/kg eine gute Wirkung gegen 6 Wochen alte Stadien erzielt, doch blieb bei einem Tier eine erhebliche Wurmbürde zurück, so daß der gute durchschnittliche Behandlungserfolg mit Vorsicht zu bewerten ist.

Die etwas widersprüchlichen Daten über die Wirkung von Rafoxanid gegen unreife Stadien von *Fasciola*-Arten regten weitere diesbezügliche Untersuchungen an, deren Ergebnisse in der Dissertation von Annen (1973) ausführlich dargestellt sind und demnächst an dieser Stelle zusammenfassend publiziert werden.

An den Laboruntersuchungen waren die Laborantinnen R. Magnin, F. Schiess und Ch. Böni beteiligt. Herr B. Conrad, Direktor der Kantonalen Arbeitsanstalt Uitikon/Waldegg, ermöglichte die Unterbringung und Betreuung der Versuchstiere. Für die gewährte Hilfe danken wir bestens.

Zusammenfassung

Bei künstlich mit 200 Metazerkarien von *Fasciola hepatica* bzw. 100 Metazerkarien von *Fasciola gigantea* infizierten Schafen war Rafoxanid in einer Dosierung von 2,5 mg/kg KGW hochwirksam gegen 12 Wochen alte *F. hepatica* (99%) sowie gegen 10, 12 oder 14 Wochen alte *F. gigantea* (99–100%). Für diese Dosis betrug bei der *F. hepatica*-Infektion der Sicherheits-Index (S.I.) 18,0. Eine Dosierung von 7 mg/kg beseitigte 94% der 6 Wochen alten Stadien von *F. hepatica* (S.I. = 6,4), 50% der gleichaltrigen *F. gigantea* und 100% der 8 oder 10 Wochen alten Stadien dieses Parasiten. Im «Standardisierten Test für die akute Toxizität» vertrugen 12 mit 1000 Metazerkarien von *F. hepatica* infizierte Schafe eine Dosis von 45 mg/kg Rafoxanid symptomlos.

Résumé

Le rafoxanide à la dose de 2,5 mg/kg de poids corporel a été très actif chez des moutons infectés artificiellement avec 200 métacercaries de *Fasciola hepatica*, respectivement avec 100 métacercaries de *Fasciola gigantea*. L'efficacité a atteint 99% pour *F. hepatica* âgées de 12 semaines et 99 à 100% pour *F. gigantea* âgées de 10, 12 ou 14 semaines. L'indice de sécurité (I.S.) est de 18,0 à la dose indiquée pour l'infection par *F. hepatica*.

Une dose de 7 mg/kg a détruit 94% des parasites de *F. hepatica* âgés de 6 semaines (I.S. = 6,4), 50% de *F. gigantea* de même âge et 100% des parasites âgés de 8 ou 10 semaines.

Dans le test de standardisation pour la toxicité aiguë, 12 moutons infectés avec 1000 métacercaries de *F. hepatica* ont supporté sans symptômes une dose de 45 mg/kg de rafoxanide.

Riassunto

In pecore infestate artificialmente con 200 metacercarie di *Fasciola hepatica*, rispettivamente con 100 metacercarie di *Fasciola gigantica*, il preparato Rafoxanid in dose di 2,5 mg/kg di peso si dimostrò altamente attivo contro *F. hepatica* di 12 settimane (99%), e contro *F. gigantica* di 10, 12, 14 settimane (99–100%). Per questa dose nell'infestazione da *F. hepatica* l'indice di sicurezza (IS) fu di 18,0.

Una dose di 7 mg/kg eliminò 94% degli stadi di *F. hepatica* di 6 settimane (IS = 6,4), 50% di *F. gigantica* di eguale età, e 100% degli stadi di 8 o 10 settimane di questo parassita.

Nel «controllo standartizzato per la tossicità acuta» 12 pecore infestate con 1000 metacercarie di *F. hepatica* sopportarono senza sintomi una dose di 45 mg/kg di Rafoxanid.

Summary

Anthelmintic tests were carried out in sheep artificially infected with 200 metacercariae of *Fasciola hepatica* or 100 metacercariae of *F. gigantica* each.

Rafoxanide at the dose rate of 2.5 mg/kg was highly efficient (99–100%) against *F. hepatica* aged 12 weeks and against *F. gigantica* aged 10, 12 and 14 weeks.

The efficiency of the drug at the dose rate of 7 mg/kg was 94% against *F. hepatica* aged 6 weeks but only 50% against *F. gigantica* of corresponding age. However, the drug at above dose rate completely eliminated the *F. gigantica* burden aged 8 and 10 weeks from the sheep.

In the «standardised acute toxicity test» 45 mg/kg of rafoxanide were tolerated without side effects by 12 sheep infected with 1,000 metacercariae of *F. hepatica* each, 8 weeks before dosing.

The Safety Index of this drug was found to be 18 and 6.4 against *F. hepatica*, 12 and 6 weeks after infection respectively.

Literaturverzeichnis

- Annen J. (1973): Untersuchungen über Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rafoxanide und Diamphenethide bei der Behandlung der akuten und chronischen Fasciolose des Schafes unter Berücksichtigung klinisch-biochemischer Veränderungen. Vet.-med. Diss., Zürich. – Armour J. and Corba J. (1970): The anthelmintic activity of rafoxanide against immature *Fasciola hepatica* in sheep. Vet. Rec. 87, 213–214. – Boray J.C. (1969): Experimental fascioliasis in Australia. Adv. Parasit. 7, 95–210. – Boray J.C. (1963): Standardization of techniques for pathological and anthelmintic studies with *Fasciola spp.* Proc. 1st int. Conf. Wld. Assoc. vet. Parasit., Hannover, 1963, 34–45. – Boray J.C. (1971): Fortschritte in der Bekämpfung der Fasciolose. Schweiz. Arch. Tierheilk. 113, 361–386. – Christoph H.-J. und Meyer H. (1965): Klinisches Laboratorium. S. Hirzel Verlag, Leipzig. – Guilhon J.F., Jolivet G. et Caillier R.L. (1970): Activité du 3,5-diiodo-3'-chloro-4'-(p-chlorophénoxy)-salicylanilide sur les formes immatures de *Fasciola hepatica*. Bull. Acad. vét. France 43, 419–426. – Ross D.B. (1970): Treatment of experimental *Fasciola hepatica* infection of sheep with rafoxanide. Vet. Rec. 87, 110–111. – Siegel S. (1956): Nonparametric statistics for the behavioral sciences. McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, London, Toronto. – Thyssen J. (1970): Über die fasciolicide Wirksamkeit von Rafoxanide und ihre Auswirkungen auf die pathophysiologischen Veränderungen des Blutes bei *Fasciola hepatica*-infizierten Schafen. Vet.-med. Diss., Gießen. – Weber E. (1967): Grundriß der Biologischen Statistik. 6. Auflage, G. Fischer Verlag, Stuttgart.