**Universitätsklinikum Ulm**

**Zentrum für Chirurgie**

**Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie**

**Ärztliche Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns**

# Ergebnisse nach Leberresektion bei Alveolärer Echinokokkose in Abhängigkeit des Sicherheitsabstandes

**Dissertation zur Erlangung des**

**Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm**

Von

**Aikaterini Mouratidou**

Geboren in Gardabani

**2016**

**Amtierender Dekan:** Prof. Dr. T. Wirth

**1. Berichterstatter:** Prof. Dr. D. Henne-Bruns

**2. Berichterstatter:** apl. Prof. Dr. W. Kratzer

**Tag der Promotion** 13.07.2017

# Inhaltsverzeichnis

**Abkürzungsverzeichnis** ..... II

**1. Einleitung** ..... 1

1.1 Einführung ..... 1

1.2 Taxonomie und Biologie des Erregers ..... 1

1.3 Epidemiologie ..... 3

1.4 Klinik der AE beim Menschen: Verlauf und Symptome ..... 4

1.5 Diagnose ..... 5

1.6 Therapie ..... 7

1.7 Fragestellung der vorliegenden Arbeit ..... 10

**2. Material und Methoden** ..... 11

2.1 Patientenkollektiv ..... 11

2.2 Datenerhebung und Auswertung ..... 12

2.3 Statistik ..... 13

**3. Ergebnisse** ..... 14

3.1 Patienten- Charakterisierung ..... 14

3.2 Operative Behandlung ..... 18

3.3 Sicherheitsabstand ..... 20

3.4 Postoperative medikamentöse Therapie mit Benzimidazolderivaten ..... 25

3.5 Rezidiv ..... 27

**4. Diskussion** ..... 32

**5. Zusammenfassung** ..... 45

**6. Literaturverzeichnis** ..... 47

**7. Lebenslauf** ..... 53

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| Abb. | Abbildung |
| AE | Alveoläre Echinokokkose |
| Bzw. | beziehungsweise |
| CE | Zystische Echinokokkose |
| CT | Computertomografie |
| ELISA | Enzyme-Linked Immunosorbent Assay |
| Et al. | Et alii |
| [F18]-FDG-PET | 18F-2-Fluor-2-deoxy-D-glucose Positronen-Emissions-Tomografie |
| Mind. | Mindestens |
| MRCP | Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| PAS-Färbung | Periodic Acid Schiff Färbung |
| PCR | Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion) |
| PNM-Klassifikation | Parasitenmasse-Nachbarorgane-Metastasen-Klassifikation |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RT-PCR | Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion |
| TNM-Klassifikation | Tumormasse-Lymphknotenbefall-Metastasen |
| WHO | World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation |
| E. canadensis | Echinococcus canadensis |
| E. equinus | Echinococcus equinus |
| E. felidis | Echinococcus felidis |
| E. granulosus | Echinococcus granulosus |
| E. multilocularis | Echinococcus multilocularis |
| E. oligarthus | Echinococcus oligarthus |
| E. ortleppi | Echinococcus ortleppi |
| E. shiquicus | Echinococcus shiquicus |
| E. vogeli | Echinococcus vogeli |

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung

Die alveoläre Echinokokkose (AE) stellt eine der gefährlichsten Parasitosen des Menschen dar. Sie wird durch das Larvenstadium (Metazestode) des Fuchsbandwurmes (Echinococcus multilocularis) verursacht.

Primärer Ansiedlungsort der Larve beim Menschen, der einen Fehlwirt darstellt, ist in den meisten Fällen die Leber. Die parasitäre Geschwulst bildet alveolär formierte Raumforderungen, wächst langsam und infiltrativ, vergleichbar mit dem Wachstum eines malignen Tumors, und kann so schwerwiegende Erkrankungen auslösen [13]. Der Erreger kann über Lymphwege Fernmetastasen setzen, unter anderem in Lunge und Gehirn. Die Infektion zeigt sich klinisch häufig nach einer Inkubationszeit von etwa 5 bis 15 Jahren und ohne eine adäquate Therapie führt die AE zu einer langsam fortschreitenden Zerstörung der Leber [11]. Seit 2001 ist gemäß § 7 Abs. 3 IfSG der direkte oder indirekte Nachweis von E. multilocularis nichtnamentlich direkt an das Robert Koch-Institut zu melden. Darüber hinaus können behandelte Ärzte oder die Patienten selbst sich freiwillig bei dem Europäischen Echinokokkose Register melden [41].

## 1.2 Taxonomie und Biologie des Erregers

### Taxonomie

Die systematisch zur Klasse Cestoda, Unterklasse Eucestoda und Familie Taeniidae, gehörende Gattung Echinococcus umfasst nach aktuellem Kenntnisstand neun verschiedene Bandwurmspezies: E. multilocularis, E. granulosus, E. vogeli, E. oligarthra, E. shiquicus, E. ortleppi, E. equinus, E.canadensis sowie E. felidis [32]. Von diesen neun können jedoch nur die vier erstgenannten für Erkrankungen bei Menschen verantwortlich sein: E. multilocularis verursacht die AE, E. granulosus die zystische Echinokokkose und die in Zentral- und Südamerika endemischen E. vogeli und E. oligarthrus sind Erreger der polyzystischen Echinokokkose [14].

**Vermehrung**

Die Gattung Echinococcus ist durch einen obligaten Wirtswechsel charakterisiert. Während die geschlechtsreifen Bandwürmer im Dünndarm vom Endwirt parasitieren, entwickelt sich das Larvenstadium in Organen von Zwischenwirten. Der Mensch stellt einen Fehlwirt dar und infiziert sich, entweder durch direkten Kontakt mit dem Endwirt oder indem er die Eier des Parasiten durch kontaminierte Nahrung, Wasser oder Erde aufnimmt. Der natürliche Entwicklungszyklus des E. multilocularis beinhaltet Carnivora (Raubtiere) als Endwirte: in erster Linie aus der Familie der Canidae (Hundeartige), hier hauptsächlich Füchse, wie den Rotfuchs (Vulpes vulpes) oder den Polarfuchs (Vulpes lagopus). Selten stammen die Endwirte aus der Familie der Feloidea (Katzenartige) [15]. Kleinsäuger (meist Nager) dienen als Zwischenwirte. Auch Haushunde sind sporadisch mit E. multilocularis infiziert, sodass man annimmt, dass Hunde eine entscheidende Rolle bei der Übertragung der Infektion auf den Menschen spielen [10, 11, 17, 44, 45, 47]. Die im Darm des Endwirtes parasitierenden 1,2 - 3,7 mm großen adulten Würmer enthalten in ihren Proglottiden 500-1000 Eier [5]. Die Anzahl der Eier hängt von der Wirtsspezies und vom Alter der Infektion ab [15]. Die Eier werden mit dem Kot des Tieres in die Umwelt ausgeschieden. Werden diese dann von einem Zwischenwirt aufgenommen, schlüpfen aus den Eiern im Darm des Tieres Larven (Onkosphären), die nachdem sie die Darmwand passiert haben meist primär in die Leber gelangen. Im Zielorgan entwickeln sich die Onkosphären zu den blasenförmigen Metazestoden, die durch Sprossvorgänge raumfordernd und destruktiv in die Umgebung wachsen. In diesen Hydatidenzysten entwickeln sich Kopfanlagen, die infektiösen Protoskolizes, aus denen im Endwirt adulte Würmer hervorgehen. Der Kreis schließt sich damit, dass die Eingeweide des Zwischenwirts, die die Parasiten enthalten, wiederum von einem Endwirt verzehrt werden, sodass die Protoskolizes nun dessen Darm besiedeln und sich zu reifen Bandwürmern entwickeln können.
Im Fehlwirt können sich die Metazestoden in der Leber meist nicht vollständig entwickeln, sodass sie in manchen Fehlwirten absterben können oder wie meist beim Menschen die Ausreifung zu den infektiösen Protoskolizes ausbleibt [49].

### 1.3 Epidemiologie

Das Vorkommen des E. multilocularis begrenzt sich auf die Nordhalbkugel. Dabei erstreckt sich das Verbreitungsgebiet auf mindestens 43 Länder in Nordamerika (v.a. zentrale Bundesstaaten der USA, Kanada und Alaska), Europa sowie Zentral- und Südasien (v.a. Russland, China, Norden Japans) [15, 35]. In Europa bilden Süddeutschland, Schweiz und Ostfrankreich das Hauptendemiegebiet [50]. 476 (85,2 %) von den 559 Fällen von AE, die im Zeitraum von 1980 bis 2000 beim Europäischen Echinokokkoseregister gemeldet wurden, fallen auf diese drei Länder [26]. Zusätzlich tritt die AE in bis dahin nicht endemischen Staaten auf, wie z.B. Belgien, Polen, Litauen und Türkei [11, 13, 15, 30, 43, 47]. Der Südwesten Deutschlands, insbesondere die Schwäbische Alb, bildet den Kern des Endemiegebietes in Deutschland [45]. Die Anzahl der gemeldeten Neuerkrankungen in Deutschland belief sich im Jahr 2013 auf 36 Fälle [42]. Nach Schätzungen gibt es weltweit jährlich 18,2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner, wobei davon 16,6 (91 %) auf China fallen [50]. In Europa ergibt sich aus retrospektiven Studien eine jährliche Inzidenz zwischen 0,02 und 1,4 pro 100.000 Einwohnern [11]. Für Endemiegebiete in Europa wird eine Prävalenz von 2,4-12/100.000 angegeben [9]. Aus hochendemischen Gebieten in Alaska, Nordsibirien und China wurde jedoch eine deutlich höhere Prävalenz von 98 – 107 Fällen im Jahr pro 100.000 Einwohnern berichtet. In einem ländlichen Gebiet in Gansu, China betrug die Prävalenzrate sogar 4 % zwischen 1991 und 1997 [12]. Insgesamt ist die jährliche Inzidenz der AE zwar niedrig, zeigt aber in den meisten Endemiegebieten einen moderaten Anstieg an [47]. Das liegt unter anderem an der wachsenden Population an Füchsen und der zunehmenden Verlagerung ihres Lebensraums in Nähe von Dörfern und Städten sowie der unvollständigen Erfassung der AE in der Vergangenheit [9, 13, 21, 34, 46, 47]. So belief sich die jährliche Inzidenzrate in der Schweiz im Zeitraum von 1956 – 2000 auf 0,10 – 0,15 (pro 100.000 Einwohner), stieg aber im Zeitraum 2001 – 2005 signifikant auf 0,26 [47]. Auch in Österreich stieg die jährliche Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner von 0,029 (1991-1999) auf 0,034 (2001-2010) [46].

Eine Fall-Kontroll-Studie aus Deutschland zeigte die stärkste Korrelation zwischen einem erhöhten Infektionsrisiko mit E. multilocularis und der Haltung freilaufender Hunde, der Tätigkeit in der Landwirtschaft sowie mit dem Leben auf oder in Nähe

eines Bauernhofs. Ein Zusammenhang mit dem Verzehr von Waldfrüchten oder Pilzen, der vor allem früher vermutet wurde, konnte hier nicht festgestellt werden [25].

### 1.4 Klinik der AE beim Menschen: Verlauf und Symptome

Der primäre Ansiedlungsort des Erregers beim Menschen ist zumeist die Leber, häufiger im rechten Leberlappen [5, 33]. Primäre extrahepatische Manifestationen treten kaum auf [26, 36]. Das infiltrative Wachstum des Erregers führt zu bläschenförmigen Raumforderungen mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern bis zu 20 cm, in manchen Fällen mit einer zentralen Nekrose [11]. Der Erreger kann über Blut- und Lymphwege sowohl die Leber angrenzenden Organe befallen (Gallenblase, Zwerchfell, Lymphknoten etc.), als auch Fernmetastasen setzen (Lunge, Gehirn etc.) [8, 15, 26]. Das Ausmaß des parasitären Befalls in der Leber und in weiteren Organen wird in Anlehnung an das TNM-System für Lebertumore anhand der PNM-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erfasst: Lokalisation des Parasiten in der Leber (P), Beteiligung von Nachbarorganen (N) und Metastasen (M) [27].

Die AE ist charakterisiert durch eine initial asymptomatische Inkubationszeit von 5 – 15 Jahren und anschließendem chronischen Verlauf. Da die Geschwulst langsam wächst und anfangs in der Regel keine Symptome verursacht, wird die Erkrankung typischerweise meist zufällig festgestellt oder zu einem fortgeschrittenen Stadium [5, 11, 15, 29, 52]. Erste Symptome sind meist unspezifisch und äußern sich in Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust oder Hepatomegalie. Etwa ein Drittel der betroffenen Patienten hat Oberbauchbeschwerden und bei einem Drittel kommt es zu einem Ikterus [5]. Im fortgeschrittenen Stadium tritt üblicherweise Leberversagen auf und ist meist assoziiert mit portaler Hypertension, Aszites und Splenomegalie [5, 11, 15, 33, 52]. Die Letalität bei unbehandelten oder nicht adäquat behandelten Patienten ist sehr hoch [11, 51]. So beträgt die 10- Jahres Überlebensrate bei unbehandelten Patienten 6 - 25% je nach Studie [11]. Doch die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten haben die durchschnittliche Lebenserwartung bei Diagnosestellung wesentlich verbessert: von ehemals 3 Jahren in den 1970ern auf 20 Jahre im letzten Jahrzehnt bis hin zu einer normalen Lebenserwartung [36, 51].

Die Erkrankung kann jedoch in seltenen Fällen auch einen abortiven Verlauf annehmen, sodass eine Läsion mit Larven des E. multilocularis abhängig von dem Immunsystem des Wirts degenerieren und verkalken kann [3, 4, 17, 37, 45].

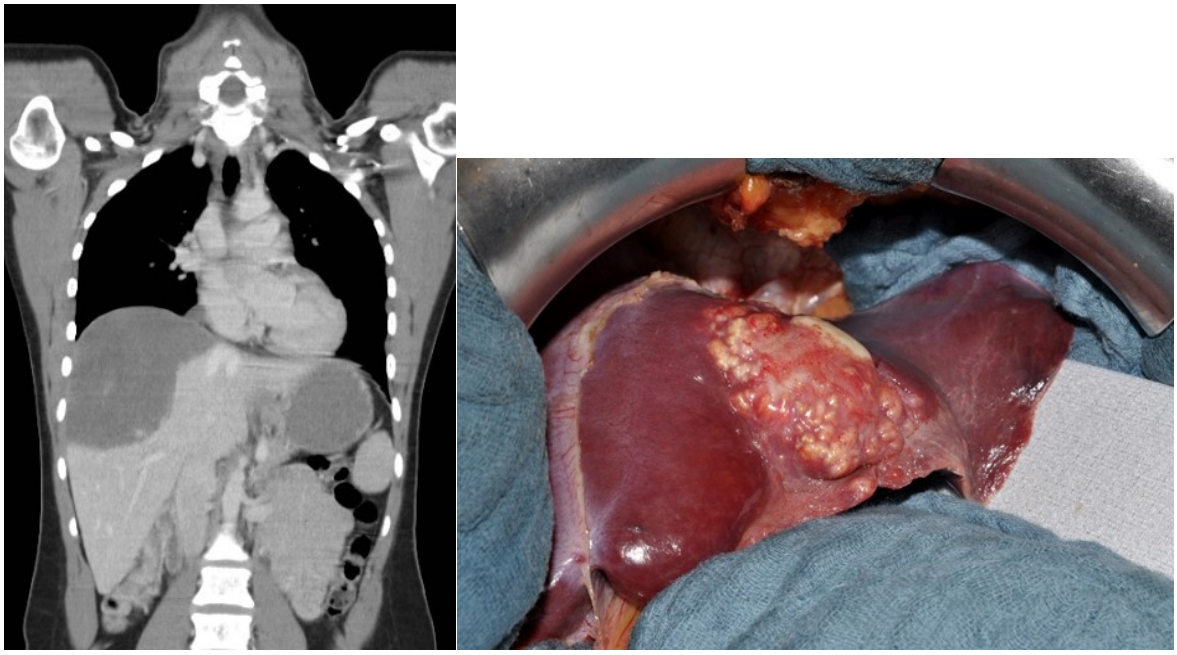

**Abb. 1: Typischer Leberherd bei alveolärer Echinokokkose**: Computertomografie (linkes Bild) und intraoperativer Situs (rechtes Bild). In diesem Fall ist der rechte Leberlappen vom Parasiten befallen. Die parasitäre Masse befindet sich in unmittelbarer Nähe zu den Lebervenen. Die Computertomografie-Aufnahme zeigt das infiltrative Wachstum des Erregers von der Leber über das Zwerchfell zum rechten Vorhof. Quelle: Universitätsklinikum Ulm, Zentrum für Chirurgie, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

### 1.5 Diagnose

Die Diagnose der AE basiert auf klinischen Befunden, epidemiologischen Daten, Bildgebung, Histopathologie, Nukleinsäurenachweis und Serologie.

Bildgebende Verfahren, wie Sonographie, Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT), werden sowohl für die Diagnose als auch die Verlaufsbeurteilung angewendet. An bildgebenden Verfahren kommt meist zuerst die Sonographie zum Einsatz. Die üblichen Befunde (in 70 % der Fälle) beschreiben echoreiche und echoarme Areale in einem unregelmäßig und unscharf begrenzten Pseudotumor mit verstreuten Verkalkungen. Aufgrund der verminderten

Vaskularisation kann es vor allem im Zentrum großer Herde zur Ausbildung einer Nekrosehöhle kommen, die als eine pseudo-zystische Formation imponiert [4]. Mit einer Farbkodierten Dopplersonographie lassen sich Informationen über die Beteiligung der Gallenwege und Gefäße gewinnen. Für eine genauere Beurteilung sowohl der Herde, als auch des Ausmaßes des Befalls und zur Planung der chirurgischen Therapie liefern CT und MRT zusätzliche Informationen. Die CT ermöglicht eine anatomische und morphologische Erfassung der Läsion und kann am besten Verkalkungen erfassen [11, 39], während mit MRT vor allem die multivesikulären Strukturen gut dargestellt werden, sodass die Diagnose dadurch gestützt werden kann. Zudem sind die Schnittbildverfahren meist die erste Wahl, um die Ausdehnung des parasitären Befalls auf benachbarte Strukturen zu beurteilen [1]. Eine Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) kann die Beteiligung der Gallenwege darstellen [1]. Mittels [F18]-FDG-Positronen-Emissions-Tomografie ([F18]-FDG PET) kann die entzündliche Aktivität beurteilt werden und so indirekt auch die Stoffwechselaktivität des Parasiten. In Kombination mit der Bildgebung können aktive Herde dargestellt werden. Ein FDG-PET-CT dient der Verlaufsbeobachtung, der Bewertung der parasitären Aktivität und der Rezidivfrüherkennung. Das FDG-PET-CT scheint Methode der Wahl zur Detektion von Rezidiven im postoperativen Verlauf zu sein. Die Sensitivität der PET-CT zur Detektion aktiver parasitärer Läsionen liegt bei 91% [38]. Zudem dient PET-CT zur Differenzierung zwischen der AE und der Zystischen Echinokokkose [48]. Das Fehlen einer nachweisbaren metabolischen Aktivität bedeutet jedoch nicht den Tod des Parasiten, sondern zeigt dessen unterdrückte inflammatorische Aktivität [15, 48]. Eine radiologische Untersuchung von Leber, Lunge und ZNS zu Beginn der Diagnostik wird empfohlen, um eine pulmonale oder zerebrale Beteiligung auszuschließen [5]. Der Erreger lässt sich mittels histopathologischer Untersuchung im Resektat oder Biopsie direkt nachweisen. In der histopathologischen Untersuchung lassen sich aus einer Gewebeprobe des Operationspräparats Erreger-typische Bestandteile, wie Vesikel, mittels PAS-Färbung darstellen. Mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist es möglich Echinococcus spezifische Nukleinsäuren in Gewebeproben festzustellen und mit der Reverse Transkriptase-PCR (RT-PCR) kann die Zellviabilität beurteilen werden [19, 53]. Negative Ergebnisse der Biopsie schließen jedoch eine Erkrankung nicht aus und auch ein negatives Ergebnis bei der RT-PCR kann eine parasitäre Aktivität im Herd nicht

vollständig ausschließen [53]. Von einer Diagnosestellung durch die Feinnadelpunktion ist abzuraten, da die Gefahr der Aussaat von infektiösem parasitärem Material besteht. Serologisch erfolgt die Diagnose durch den Nachweis parasitenspezifischer Antikörper aus Patientenblut. Als Suchtests wird z.B. ELISA mit E. multilocularis-Larvenantigen verwendet. Die Immundiagnostik mittels E. multilocularis Antigenen, wie Em2, Em2$^{plus}$ und EM18, hat bei einem entsprechendem Korrelat in der Bildgebung eine hohe Sensitivität (90 – 100 %) und eine Spezifität von 95 % bis 100 % [5].

### 1.6 Therapie

Laut WHO-Empfehlung der WHO-Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE) von 1996 und deren Nachbereitung und Weiterentwicklung durch einen Expertenkonsens von 2010, ist die Therapie der Wahl in allen operablen Fällen die radikale Resektion der gesamten parasitären Masse in der Leber und in anderen betroffenen Organen [5, 52]. Anschließend ist eine medikamentöse anthelminthische Therapie für mindestens zwei Jahre indiziert.

#### 1.6.1 Chirurgie

Nach aktuellem Kenntnisstand stellt die operative Therapie den erfolgversprechendsten kurativen Ansatz bei der Behandlung der AE dar, da die Entfernung der gesamten vom Parasiten befallenen Masse die beste Heilungschance bietet und für die verfügbaren Medikamente bislang nur eine parasitostatische Wirkung nachgewiesen worden ist. Eine frühe Diagnose der AE verbessert hierbei die Prognose. Sofern möglich, sollte eine radikale Resektion angestrebt werden. Postoperativ wird eine antiinfektive Prophylaxe für mindestens zwei Jahre empfohlen, um ein Rezidiv zu verhindern. Aufgrund des infiltrativen Wachstums mit häufig makroskopisch nicht sichtbaren parasitären Ausläufern am Resektionsrand empfehlen Experten für die radikale Resektion einen Sicherheitsabstand von 2 cm (Abstand von parasitärer Masse zum Lebergewebe) [5, 6,16]. Die Qualität bzw. Radikalität der Resektion wird bei der AE nach Kriterien der onkologischen Chirurgie postoperativ, nach Vorliegen des histologischen Befunds, mittels der R-Klassifikation (R = Residualtumor) festgelegt:

**R0-Resektion**: Entfernung des Tumors im Gesunden; in der Histopathologie kein parasitäres Residualgewebe im Resektionsrand nachweisbar

**R1-Resektion**: Mikroskopisch parasitäres Residualgewebe nachweisbar

**R2-Resektion**: Makroskopisch parasitäres Residualgewebe nachweisbar

Während die R0-Resektion als ein kurativer Eingriff definiert wird, besitzt die R1- und R2-Resektion dagegen meist einen palliativen Charakter. Handelt es sich um eine Operation im kurativen Sinne, also um eine radikale Resektion (R0-Resektion), so kann die medikamentöse Therapie nach wenigen Jahren postoperativ beendet werden, soweit die PET-CT keine vorhandene parasitäre Aktivität aufzeigt. Nach Operationen mit palliativem Charakter sollte die Medikamentengabe so lange fortgesetzt werden, bis die PET-CT eine noch vorhandene Aktivität des Parasiten ausschließt. Erst dann sollte ein Auslassversuch erwogen werden. Eine Nachsorge und regelmäßige Kontrolle des Patienten ist sowohl während der laufenden medikamentösen Therapie als auch während eines Auslassversuchs unbedingt notwendig. Falls eine komplette Resektion nicht möglich ist oder eine Operation kontraindiziert ist, sind interventionelle Eingriffe, wie perkutane Gallen- oder Abszessdrainage, zu erwägen, um mögliche Komplikationen zu behandeln. Einst galt eine nicht radikale Resektion als vorteilhaft bei der Reduktion der parasitären Masse und für eine effektive medikamentöse Therapie [5, 52]. Hingegen scheint sie nach heutiger Sicht keine Vorteile gegenüber einer konservativen Behandlung zu zeigen [6, 23]. Laut dem o. e. Konsens über die Diagnostik und Behandlung der AE von 2010, der die aktuellsten Leitlinien bildet, sollte eine radikale Resektion vermieden werden, wenn eine R0-Resektion nicht möglich erscheint [5]. Dies sollte präoperativ durch Bildgebung sorgfältig geprüft werden. Aber die Vielfalt an Manifestationen der AE und an Komplikationen, erfordert in manchen Fällen eine individuelle Lösung und die palliative OP ist eine Option bei drohenden oder bereits eingetretenen Komplikationen, die anders nicht erfolgreich zu behandeln sind, zum Beispiel eine persistierende bakterielle Infektion, Fisteln und eine obstruktive oder komprimierende Raumforderung [6, 7]. Als Infektionskrankheit kann die AE, zusätzlich zu der sichtbaren Manifestation in der Leber, weitere Regionen, wie z.B. regionale Lymphknoten betreffen [8]. Deshalb ist eine postoperative antiinfektive

Prophylaxe und eine Langzeit-Verlaufsbeobachtung in allen Fällen notwendig, selbst wenn der Sicherheitsabstand von 2 cm eingehalten wurde. Bei den meisten Patienten wird die AE zu einem fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert, sodass das befallene Gewebe nicht vollständig entfernt werden kann. Bei inoperablen Fällen ist eine langfristige medikamentöse Therapie (für mehrere Jahre bis hin zu lebenslang) erforderlich. Eine Langzeit-Medikation kann das Überleben signifikant verlängern, sogar für Patienten mit sehr schwerer AE [52].

Auch eine Lebertransplantation wurde in ausgesuchten Einzelfällen durchgeführt. Problematisch ist, dass die nach Transplantation notwendige Immunsuppression ein Rezidiv begünstigen kann [2].

### 1.6.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse anthelminthische Therapie erfolgt mit Benzimidazolderivaten (BMZ). Laut Leitlinien 2010 ist eine medikamentöse Therapie bei allen primär inoperablen Patienten und postoperativ bei Patienten mit einer Leberresektion, indiziert [5]. Bei inoperablen Patienten, nach einer inkompletten Resektion und bei Patienten mit AE nach einer Lebertransplantation, ist eine Dauermedikation für Jahre bis hin zu lebenslang erforderlich. Im Falle einer kompletten Resektion der parasitären Masse sollte die medikamentöse Therapie für mind. zwei Jahre angesetzt werden und die Nachkontrolle für mind. 10 Jahre [40]. Eine präoperative Therapie mit BMZ wird außer bei der Lebertransplantation nicht empfohlen. Albendazol wird als Medikament der Wahl in einer Dosierung von 10 –15 mg/kg/d verschrieben [4, 20, 40]. Aufgrund der schlechten enteralen Resorption sollte die Einnahme zu fetthaltiger Nahrung bzw. postprandial erfolgen [5]. Eine kontinuierliche Medikation unter regelmäßiger Kontrolle wird empfohlen [24]. In manchen Fällen, wie Schwangerschaft, ist auf bestimmte Vorsichtsmaßnahmen zu achten. Ein Abbruch oder eine Unterbrechung der kontinuierlichen Medikation kann zu einer Progression der Erkrankung nach Absetzen führen und sollte daher sorgfältig überwacht werden [38, 48]. Ein Auslassversuch ist nach einer adäquaten Medikationsdauer und einem Ausschluss parasitärer Aktivität im PET-CT gerechtfertigt. Aber auch hier müssen die Patienten engmaschig kontrolliert werden, um ein Rezidiv zu vermeiden.

### 1.7 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Es gibt nur wenige Studien und Publikationen über die operative Behandlung der AE. Größere oder prospektive Studien sind wegen der sehr geringen Fallzahl nicht vorhanden. Die Evidenz der Therapie, wie sie heute aufgebaut ist, stützt sich auf retrospektive Analysen und plausible Schlussfolgerungen [6]. Vor allem hinsichtlich des Sicherheitsabstandes und der nicht radikalen Resektion besteht kein standardisiertes Vorgehen. Die WHO-Empfehlung von 2010 befürwortet bei der Resektion von parasitärem Gewebe einen Sicherheitsabstand von 2 cm [5]. Soweit uns bekannt, gibt es keine Studien zur Leberresektion bei AE, die präzise Angaben zum Absetzungsrand geben und den Einfluss des Maßes des Absetzungsrandes auf den Langzeitverlauf untersucht haben. Auch die Wahl eines Sicherheitsabstandes von 2 cm wurde bisher nicht durch Studien bekräftigt.

Wir haben in der vorliegenden Arbeit das Langzeit-Follow-Up von operativ versorgten Patienten mit AE untersucht, die von 1993 bis 2014 am Universitätsklinikum Ulm nachgesorgt wurden, mit dem Ziel folgende Fragen zu klären:

- Ist ein Sicherheitsabstand von weniger als die von der WHO empfohlenen 2 cm klinisch vertretbar, wenn der Resektionsabstand aus anatomischen Gründen die 2 cm unterschreiten muss, um zum Beispiel die Gefäßversorgung für ein Nachbarsegment zu erhalten?
- Resultiert eine schlechtere Prognose für eine Resektion mit einem Absetzungsrand von weniger als 2 cm?
- Hängt die Rezidivrate von dem Absetzungsrand ab?
- Wie ist der Einfluss des Sicherheitsabstands und der Kontinuität der postoperativen anthelminthische Therapie auf die Langzeit-Ergebnisse bei Patienten mit AE nach operativer Behandlung?

# 2. Material und Methoden

## 2.1 Patientenkollektiv

Die seit dem Jahr 1992 bestehende Echinokokkose-Spezialambulanz am Universitätsklinikum Ulm gründet auf der interdisziplinären Zusammenarbeit der Inneren Medizin (Sektion Infektiologie), der Klinischen Immunologie, der Chirurgie, sowie der Radiologie. In der dazugehörigen Datenbank werden zum Zeitpunkt des Endes der Datenerhebung 359 Patienten mit diagnostizierter AE erfasst, die erstmalig im Zeitraum zwischen 1976 und 2014 am Universitätsklinikum Ulm vorstellig wurden. Von diesem Patientenkollektiv wurden 139 Patienten operativ behandelt und im Zeitraum von 1993 bis 2014 prä- oder postoperativ am Universitätsklinikum Ulm nachgesorgt. Wir haben den Verlauf dieser operativ behandelten Patienten mit AE untersucht. Die Krankengeschichte der Patienten wurde retrospektiv mittels Arztbriefen, Operationsberichten und Befunden der Histopathologie erfasst. Bei 17 der 139 Patienten handelte es sich um eine palliative Operation (R2-Resektion). Die restlichen 122 Patienten haben sich einer Leberresektion in kurativer Absicht unterzogen. Bei 92 dieser 122 Patienten konnte man den definierten Sicherheitsabstand bei der Resektion, die Dauer der medikamentösen Therapie mit Benzimidazolderivaten und den Krankheitsverlauf der AE nachverfolgen und evaluieren. Bei Fällen, in denen der exakte Sicherheitsabstand nicht in der Histopathologie angegeben war, wurde der Abstand anhand des Operationsberichts ermittelt. Da sich die wesentliche Fragestellung dieser Arbeit auf den Sicherheitsabstand bezieht, wurden die 17 palliativ operierten Patienten (R2-Resektion) aus der Studie ausgeschlossen. Weiterhin wurden Patienten aus dieser Arbeit ausgeschlossen, die in Ulm nur einmal vorstellig wurden, Patienten mit fehlenden Daten, die retrospektiv keine Verlaufsanalyse zuließen und Patienten, deren Befunde (Histologie, OP-Bericht) entweder nicht vorhanden waren oder keine Aussage zum Absetzungsrand erlaubten. Somit wurden insgesamt 139 operativ versorgte Patienten mit AE erfasst, von denen 92 Fälle in diese Arbeit eingeschlossen wurden; 47 Patienten wurden aus o. e. Gründen nicht aufgenommen. Bewertet wurden zudem nur Patienten mit eindeutig diagnostizierter AE. 41 von 92 Patienten wurden am Universitätsklinikum Ulm operiert. Die restlichen 51 Patienten wurden in 33 anderen Krankenhäusern operiert

und postoperativ an das Universitätsklinikum Ulm verwiesen, bis hin zu 24 Jahre nach der Erstoperation. Gemäß der WHO PNM-Klassifikation wurde die parasitäre Masse bei 11 Patienten als P1 (peripherer Herd) eingestuft, bei 46 Patienten als P2 (zentraler Herd), bei 12 Patienten als P3 (zentraler Herd mit Beteiligung hilärer Gallengänge oder Hilusgefäße beider Leberlappen) und bei 23 Patienten als P4 (Leberherd mit Ausbreitung entlang der Gefäße und Gallenwege).

### 2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand der digitalen Krankenakte der Patienten am Universitätsklinikum Ulm. Ausgewertet wurden sowohl die internen als auch externen Arztbriefe, der OP-Bericht und der histopathologische Befund. Die gewonnenen Informationen wurden in einer Tabelle in Microsoft ® Excel ® 2013 festgehalten und schließlich analysiert.

In Bezug auf die Fragestellung wurden folgende Daten aus o. e. Quellen erfasst bzw. berechnet:

- Geburtsdatum des Patienten
- Geschlecht des Patienten
- Ist der Patient zum Zeitpunkt der Datenerhebung am Leben?
- Zeitpunkt der Erstdiagnose der AE
- Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der AE
- Liegt eine histologisch gesicherte Diagnose der AE vor?
- Zeitpunkt der Erst- und Letztvorstellung am Universitätsklinikum Ulm
- Einteilung in die WHO PNM-Klassifikation
- Datum, Ort und Indikation der OP
- OP-Verfahren
- OP-Komplikationen
- Extrahepatische Beteiligung, Metastasen
- Dokumentation von positiven Lymphknoten in der Histopathologie
- Dauer der postoperativen medikamentösen Therapie

- Rezidiv
- Umfang und Radikalität der Resektion (R0, R1, R2)
- Absetzungsrand des parasitären Gewebes zum gesunden Lebergewebe
- Beobachtungszeitraum am Universitätsklinikum Ulm und Gesamtbeobachtungszeitraum ab Zeitpunkt der OP

Für die Fragestellung gibt es ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Ulm (Nummer: 440/15).

### 2.3 Statistik

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden deskriptiv ausgewertet. Dabei wurden die Parameter in Form von Häufigkeiten (absolut/relativ/innerhalb von Subgruppen), Median, Mittelwerten, Streubreite, Korrelationen etc. angegeben. Eine graphische Aufbereitung der erhobenen Daten erfolgte in Tabellenform und mittels Kreis-, Säulen- oder Balkendiagrammen. Für die graphische Aufbereitung und simple Berechnungen wurde Microsoft® Excel® 2013 verwendet. Weiterhin wurde, wenn möglich, zur Überprüfung, ob sich zwei unabhängigen Gruppen unterscheiden, der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Dabei wurde bei p-Werten von $p<0,05$ das Resultat als statistisch signifikant bezeichnet. Eine Korrelation wurde anhand des Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten ($r_S$) abgeschätzt. Werte von 0,3 bis 0,7 (–0,3 bis –0,7) deuten auf einen moderate und Werte zwischen 0,7 und 1,0 (–0,7 und –1,0) auf eine stark positive bzw. negative lineare Beziehung.

# 3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie vorgestellt.

Es wurde untersucht, inwiefern der Sicherheitsabstand bei der Resektion und die postoperative medikamentöse Therapie mit Benzimidazolderivaten die Langzeit-Prognose der Patienten mit AE beeinflussen, die in kurativer Intention operiert wurden. Zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Patienten wurde erhoben, ob ein Rezidiv aufgetreten ist.

## 3.1 Patienten- Charakterisierung

In Tabelle 1 wurden die Merkmale der 92 in die Studie aufgenommenen Patienten zusammengefasst. Die AE dieser Patienten wurde in kurativer Intention operativ behandelt und die Patienten haben sich im Zeitraum 1993 – 2014 im Universitätsklinikum Ulm vorgestellt.

**Tabelle 1:** Ein Überblick über die Patientencharakteristika des Studienkollektivs der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92. PNM-Klassifikation steht für die Parasitenmasse-Nachbarorgane-Metastasen-Klassifikation.

| | | |
|---|---|---|
| **Patienten** | n=92 | Frauen/Männer: 57/35 |
| **Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose** | Streubreite: 11 – 73 Jahre | Median: 40,5 Jahre |
| **Dauer der Nachsorge** | Streubreite:<br>6 Monate – 45,5 Jahre | Median: 8,3 Jahre |
| **Primär betroffenes Organ** | Leber: 92 (alle Patienten) | |
| **Extrahepatische Manifestationen** | **Organ** | **Anzahl der Patienten** |
| | Zwerchfell | 13 |
| | Nebenniere / Retroperitoneum | 4 |
| | Lunge | 1 |
| | Magen | 1 |
| | Pankreas | 1 |
| **PNM-Klassifikation** | **Stadium** | **Anzahl der Patienten** |
| | P1 | 11 |
| | P2 | 46 |
| | P3 | 12 |
| | P4 | 23 |

### Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 92 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 57 (61,96%) weiblich und 35 (38,04%) männlich. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag im gesamten Kollektiv bei 42 Jahren (Streubreite 11-73 Jahre), dabei betrug das durchschnittliche Alter bei Männern 45,9 Jahre (Streubreite 15-71 Jahre) und bei Frauen 39,7 Jahre (Streubreite 11-73 Jahre).

**Tabelle 2:** Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bezogen auf das Geschlecht des Studienkollektivs der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92.

| | Anzahl | Streubreite | Median | Mittelwert |
|---|---|---|---|---|
| **Weiblich** | n=57 | 11 – 73 Jahre | 38 Jahre | 39,7 Jahre |
| **Männlich** | n=35 | 15 – 71 Jahre | 49 Jahre | 45,9 Jahre |
| **Gesamt** | n=92 | 11 – 73 Jahre | 40,5 Jahre | 42 Jahre |

In Abbildung 2 wird das gesamte Patientenkollektiv der Studie nach der Lebensdekade zum Zeitpunkt der Erstdiagnose aufgeführt. 50 % der Patienten befanden sich bei Erstdiagnose in den ersten vier Lebensdekaden.

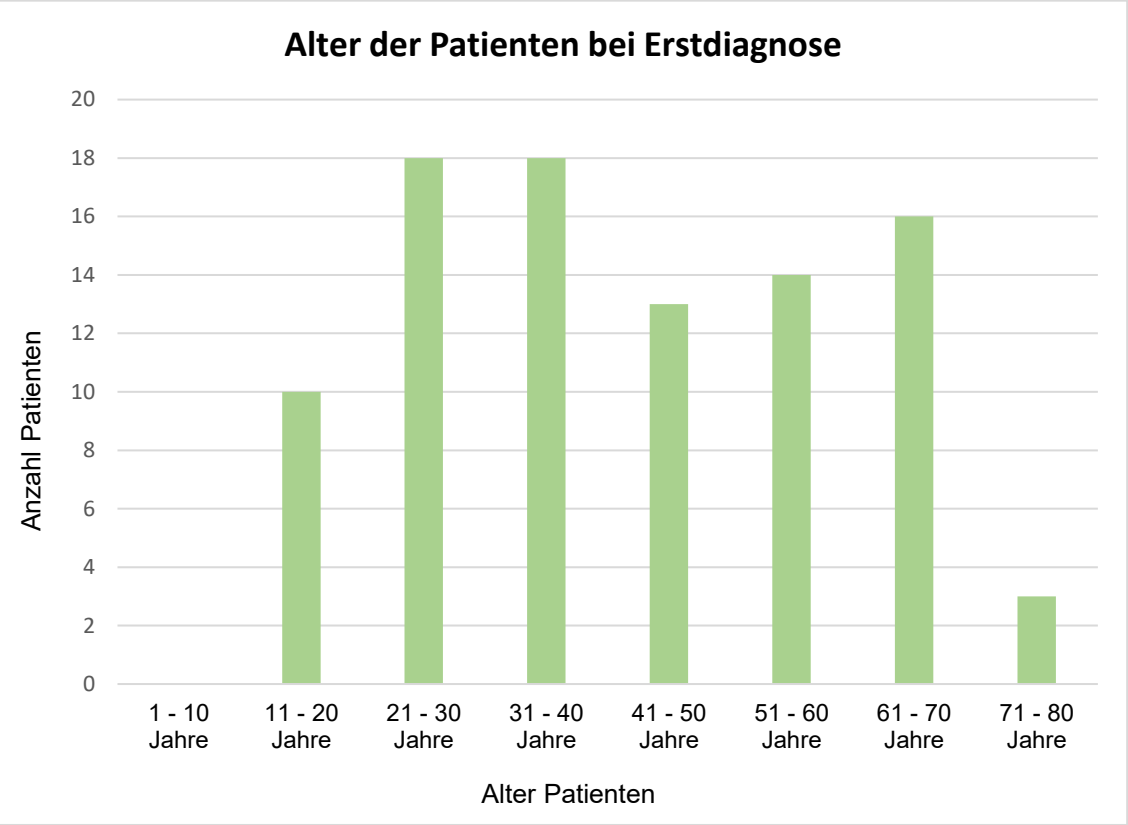


**Abb. 2:** Altersverteilung nach Lebensdekaden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Studienkollektivs der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92.

### Beobachtungszeitraum

Für das gesamte Patientenkollektiv betrug die Gesamtbeobachtungszeit (Zeitpunkt der Operation bis zur Letztvorstellung in Ulm) im Mittel 9,5 Jahre, mit einer Streubreite von 6 Monaten bis 45,5 Jahre. Für die Beobachtungszeit am Universitätsklinikum Ulm (Erstvorstellung in Ulm bis zur Letztvorstellung in Ulm) ergaben sich im Mittel 8,3 Jahre (Streubreite 8 Monate - 20,75 Jahre). Alle 92 Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung am Leben.

**Tabelle 3:** Gesamtbeobachtungszeit (Zeitpunkt der Operation bis zur Letztvorstellung in Ulm) und Beobachtungszeit am Universitätsklinikum Ulm (Erstvorstellung in Ulm bis zur Letztvorstellung in Ulm) des Studienkollektivs der am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92.

| | **Streubreite** | **Median** | **Mittelwert** |
|---|---|---|---|
| **Gesamt** | 6 Monate – 45,5 Jahre | 8,3 Jahre | 9,5 Jahre |
| **Universitätsklinikum Ulm** | 8 Monate – 20,75 Jahre | 8,4 Jahre | 8,3 Jahre |

### Krankheitsverlauf

Die Leber zeigte bei allen 92 Patienten parasitären Befall. Bei 15 Patienten waren zudem auch andere Organe betroffen: das Zwerchfell war in 13 Fällen befallen, die Nebenniere sowie das Retroperitoneum in 4 Fällen und Lunge, Magen, Pankreas waren jeweils bei einem Patienten betroffen. Bei 4 von 92 Patienten fanden sich positive Lymphknoten in der histopathologischen Untersuchung. Dabei handelte es sich in 3 Fällen jeweils um einen Lymphknoten im Bereich der A. hepatica sinistra, des Ductus cysticus und des Mesenterium. In einem Fall wurde die Herkunft des positiven Lymphknotens in der Histopathologie nicht näher beschrieben. Bei keinem dieser 4 Patienten mit positivem Lymphknoten zeigte sich ein Rezidiv im gesamten Krankheitsverlauf.

### Parasitäre Masse in der Leber nach PNM-Klassifikation

Tabelle 4 zeigt die Einteilung der Patienten in P-Kategorien nach Lokalisation des Parasiten in der Leber gemäß der WHO PNM-Klassifikation der AE. Demnach wurde die parasitäre Masse bei 11 Patienten als P1 (peripherer Herd) eingestuft, bei 46 Patienten als P2 (zentraler Herd), bei 12 Patienten als P3 (zentraler Herd mit Beteiligung hilärer Gallengänge oder Hilusgefäße beider Leberlappen) und bei 23 Patienten als P4 (Leberherd mit Ausbreitung entlang der Gefäße und Gallenwege).

**Tabelle 4:** Einteilung des Studienkollektivs der am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, nach Lokalisation der parasitären Masse in der Leber gemäß PNM-Klassifikation (Parasitenmasse-Nachbarorgane-Metastasen- Klassifikation) der Weltgesundheitsorganisation (WHO), n=92.

| P | Lokalisation der parasitären Masse in der Leber | Anzahl der Patienten |
|---|---|---|
| **P X** | Beurteilung nicht möglich | - |
| **P 0** | Kein Hinweis auf Lebertumor | - |
| **P 1** | Peripherer Herd ohne Beteiligung proximaler Gallengänge oder Gefäße | 11 |
| **P 2** | Zentraler Herd mit Beteiligung proximaler Gallengänge oder Gefäße eines Leberlappens* | 46 |
| **P 3** | Zentraler Herd mit Beteiligung hilärer Gallengänge oder Gefäße beider Leberlappen und/oder Beteiligung zweier Lebervenen | 12 |
| **P 4** | Jeder Herd mit Ausbreitung entlang der Gefäße** und Gallenwege | 23 |

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

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

## 3.2 Operative Behandlung

### OP-Indikation

Bei 82 der 92 Patienten wurde die Indikation für eine OP aufgrund des Verdachts auf eine Echinococcus-multilocularis-Infektion der Leber gestellt. 8 von 92 Patienten

wurden mit Verdacht auf Lebertumor unklarer Genese operiert und bei 2 Patienten bestand Verdacht auf Lebermetastasen bei Mamma-Carcinom bzw. Rectum-Carcinom.

**OP-Verfahren**

Tabelle 5 zeigt die operativen Verfahren, die bei den 92 evaluierten Patienten durchgeführt wurden. Eine Hemihepatektomie rechts bzw. eine erweiterte Hemihepatektomie rechts wurde bei 22 bzw. 10 Patienten durchgeführt (kombiniert mit einer zusätzlichen atypischen Leberresektion links in 2 Fällen). Eine Hemihepatektomie links bzw. eine erweiterte Hemihepatektomie links wurde bei 5 bzw. 4 Patienten durchgeführt (kombiniert mit einer zusätzlichen atypischen Leberresektion rechts in einem Fall). 39 Patienten hatten eine Segmentresektion, meist von einem Lebersegment (n=10) oder 2 Segmenten (n=20). Bei 9 Patienten wurden 3 oder mehr Lebersegmente entfernt. Bei 7 bzw. 2 der 20 Patienten mit einer Resektion von 2 Segmenten waren die Segmente II / III bzw. VII/ VIII betroffen, bei den restlichen 11 zentrale Lebersegmente. Bei 8 Patienten wurde eine atypische Leberresektion durchgeführt und bei 4 Patienten eine Enukleation.

**Tabelle 5:** Durchgeführte operative Verfahren des Studienkollektivs der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92.

| OP- Verfahren | | Anzahl der Patienten |
|---|---|---|
| **Hemihepatektomie rechts** | | 22 |
| **Erweiterte Hemihepatektomie rechts** | | 10 |
| **Hemihepatektomie links** | | 5 |
| **Erweiterte Hemihepatektomie links** | | 4 |
| **Segmentresektion** | insgesamt | 39 |
| | 1 Segment | 10 |
| | 2 Segmente | 20 |
| | 3 oder mehr Segmente | 9 |
| **Atypische Resektion** | | 8 |
| **Enukleation** | | 4 |

Die Abbildung 3 gibt eine Übersicht über die betroffenen Lebersegmente wieder, die im Rahmen der Operation bei den 92 Patienten entfernt wurden. Am häufigsten waren die Segmente V und VI von parasitärem Befall betroffen. Insgesamt wurden 257 Segmente entfernt (verteilt auf 92 operative Eingriffe). Dabei betraf es in 178 Fällen den rechten Leberlappen (69,3 %).

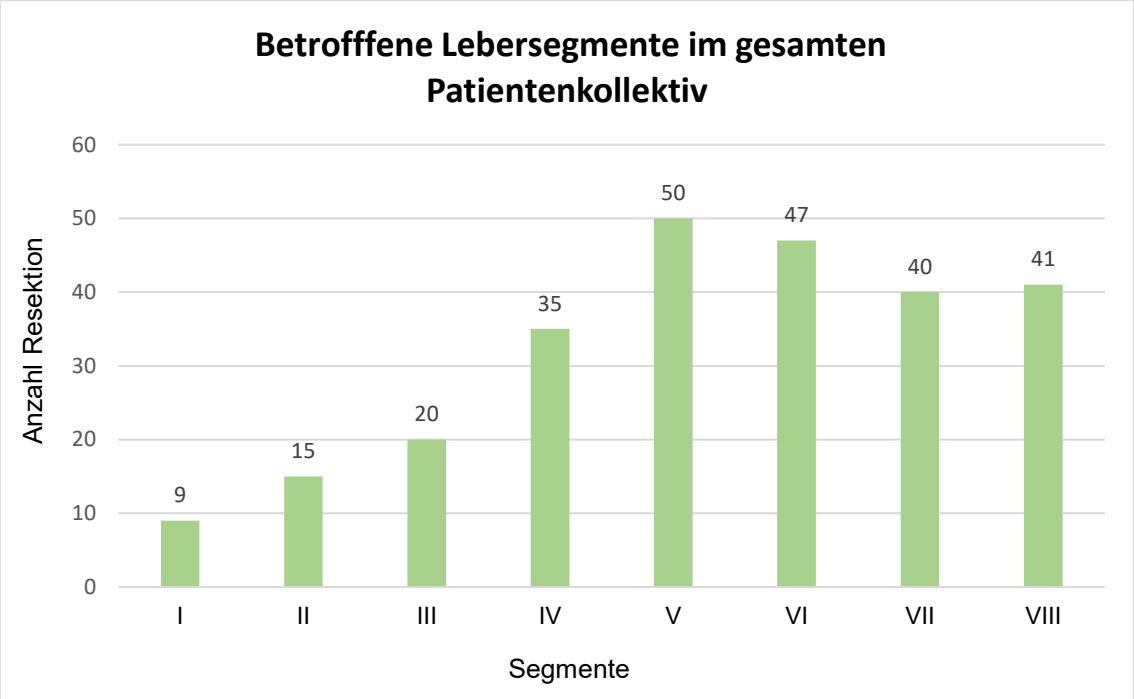


**Abb. 3**: Betroffene Lebersegmente (Einteilung nach Couinaud in Segmente I-VIII), die resektiert wurden bei dem Studienkollektiv der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92. Insgesamt wurde 257 Mal ein Segment entfernt, verteilt auf 92 operative Eingriffe.

### 3.3 Sicherheitsabstand

Bei 59 von den 92 operativ versorgten Patienten dieser Studie wurde die Resektion mit einem Sicherheitsabstand (Abstand parasitärerer Masse zu Resektionsgrenze) von mind. 1 mm durchgeführt (R0-Resektion). Bei den restlichen 33 Patienten konnte kein Sicherheitsabstand eingehalten werden; hier handelte es sich um eine R1-Resektion mit einem Absetzungsrand der parasitären Masse zum gesunden Lebergewebe von < 1 mm.

Bei 10 Patienten betrug der Sicherheitsabstand 1 mm und bei 21 Patienten lag er zwischen 2 – 9 mm. In 16 Fällen betrug der Abstand 10 – 19 mm und in 12 Fällen mind. 2 cm. Der Mittelwert des Sicherheitsabstands bei den 59 Patienten, bei denen ein Sicherheitsabstand eingehalten wurde, betrug 10,93 mm (Streubreite 1 mm – 6 cm, Median 7 mm).

**Tabelle 6:** Sicherheitsabstand (Abstand parasitärerer Masse zu Resektionsgrenze) des Studienkollektivs der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92.

| **Sicherheitsabstand** | **Anzahl der Patienten** |
|---|---|
| Insgesamt berücksichtigt | 59 |
| 1 mm | 10 |
| 2 – 9 mm | 21 |
| 10 – 19 mm | 16 |
| ≥ 20 mm | 12 |
| Kein Sicherheitsabstand | 33 |

Der durchschnittliche histologische Absetzungsrand aller 92 Patienten (R0- und R1-Resektionen) betrug 7,2 mm mit einer Streubreite von <1 mm bis 6 cm. Insgesamt betrug bei 64 von 92 Patienten (69,57%) der Absetzungsrand der parasitären Masse zum gesunden Lebergewebe weniger als 10 mm.

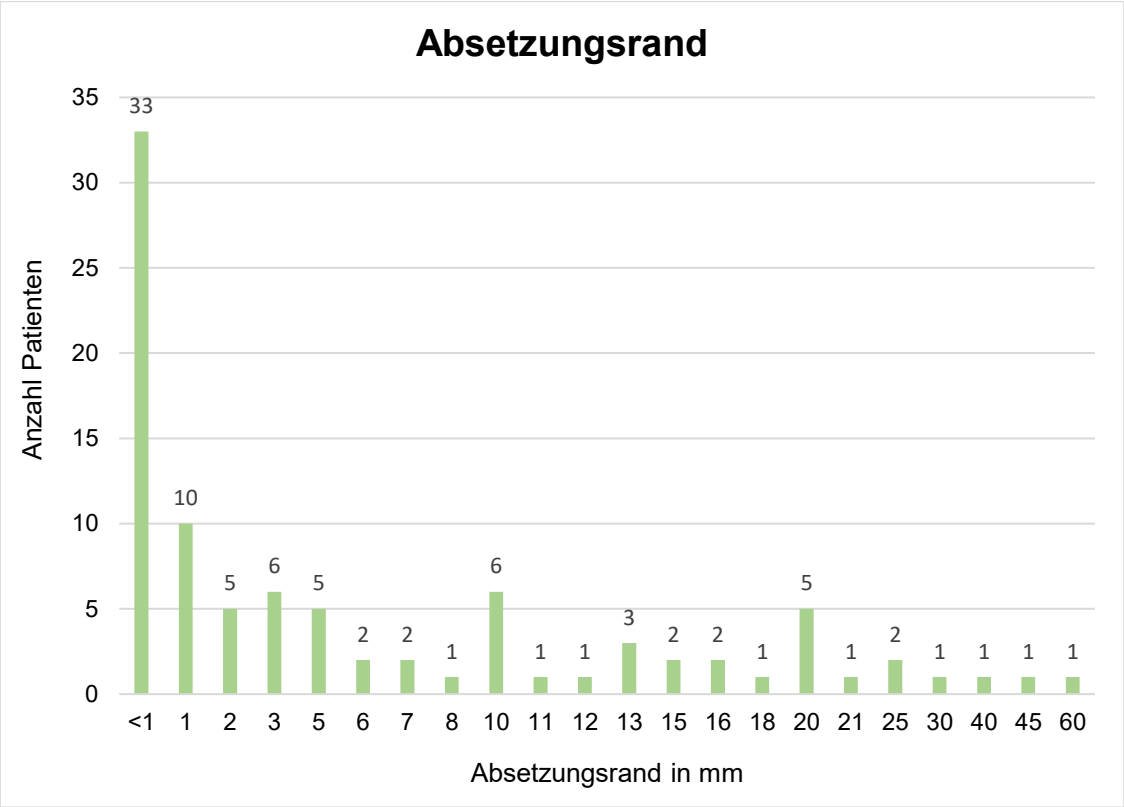


**Abb. 4:** Aufteilung der Streubreite des Absetzungsrandes (Abstand parasitärerer Masse zu gesundem Lebergewebe) in alle im Studienkollektiv vorkommenden Maße der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92.

Abbildung 5 veranschaulicht, ob ein Sicherheitsabstand bei den Patienten des Studienkollektivs eingehalten wurde und falls ja, ob dieser der WHO-Empfehlung von mind. 2 cm entspricht. Bei insgesamt 59 von 92 Patienten wurde ein Sicherheitsabstand eingehalten, davon bei 12 Patienten nach der Empfehlung der WHO und bei den restlichen 47 Patienten nicht nach der Empfehlung. Bei 33 Patienten konnte kein Sicherheitsabstand festgestellt werden. Das heißt, dass bei 12 Patienten des gesamten Studienkollektivs (13,04%) sich der Sicherheitsabstand nach der WHO- Empfehlung von mind. 2 cm richtete. Bezieht man das Ganze nur auf die Patienten, bei denen ein Absetzungsrand von mind. 1 mm eingehalten wurde, so entsprach bei 12 von 59 Patienten (20,34 %) der Sicherheitsabstand der WHO-Empfehlung.

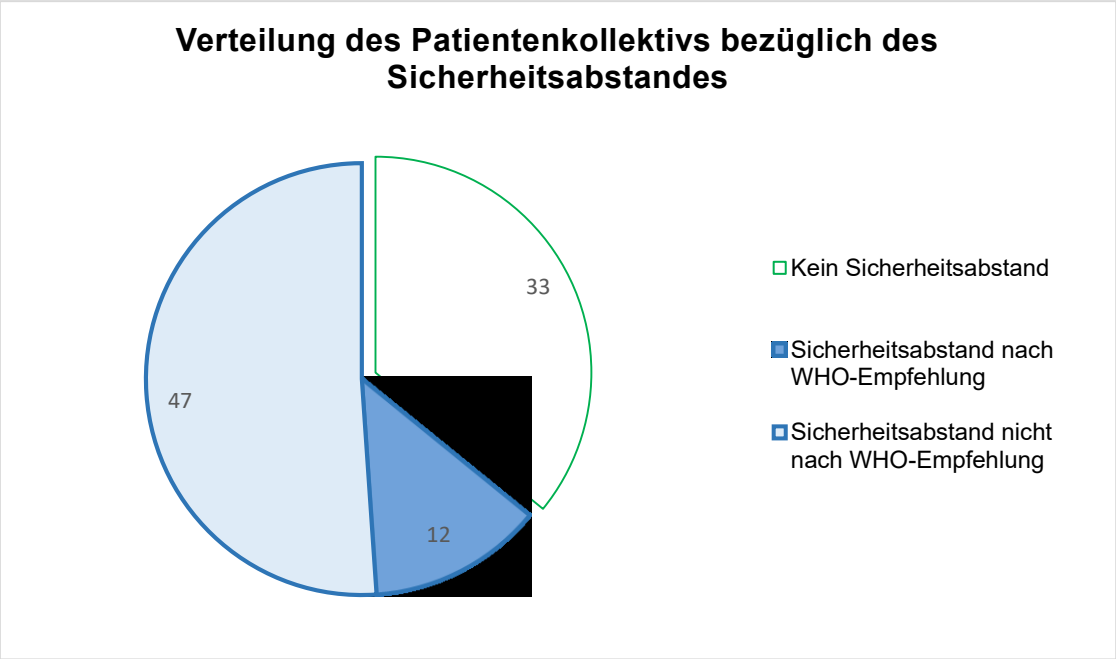


**Abb. 5:** Verteilung des Studienkollektivs der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92, in Abhängigkeit von der Einhaltung eines Sicherheitsabstandes. Die blau umrandeten Kreisanteile entsprechen der Patientengruppe, bei deren Resektion ein Sicherheitsabstand eingehalten wurde. Das sind insgesamt 59 von 92 Patienten. Von diesen 59 Patienten stimmt bei 12 Patienten der Sicherheitsabstand mit der Empfehlung der WHO von mindestens 2 cm überein (dunkel blau schattiert). Bei den restlichen 47 Patienten (hell blau schattiert) lag der Sicherheitsabstand unter 2 cm (mind. 1 mm). Bei 33 Patienten (grün umrandeter Kreisanteil) konnte kein Sicherheitsabstand festgestellt werden.

Tabelle 7 vergleicht den Sicherheitsabstand des gesamten Patientenkollektivs mit dem der Patienten, die am Universitätsklinikum Ulm operiert wurden und der Patienten, die in einer anderen Klinik operiert wurden. In Ulm wurde bei 35 von 41 (80,5 %) Patienten die Leberresektion mit einem Sicherheitsabstand durchgeführt. Dieser betrug durchschnittlich 12,51 mm (Streubreite 1 mm – 6 cm). Bei über zwei Drittel dieser Patienten (25 von 35 Patienten, 71 %) lag der Sicherheitsabstand unter 2 cm. Bei den auswärts operierten Patienten wurde in 24 von 51 Fällen (47 %) ein Sicherheitsabstand eingehalten (Mittelwert 8,62 mm, Streubreite 1 mm – 4,5 cm). Bei 20 von 24 Patienten (83 %) betrug dieser weniger als 2 cm. Zählt man die R1-Resektionen mit ein, so beträgt der durchschnittliche Absetzungsrand des gesamten Patientenkollektivs der in Ulm Operierten 10,76 mm und der auswärts

Operierten 4,35 mm. 82 % aller Patienten ohne Sicherheitsabstand (27 von 33) wurden nicht in Ulm operiert.

**Tabelle 7:** Sicherheitsabstand und Absetzungsrand im Vergleich mit Patienten, die in Ulm operiert wurden und auswärts operierten Patienten des Studienkollektivs der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92.

| | **Gesamtpatienten-kollektiv** | **In Ulm operierte Patienten** | **Auswärts operierte Patienten** |
|---|---|---|---|
| | Anzahl der Patienten | | |
| **Operierte Patienten** | 92 | 41 | 51 |
| **Sicherheitsabstand berücksichtigt** | 59 | 35 | 24 |
| **1 mm** | 10 | 2 | 8 |
| **2 – 9 mm** | 21 | 13 | 8 |
| **10 – 19 mm** | 16 | 12 | 4 |
| **≥ 20 mm** | 12 | 8 | 4 |
| **Kein Sicherheitsabstand** | 33 | 6 | 27 |
| **Absetzungsrand** | **Streubreite** | | |
| | <1 mm – 6 cm | <1 mm – 6 cm | <1 mm – 4,5 cm |
| | **Median** | | |
| | 2 mm | 7 mm | <1 mm |
| | **Mittelwert** | | |
| | 7,2 mm | 10,76 mm | 4,35 mm |
| **Sicherheitsabstand** | **Streubreite** | | |
| | 1 mm – 6 cm | 1 mm – 6 cm | 1 mm – 4,5 cm |
| | **Median** | | |
| | 7 mm | 10 mm | 4 mm |
| | **Mittelwert** | | |
| | 10,93 mm | 12,51 mm | 8,62 mm |

### 3.4 Postoperative medikamentöse Therapie mit Benzimidazolderivaten

Die Dauer der postoperativen medikamentösen Therapie ließ sich bei 85 der 92 Patienten evaluieren. Bei den restlichen 7 Patienten gab es hierzu keine genauen oder vollständigen Angaben in den Arztberichten und Patientendokumenten bzw. konnte anderweitig keine Stellung zur postoperativen Medikation bezogen werden. Die postoperative Therapie mit Benzimidazolderivaten wurde bei 81 der 85 evaluierten Patienten durchgeführt. Die restlichen 4 Patienten erhielten keine postoperative Medikation. Von den 81 Patienten mit postoperativer Medikation haben 71 Patienten ihre Medikamente zum Zeitpunkt der Datenerhebung abgesetzt und 10 Patienten nicht abgesetzt.

**Tabelle 8:** Stand der postoperativen Medikation zum Zeitpunkt der Datenerhebung des Studienkollektivs der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92.

| Postoperative Medikation | | Anzahl der Patienten |
|---|---|---|
| **Durchgeführt** | | 81 |
| **Abgesetzt** | | 71 |
| | Innerhalb 6 Monate | 7 |
| | Nach 1 Jahr | 4 |
| | Nach 1,5 Jahren | 4 |
| | Nach 2 Jahren | 48 |
| | Nach > 2 Jahren | 8 |
| **Nicht abgesetzt** | | 10 |
| **Nicht durchgeführt** | | 4 |
| **Keine Daten** | | 7 |

Bei 7 der 71 Patienten, die eine abgeschlossene postoperative medikamentöse Therapie aufweisen konnten, wurde die Medikation innerhalb von 6 Monaten (Mittelwert 4 Monate, Streubreite 1 – 6 Monate) beendet. Bei 4 Patienten endete die medikamentöse Therapie nach etwa einem Jahr (Mittelwert 10,5 Monate, Streubreite 8 – 12 Monate) und bei 4 Patienten nach eineinhalb Jahren (Mittelwert 17 Monate, Streubreite 15 – 20 Monate). 48 Patienten haben ihre Medikation nach

2 Jahren abgesetzt. Bei 8 Patienten lief die medikamentöse Therapie über 2 Jahre und wurde nach durchschnittlich 4,75 Jahren beendet (Streubreite 27 Monate – 9 Jahre). Insgesamt wurde die Medikation durchschnittlich 24,6 Monate nach der Erstoperation abgesetzt.

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Maß des Sicherheitsabstandes und der Dauer der postoperativen Medikation (r=0,005; p=0,48) und keine Korrelation zwischen dem PNM–Stadium und der Dauer der postoperativen Medikation (r=0,020; p=0,44).

Die Tabelle 9 zeigt den Zeitpunkt, wann die postoperative Medikation abgesetzt wurde, bezogen auf den Sicherheitsabstand.

**Tabelle 9:** Zeitpunkt des Absetzens der postoperativen Medikation in Monaten bezogen auf den Sicherheitsabstand des Studienkollektivs der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92.

| | **Anzahl der Patienten** | **Zeitpunkt des Absetzens der postoperativen Medikation in Monaten** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Streubreite | Median | Mittelwert |
| **Sicherheitsabstand berücksichtigt** | 59 | 2 – 108 | 24 | 25 |
| **1 mm** | 10 | 3 – 108 | 24 | 30 |
| **2 – 9 mm** | 21 | 2 – 60 | 24 | 23 |
| **10 – 19 mm** | 16 | 6 – 84 | 24 | 27,5 |
| **≥ 20 mm** | 12 | 6 – 24 | 24 | 21,5 |
| **Kein Sicherheitsabstand** | 33 | 1 – 60 | 24 | 23 |

Tabelle 10 zeigt die Gesamtbeobachtungszeit des gesamten Studienkollektivs bezogen auf den Sicherheitsabstand.

**Tabelle 10:** Gesamtbeobachtungszeit (Zeitpunkt der Operation bis zur Letztvorstellung in Ulm bezogen auf den Sicherheitsabstand des Studienkollektivs der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92.

| | **Anzahl der Patienten** | **Gesamtbeobachtungszeit** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Streubreite | Median | Mittelwert |
| **Sicherheitsabstand berücksichtigt** | 59 | 7 Monate – 22 Jahre | 7,75 Jahre | 7,6 Jahre |
| **1 mm** | 10 | 27 Monate – 22 Jahre | 9,2 Jahre | 9,25 Jahre |
| **2 – 9 mm** | 21 | 15 Monate – 20 Jahre | 7,9 Jahre | 7,5 Jahre |
| **10 mm** | 6 | 16 Monate – 14,7 Jahre | 7,3 Jahre | 7,0 Jahre |
| **11 – 19 mm** | 10 | 7 Monate – 8,2 Jahre | 3,6 Jahre | 3,6 Jahre |
| **≥ 20 mm** | 12 | 26 Monate – 21,25 Jahre | 9,2 Jahre | 9,8 Jahre |
| **Kein Sicherheitsabstand** | 33 | 6 Monate – 45,5 Jahre | 10,7 Jahre | 13 Jahre |

### 3.5 Rezidiv

Ein Rezidiv der AE nach kurativ intendierter Resektion wurde bei 15 von 92 Patienten beobachtet (Tabelle 11). Dabei handelte es sich bei allen Patienten um ein Rezidiv am chirurgischen Absetzungsrand und somit ist hier nicht von einer Neuinfektion auszugehen. Der Absetzungsrand der parasitären Masse zum gesunden Lebergewebe betrug bei 13 von 15 Patienten mit Rezidiv < 1 mm. Das heißt bei 13 von 15 Patienten mit Rezidiv wurde kein Sicherheitsabstand eingehalten (R1-Resektion). Der Sicherheitsabstand bei den übrigen 2 Patienten betrug 1 mm und 3 mm. Somit zeigten nur 2 Patienten von den 59 Patienten (3,4 %), bei denen ein Sicherheitsabstand von mindestens 1 mm berücksichtigt wurde, ein Rezidiv.

**Tabelle 11:** Sicherheitsabstand (Mindestabstand der parasitären Masse zum Resektionsrand) in Bezug auf ein postoperatives Rezidiv des Studienkollektivs der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92.

| Sicherheitsabstand | Anzahl der Patienten, n=92 | Anzahl der Patienten mit Rezidiv, n=15 | Zeitpunkt des Rezidivs postoperativ |
|---|---|---|---|
| Kein Sicherheitsabstand | 33 | 13 | 4, 8, 9 Monate sowie 1, 2, 4, 4, 4, 4, 7, 10, 22, und 24 Jahre |
| ≥ 1mm | 59 | 2 | 3 und 8 Jahre |
| 1 mm | 10 | 1 | 8 Jahre |
| 2 – 9 mm | 21 | 1 | 3 Jahre |
| 10 – 19 mm | 16 | - | - |
| ≥ 20 mm | 12 | - | - |

Bei 4 Patienten der 13 Patienten mit Rezidiv, die ohne Sicherheitsabstand resektiert wurden, zeigte sich das Rezidiv innerhalb des ersten Jahres nach der Operation und bei 5 Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre. Bei den restlichen 4 Patienten dieser Gruppe kam das Rezidiv nach 7-24 Jahren (7, 10, 22, 24). Bei den 2 Patienten mit Rezidiv, die mit einem Sicherheitsabstand von 3 mm bzw. 1 mm operiert wurden, kam das Rezidiv nach 3 bzw. 8 Jahren. Insgesamt trat bei den 15 Patienten ein Rezidiv nach durchschnittlich 6,3 Jahren auf.

Bei 11 von 15 Patienten konnte die postoperative medikamentöse Therapie verfolgt werden. Von diesen 11 Patienten bekamen 8 Patienten ein Rezidiv zu einem Zeitpunkt als die Medikation abgesetzt worden war. Diese 8 Patienten haben ihre Medikation nach durchschnittlich 16,75 Monaten abgesetzt (Streubreite 1 – 33 Monate). 2 Patienten mit Rezidiv haben postoperativ keine Medikation eingenommen und bei beiden wurde kein Sicherheitsabstand eingehalten. Bei diesen 2 Patienten kam das Rezidiv nach 7 bzw. 10 Jahren. Der übrige Patient der 11 von 15 Patienten mit Rezidiv, deren postoperative Medikation nachverfolgt werden konnte, bekam das Rezidiv während die Medikation noch lief. Das Rezidiv kam 4 Monate nach der Operation, bei der kein Sicherheitsabstand eingehalten wurde. Die 2 Patienten mit Rezidiv, die mit Sicherheitsabstand operiert wurden,

haben ihre Medikation nach 1 Jahr und nach 2 Jahren abgesetzt. Von den 13 Patienten mit Rezidiv ohne Sicherheitsabstand bei der Resektion, konnte in 4 Fällen die postoperative Medikation nicht nachverfolgt werden, 2 Patienten haben keine Medikation postoperativ eingenommen, bei 1 dieser 13 Patienten kam das Rezidiv noch während der medikamentösen Therapie und die restlichen 6 Patienten haben die Medikation nach durchschnittlich 16,3 Monaten abgesetzt, als das Rezidiv diagnostiziert wurde.

**Tabelle 12:** Vergleich der Patienten mit Rezidiv (n=15) des Studienkollektivs der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92, in Bezug auf Sicherheitsabstand, Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs und postoperativer Medikation.

| | **Gesamt** | **Resektion mit Sicherheits-abstand** | **Resektion ohne Sicherheitsabstand** |
|---|---|---|---|
| **Anzahl Patienten mit Rezidiv** | 15 | 2 | 13 |
| **Zeitpunkt des Rezidivs postoperativ** | | | |
| **Streubreite** | 4 Monate – 24 Jahre | 3 – 8 Jahre | 4 Monate – 24 Jahre |
| **Median** | 4 Jahre | 5,5 Jahre | 4 Jahre |
| **Mittelwert** | 6,3 Jahre | 5,5 Jahre | 6,4 Jahre |
| **Postoperative Medikation** | | **Anzahl Patienten** | |
| **Ja** | 9 | 2 | 7 |
| **Nein** | 2 | - | 2 |
| **Keine Angaben** | 4 | - | 4 |
| **Dauer der postoperativen Medikation** | | | |
| **Streubreite** | 1 – 33 Monate | 12 – 24 Monate | 1 – 33 Monate |
| **Median** | 17,5 Monate | 18 Monate | 17,5 Monate |
| **Mittelwert** | 16,75 Monate | 18 Monate | 16,3 Monate |

Tabelle 13 zeigt alle Patienten mit Rezidiv des gesamten Studienkollektivs. Jeder Patient wird einzeln aufgelistet mit entsprechender Information über Qualität der Resektion, Absetzungsrand, Zeitpunkt wann das Rezidiv auftrat und postoperativer Medikation

**Tabelle 13:** Übersicht über alle Patienten mit Rezidiv (n=15) des Studienkollektivs der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92.

| n=15 | Re-sektion | Absetzungs-rand | Wann kam Rezidiv postoperativ | Post-operative Medikation | Dauer post-operativer Medikation |
|---|---|---|---|---|---|
| **1** | R0 | 3 mm | 3 Jahre | ja | 24 Monate |
| **2** | R0 | 1 mm | 8 Jahre | ja | 12 Monate |
| **3** | R1 | < 1 mm | 4 Monate | ja | nicht abgesetzt |
| **4** | R1 | < 1 mm | 8 Monate | Keine angaben | |
| **5** | R1 | < 1 mm | 9 Monate | ja | 33 Monate |
| **6** | R1 | < 1 mm | 1 Jahre | ja | 1 Monat |
| **7** | R1 | < 1 mm | 2 Jahre | Keine Angaben | |
| **8** | R1 | < 1 mm | 4 Jahre | ja | 5 Monate |
| **9** | R1 | < 1 mm | 4 Jahre | ja | 15 Monate |
| **10** | R1 | < 1 mm | 4 Jahre | ja | 20 Monate |
| **11** | R1 | < 1 mm | 4 Jahre | ja | 24 Monate |
| **12** | R1 | < 1 mm | 7 Jahre | nein | |
| **13** | R1 | < 1 mm | 10 Jahre | nein | |
| **14** | R1 | < 1 mm | 22 Jahre | Keine Angaben | |
| **15** | R1 | < 1 mm | 24 Jahre | Keine Angaben | |

41 Patienten des gesamten Studienkollektivs wurden an der Universitätsklink Ulm operiert. 2 dieser 41 Patienten (5 %) bekamen ein Rezidiv (nach 4 Jahren in beiden Fällen; postoperative Medikation wurde nach 20 und 24 Monaten abgesetzt; kein Sicherheitsabstand bei der Resektion). Die Rezidivrate war signifikant höher bei Patienten, die nicht in Ulm operiert wurden (13 von 51; 25 %; $p<0.01$). Die mittlere Beobachtungszeit (Zeitpunkt der Operation bis zur Letztvorstellung in Ulm) der

Patienten mit Rezidiv war 18,5 Jahre (Streubreite 16 Monate – 45,5 Jahre) und die der Patienten ohne Rezidiv war 7,8 Jahre (Streubreite 6 Monate – 21 Jahre). Die Beobachtungszeit der Patienten mit Rezidiv war somit signifikant länger im Vergleich zu der Beobachtungszeit der Patienten ohne Rezidiv ($p<0.01$; U-Test).

**Tabelle 14:** Vergleich der Gesamtbeobachtungszeit (Zeitpunkt der Operation bis zur Letztvorstellung in Ulm) von Patienten ohne Rezidiv (n=77) und Patienten mit Rezidiv (n=15) des gesamten Studienkollektivs der im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 1993 – 2014 vorstelligen Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die in kurativer Intention operativ behandelt wurden, n=92.

| | **Gesamtbeobachtungszeit** | | |
|---|---|---|---|
| | **Streubreite** | **Median** | **Mittelwert** |
| **Patienten ohne Rezidiv** | 6 Monate – 21 Jahre | 7,9 Jahre | 7,8 Jahre |
| **Patienten mit Rezidiv** | 16 Monate – 45,5 Jahre | 17,6 Jahre | 18,5 Jahre |

# 4. Diskussion

Die Therapie einer AE sollte interdisziplinär erfolgen. Eine langfristige medikamentöse Therapie bildet dabei das Rückgrat, da die Mehrheit der betroffenen Patienten bei Diagnosestellung ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung aufweisen und eine komplette Resektion der parasitären Masse nicht mehr möglich ist [24, 28]. Zusätzlich zur medikamentösen Therapie, haben die Früherkennung und die verbesserte chirurgische und medizinische Versorgung der Patienten zum wachsenden Behandlungserfolg der AE und der gestiegenen Überlebenszeit der Patienten innerhalb der letzten drei Jahrzehnte beigetragen [6, 23, 40, 51]. Die beste Heilungschance bietet die Entfernung des gesamten vom Parasiten befallenem Organgewebe. Bei der Resektion wird aktuell ein Sicherheitsabstand von 2 cm empfohlen, obwohl diese Empfehlung bisher noch nicht durch eine Studie untersucht worden ist [5]. Bei etwa einem Drittel der Patienten mit AE ist operativ eine komplette Resektion des betroffenen Lebergewebes möglich. Ein Sicherheitsabstand von 2 cm kann aber nicht immer eingehalten werden, da das parasitäre Gewebe oft in direkter Nähe zu zentralen Leberstrukturen liegt. Insbesondere wenn die parasitäre Masse zu nahe an z.B. die Vena cava oder die Leberpforte reicht, kann ein Sicherheitsabstand von 2 cm nur schwer erzielt werden. Allerdings zeigen unsere Daten, dass Patienten auch von einer kompletten Resektion des parasitären Gewebes profitiert haben, wenn der Sicherheitsabstand weniger als 2 cm betrug.

**Patientenkollektiv**

Aufgrund von Ausschlusskriterien konnten von primär 139 erfassten operativ versorgten Patienten mit AE 92 Patienten in die Studie aufgenommen werden. 17 von 139 Patienten sind letztlich palliativ operiert worden. Diese 17 palliativ operierten Patienten (R2-Resektion) wurden ausgeschlossen, weil sich hier die Frage nach dem Sicherheitsabstand erübrigt. Bei den restlichen 122 Patienten sind 30 aufgrund fehlender Daten nicht auswertbar, wodurch keine Aussage zum Verlauf und zum Absetzungsrand möglich ist. Bei diesen 30 Patienten handelte es sich in 4

Fällen um eine R0- Resektion, in 2 Fällen um eine R1- Resektion und in 24 Fällen konnte keine Aussage darüber gemacht werden, weil weder der histopathologische Befund, noch der OP-Bericht vorlag. 11 von diesen 30 Patienten hatten ein Rezidiv, 12 blieben soweit man es zurückverfolgen konnte rezidivfrei und bei 7 ist der Verlauf hinsichtlich eines Rezidivs gänzlich unklar. Der Ausschluss der 30 Patienten könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben, falls es sich bei der Mehrheit dieser Patienten tatsächlich um Operationen in kurativer Absicht gehandelt hatte und eine postoperative anthelminthische Medikation stattgefunden hat, sodass diese Gruppe vergleichbar wäre mit dem Studienkollektiv. Wären zum Beispiel die 11 Patienten mit Rezidiv auch erfasst worden, so wäre die Rezidivrate im Gesamtkollektiv deutlich gestiegen. Jedoch ist der Absetzungsrand bei all diesen 11 Patienten mit Rezidiv unbekannt, sodass es durchaus sein kann, dass es sich um R2-Resektionen gehandelt hat. Zudem wurden 10 von 11 Patienten mit Rezidiv der Gruppe der aus der Studie ausgeschlossenen Patienten im Zeitraum von 1963 bis 1987 operativ behandelt, als sowohl die Diagnostik, als auch die Möglichkeit einer Therapie der AE nicht so fortgeschritten war wie in den letzten zwei Jahrzehnten. Weiterhin blieben unabhängig von dem Absetzungsrand bei der Leberresektion 12 von 30 Patienten rezidivfrei, sodass nur der Verlauf von 7 Patienten unklar ist. So ist letztendlich anzunehmen, dass der Ausschluss der 47 Patienten die Ergebnisse nicht wesentlich verzerrt hat.

Obwohl insgesamt 47 Patienten nicht in die Studie aufgenommen wurden, ist das hier zur Validierung des Sicherheitsabstands der Leberresektion bei AE verwendete Studienkollektiv von 92 Patienten relativ groß für eine so seltene Erkrankung mit einer europaweiten Inzidenzrate von 0,02 - 1,4 pro 100.000 Einwohnern wie die AE, vor allem da es sich hier ausschließlich um operativ behandelte Patienten mit AE handelt und der Sicherheitsabstand evaluiert wurde. Zum Vergleich hat eine Arbeit von Buttenschön et al. aus dem Jahr 2009 die Langzeitergebnisse von chirurgisch behandelten Patienten mit AE an 36 Patienten untersucht, von denen jedoch 17 eine R2-Resektion vorwiesen, sodass schließlich nur 19 in kurativer Absicht (R0- und R1-Resektion) operierte Patienten erfasst wurden [6].

**Sicherheitsabstand**

In den wenigsten Arbeiten wird der Sicherheitsabstand bei der Resektion im Rahmen der operativen Behandlung der AE genannt, geschweige denn analysiert. Wir konnten keiner Arbeit genaue Angaben zum Absetzungsrand entnehmen. Meist wird nur zwischen palliativer und kurativer Operation unterschieden oder es werden Angaben zu Umfang und Qualität der Resektion (R0-, R1- und R2-Resektion) gegeben. Der R1-Resektion wird aber je nach Arbeit, entweder ein kurativer Charakter zugeschrieben oder ein palliativer.

Die WHO veröffentlichte 1996 Leitlinien zur Behandlung der AE durch den Arbeitskreis WHO-Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE). Diese Leitlinien wurden durch einen Fachkreis von Experten aus verschiedenen Ländern unter dem Dach der WHO überholt und 2010 in der Acta tropica veröffentlicht. Diese Behandlungsempfehlung entstand, mit dem Ziel die aktuelle Literatur zu überprüfen, neueste Ergebnisse und Erfolge zu diskutieren und einen Grundkonsens zu Diagnose, Behandlung und Verlaufsuntersuchungen zu bieten. Somit stellt es eine Art Leitlinie zur Behandlung der AE dar. Experten und die o. e. Leitlinien von 1996 und 2010 sind sich darüber einig, dass die Therapie der Wahl in allen operablen Fällen die radikale Resektion (R0-Resektion) ist. Wegen des infiltrativen Wachstumsverhaltens des E. multilocularis sollte bei chirurgischer Resektion ein Sicherheitsabstand (Abstand von parasitärer Masse zum gesunden Lebergewebe) eingehalten werden, um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs so gering wie möglich zu halten. Die Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstands ist also daher begründet, dass der E. multilocularis sich im befallenen Gewebe invasiv verbreitet und Wucherungen bildet, die makroskopisch nicht sichtbar sind. Es kann nur mikroskopisch in der Histopathologie parasitäres Residualgewebe am Resektionsrand ausgeschlossen werden, so dass Experten für die radikale Resektion aktuell einen Sicherheitsabstand von 2 cm empfehlen [5, 6]. Diese Empfehlung findet sich zum einen in den WHO-Leitlinien von 2010, zum anderen bei Buttenschön et al. von 2009, einer Verlaufsanalyse der Universität Ulm von 36 operativ behandelten Patienten mit AE im Zeitraum von 1982 bis 2006. Doch keine der beiden erwähnten Publikationen gibt genaue Maße des Resektionsabstandes. Die Empfehlung der Leitlinien 2010 zur operativen Therapie der AE basieren auf zwei Arbeiten: die o.e. Studie von Buttenschön et al. und der Verlaufsanalyse von

Kadry et al. aus dem Jahr 2005. Bei der letztgenannten Studie gibt es keine Angaben zum genauen Absetzungsrand der Leberresektionen. Es wird jeweils nur zwischen R0- und R1-Resektion unterschieden. Bei Buttenschön et al. heißt es, dass ab dem Jahr 2000 eine radikale Resektion nur dann durchgeführt wurde, wenn ein Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm realisierbar schien, was präoperativ durch CT oder MRT geprüft wurde. Diese Strategie ist das Ergebnis der interdisziplinären Arbeitsgruppe zur AE der Universität Ulm, die auf Erfahrungen von Uchino et al. (1993) basiert. Demnach trat bei Patienten dann ein Rezidiv auf, wenn der Sicherheitsabstand die 2 cm unterschritt, hingegen wurde bei einem Resektionsabstand von über 2 cm kein Rezidiv beobachtet. Auch die Leitlinien sehen den Sicherheitsabstand als eine logische Schlussfolgerung aufgrund des Wachstumsverhaltens des Parasiten und beziehen sich zudem auch auf Uchino et al. Das bedeutet, dass Operationen mit einem Sicherheitsabstand weniger 2 cm als palliativ angesehen werden. In unserer Studie wurde bei 59 von 92 Patienten ein Sicherheitsabstand von mind. 1 mm eingehalten. Nur bei 12 Patienten betrug dieser 2 cm oder mehr. Bei den restlichen 47 Patienten lag der Sicherheitsabstand zwischen 1 mm und 1,9 mm. Das heißt, dass es sich laut Leitlinien und Buttenschön et al. bei 80 % der Patienten aus unserem Studienkollektiv, bei denen ein Sicherheitsabstand eingehalten wurde, um eine OP mit palliativen Charakter gehandelt habe.

Es gibt aber keinen allgemeingültigen Standpunkt zum operativen Vorgehen bei der AE bezüglich dem Sicherheitsabstand und der nicht radikalen Operation. Galt früher eine nicht radikale Resektion noch als vorteilhaft bei der Reduktion der parasitären Masse und einer erfolgreichen medikamentösen Therapie, so wird sie mittlerweile laut WHO-Empfehlung zur Behandlung der AE von 2010 und von der aktuellen Literatur abgelehnt [6]. So deutet z.B. die Studie von Kardy et al. von 2005 darauf hin, dass eine Debulking-Resektion bei Patienten mit AE keine Vorteile gegenüber einer alleinigen medikamentösen Therapie zeigt [23]. Wilson et al. (1995) kommen zu einem ähnlichen Ergebnis und ziehen konservative Maßnahmen der palliativen Operation vor [22]. Buttenschön et al. kommen zu dem Schluss, dass sich die Indikation einer palliativen Operation auf Komplikationen beschränken sollte, die man anders nicht in den Griff bekommt, da der Nutzen einer palliativen Operation im Vergleich der positiven Langzeit-Ergebnisse einer alleinigen medikamentösen

Therapie fragwürdig ist und interventionelle Maßnahmen, wie Stenteinlage zur Verfügung stehen [6]. Doch die Studie von Buttenschön et al. definierte neben der R2-Resektion, auch die R1-Resektion als palliative Operation. Bei 17 von 18 Patienten, die laut Buttenschön et al. unter eine palliative Operation fallen, handelte es sich um eine R2-Resektion und bei nur 1 Patienten um eine R1-Resektion. Eine R1-Resektion ist jedoch nicht gleichzusetzen mit einer R2-Resektion, da bei der R1-Resektion an der Resektionsgrenze parasitäres Gewebe mikroskopisch nachzuweisen ist, hingegen bei der R2-Resektion im Organ ein makroskopisch sichtbares parasitäres Restgewebe verbleibt. Zudem ist die R1-Resektion nicht als palliativer Eingriff einzustufen, da sie durchaus einen kurativen Charakter haben kann, wenn das Belassen von minimalem parasitärem Gewebe klinisch vertretbar ist, um die Verletzung wichtiger Strukturen und Gefäße zu vermeiden, und postoperativ sowohl eine anthelminthische Medikation für mindestens 2 Jahre, als auch eine regelmäßigen Nachsorge erfolgt. Man muss also präzise zwischen einer R1- und R2-Resektion unterscheiden.

Ishizu et al. (1997) und Mosimann et al. (1980) zeigen jeweils in ihren Publikationen, dass eine inkomplette Resektion der parasitären Masse zu einer dauerhaften Krankheitsmilderung führen kann [18, 31]. Laut Ishizu et al. kann eine palliative Operation zur Reduktion der parasitären Masse dienen und in Kombination mit der medikamentösen Therapie eine erfolgreiche Strategie vor allem bei fortgeschrittenen Stadien der AE sein, besonders wenn eine radikale Resektion eine wesentliche Morbidität und Mortalität mit sich bringen könnte. Mosimann et al. empfehlen eine Resektion, soweit möglich in allen Fällen, auch wenn sie nicht radikal sein sollte, um das Gallenganssystem zu entlasten oder die Beschwerden, verursacht durch die Raumforderung, zu minimieren. Emre et al. (2003) und Partensky et al. (1990) haben in ihren Studien jeweils den Langzeitverlauf von Patienten einer R0-Resektion und einer R1-Resektionen verglichen und kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten gleichermaßen profitieren, solange in beiden Fällen eine kontinuierliche postoperative anthelminthische Medikation durchgeführt wird [16, 35]. Dabei galt bei Emre et al. neben der R0-Resektion auch eine nicht radikale Resektion (R1-Resektion) als kurativ, wie auch in unsere Studie. Dies wurde damit begründet, dass parasitäres Gewebe in unmittelbarer Nähe zu wichtigen Strukturen und Gefäßen, z.B. der V. cava, zwar nicht vollständig entfernt werden konnte,

sodass eine R1-Resektion resultierte, doch dem geringen parasitären Restgewebe durch die postoperative Medikation mit Benzimidazolderivate entgegengewirkt wurde, so dass es zu keiner erkennbaren Progression im Langzeitverlauf kam. Das in einem Endemiegebiet Japans gelegene Universitätsklinikum Hokkaido in Sapporo führt Leberresektionen in kurativer Absicht durch mit einem Absetzungsrand von weniger als 1 cm. Eine große Verlaufsanalyse von 2011 untersuchte 119 Patienten, die im Zeitraum von 1984 bis 2009 am Universitätsklinikum Hokkaido in kurativer Absicht operiert wurden. Trotz eines Sicherheitsabstandes von < 1 cm, lag das Gesamtüberleben bei fast 100 %. Im Vergleich dazu zeigt unsere Arbeit ähnliche Maße zum Resektionsabsetzungsrand: ein mittlere Absetzungsrand von 7,2 mm des gesamten Patientenkollektivs und von 10,76 mm bei im Universitätsklinikum Ulm operierten Patienten. Doch auch die Arbeit aus Hokkaido nennt keine genauen Maße des Sicherheitsabstandes.

Es zeigt sich also, dass unsere Arbeit als einzige ihrer Art genaue Angaben zu dem Absetzungsrand von Leberresektionen bei der operativen Therapie der AE liefert. Sowohl die Befürworter einer nicht radikalen Resektion, als auch die einer radikalen Resektion mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm, erwähnen keine präzisen Angaben zum Absetzungsrand. Doch bestätigt die Vorgehensweise aus Hokkaido bezüglich des Sicherheitsabstands unsere Ergebnisse, dass die von der WHO empfohlenen 2 cm in einzelnen Fällen unterschritten werden dürfen.

**Rezidiv**

In unserer retrospektiven Studie zeigte sich bei Patienten, die mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm operiert wurden, kein Rezidiv (mittlere Gesamtbeobachtungszeit 9 Jahre, Streubreite 2 – 21 Jahre). Es handelte sich hierbei um 12 von 92 in die Studie aufgenommene Patienten (13,04%). Die postoperative Medikation wurde bei diesen Patienten nach durchschnittlich 21 Monaten abgesetzt. Aber auch die Patienten mit einem Sicherheitsabstand von nur 1 cm blieben rezidivfrei (n=6). In der Patientengruppe mit einem Sicherheitsabstand von 2 mm – 9 mm, kam es bei 1 von 21 Patienten (5%) zu einem Rezidiv und in der Gruppe mit einem Sicherheitsabstand von 1 mm, zeigte 1 von 10 (10%) Patienten ein Rezidiv. Das Rezidiv bei diesen 2 Patienten trat 3 bzw. 8 Jahren nach der Erst-

OP auf. Außer diesen 2 Patienten mit Rezidiv, blieben alle anderen 45 Patienten, bei denen der Sicherheitsabstand mindestens bei 1 mm und unter 2 cm lag, rezidivfrei bei einer mittleren Gesamtbeobachtungszeit von 6,8 Jahre (Streubreite 7 Monate – 22 Jahre, postoperative Medikation abgesetzt nach im Schnitt 26,8 Monaten). Erkrankungsrückfälle sind in der Patientengruppe, bei der die Resektion ohne Sicherheitsabstand lief, erheblich häufiger (Rezidiv bei 13 von 33 Patienten; 39 %). Aber sogar 20 von diesen 33 Patienten blieben rezidivfrei (mittlere Gesamtbeobachtungszeit 13 Jahre, Streubreite 6 Mo. – 45,5 J.). Die Medikation wurde bei 18 von diesen 20 Patienten meist nach einer Einnahme von 2 Jahren abgesetzt. Trotz eines kleineren Sicherheitsabstandes als empfohlen, sind die meisten Patienten des Studienkollektivs langfristig rezidivfrei geblieben und haben von der operativen Therapie profitiert.

Da sich die aktuelle WHO-Empfehlung von 2010 hinsichtlich der operativen Therapie der AE auf die Ergebnisse der Studien von Buttenschön et al. (2009) und Kadry et al. (2005) berufen, werden diese zwei Arbeiten im Folgenden genauer betrachtet. Beide ziehen in Fällen, bei denen keine radikale Resektion möglich ist, eine alleinige Therapie mit Benzimidazolderivaten einer inkompletten Resektion mit anschließender medikamentöser Therapie vor. Die nicht radikale Resektion wird dabei als palliativer Eingriff eingestuft. Dazu gehören auch Resektionen mit einem Sicherheitsabstand von weniger als 2 cm. Somit würden laut diesen Arbeiten 80 % der Operationen aus unserem Studienkollektiv einen palliativen Charakter haben, da der Sicherheitsabstand in diesen Fällen kleiner als 2 cm war.

Buttenschön et al. untersuchten 36 operativ behandelten Patienten mit AE (Zeitraum der OP von 1982 bis 2006). Bei 18 Patienten handelte es sich hierbei um eine Leberresektion mit kurativer Absicht (R0-Resektion, Sicherheitsabstand mind. 2cm) und bei den restlichen 18 Patienten um eine palliative Behandlung. Bei 17 palliativ operierten Patienten wurde eine R2-Resektion durchgeführt und bei 1 Patienten eine R1- Resektion. In unsere Studie wurden Patienten mit einer R2-Resektion nicht aufgenommen und eine R1-Resektion galt nicht zwangsläufig als ein palliativer Eingriff. Trotz Sicherheitsabstand von mind. 2 cm bekamen 2 von 18 Patienten mit einer R0-Resektion ein Rezidiv nach 42 und 54 Monaten. Das heißt 11% der kurativ operierten Patienten bekamen ein Rezidiv. Vergleicht man dazu unsere Ergebnisse, sind es in der vorliegenden Arbeit 15 von 92 Patienten (16,3

%), wobei von diesen Patienten mit Rezidiv jedoch wiederum 13 (86,7 %) keinen Sicherheitsabstand (d.h. einen Absetzungsrand von < 1 mm) bei der Resektion hatten. Das bedeutet, dass 3,4 % von den Patienten, die einen Sicherheitsabstand von wenigstens 1 mm hatten, ein Rezidiv bekamen, so dass die Rezidivrate in unserer Studie geringer war. Weiter heißt es in der Arbeit von Buttenschön et al., dass das Patientenkollektiv zusätzlich eine medikamentöse Therapie bekam, jedoch gibt es keine Angaben über die Dauer der Einnahme. Auch auf den Sicherheitsabstand wird sich nicht konkret bezogen, außer, dass dieser mind. 2 cm betrug. Da auch ein Vergleich zu einem Patientenkollektiv mit einem Sicherheitsabstand von weniger als 2 cm fehlt, lässt sich Nutzen bzw. die Empfehlung eines Sicherheitsabstands von mind. 2 cm nicht bestätigen.

In der 2005 veröffentlichen Verlaufsanalyse von Kadry et al. wurde anhand von 113 Patienten mit AE, die im Zeitraum von 1976 bis 2003 behandelt wurden, die folgenden drei Therapiemöglichkeiten evaluiert: eine alleinige medikamentöse Therapie mit Benzimidazolderivaten (46 Patienten), eine radikale Resektion des Tumors mit anschließender Medikation mit Benzimidazolderivaten für 2 Jahre (43 Patienten) und eine Debulking-Resektion mit postoperativer Dauermedikation mit einem Median von 9,1 Jahren (24 Patienten). Kadry et al. kommen zu dem Ergebnis, dass eine Debulking-Resektion keinen Nutzen zeigt, vor allem im Vergleich mit einer alleinigen medikamentösen Therapie, und sollte deshalb wenn möglich vermieden werden. Bewertet wurde anhand der Progression der Erkrankung (u.a. Rezidiv bzw. Wachstum des parasitären Residualgewebes), der mit der AE assoziierten Komplikationen (z.B. Cholangitis, Thrombose in der V. cava, Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt) und der Überlebensrate. Der Median des Beobachtungszeitraums betrug bei den Patienten mit alleiniger medikamentösen Therapie 9,7 Jahre, bei denen mit R1-Resektion 14,1 Jahre und bei Patienten mit kurativer OP bei 14,9 Jahren. Komplikationen assoziiert mit der AE kamen am häufigsten bei den Patienten mit alleiniger medikamentösen Therapie vor (11 von 46 Patienten, 23,9%), gefolgt von den Patienten mit R1-Resektion (5 von 24 Patienten, 20,8%) und am wenigsten bei den Patienten mit kurativer OP (3 von 42 Patienten, 7,1%). Bei der Patientengruppe mit R1-Resektion kam es in 11 Fällen (45,8%) zu einer Progression der Erkrankung und bei der mit R0-Resektion in 7 Fällen (15,2%). Der Vergleich mit der Gruppe der alleinigen Medikation fehlt jedoch.

Bei Begrenzung der Kaplan-Meier Überlebenskurven auf die AE assoziierten Todesfälle, zeigte sich der Trend einer niedrigeren Überlebensrate bei R1-Resektionen verglichen mit der R0-Resektion (p=0,024) und der alleinigen Benzimidazol-Therapie (p=0,050). Eine R1-Resektion zeige eine höhere Progressionsrate als die R0-Resektion und eine ähnliche Komplikationsrate wie die alleinige medikamentöse Therapie und damit sei laut Kadry et al. belegt, dass eine nicht radikale Resektion mit postoperativer Medikation keinen Vorteil gegenüber einer alleinigen Therapie mit Benzimidazolderivaten zeigt. Doch auch hier fehlen genauere Angaben. Bei 24 von 113 Patienten wurde eine Debulking-Resektion durchgeführt, d.h. eine nicht radikale Resektion des parasitären Lebergewebes. Doch es fehlen genaue Angaben zum Absetzungsrand der Tumormasse zum gesunden Gewebe. Man spricht an der Stelle nur von einer R1-Resektion. Und bei den R0-Resektionen fehlt eine Angabe zum Sicherheitsabstand.

Im Vergleich zu den o. e. Studien, hat unsere Arbeit mit 92 Patienten ein weitaus größeres Studienkollektiv an operierten Patienten mit AE (bei Buttenschön et al. sind es 18 kurtiv operierte Patienten und bei Kadry et al. insgesamt 67 Patienten, davon 43 R0-Resektionen) und die Absetzungsränder werden genau angegeben. Außerdem wurden bei uns im Vorfeld klare palliative Eingriffe (R2-Resektion) herausgenommen.

Es gibt Arbeiten, die unsere Ergebnisse bestätigen. Die bereits erwähnte Studie von Emre et al. untersuchte 17 in kurativer Intention operierte Patienten. Die Eingriffe erfolgten zwischen 1990 und 2000 mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 5,0 Jahre (Streubreite 27 Monate – 9,7 Jahre). Dabei galt sowohl die R0-Resektion (9 Patienten), als auch die R1-Resektion (8 Patienten) als kurativ. Doch es fehlen genaue Angaben zum Absetzungsrand. Bei allen Patienten fand eine postoperative Medikation statt. 2 von 17 Patienten verstarben während der Operation an Blutungen. Bei diesen 2 Patienten sollte eine radikale Resektion durchgeführt werden. Während der Operation kam es jedoch zu einer Verletzung der Lebervenen bzw. der V. cava inferior und dadurch in beiden Fällen zu einer nicht beherrschbaren Blutung. Laut Autoren hätte man beide Vorfälle womöglich vermeiden können, wenn man statt einer radikalen, eine nicht radikale (R1-) Resektion angestrebt hätte. 2 von 19 Patienten zeigten ein Rezidiv: in einem Fall handelte es sich um eine R1-Resektion und in dem anderen Fall um eine R0-

Resektion. Letztendlich kommen Emre et al. zu dem Schluss, dass die Ergebnisse einer R0-Resektion denen einer R1-Resektion gleichen, wenn eine postoperative medikamentöse Therapie in jedem Fall durchgeführt wird [16]. Das wird auch durch die Studie von Partensky et al. bekräftig. Hier wurde der Langzeitverlauf von 18 im Zeitraum von 1982 bis 1989 operativ behandelten Patienten ausgewertet. Postoperativ erfolgte bei allen Patienten eine anthelminthische Medikation. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 2,5 Jahre (Streubreite 6 Monate – 5 Jahre). Bei 9 von 18 Patienten handelte es sich um eine R0-Resektion und bei den restlichen 9 Patienten um eine R1-Resektion. Auch in dieser Arbeit wurden keine Angaben zu einem Absetzungsrand gemacht. Bei der Gruppe mit der radikalen Resektion trat bei 1 von 9 Patienten 4 Jahre nach der Operation ein Rezidiv auf. Alle 9 Patienten mit einer R1-Resektion blieben rezidivfrei. Bis auf 2 Patienten mit jeweils Fisteln als Folge der Operation, blieben alle Patienten symptomfrei. Diese Studie hat somit gezeigt, dass Patienten auch von einer Resektion mit einem minimalen bzw. histologisch nicht gegebenen Sicherheitsabstand profitieren.

Die Studie, die das größte Kollektiv an operativ behandelten Patienten mit AE umfasst, wurde vom Universitätsklinikum Hokkaido in Sapporo, Japan, durchgeführt. Es wurde das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben von 119 Patienten untersucht, die im Zeitraum von 1984 – 2009 am Universitätsklinikum Hokkaido in kurativer Absicht operiert wurden. Dabei wurde die R0-Resektion entgegen der WHO-Empfehlung von 2010 mit einem Absetzungsrand von < 1 cm durchgeführt. Für die radikale Resektion betrug die 10-, 15- und 20-Jahres-Überlebensrate 98,9 % und das 10-, 15- und 20-Jahre progressionsfreies Überleben 96,5 %, 94,4 % und 94,4 %. Trotz eines Sicherheitsabstandes von < 1 cm statt mind. 2 cm, lag das Gesamtüberleben bei fast 100 %. Es wird weiterhin berichtet, dass bei Patienten, bei denen keine komplette Resektion des parasitären Herdes möglich war, eine inkomplette Resektion mit anschließender medikamentöser Therapie ein ähnliches Gesamtüberleben zeigten wie die Patientengruppe mit radikaler Resektion. Hokkaido bildet ein Endemiegebiet der AE in Japan und das Universitätsklinikum kann auf eine 80 Jahre lange Erfahrung in der Behandlung der AE zurückgreifen. Die Kollegen empfehlen, wie auch andere Experten, die radikale Resektion, wenn möglich als Therapie der Wahl bei allen Patienten. Jedoch wird der Sicherheitsabstand hier nicht auf mind. 2 cm gesetzt,

sondern der Absetzungsrand betrug bei dem Patientenkollektiv < 1 cm. Dies deckt sich mit dem Absetzungsrand unseres Studienkollektivs von durchschnittlich 7,2 mm.

Bei allen Patienten mit wiederaufgetretener AE wurde das Rezidiv an der Resektionsgrenze oder ihrem Verlauf folgend diagnostiziert. Daraus kann geschlossen werden, dass eine Reinfektion unwahrscheinlich ist. Bei drei Patienten trat die Erkrankung innerhalb des ersten Jahres wieder auf. Doch nur selten kann ein Rezidiv im ersten Jahr nach der Operation festgestellt werden, da die AE in der Regel langsam fortschreitet, mit einem geschätzten Wachstum von meist unter 1 cm pro Jahr. Deshalb kann man eher davon ausgehen, dass es sich bei diesen Patienten um eine persistierende AE handelt als um einen Erkrankungsrückfall. Bei den 15 Patienten mit Rezidiv kam es nach durchschnittlich 6,3 Jahren zum Erkrankungsrückfall (Streubreite 4 Monate - 24 Jahre). Hierbei konnte keine Korrelation festgestellt werden zwischen der Größe des Absetzungsrandes und dem Zeitpunkt des Rezidivs. Da ein Wiederauftreten der AE bis zu 24 Jahren nach Erst-OP festgestellt werden konnte, wird eine langfristige Nachsorge empfohlen. Eine Dauermedikation nach OP bietet Schutz vor einem Rückfall der Erkrankung. Nur ein Patient unseres Studienkollektivs bekam das Rezidiv unter laufender postoperativer medikamentöser Therapie. Unsere Studiendaten unterstützen die gängige Praxis die anthelminthische Medikation nach einer OP in kurativer Absicht für zwei Jahre fortzuführen [23]. Da aber die operative Behandlung mit der Medikation kombiniert ist, ist es schwer jeweils den Beitrag der einzelnen Maßnahme zu bewerten. Zudem sind interindividuelle Unterschiede bei Krankheitsverlauf und dem Stadium zum Zeitpunkt der Behandlung zu berücksichtigen, die den Therapieerfolg beeinflussen.

**Befall angrenzender Organe und Fernmetastasen**

Die Leber war bei allen Patienten des Studienkollektivs der primäre Ansiedlungsort des Erregers. Primäre extrahepatische Manifestationen des E. multilocularis sind allgemein sehr selten: Kern et al. haben von 2 % primärer extrahepatischer Herde bei 559 beim Europäischen Echinokokkose Register gemeldeten Fällen von AE

berichtet und Piarroux et al. konnten 4 % bei einem Kollektiv von 387 Patienten aus Frankreich verzeichnen [26, 36].
Bei 15 Patienten (16,3 %) des Studienkollektivs zeigte sich die AE zusätzlich zur Leber auch in anderen Organen: das Zwerchfell war in 13 Fällen befallen, die Nebenniere sowie das Retroperitoneum in 4 Fällen und Lunge, Magen, Pankreas waren jeweils bei einem Patienten betroffen. In einer Untersuchung mit 222 Patienten zeigten Kern et al. eine Metastasenrate von 8% [27]. Bei dem Europäischen Echinokokkose Register, hatten 12 % der Patienten zum Zeitpunkt der Meldung Metastasen [26]. Metastasen finden sich zumeist in der Lunge, so fanden sich in einem französischen Patientenkollektiv (n=112) bei 15,7 % der Patienten pulmonale Metastasen [4].
2 der 15 Patienten unserer Studie mit extrahepatischen Befall bekamen ein Rezidiv an der Leberresektionsgrenze. Rezidive außerhalb der Leber wurden nicht beobachtet.
Zusätzliche extrahepatische Manifestationen der AE scheinen nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein, wenn eine komplette Resektion des Leberherdes und eine kontinuierliche postoperative anthelminthische Medikation gewährleistet werden können. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie aus Frankreich von Piarroux et al. mit 387 Patienten. Hier belief sich der Anteil der Patienten mit regionaler Ausbreitung des parasitären Befalls und Fernmetastasen auf 20,4 %. In 14 von 21 Fällen von Metastasen betraf es die Lunge und in 34 von 58 Fällen der regionalen Ausbreitung war das Zwerchfell befallen. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Metastasen die Prognose verschlechtern, gleichzeitig jedoch die postoperative Medikation eine starke Korrelation mit einer höheren Überlebensrate zeigt [36].

**Schlussfolgerung**

In der Literatur berichten einige Fallserien, dass eine operative Behandlung der AE dann kurativ sein kann, wenn es gelingt, die parasitäre Masse vollständig zu entfernen [6]. Es wird empfohlen einen Mindestabstand von 2 cm zwischen parasitärem Herd und Schnittfläche einzuhalten, da die Keimzellschicht des Erregers einen infiltrativen Wachstum in das umliegende Gewebe zeigt und makroskopische und radiologische Grenzen von betroffenem zu gesunden Gewebe

oft nicht eindeutig zu unterscheiden sind [5]. Jedoch hat sich bisher keine der Studien mit dem empfohlenen Sicherheitsabstand von 2 cm beschäftigt. Die meisten Fallserien unterscheiden zwischen kompletter und inkompletter Resektion oder zwischen kurativer und palliativer Operation ohne einen möglichen Sicherheitsabstand genau zu benennen. Mit dieser vorliegenden Studie wurde untersucht, ob der empfohlene Sicherheitsabstand für alle Patienten obligat sein sollte oder ob einzelne Patienten mit einem kleineren Sicherheitsabstand operiert werden könnten. Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm ein langfristig rezidivfreies Überleben bei allen Patienten ermöglicht. Aber auch bei den Patienten, deren Resektion mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 1 mm durchgeführt wurde und die ihre Medikation für 2 Jahre nach der Operation eingenommen haben, konnte das gleiche beobachtet werden. Deshalb sollte vor allem jungen Patienten oder Patienten, die die medikamentöse Therapie schlecht vertragen, zu einer Operation geraten werden, wenn eine komplette Resektion des parasitären Gewebes möglich ist, auch dann wenn der Sicherheitsabstand knapp (mind. 1 mm) ausfallen sollte. Da die AE eine seltene, aber komplexe Erkrankung ist die eine interdisziplinäre Behandlung erfordert, sollte diese in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. In Fällen unklarer Resektionsmöglichkeit, kann eine präoperative Behandlung mit Benzimidazolderivaten für mehrere Monate zu einer Reduktion der parasitären Masse führen und folglich zu einem resektablen Befund. Da ein Erkrankungsrückfall bis zu 24 Jahren nach der Erst-OP vorkommen kann, ist eine langfristige oder auch lebenslange Nachkontrolle in einzelnen Fällen notwendig. Es fehlen Daten zur Frage, ob die Dauer der anthelminthische Medikation an das individuelle Risiko der Patienten oder an das Auftreten eines Rezidivs angepasst werden sollte.

Abschließend lässt sich sagen, dass wir in unserer Studie gezeigt haben, dass sogar ein Sicherheitsabstand von mindestens 1 mm, in Kombination mit einer anthelminthischen medikamentösen Behandlung, den Patienten gute Chancen bietet, langfristig krankheitsfrei zu bleiben. Infolgedessen kann eine operative Therapie kombiniert mit der Gabe von Benzimidazolderivaten empfohlen werden, falls eine komplette Resektion möglich ist, auch wenn ein Sicherheitsabstand von 2 cm nicht eingehalten werden kann.

# 5. Zusammenfassung

Die alveoläre Echinokokkose (AE) gilt als eine der gefährlichsten parasitären Infektionskrankheiten. Laut Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO), ist die Therapie der Wahl in allen operablen Fällen die radikale Resektion der gesamten parasitären Masse mit anschließender anthelminthischer Medikation mit Benzimidazolderivaten für mindestens 2 Jahre. Bei der Resektion wird ein Sicherheitsabstand (minimaler Abstand des parasitären Gewebes zu Resektionsgrenze) von 2 cm empfohlen.

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt auf der Validierung dieser Empfehlung der WHO für den Sicherheitsabstand von 2 cm. Das Studienkollektiv umfasst 92 Patienten, die mit Blick auf den Sicherheitsabstand, die Dauer der medikamentösen Therapie und den Krankheitsverlauf der AE evaluiert wurden. Die Daten wurden retrospektiv mittels Krankenakte, Operationsbericht und histopathologischem Befund erfasst. Alle Patienten (57 weiblich, 35 männlich) waren zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag im gesamten Kollektiv bei 42 Jahren. Die Gesamtbeobachtungszeit nach der Erstoperation ergab im Mittel 9,5 Jahre. Bei 10 Patienten betrug der Sicherheitsabstand 1 mm und bei 21 Patienten lag er zwischen 2 – 9 mm. In 16 Fällen betrug der Abstand 10 – 19 mm und in 12 Fällen über 2 cm. Die restlichen 33 Patienten wurden ohne Sicherheitsabstand operiert (R1-Resektion). Ein Rezidiv trat bei 15 von 92 Patienten 4 Monaten bis 24 Jahre nach Erstoperation auf. Bei 13 von diesen 15 Patienten mit Rezidiv wurde kein Sicherheitsabstand eingehalten. Der Sicherheitsabstand bei den übrigen 2 Patienten betrug 1 mm und 3 mm. Somit zeigten nur 2 Patienten von den 59 Patienten (3,4 %), bei denen ein Sicherheitsabstand von mindestens 1 mm berücksichtigt wurde, ein Rezidiv. Mit Ausnahme eines Patienten, wurde bei allen Patienten mit Rezidiv die postoperative anthelminthische Therapie beendet. Unsere Ergebnisse zeigen somit, dass ein Sicherheitsabstand von weniger als 2 cm vertretbar ist, wenn der Resektionsabstand stellenweise aus anatomischen Gründen, weil z.B. die parasitäre Masse unmittelbar an die Vena cava oder die Leberpforte reicht, die von der WHO empfohlenen 2 cm unterschreitet. Eine Resektion des parasitären Gewebes mit einem Sicherheitsabstand von mindestens

1 mm in Kombination mit postoperativer Medikation für 2 Jahre bietet den Patienten gute Chancen, langfristig krankheitsfrei zu bleiben.

Das Universitätsklinikum Ulm liegt in Europas Endemiezentrum der AE und bietet mit der Echinokokkose-Spezialambulanz deutschlandweit die größte ihrer Art an. Die vorliegende Arbeit stellt soweit bekannt das größte Studienkollektiv im eurasischen und nordamerikanischen Raum zur Validierung des Sicherheitsabstandes von in kurativer Intention operierten Patienten mit AE. Da aber die operative Behandlung mit der Medikation kombiniert ist, ist es schwer den Beitrag der einzelnen Maßnahmen zu messen. Die interindividuellen Unterschiede bei Therapieerfolg und Krankheitsverlauf sind zu berücksichtigen, da das Stadium zum Zeitpunkt der Behandlung variiert. Es fehlen aktuell Studien zur Frage, ob die Dauer der anthelminthische Medikation an das individuelle Risiko der Patienten oder an das Auftreten eines Rezidivs angepasst werden sollte.

# 6. Literaturverzeichnis


[1] Bresson-Hadni, S., Delabrousse, E., Blagosklonov, O., Bartholomot, B., Koch, S., Miguet, J.-P., André Mantion, G., and Angèle Vuitton, D. 2006. Imaging aspects and non-surgical interventional treatment in human alveolar echinococcosis. *Parasitol. Int.* 55, S267-72.

[2] Bresson-Hadni, S., Koch, S., Miguet, J.-P., Gillet, M., Mantion, G.-A., Heyd, B., and Vuitton, D.-A. 2003. Indications and results of liver transplantation for Echinococcus alveolar infection: an overview. *Langenbecks Arch. Surg.* 388, 4, 231–238.

[3] Bresson-Hadni, S., Laplante, J. J., Lenys, D., Rohmer, P., Gottstein, B., Jacquier, P., Mercet, P., Meyer, J. P., Miguet, J. P., and Vuitton, D. A. 1994. Seroepidemiologic screening of Echinococcus multilocularis infection in a European area endemic for alveolar echinococcosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 51, 6, 837–846.

[4] Bresson-Hadni, S., Vuitton, D. A., Bartholomot, B., Heyd, B., Godart, D., Meyer, J. P., Hrusovsky, S., Becker, M. C., Mantion, G., Lenys, D., and Miguet, J. P. 2000. A twenty-year history of alveolar echinococcosis: analysis of a series of 117 patients from eastern France. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 3, 327–336.

[5] Brunetti, E., Kern, P., and Vuitton, D. A. 2010. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop.* 114, 1, 1–16.

[6] Buttenschoen, K., Carli Buttenschoen, D., Gruener, B., Kern, P., Beger, H. G., Henne-Bruns, D., and Reuter, S. 2009. Long-term experience on surgical treatment of alveolar echinococcosis. *Langenbecks Arch. Surg.* 394, 4, 689–698.

[7] Buttenschoen, K., Gruener, B., Carli Buttenschoen, D., Reuter, S., Henne-Bruns, D., and Kern, P. 2009. Palliative operation for the treatment of alveolar echinococcosis. *Langenbecks Arch. Surg.* 394, 1, 199–204.

[8] Buttenschoen, K., Kern, P., Reuter, S., and Barth, Thomas F E. 2009. Hepatic infestation of Echinococcus multilocularis with extension to regional lymph nodes. *Langenbecks Arch. Surg.* 394, 4, 699–704.

[9] Duscher, G., Pleydell, D., Prosl, H., and Joachim, A. 2006. Echinococcus multilocularis in Austrian foxes from 1991 until 2004. *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet.* 53, 3, 138–144.

[10] Dyachenko, V., Pantchev, N., Gawlowska, S., Vrhovec, M. G., and Bauer, C. 2008. Echinococcus multilocularis infections in domestic dogs and cats from Germany and other European countries. *Vet. Parasitol.* 157, 3-4, 244–253.

[11] Eckert, J. 2001. *WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals*. *A public health problem of global concern*. World Organisation for Animal Health; World Health Organization, Paris.

[12] Eckert, J., Conraths, F., and Tackmann, K. 2000. Echinococcosis. An emerging or re-emerging zoonosis? *Int. J. Parasitol.* 30, 12-13, 1283–1294.

[13] Eckert, J. and Deplazes, P. 1999. Alveolar Echinococcosis in Humans: The Current Situation in Central Europe and the Need for Countermeasures. *Parasitol. Today* 15, 8, 315–319.

[14] Eckert, J. and Deplazes, P. 2004. Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, a Zoonosis of Increasing Concern. *Clin. Microbiol. Rev.* 17, 1, 107–135.

[15] Eckert, J., Deplazes, P., and Kern, P. 2011. Alveolar echinococcosis. In *Oxford textbook of zoonoses*. *Biology, clinical practice, and public health control*, S. R. Palmer, Ed. Oxford textbooks in public health. Oxford University Press, New York, 669–685.

[16] Emre, A., Özden, I., Bilge, O., Arici, C., Alper, A., Ökten, A., Acunas, B., Rozanes, I., Acarli, K., Tekant, Y., and Ariogul, O. 2003. Alveolar Echinococcosis in Turkey. *Dig. Surg.* 20, 4, 301–305.

[17] Gottstein, B., Saucy, F., Deplazes, P., Reichen, J., Demierre, G., Busato, A., Zuercher, C., and Pugin, P. 2001. Is high prevalence of Echinococcus multilocularis in wild and domestic animals associated with disease incidence in humans? *Emerg. Infect. Dis.* 7, 3, 408–412.

[18] Ishizu, H., Uchino, J., Sato, N., Aoki, S., Suzuki, K., and Kuribayashi, H. 1997. Effect of albendazole on recurrent and residual alveolar echinococcosis of the liver after surgery. *Hepatol.* 25, 3, 528–531.

[19] Ito, A. and Craig, P. S. 2003. Immunodiagnostic and molecular approaches for the detection of taeniid cestode infections. *Trends Parasitol.* 19, 9, 377–381.

[20] John, H. 2003. Albendazole for the treatment of echinococcosis. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 17, 2, 205–212.

[21] Jorgensen, P., der Heiden, M. an, Kern, P., Schöneberg, I., Krause, G., and Alpers, K. 2008. Underreporting of human alveolar echinococcosis, Germany. *Emerg. Infect. Dis.* 14, 6, 935–937.

[22] Joseph F. Wilson, M.D., Robert L. Rausch, D.V.M., Ph.D., and Frances R. Wilson, M.D. 1995. Alveolar Hydatid Disease. Review of the Surgical Experience in 42 Cases of Active Disease Among Alaskan Eskimos. *Ann. Surg.* 221, 315–323.

[23] Kadry, Z., Renner, E. C., Bachmann, L. M., Attigah, N., Renner, E. L., Ammann, R. W., and Clavien, P.-A. 2005. Evaluation of treatment and long-term follow-up in patients with hepatic alveolar echinococcosis. *Br. J. Surg.* 92, 9, 1110–1116.

[24] Kern, P. 2010. Clinical features and treatment of alveolar echinococcosis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 23, 5, 505–512.

[25] Kern, P., Ammon, A., Kron, M., Sinn, G., Sander, S., Petersen, L. R., Gaus, W., and Kern, P. 2004. Risk factors for alveolar echinococcosis in humans. *Emerg. Infect. Dis.* 10, 12, 2088–2093.

[26] Kern, P., Bardonnet, K., Renner, E., Auer, H., Pawlowski, Z., Ammann, R. W., Vuitton, D. A., and Kern, P. 2003. European echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982-2000. *Emerg. Infect. Dis.* 9, 3, 343–349.

[27] Kern, P., Wen, H., Sato, N., Vuitton, D. A., Gruener, B., Shao, Y., Delabrousse, E., Kratzer, W., and Bresson-Hadni, S. 2006. WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and application. *Parasitol. Int.* 55, S283-7.

[28] Kern P, Bardonnet K, Renner E, Auer H, Pawlowski Z, Ammann RW, Vuitton DA, Kern P. Kern P, Bardonnet K, Renner E, Auer H, Pawlowski Z, Ammann RW, Vuitton DA, Kern P; European Echinococcosis Registry. European echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982-2000. Emerg. Infect. Dis. 2003 9, 3, 343-9.

[29] Li, T., Chen, X., Zhen, R., Qiu, J., Qiu, D., Xiao, N., Ito, A., Wang, H., Giraudoux, P., Sako, Y., Nakao, M., and Craig, P. S. 2010. Widespread co-endemicity of human cystic and alveolar echinococcosis on the eastern

Tibetan Plateau, northwest Sichuan/southeast Qinghai, China. *Acta Trop.* 113, 3, 248–256.

[30] Lucius, R. and Bilger, B. 1995. Echinococcus multilocularis in germany: increased awareness or spreading of a parasite? *Parasitol. Today* 11, 11, 430–434.

[31] MOSIMANN, F. 1980. Is Alveolar Hydatid Disease of the Liver Incurable? *Ann. Surg.* 192, 1, 118–123.

[32] Nakao, M., Yanagida, T., Konyaev, S., Lavikainen, A., Odnokurtsev, V. A., Zaikov, V. A., and Ito, A. 2013. Mitochondrial phylogeny of the genus Echinococcus (Cestoda: Taeniidae) with emphasis on relationships among Echinococcus canadensis genotypes. *Parasitol.* 140, 13, 1625–1636.

[33] Nunnari, G., Pinzone, M. R., Gruttadauria, S., Celesia, B. M., Madeddu, G., Malaguarnera, G., Pavone, P., Cappellani, A., and Cacopardo, B. 2012. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World J. Gastroenterol.* 18, 13, 1448–1458.

[34] Panek M., B. W. 2002. Red fox Vulpes vulpes density and habitat use in a rural area of western Poland in the end of 1990s, compared with the turn of 1970s. *Acta Theriol.* 47, 4, 433–442.

[35] Partensky, C., Landraud, R., Valette, P.-J., Bret, P., and Paliard, P. 1990. Radical and nonradical hepatic resection for alveolar echinococcosis. Report of 18 cases. *World J. Surg.* 14, 5, 654–659.

[36] Piarroux, M., Piarroux, R., Giorgi, R., Knapp, J., Bardonnet, K., Sudre, B., Watelet, J., Dumortier, J., Gérard, A., Beytout, J., Abergel, A., Mantion, G., Vuitton, D. A., and Bresson-Hadni, S. 2011. Clinical features and evolution of alveolar echinococcosis in France from 1982 to 2007: results of a survey in 387 patients. *J. Hepatol.* 55, 5, 1025–1033.

[37] Rausch, R. L., Wilson, J. F., Schantz, P. M., and McMahon, B. J. 1987. Spontaneous death of Echinococcus multilocularis: cases diagnosed serologically (by Em2 ELISA) and clinical significance. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 36, 3, 576–585.

[38] Reuter, S., Buck, A., Manfras, B., Kratzer, W., Seitz, H. M., Darge, K., Reske, S. N., and Kern, P. 2004. Structured treatment interruption in patients with alveolar echinococcosis. *Hepatol.* 39, 2, 509–517.

[39] Reuter, S., Nüssle, K., Kolokythas, O., Haug, U., Rieber, A., Kern, P., and Kratzer, W. 2001. Alveolar Liver Echinococcosis. A Comparative Study of Three Imaging Techniques. *Infect.* 29, 3, 119–125.

[40] Reuter, S., Jensen, B., Buttenschoen, K., Kratzer, W., Kern, P. 2000. Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature. *J. Antimicrob. Chemother.* 46, 3, 451–456.

[41] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 15 / 2006.

[42] Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2013 (Datenstand: 1. März 2014).

[43] Romig, T. 2003. Epidemiology of echinococcosis. *Langenbecks Arch. Surg.* 388, 4, 209–217.

[44] Romig, T., Dinkel, A., and Mackenstedt, U. 2006. The present situation of echinococcosis in Europe. *Parasitol. Int.* 55, 187-91.

[45] Romig, T., Kratzer, W., Kimmig, P., Frosch, M., Gaus, W., Flegel, W. A., Gottstein, B., Lucius, R., Beckh, K., and Kern, P. 1999. An epidemiologic survey of human alveolar echinococcosis in southwestern Germany. Römerstein Study Group. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 61, 4, 566–573.

[46] Schneider, R., Aspöck, H., and Auer, H. 2013. Unexpected increase of alveolar echincoccosis, Austria, 2011. *Emerg. Infect. Dis.* 19, 3, 475–477.

[47] Schweiger, A., Ammann, R. W., Candinas, D., Clavien, P.-A., Eckert, J., Gottstein, B., Halkic, N., Muellhaupt, B., Prinz, B. M., Reichen, J., Tarr, P. E., Torgerson, P. R., and Deplazes, P. 2007. Human alveolar echinococcosis after fox population increase, Switzerland. *Emerg. Infect. Dis.* 13, 6, 878–882.

[48] Stumpe, K. D. M., Renner-Schneiter, E. C., Kuenzle, A. K., Grimm, F., Kadry, Z., Clavien, P.-A., Deplazes, P., Schulthess, G. K. von, Muellhaupt, B., Ammann, R. W., and Renner, E. L. 2007. F-18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron-emission tomography of Echinococcus multilocularis liver lesions: prospective evaluation of its value for diagnosis and follow-up during benzimidazole therapy. *Infect.* 35, 1, 11–18.

[49] Tenter, A. M. and Deplazes, P. 2006. Parasitosen von Hund und Katze. Echinococcose. In *Veterinärmedizinische Parasitologie*, J. Boch, R. Supperer and T. Schnieder, Eds. Parey, Stuttgart, 469–473.

[50] Torgerson, P. R., Keller, K., Magnotta, M., and Ragland, N. 2010. The global burden of alveolar echinococcosis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 4, 6, e722.

[51] Torgerson, P. R., Schweiger, A., Deplazes, P., Pohar, M., Reichen, J., Ammann, R. W., Tarr, P. E., Halkik, N., and Müllhaupt, B. 2008. Alveolar echinococcosis: from a deadly disease to a well-controlled infection. Relative survival and economic analysis in Switzerland over the last 35 years. *J. Hepatol.* 49, 1, 72–77.

[52] WHO Informal Working Group on Echinococcosis. 1996. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *WHO Bulletin OMS. Vol 74* 74(3), 231–242.

[53] Yamasaki, H., Nakaya, K., Nakao, M., Sako, Y., and Ito, A. 2007. Significance of Molecular Diagnosis using Histopathological Specimens in Cestode Zoonoses. *Trop. Med. Health* 35, 4, 307–321.

# 7. Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.