



ulm university

universität

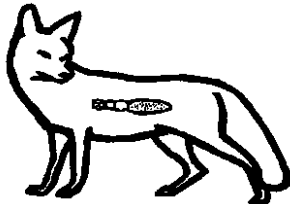
uulm

Langzeitverlauf der Alveolären Echinokokkose (AE) Daten der Ulmer AE-Patientenkohorte

Beate Grüner¹, Petra Kern², Benjamin Mayer², Rainer Muche², Peter Kern¹

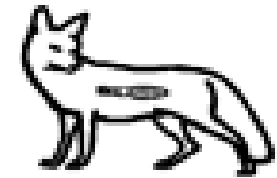
¹ Comprehensive Infectious Diseases Center (CIDC), Sektion Infektiologie und Klinische Immunologie, Zentrum für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm

² Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm



Dr. med. Beate Grüner
Sektion Infektiologie, CIDC
Zentrum für Innere Medizin III
Universitätsklinikum Ulm
Email: beate.gruener@uniklinik-ulm.de

Humane Alveoläre Echinokokkose (AE)



- Erreger: Larvenstadium des Kleinen Fuchsbandwurmes *Echinococcus multilocularis*
- Inzidenz in Mitteleuropa 0,10- 0,26/100.000 ¹
- Höchste Prävalenzen in West-China ^{2,3,7}
- Alter bei Erstdiagnose > 50 Jahre ⁴
- Lange Inkubationszeit (5-15 Jahre) ¹
- Maligne imponierender parasitärer Leberherd (> 98%),
Infiltration benachbarter Strukturen/Organe + Metastasierungspotenzial⁵
- Unbehandelt hohe Letalität ⁶ → Therapieindikation



E. multilocularis: Global distribution

1 Schweiger et al. 2007

4 Kern et al. 2003

2 Craig et al. 1992

5 Torgerson et al. 2008

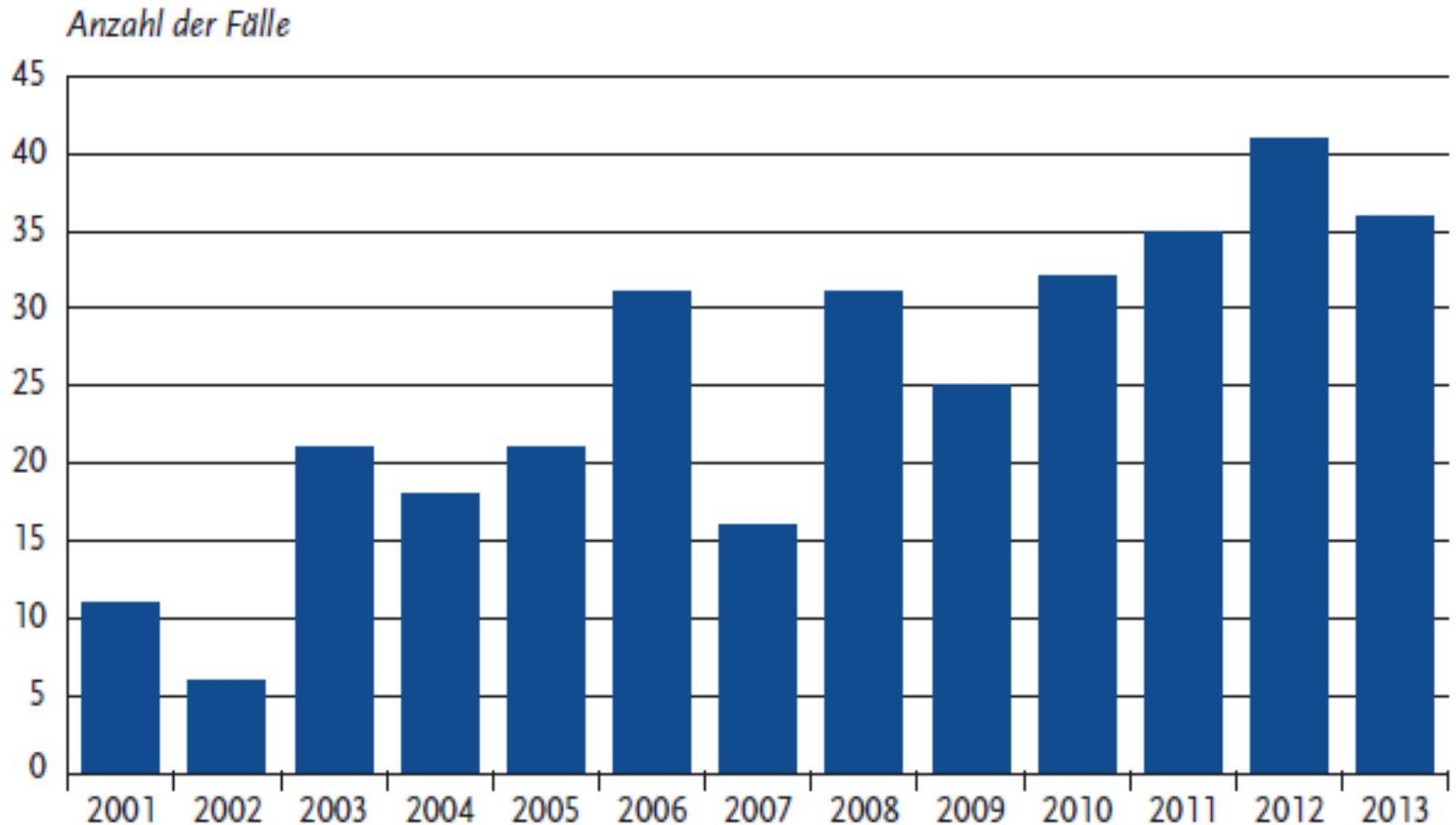
3 Graham et al. 2004

6 Ammann, Eckert 1996

7 Torgerson 2008

Epidemiologie der AE in Deutschland

Gemeldete alveoläre Echinokokkosen nach Meldejahr, Deutschland, 2001 bis 2013



Inzidenz Süddeutschland
0,05 Fälle/100.000 Einwohner
Regierungsbezirk Tübingen
0,21 Fälle/100.000 Einwohner

Meldejahr

Quelle: RKI
Infektiosepidemiologisches Jahrbuch
meldepflichtiger Krankheiten für 2013
Abb. 6.10.2: S. 75, Datenstand 1.März 2014

AE in Ulm Patienten Ulm 2012/13

n= 63

Weiblich n = 37, Alter: 12-79 Jahre. Ø 51 Jahre;

Männlich n= 26, Alter: 17-71 Jahre. Ø 47 Jahre)

Zufallsbefund AE: n = 42;

Symptome bei Erstdiagnose

Schmerz: n = 9; Cholestase: n = 4; Abzess n = 3

Kurativ operabel: < 40 %;

Operiert in kurativer Absicht: 17 Patienten

Palliative Operationen: n = 6

Gründe für palliative OP`s: Infektion (2), Blutung, junges Alter bei ED, Schmerzen, Benzimidazol-Intoleranz, Kompression V. cava/re. Vorhof

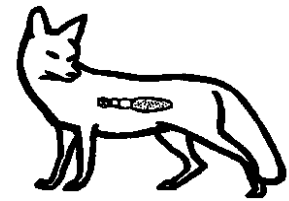
Risikofaktoren (RF): ländliche Umgebung, Hunde- (bzw. Katzen) halter, tätig in der Landwirtschaft

Risikofaktoren vorhanden: 3 RF: n = 9; 2 RF: n = 23; 1 RF: n = 16; Kein RF: n = 15

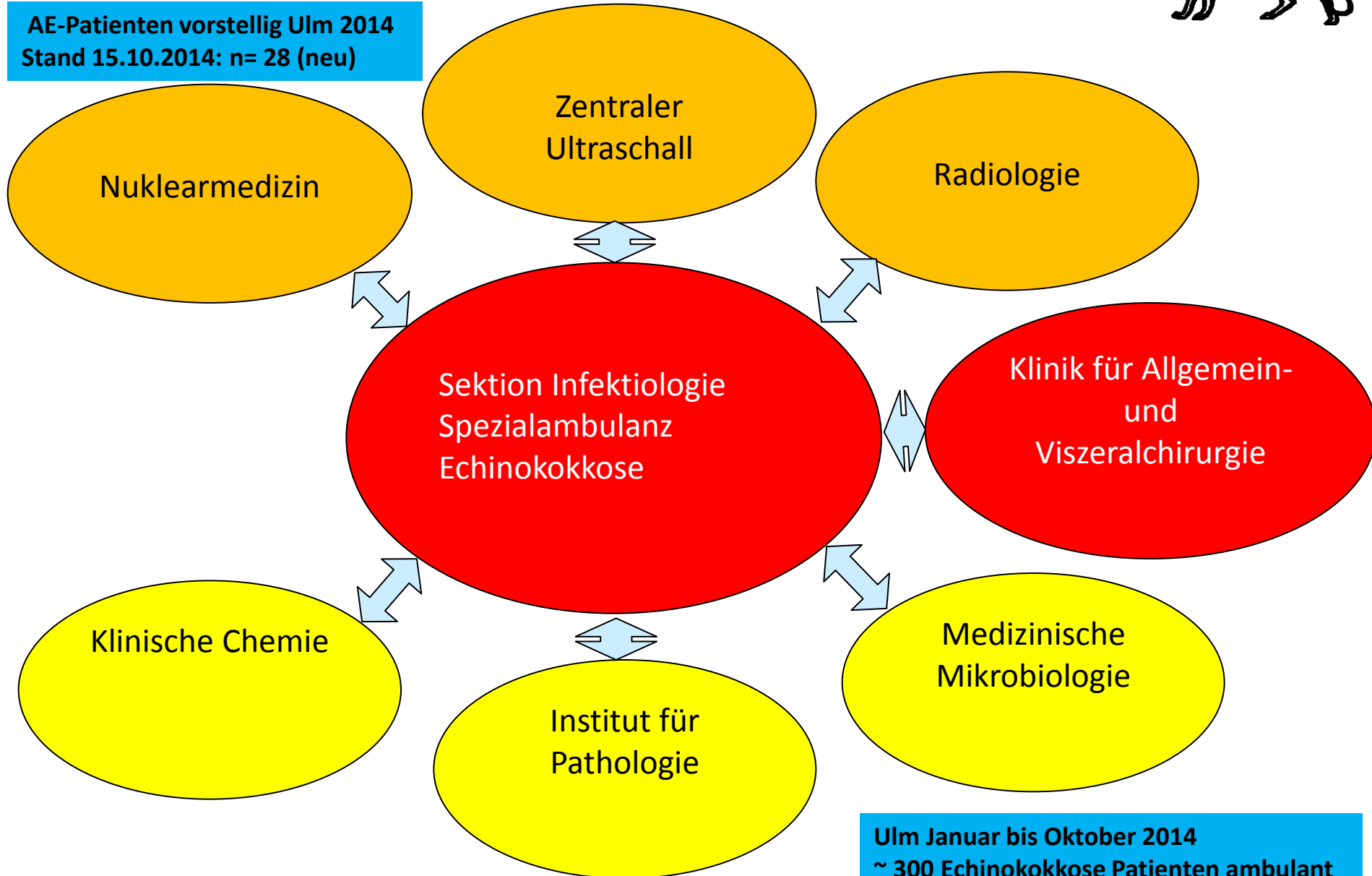


Interdisziplinäres Kompetenzzentrum für Echinokokkose

Zentrum für seltene Erkrankungen - ZSE Ulm



AE-Patienten vorstellig Ulm 2014
Stand 15.10.2014: n= 28 (neu)

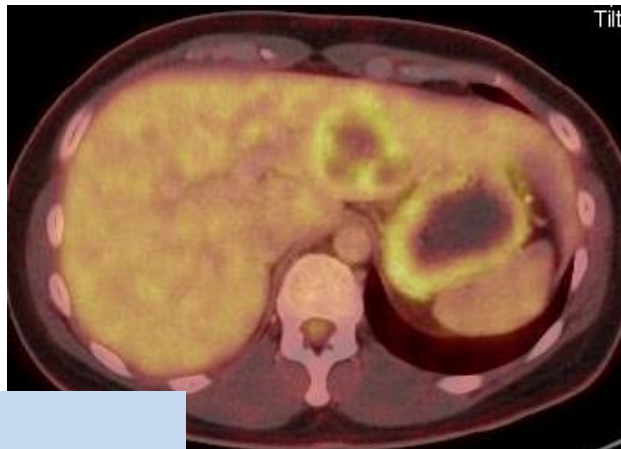


Ulm Januar bis Oktober 2014
~ 300 Echinokokkose Patienten ambulant

AA * 1977: kurativ operiert



CT coronar



FDG-PET-CT :
pseudozystische, aktive AE Läsion

Serologie

Echinokokken-AK:.

Echinococcus spp.	IHA AK	<1:32
Ech ELISA	ELISA IgG	negativ

Fremdbefund Institut für Hygiene und Mikrobiologie Würzburg

Untersuchung Ergebnis Einheit Bewertung Referenzbereich

Echinokokkose

E. granulosus-HAT < NWG Titer	negativ	<160
E. multilocularis (Gesamtlarven)-ELISA	positiv	
- E. multil.(GL)-ELISA Index	2.2	Index negativ <0,9
Echinococcus-rElisa (AbB)	negativ	
-Echinococcus-AgB Index	0.4	Index negativ <0.9
E. multilocularis-rElisa (Em10)	negativ	
- E. multilovularis-Em10 Index	0.6	Index negativ <0.9

Anamnese: 37 Jahre, weiblich

Leberherd links beim check up (Hausarzt),
Punktion Leberherd: „Echinokokkose“

Empfohlenes Procedere

1. Anthelminthische Therapie Eskazole
2. OP-Planung: Bisegmentresektion 2/3
3. Postoperative Nachbehandlung mit Albendazol (2 Jahre)

WHO Stadium P2 N0 (?) M0

Diagnose:

Echinokokkus multilocularis linker Leberlappen

B67.8

Therapie:

Lobektomie links (Segment 2/3), Lymphknotenexstirpation Ligamentum hepatoduodenale, peritoneale Probeentnahme vom Omentum minus 5-502.4

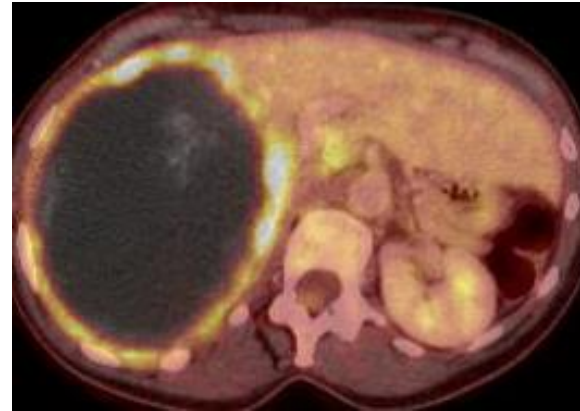
Histologie

Leberteilresektat (Segment 2/3) unter Einschluss einer maximal 3,8 cm messenden hepatischen Manifestation eines Echinococcus multilocularis mit typischem tubulärem Wachstumsmuster und massiven Nekrosen, die Serosa intakt. Der Abstand zum Absetzungsrand beträgt histomorphologisch konventionell 1,5 cm.

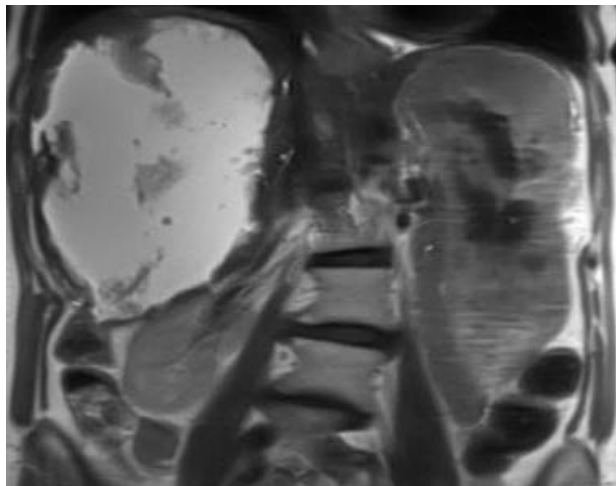
Konservative Therapie : Frau BS *1956



CT cor 22.11.2012 22.11.2012



FDG-PET CT 11/2012



05.12.2013 MRT t2_haste

Zufallsdiagnose AE Blutabnahme
Bei CRP Erhöhung auf 50 mg/l
Lebt am Bodensee und ist
Taucherin/ Tauchlehrerin

WHO Stadium P4N1M0



he
chten
d
utes
d
des
Jahr

cht
itte

PNM Klassifikation der Alveolären Echinokokkose

P: Lokalisation des Parasiten in der Leber

P X	Beurteilung nicht möglich
P 0	kein Hinweis auf Lebertumor
P 1	peripherer Herd ohne Beteiligung proximaler Gallengänge oder Gefäße
P 2	zentraler Herd mit Beteiligung proximaler Gallengänge oder Gefäße eines Leberlappens*
P 3	zentraler Herd mit Beteiligung hilärer Gallengänge oder Gefäße beider Leberlappen und/oder Beteiligung zweier Lebervenen
P 4	jeder Herd mit Ausbreitung entlang der Gefäße** und Gallenwege

N: Extrahepatische Beteiligung von Nachbarorganen

[Zwerchfell, Lunge, Pleura, Perikard, Herz, Magenwand, Duodenum, Nebennieren, Peritoneum, Retroperitoneum, Brust- oder Bauchwand (mit angrenzenden Muskeln, Haut und Knochen), Pankreas, regionale Lymphknoten, Leberligamente, Niere]

N X	Beurteilung nicht möglich
N 0	kein Hinweis auf Beteiligung angrenzender Organe oder Gewebe
N 1	Beteiligung angrenzender Organe oder Gewebe

M: Fernmetastasen

[Lunge, Lymphknoten, Milz, ZNS, Orbita, Knochen, Haut, Muskeln, Niere, Peritoneum und Retroperitoneum]

M X	Beurteilung nicht möglich
M 0	kein Hinweis auf Fernmetastasen***
M 1	Fernmetastasen

* Zur Feststellung der P-Kategorien wird die Leber durch die Ebene zwischen Gallenblase und V. cava inferior in zwei Lappen unterteilt

**Gefäße umfassen V. cava inferior, V. portae, Arterien

***Röntgen-Thorax und Schädel-CT jeweils o.B.

•Kern P et al: PNM Klassifikation der alveolären Echinokokkose
Chemotherapie Journal 4/2002

•Kern P, Wen H, Sato , Vuitton DA, Gruener B, Shao Y, Delabrousse E, Kratzer W, Bresson-Hadnis S: Parasitology International 55 (2006) 283-287
WHO classification of alvolar echonococcosis and aplication

AE in Ulm: Patienten und Datenerhebung

20 Jahre Spezialambulanz Echinokokkose, Sektion Infektiologie, Universitätsklinikum Ulm, Zentrum für Innere Medizin III

- **Erhebungszeitraum:** Erstvorstellung in Ulm 01.01.1992 – 31.12.2011
Follow-up bis 31.12.2012. Def. lost-to follow-up: Letzter Kontakt vor 01.01.2010
- **Staging** bei Erstvorstellung nach WHO-Definition: **PNM-System**
 - P Primärläsion der Leber (0, 1, 2, 3 oder 4)
 - N Befall benachbarter Organe (0 oder 1)
 - M Metastasen (0 oder 1)
- Behandlungsschema gemäß WHO-Empfehlungen, letztes Update 2010*
- Gruppierung nach Erstdiagnose vor oder ab 2000, Hintergrund hierfür: Anstieg der Fallzahlen seit 2000, PNM-Staging konsequent angewendet, verbesserte bildgebende Verfahren inkl. PET-CT
- Kontrolle unter BMZ-Therapie in festgelegten Intervallen (idR 6 Monate)

* Brunetti E, Kern P, Vuitton D. Writing Panel for the WHO-IWGE, Acta Tropica April 2010

Demographie und Baseline

312 AE-Patienten

176 Frauen (56.4%)

136 Männer (43.6%)

Herkunft

Deutschland:

299 Patienten (95.8%)

*Gründe: 20x keine Anschrift,

13x keine Rückmeldung,

2x Wohnung im Ausland

**30 Patienten haben eine

Krankengeschichte >25 J.

Diagnosejahr	ED bis 1999 N=108 (35%)	ED ab 2000 N=204 (65%)	Alle
Alter bei ED Median (Range), Jahre	48,6 (6,6–78,9)	53,0 (10,3–91,7)	51,3
Alter bei letztem Kontakt (nicht LV) Median (Range), Jahre	69,7 (18,2–92,9)	59,1 (15,2–97,0)	63,9
Status 31.12.2012			
sind am Leben	62 (57,4)	175 (85,8)	237 (76,0)
sind verstorben	30 (27,8)	10 (4,9)	40 (12,8)
sind Lost to Follow-up (kein Kontakt seit 01.01.2010)	16 (14,8)	19 (9,3)	35*(11,2)
Überleben nach ED, Range (Jahre)**			
der Lebenden (bis letzter Kontakt)			<1–43,2
der Verstorbenen (bis Tod)			<1–47,6 Med:11,2
der „Verlorenen“ (bis letzter Kontakt)			<1–35,0 Med : 2,9
Symptome bei Diagnose			
Ikterus	19 (17,6)	16 (7,8)	<u>35 (11,2)</u>
Schmerzen	25 (23,1)	46 (22,5)	71 (22,8)
Unspezifische, B-Symptomatik	30 (27,8)	37 (18,1)	67 (21,5)
Keine, Zufallsdiagnose bei Routineuntersuchungen, u.a.	31 (28,7)	98 (48,0)	129 (41,3)
k.A.	22 (20,4)	23 (11,3)	45 (14,4)
PNM			
P0	3 (2,8)	1 (0,5)	4 (1,3)
P1	9 (8,3)	29 (14,2)	38 (12,2)
P2	22 (20,4)	42 (20,6)	64 (20,5)
P3	19 (17,6)	57 (27,9)	76 (24,4)
P4	29 (26,9)	73 (35,8)	102 (32,7)
P nicht eruierbar	26 (24,1)	2 (1,0)	28 (9,0)

Behandlungsstrategie

Diagnosejahr	ED bis 1999 N=108 (35%)	ED ab 2000 N=204 (65%)	Alle
Behandlungsstrategie			
Leberoperation + BMZ	55 (50,9)	78 (38,2)	133 (42,6)
BMZ	48 (44,4)	109 (53,4)	157 (50,3)
Nur Kontrollen, inaktive Läsion (Noch) Keine Therapie (s.S. 3)	4 (3,7) 1 (0,9)	11 (5,4) 6 (2,9)	15 (4,8) 7 (2,2)
Operationsrate (%) nach PNM			
P1	22,2 (2/9)	58,6 (17/29)	50,0 (19/38)
P2	54,5 (12/22)	59,5 (25/42)	57,8 (37/64)
P3	31,6 (6/19)	32,8 (19/58)	32,5 (25/77)
P4	62,1 (18/29)	21,9 (16/73)	33,3 (34/102)
P nicht eruierbar	65,4 (17/26)	50,0 (1/2)	68,8 (22/32)
Art der Operation	N=55	N=78	N=133
R0	11 (20,0)	45 (57,7)	56 (42,1)
R1	6 (11,0)	5 (6,4)	11 (8,3)
R2	30* (55,0)	25 (32,1)	55 (41,4)
Rx	8 (15,0)	3 (3,8)	11 (8,3)
* davon 2 mit späterer Ltx			

Rezidive /Progress

Diagnosejahr	ED bis 1999	ED ab 2000	Alle
Rezidive / Progress bei Leberoperierten	N=55 32 Pat (58,2%)	N=78 8 Pat (10,3%)	N=133 40 (30,1%)
Progress bei Nichtoperierten (mit inaktiven Läsionen/Verweigerern)	N=53 18 Pat (34,0%)	N=126 10 Pat (7,9%)	N=179 28 (15,6%)

Outcome

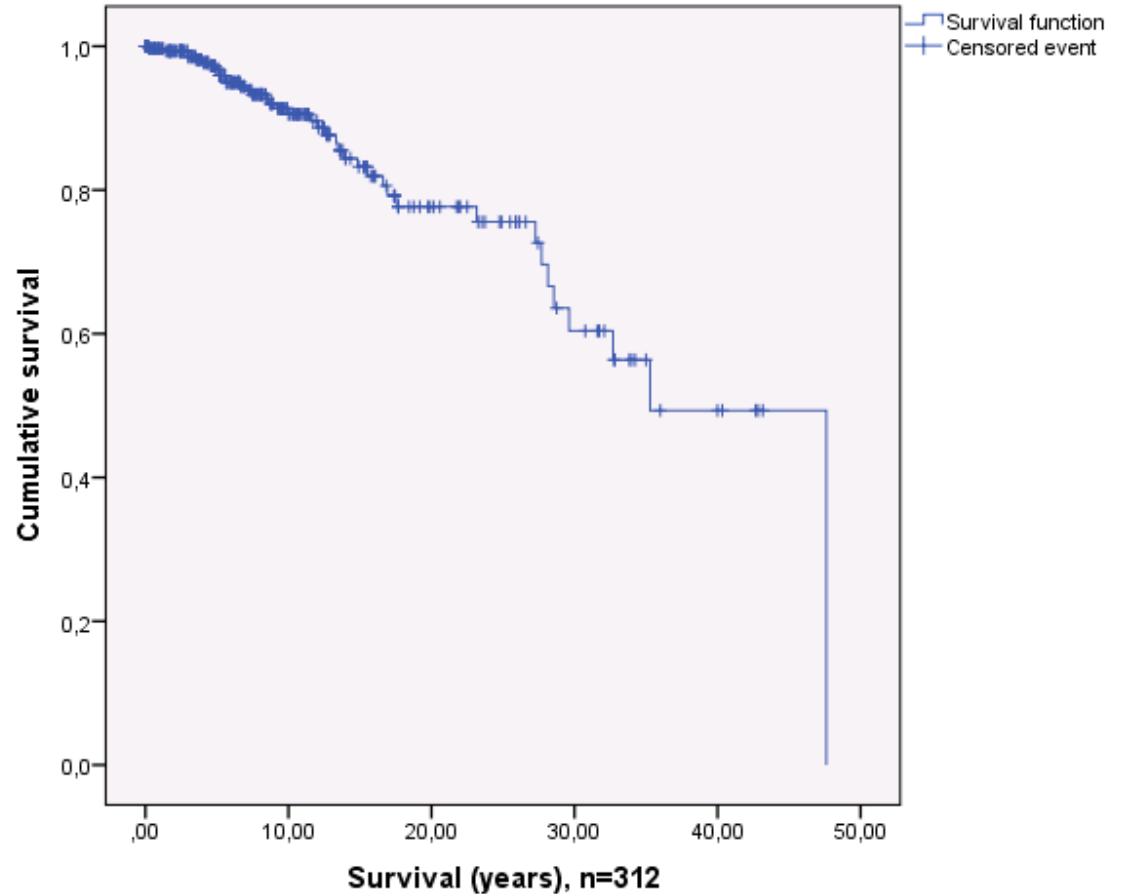
Diagnosejahr	ED bis 1999 N=108	ED ab 2000 N=204	Alle N=312
Outcome (Status bei LV)			
Stabil	90 (83,3)	138 (67,6)	228 (73,1)
Progredient	11 (10,2)	5 (2,5)	16 (5,1)
Potenziell kurativ	5 (4,6)	44 (21,6)	49 (15,7)
n. beurteilbar o. Erstbefund	2 (1,9)	17 (8,3)	19 (6,1)
Todesursache	N=30	N=10	N=40
Zshang mit AE	12	3*	15 (37,5)
Kein Zshang mit AE	14	5	19 (47,5)
Nicht bekannt	4	2	6 (15,0)
*davon 1 intraoperativ verstorben			

Überleben

5-Jahresüberlebensrate: 96.8%
10-Jahresüberlebensrate: 90.5%

30 Patienten leben seit >25
Jahren mit der Diagnose

Längstes Überleben: 47.6 Jahre



Fazit

Größte Follow-up Studie mit Datenerhebung an in *einem* Zentrum

Benefit für AE- Patienten von stadiengerechter Therapie gemäß WHO Leitlinien.

Bei Patienten mit AE-Erstdiagnose ab 2000 :

- **Mehr Zufallsdiagnosen**
- **Höhere Rate R0 Resektionen**
- **Niedrigere Relapse bzw. Progressions- Raten**
- **Höhere Rate potenziell geheilter Patienten**
- **Aber: Schweregrad bei Erstdiagnose (nach PNM) unverändert hoch:
nur ~ 1/3 der Läsionen sind potenziell heilbar (P1/P2)**
- **Benzimidazol-Langzeittherapie (bei inoperablen Patienten) wird in der Regel über viele Jahre gut toleriert und hält das Wachstum der parasitären Läsion auf.**
- **Nebenwirkungen BMZ : Von 290 Patienten hatten**
 - 133 (45.9%) keine Komplikationen**
 - 122 (42.1%) geringe oder intermittierende Komplikationen**
 - 20 (6.9%) schwere Hepatotoxizität, 14 Pat. Therapiepausen >3 Monate**

AE: From a deadly disease to a well controlled infection*

The introduction of Benzimidazoles (BMZ) at the beginning of the 1980s revolutionised the treatment of Alveolar Echinococcosis**

Torgerson et al. 2008:

Relative survival analysis of 329 Swiss patients:

Life expectancy reduced in 1970 by ~18,2 (men) and ~ 21,3 years (women);
and in 2005 by ~2,6 (men) and 3,5 years (women).

Piarroux M et al. 2011:

387 patients with AE diagnosed in France 1982-2007

retrospective survey 1997-98 and thereafter:

Mortality is almost comparable with the general French population.

Piarroux M et al.: Clinical features and evolution of alveolar echinococcosis in France from 1982 to 2007: Results of a survey in 387 patients. *Journal of Hepatology* 55 (2011)

Torgerson PR et al: Alveolar echinococcosis: From a deadly disease to a well-controlled infection. Relative survival and economic analysis in Switzerland over the last 35 years. *Journal of Hepatology* 49 (2008)

**Vuitton DA. Benzimidazoles for treatment of cystic and alveolar echinococcosis: what is the consensus? *Expert Rev. Infect. Ther.* (2009)



Dank an

Peter Kern, Petra Kern,

Benjamin Meyer, Rainer Muche

Andreas Hillenbrand, Doris Henne-Bruns , Klaus Buttenschön, (Viszeralchirurg)

Wolfgang Kratzer, Tilmann Gräter (ZUS) Suemeyra Öztürk (Datenbank)

Thomas Barth (Pathologie)

Ambros Beer Andreas Buck, Clemens Meier-Funk, Sven N. Reske (Nuklearmedizin)

Doktoranden Sabine Kurz, Nils Krochmann, Hannes Öfele, (Datenerhebung)

Teilfinanzierung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, KE 282)

Literatur

- 1) Brunetti E et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010, 114: 1-16
- 2) Kern P et al. WHO classification of alveolar echinococcosis. *Parasitol Int* 2006, 55 Suppl: S283-287
- 3) Torgerson PR et al. Alveolar echinococcosis: from a deadly disease to a well-controlled infection. *J Hepatol* 2008: 72-77
- 4) Piarroux M et al. Clinical features and evolution of alveolar echinococcosis in France. *J Hepatol* 2011, 55: 1025-1033

CE und AE: Diagnostik und Therapie: WHO guidelines

Acta Tropica

Possible versus probable versus confirmed case*

- Possible case.
Any patient with clinical and epidemiological history and imaging findings or serology positive for AE.
- Probable case.
Any patient with clinical and epidemiological history, and imaging findings and serology positive for AE with two tests.
- Confirmed case.
The above, plus (1) histopathology compatible with AE and/or (2) detection of *E. multilocularis* nucleic acid sequence(s) in a clinical specimen.

Comte, 25030 Besançon, France

<http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.11.001>, How to Cite or Link Using DOI

AE in Ulm: Benzimidazol Toxizität

Diagnosejahr	ED bis 1999	ED ab 2000	Alle
Medikamentenwechsel (Zahl)			
0	41 (40,4)	130 (70,3)	171 (59,4)
1	41 (39,4)	47 (25,4)	88 (30,6)
2	13 (12,5)	5 (2,7)	18 (6,3)
>=3	8 (7,7)	3 (1,6)	11 (3,8)
Medikation: BMZ-Dosis (vermutlich nicht sehr verlässlich notiert)	N=103	N=185	N=288
Richtig dosiert	42 (40,8)	132 (71,4)	
Zeitweilig unterdosiert	36 (35,0)	38 (20,5)	
Langfristig unterdosiert	24 (23,3)	15 (8,1)	
Komplikationen durch Medikation (Mehrfachnennungen)			
Keine	51 (49,5)	82 (44,3)	
TA-Anstieg	23 (22,3)	59 (31,9)	
Übelkeit, Diarrhoe	9 (8,7)	28 (15,1)	
Alopezie, Juckreiz, Hautproblem	13 (12,6)	17 (9,2)	
BB-Veränderungen	5 (4,9)	13 (7,0)	
Starke Hepatotoxizität	4 (3,9)	16 (8,6)	
Sonstiges	3 (2,9)	7 (3,8)	
K.A.	10 (9,7)	5 (2,7)	
Zahl Komplikationen			
1	28 (27,2)	75 (40,5)	
>= 2	14 (13,6)	28 (15,1)	

Nebenwirkungen BMZ : Von 290 Patienten hatten

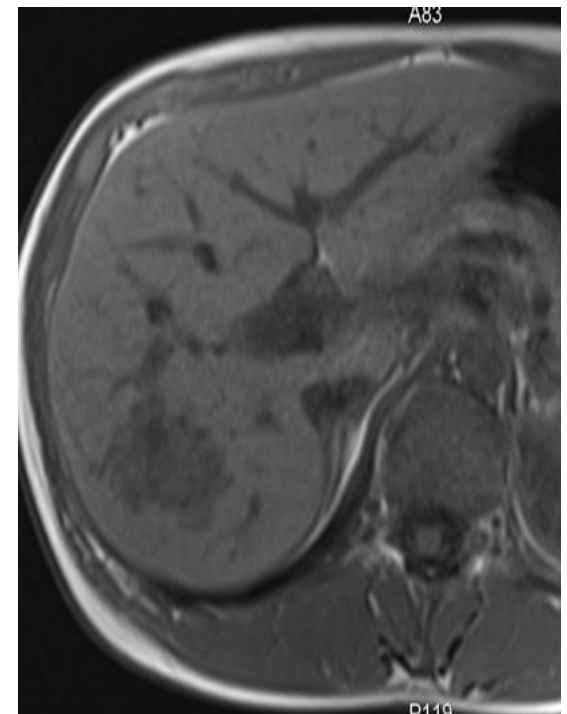
133 (45.9%) keine Komplikationen

122 (42.1%) geringe oder intermittierende Komplikationen

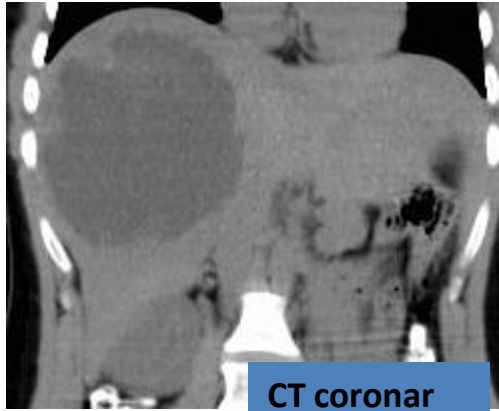
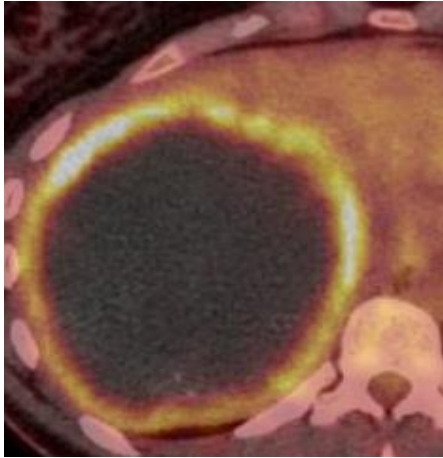
20 (6.9%) schwere Hepatotoxizität, bei 14 Pat. Therapiepausen >3 Monate indiziert

Curative surgery (liver specific)

- All lesions resectable with a 2 cm resection safety margin
- 30 % - 50 % remaining liver tissue
- Main liver vessels not affected
- No infiltration in neighbouring organs



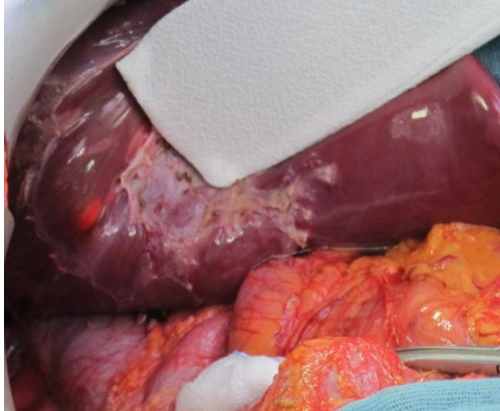
TV * 1988: OP kurativ



CT coronar

FDG-PET-CT :
pseudozystische, aktive AE Läsion

- Empfohlenes Prozedere**
1. Anthelminthische Therapie Eskazole
 2. CT Kontrolle 6 Monate später—> Op-Planung
 3. OP 23.4.2013 Hemihepatektomie rechts, Zwerchfellteilresektion
 4. Postoperativ (mind) 2 Jahre anthelminthische Therapie („adjuvant“)



OP-Situs

Resektat: Echinococcus multilocularis immunhistologisch bestätigt; Abstand 0.4 cm zum Absetzungsrand

(Leberteilresektion rechts) Ein 19,1 x 11,5 x 6 cm messendes Leberresektat, das partiell von einer glatten Leberkapsel überkleidet ist. Auf der Schnittfläche sieht man eine, im kollabiertem Zustand, bis ca. 7,1 cm durchmessende partiell mit blass grünlichem, solidem Material gefüllte Zyste/Pseudo-Zyste. Die Zystenwand ist höckerig und erscheint hämorrhagisch und fibrinös belegt. Die Zystenwand ist derb und fibrosiert, sie enthält einzelne kleine, jeweils Millimeter-große weißliche Knötchen. Der Abstand der Zysteninnenfläche zur farbstoffmarkierten Resektionsfläche beträgt ca. 0,4 cm. Der Abstand zur Serosaoberfläche beträgt ebenfalls ca. 0,4 cm (2x SS-Entnahme aus Zystenwand mit Beziehung zur Resektionsfläche (getuscht)).

Anamnese
Arztbesuch wg. Unterbauchschmerzen
Frühgravidität 5.SSW
Zufallsbefund riesiger zystischer Leberherd

Labor Klinische Chemie/Immunologie

Mikrobiologischer Befund

Serologie

Material: Serum

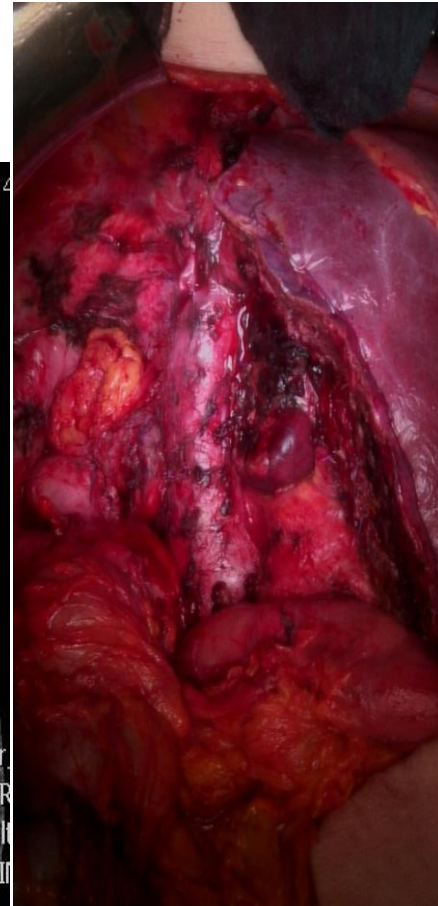
Echinokokken-AK:

Echinococcus spp.	IHA AK	1:512			
positiv					
Ech ELISA	ELISA IgG	positiv			

GGT	LHeparin	54	+	U/l	< 40
Alkalische Phosphatase	LHeparin	109	+	U/l	35-105
LDH	LHeparin	129		U/l	< 250
IgG	LHeparin	23.9	+	g/l	7.0-16.0
IgA	LHeparin	5.27	+	g/l	0.70-4.00
IgM	LHeparin	1.29		g/l	0.40-2.30
Protein	Serum	89	+	g/l	66-83
IgE	Serum	13400.0	+	IU/ml	< 100.0
IgE/p2-Echinococcus	Serum	34.30	+	kU/l	< 0.35

Palliative Resektion bei Kompression der V.cava/rechter Vorhof

Male, 70y, ED 2012,
Pain, hemorrhage, compression of cava and right ventricle



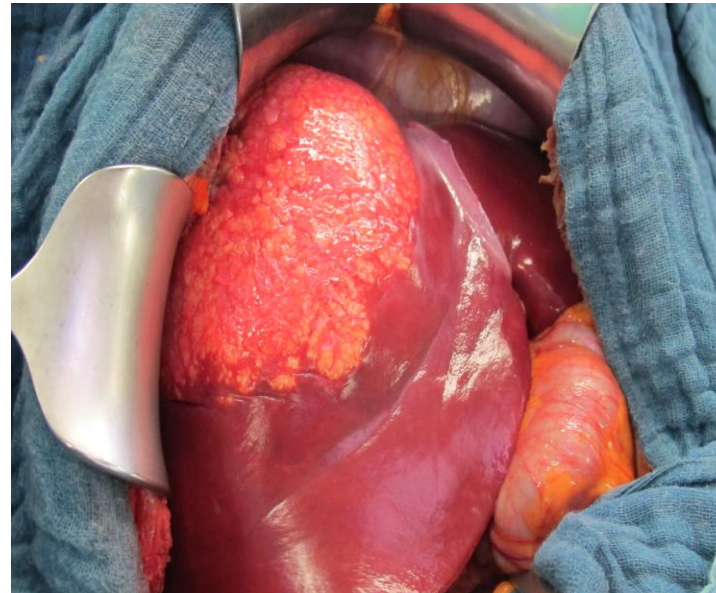
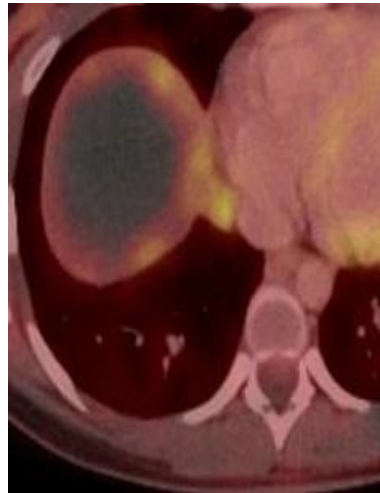
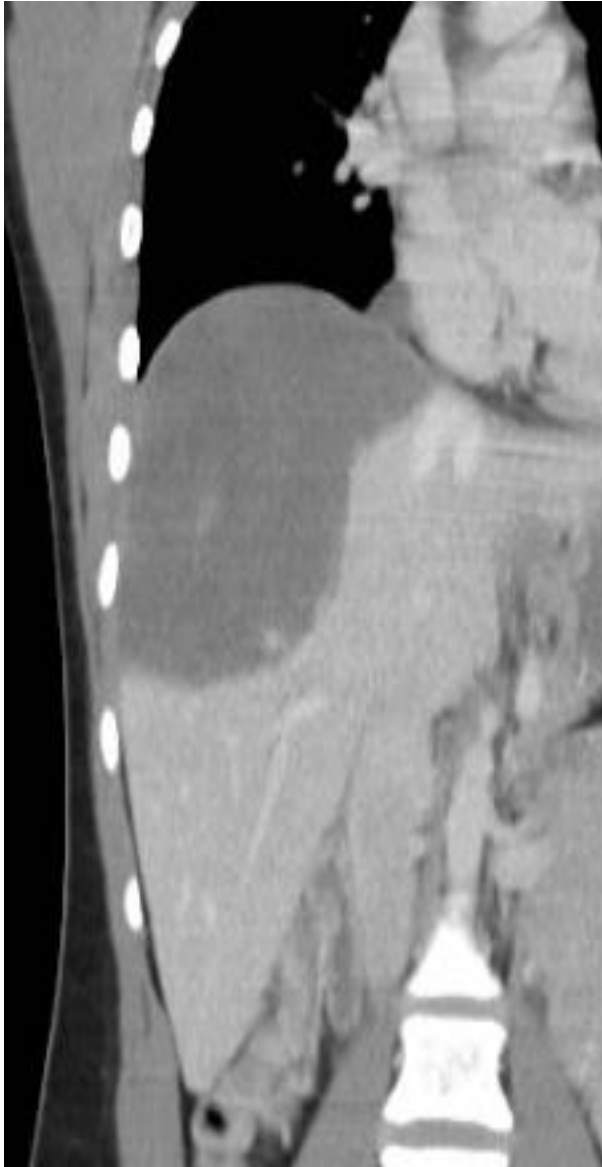
Resection margin: 0,2 cm

One year postoperative: Negativ conversion of serology

Palliative Resektion?

AA * 1993, weiblich, ED 2013

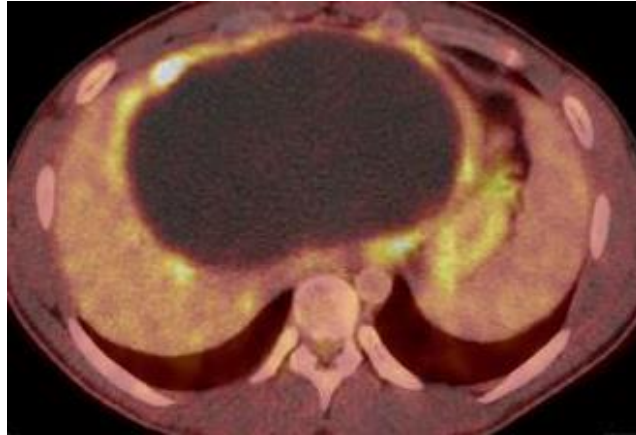
WHO Stadium P3N1 (?) M0



Gutes Ansprechen auf ABZ: Herr LH *1993

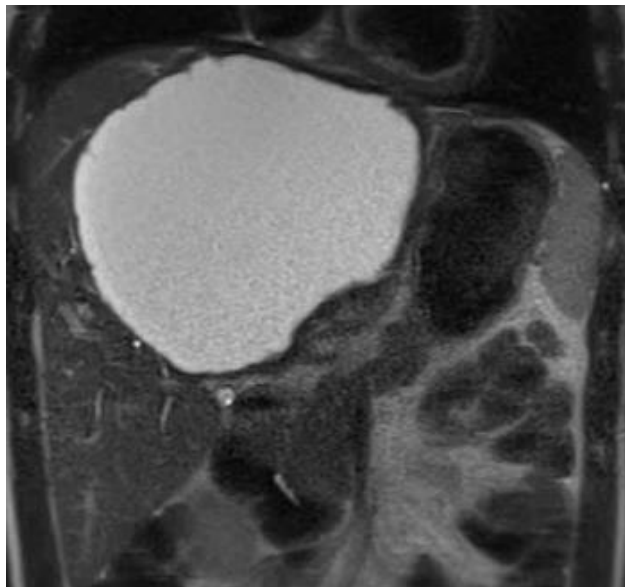


CT 13.02.2013

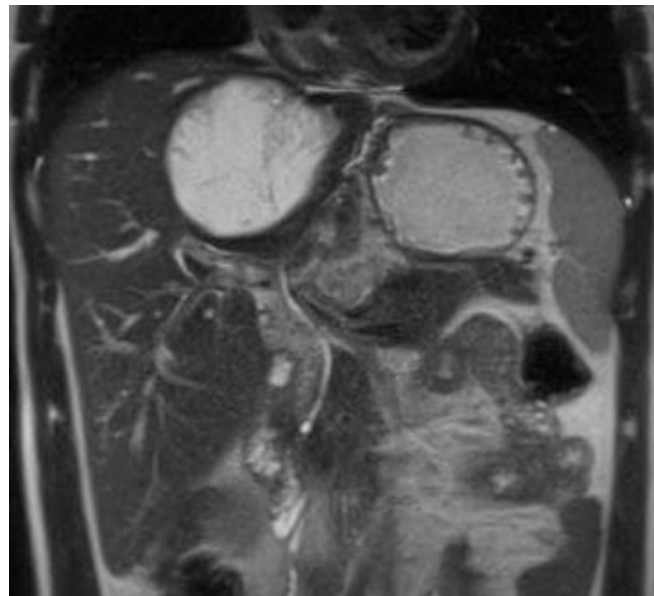


FDG-PET CT 02/2013

- 06/2011:** ED AE (Zufallsbefund)
10x14 cm, Start: ABZ
- 04/2012:** MRT Progress 11x15 cm
- 01/2013** AP/GGT Anstieg, Va Progress,
Erhöhung ABZ 2x 600 mg/Tag
- 02/2013** FDG-PET CT:
Leberherd 10x17x15 cm
- 11/2013** MRT Leber
11x16x14 → ABZ 2x800 mg/Tag
- 05/2014** MRT Regression: 94 x 72 mm



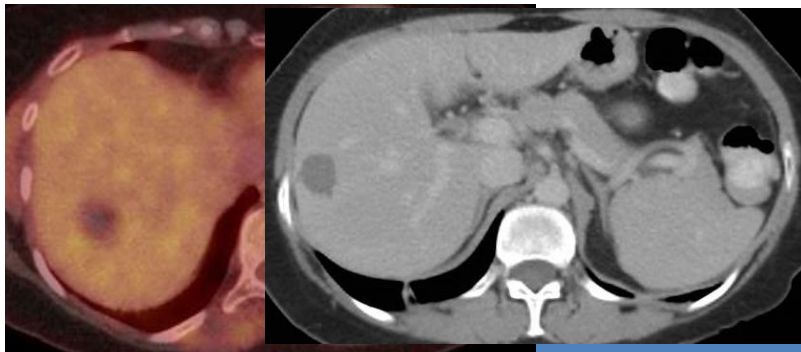
MRT t2_haste 11/2013



MRT t2_haste 05/2014

AE: Atypische Fälle

Punktion Leberherd Histologie/ Immunhistologie Em2G11



MR* FDG-PET CT: 2 lesions in the right liver lobe

