**Häufigkeit und klinische Präsentation von alveolärer und zystischer
Echinokokkose an einem tertiären Zentrum in Deutschland
2004-2018: Lehren aus einer Niedrigprävalenzregion**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Fabian Reinhardt

Geburtsdatum/Geburtsort: geboren am 04.06.1983 in Magdeburg

angefertigt an der: Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. Christoph Lübbert, DTM&H

Ko-Betreuer: PD Dr. med. Thomas Karlas

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom:

Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkung	3
1. Einführung.....	4
1.1. Ätiologie	4
1.2. Epidemiologie.....	4
1.3. Symptomatik und Verlauf	5
1.4. Diagnostik	5
1.5. Therapie	9
1.6. Fragestellung	10
2. Publikation.....	11
3. Zusammenfassung.....	21
3.1. Hintergrund	21
3.2. Fragestellung	21
3.3. Methoden	22
3.4. Ergebnisse	23
3.5. Diskussion.....	23
3.6. Schlussfolgerungen.....	25
Abkürzungsverzeichnis.....	26
Literatur	27
Anlage	30
Darstellung des eigenen Beitrags.....	32
Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....	33
Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Publikationen	34
Danksagung	35

Vorbemerkung

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Publikationspromotion mit geteilter Erstautorenschaft (PD Dr. med. Thomas Karlas und Fabian Reinhardt). Die zugehörige Originalarbeit wurde im November 2019 in der Zeitschrift für Gastroenterologie veröffentlicht und hier eingefügt. Die Publikation enthält alle relevanten Daten sowie die ausführliche Diskussion der Ergebnisse.

Bibliografischer Nachweis der Publikation:

Karlas, Thomas; Reinhardt, Fabian; Blank, Valentin; Lippmann, Norman; Seehofer, Daniel; Lübbert, Christoph. Frequency and clinical presentation of alveolar and cystic echinococcosis in a tertiary medical center in Germany 2004–2018: lessons from a low-prevalence area. *Z Gastroenterol* 2019; 57 (11): 1281–1290. doi:10.1055/a-1013-4405

1. Einführung

1.1. Ätiologie

Die Endoparasiten *Echinococcus granulosus* (*E. granulosus*, Hundebandwurm) und *Echinococcus multilocularis* (*E. multilocularis*, Fuchsbandwurm) sind Helminthen (Würmer) aus der Klasse der Cestoden (Bandwürmer). Sie gehören zur Gattung *Echinococcus*.

E. multilocularis ist ca. 2 mm lang und hat 3-5 Proglottiden (Glieder). Der Parasit nimmt Nährstoffe direkt über die Körperoberfläche auf, da er keinen Darm besitzt. *E. multilocularis* ist der Erreger der alveolären Echinokokkose (AE). *E. granulosus* ist 3-6 mm lang und hat 3-4 Proglottiden. Die letzte Proglottide enthält in ihrem Inneren mehrere hundert Eier. Der Wurm Kopf (Scolex) hat vier Saugnäpfe und einen kontraktilen Fortsatz, das Rostellum. *E. granulosus* ist der Erreger der zystischen Echinokokkose (CE). Weiter sind Echinokokkenspezies beschrieben, die nicht humanpathogen sind. Es handelt sich um *Echinococcus vogeli* und *Echinococcus oligarthrus*.

Definitive Wirte sind vor allem Füchse (*E. multilocularis*) und Hunde (*E. granulosus*). Die Würmer leben in deren Darm und scheiden in großen Mengen Eier aus. Werden die infektiösen Eier von einem Intermediärwirt (z.B. Ratten, Mäuse, Schafe, Ziegen) oder dem Menschen als Fehlwirt oral aufgenommen, schlüpfen Larven, die die Darmwand durchdringen und in viszerale Organen, meist der Leber, Zysten bilden. Werden die Zysten von einem definitiven Wirt verzehrt, reifen die Larven in seinem Darm zu adulten Bandwürmern und vervollständigen so den Lebenszyklus. Da der Mensch für Echinokokken einen akzidentellen Wirt darstellt, können diese ihren Lebenszyklus und ihre Fortpflanzungsprozesse in ihm nicht vervollständigen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist somit nicht möglich [1].

1.2. Epidemiologie

Die AE ist auf die nördliche Hemisphäre beschränkt und tritt überwiegend sporadisch auf. In bestimmten ländlichen Gemeinden v.a. in Nordwestchina ist sie jedoch hochendemisch und somit zu einem bedeutenden Problem für die öffentliche Gesundheit geworden [2]. Die CE ist hingegen weltweit verbreitet und in vielen

Ländern endemisch. In Deutschland sind bisher keine autochthonen Fälle beschrieben. Beide Erkrankungen sind in Deutschland mit einer Inzidenz unter 5/100.000 selten [3, 4]. Es ist jedoch eine steigende Prävalenz beider Formen über die letzten Jahre zu verzeichnen [3]. Ein relevanter Unterschied zeigt sich in der regionalen Verteilung in Deutschland mit einer höheren Prävalenz in Süddeutschland, insbesondere auf der Schwäbischen Alb. Die zunehmende Verbreitung von *E. multilocularis* in Fuchsbeständen und die Migration von Menschen aus hoch endemischen Ländern der CE sind mögliche Gründe für die steigende Prävalenz beider Erkrankungen in Deutschland in den letzten Jahren [4–9].

1.3. Symptomatik und Verlauf

Sowohl bei der Symptomatik als auch im klinischen Verlauf präsentieren sich die beiden Erkrankungen unterschiedlich, wenngleich es Überschneidungen gibt. Beide Entitäten zeigen keine spezifischen Frühsymptome und werden daher häufig zufällig diagnostiziert. Die AE weist einen malignen Wachstumscharakter auf und ist meist mit unspezifischen gastrointestinalen Symptomen assoziiert. Die CE wird, aufgrund ihres verdrängenden Wachstums, in der Regel erst symptomatisch, wenn die Zyste eine gewisse Größe erreicht hat und durch die Kompression umgebender Strukturen zu Schmerzen bzw. Cholestase führt oder sekundär bakteriell infiziert wird.

Beide Erkrankungen manifestieren sich in der Regel primär in der Leber. Die AE zeigt sehr selten eine ausschließlich extrahepatische Manifestation. Ein zusätzlicher Befall anderer Organe wie Lunge, Niere, Gehirn oder Milz ist bei ca. 2–3% der Fälle beschrieben [10]. Die CE manifestiert sich in ca. 70% der Fälle hepatisch und zeigt bei ca. 20% zusätzlich einen Lungenbefall mit pulmonaler Symptomatik wie Husten, Brustschmerz oder Dyspnoe. Manifestationen in anderen Organen wie Nieren, Pankreas oder Milz sind selten [11, 12].

1.4. Diagnostik

Echinokokkosen sind in Deutschland seltene Erkrankungen mit entsprechend schwieriger Diagnosestellung und Herausforderungen im klinischen Management. Die Diagnose wird im Allgemeinen durch bildgebende Verfahren in Verbindung mit

serologischen Untersuchungen gestellt. Auch die Kombination beider Verfahren ist diagnostisch nicht immer zuverlässig, so dass maligne Tumore wie Cholangiokarzinom (bei AE) oder biliäres Zystadenokarzinom (bei CE) in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden müssen [13, 14].

1.4.1. Bildgebung

Die AE und die CE stellen sich morphologisch unterschiedlich dar. Diagnostisch kommen überwiegend Ultraschall, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz. Während die Sonographie am häufigsten angewandt wird, kann eine Schnittbildgebung mittels CT oder MRT zur genaueren anatomischen Analyse vor der Resektion indiziert sein. Die Sensitivität der Sonographie zur Beurteilung von Echinokokkosen beträgt in der Hand erfahrener Untersucher 90-95% [15].

Die AE zeigt in der Bildgebung ein vielgestaltiges Bild, wodurch die Diagnostik eine Herausforderung darstellt. Es konnte ein Konsensus-basiertes internationales Klassifikationssystem für die Ultraschallmorphologie etabliert werden, das fünf verschiedene Zystentypen definiert [16]. Demnach können das Hagelsturm-Muster, Metastasen-artige oder Hämangiom-artige Erscheinungsbilder sowie ossifiziert oder pseudozystisch erscheinende Läsionen auftreten (siehe **Abbildung 1**).

Abbildung 1: Internationales Klassifikationssystem der Ultraschallmorphologie der AE [16]

Quelle: Schmidberger 2017

Basierend auf der biologischen Aktivität kann die CE im Ultraschall als aktiv, inaktiv oder als in Übergangsformen befindlich kategorisiert werden [13]. Es werden nach der derzeit gültigen WHO-Klassifikation (World Health Organization) die aktiven Zystenstadien CE1 und CE2, die Übergangsformen CE3a und CE3b sowie die inaktiven Formen CE4 und CE5 unterschieden (siehe **Abbildung 2**) [17].

Abbildung 2: Internationales Klassifikationssystem der Ultraschallmorphologie der CE nach WHO [18]

Quelle: Orhun 2012

1.4.2. Serologie

Ergibt sich in der Bildgebung der Verdacht auf eine Echinokokkose, ist eine serologische Diagnostik indiziert. Die alleinige positive Serologie ohne Korrelat in der Bildgebung ist zur Diagnosestellung nicht ausreichend.

Es kommen mehrere serologische Verfahren zum Einsatz. Unter den Suchtests weist der enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) die höchste Sensitivität und Spezifität auf. Bestätigungstests mit spezifischen Antigenen wie Immunelektrophorese und Immunoblot können zur Verbesserung der Spezifität und zur Speziesdifferenzierung beitragen [19–22].

Die Serologie bleibt normalerweise auf unbestimmte Zeit positiv und ist deshalb zur Verlaufsdagnostik nicht geeignet. Nach vollständiger chirurgischer Resektion kann sich der Antikörpernachweis jedoch innerhalb mehrerer Jahre normalisieren und bei erneutem Titeranstieg und Aufenthalt in Endemiegebieten auf eine Neuinfektion hinweisen [23].

1.4.3. Biopsie/Aspiration

Sowohl Serologie als auch Bildgebung sind nicht immer eindeutig. Im Zweifelsfall ist ein histopathologischer Befund zum Nachweis von Erreger- oder Zystenbestandteilen wie Protoscolices bzw. Hydatidenmembranen oder ein spezifischer Nukleinsäurenachweis (Polymerase Chain Reaction [PCR], nur in

einzelnen Speziallaboren verfügbar) aus einer Gewebeprobe indiziert. Zur Untersuchungsmaterialgewinnung können perkutane Aspiration oder Biopsien erforderlich sein, welche Ultraschall- oder CT-gestützt durchgeführt werden. Jede interventionelle Penetration von Echinokokkenzysten sollte nur unter protektiver Therapie mit Albendazol erfolgen, um eine sekundäre Verbreitung vitaler Erreger und ggf. allergische Reaktionen vom Soforttyp zu vermeiden [24].

1.5. Therapie

Das vorrangige Therapieprinzip der AE ist die Operation. Infiziertes Gewebe sollte so vollständig wie möglich entfernt werden, weshalb eine radikale Resektion mit Sicherheitsabstand indiziert ist. Eine begleitende medikamentöse Therapie mit Albendazol über mindestens zwei Jahre in Verbindung mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens zehn Jahren ist sinnvoll. Sollte die Operation aus technischen Gründen (z.B. bei sehr ausgedehntem Befund) nicht möglich sein, ist eine lebenslange Albendazol-Therapie indiziert [25, 26]. Diese Dauertherapie stellt für die Patienten jedoch eine nicht unerhebliche Belastung dar. Um die Bioverfügbarkeit zu verbessern sollte die Tabletteneinnahme zusammen mit fettreicher Nahrung erfolgen und regelmäßige Medikamentenspiegelbestimmungen im Serum sind indiziert. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Leberenzymerrhöhungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Fieber treten bei einem Teil der Patienten auf. Albendazol sollte bei Kinderwunsch oder Schwangerschaft, aufgrund teratogener Wirkungen im Tierversuch, nicht eingesetzt werden [27].

Die Behandlung der CE beinhaltet vier Therapiemodalitäten und richtet sich nach Zystenstadium, Zystengröße, Lokalisation und möglichen Komplikationen. Die konservative Therapie mit Albendazol ist bei unifokalen Zysten (Durchmesser <6 cm) der Stadien CE1 und CE3a indiziert. In den Stadien CE2 und CE3b sowie bei großen (Durchmesser >10 cm) oder komplizierten Zysten ist die chirurgische Behandlung sinnvoll. Bei der PAIR-Therapie (Puncture, Aspiration, Instillation, Reaspiration) wird nach Aspiration des Zysteninhaltes hochkonzentrierter Alkohol in die Zyste eingebracht [28]. Das Verfahren wird bei unilokulären Zysten der Stadien CE1 und CE3a mit einer Größe von ca. 5-10 cm durchgeführt. Beobachtendes Abwarten („watch and wait“) wird für die inaktiven Zystenstadien CE4 und CE5 empfohlen [24].

1.6. Fragestellung

Die zunehmende Prävalenz von AE und CE stellt eine wachsende Herausforderung für medizinische Versorgungsstrukturen dar, die bisher nur wenig Erfahrungen mit diesen Erkrankungen haben. Die universitären deutschen Referenzzentren in Heidelberg, Ulm und Düsseldorf konnten bereits wichtige Beiträge zur diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweise liefern [29–32]. In Nord- und Ostdeutschland mangelt es jedoch immer noch an genaueren Kenntnissen zur Epidemiologie und zum strukturierten Management von Echinokokkosen.

Am Universitätsklinikum Leipzig wurde 2016 ein Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin gegründet, welches nun wachsende Fallzahlen komplizierter Echinokokkosen dokumentiert [8, 33, 34]. Dennoch zeigen sich nach wie vor Unsicherheiten bei Behandlern, die sich mit Verdachtsfällen in der Region befassen, insbesondere hinsichtlich des gezielten Einsatzes diagnostischer Methoden und der strukturierten Implementierung klinischer Behandlungspfade. Im Jahr 2017 wurde an unserer Klinik erstmalig ein Fall einer seronegativen alveolären Echinokokkose auffällig und publiziert [34]. Bisher gibt es allerdings noch keine systematische Auswertung der AE- und CE-Fälle am Universitätsklinikum Leipzig.

Das Ziel dieser Studie war es daher, demografische und klinische Daten von AE- und CE-Fällen zu untersuchen, die seit 2004 im Universitätsklinikum Leipzig diagnostiziert oder behandelt wurden. Die Auswertung dieser Daten soll eine Beurteilung der Qualität der in Leipzig angewandten Diagnosemethoden ermöglichen und dabei helfen, Schlussfolgerungen hinsichtlich sinnvoller und effizienter klinischer Behandlungspfade für Verdachtsfälle von Echinokokkosen zu ziehen.

2. Publikation

Originalarbeit

Thieme

Frequency and clinical presentation of alveolar and cystic echinococcosis in a tertiary medical center in Germany 2004–2018: lessons from a low-prevalence area

Häufigkeit und klinische Präsentation von alveolärer und zystischer Echinokokkose an einem tertiären Zentrum in Deutschland 2004–2018: Lehren aus einer Niedrigprävalenzregion

Authors

Thomas Karlas^{1*}, Fabian Reinhardt^{2*}, Valentin Blank^{1,5}, Norman Lippmann^{3,4}, Daniel Seehofer⁶, Christoph Lübbert^{1,2,4}

Affiliations

- 1 Leipzig University Hospital, Department of Gastroenterology, Hepatology, Infectious Diseases, Pneumology, Germany
- 2 Leipzig University Hospital, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Germany
- 3 Leipzig University Hospital, Institute for Medical Microbiology and Epidemiology of Infectious Diseases, Germany
- 4 Leipzig University Hospital, Interdisciplinary Center for Infectious Diseases, Germany
- 5 University of Leipzig, Faculty of Medicine, Integrated Research and Treatment Center Adiposity Diseases Leipzig, Germany
- 6 Leipzig University Hospital, Division of Hepatobiliary and Transplant Surgery, Germany

Key words

Echinococcosis, Echinococcus multilocularis, Echinococcus granulosus, imaging, serology, therapy, management, epidemiology

Schlüsselwörter

Echinokokkose, Echinococcus multilocularis, Echinococcus granulosus, Bildgebung, Serologie, Therapie, Management, Epidemiologie

received 29.04.2019

accepted 10.09.2019

Bibliography

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1013-4405>

Z Gastroenterol 2019; 57: 1281–1290

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0044-2771

Correspondence

Prof. Dr. med. Christoph Lübbert, DTM&H
Leipzig University Hospital
Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine
Department of Gastroenterology, Hepatology, Infectious Diseases, Pneumology, Liebigstr. 20, 04103 Leipzig, Germany
Tel.: ++49/3 41/9 72 49 70
Fax: ++49/3 41/9 72 49 79
christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de

ABSTRACT

Introduction The prevalence of alveolar echinococcosis (AE) and cystic echinococcosis (CE) in Germany is increasing. The number of cases in northern and eastern regions is low, so there is little experience with regard to diagnosis and therapy. **Objectives** The objective of this paper was to evaluate the management of suspected and/or diagnosed echinococcosis at a university center in a low-prevalence region.

Methods All the patients at the Leipzig University Hospital between 2004 and 2018 who had been serologically examined for echinococci were included in a retrospective cohort study. Clinical course, imaging, histology, therapeutic characteristics, relevant comorbidities and risk factors for AE and CE were evaluated. A time-staggered prevalence estimation, as well as sensitivity and specificity calculations for the serological tests, were performed.

Results A total of 382 patients were enrolled, with 11 AE and 7 CE cases identified. The mean prevalence rate of AE in this cohort was 2.9 % and that of CE was 1.8 %. Among the patients, 56 % had known risk factors for AE and CE. The serological tests showed a sensitivity of 86 % and a specificity of 91 %. Two patients with false-negative serology were diagnosed by biopsy. All CE and 5 AE patients (45 %) were operated on. Six AE patients received long-term treatment with albendazole.

Conclusions AE and CE are rare diseases in the greater Leipzig region; however, case numbers are on the rise. Due to favorable factors such as the escalation of migration, a further increase is expected. Diagnosis and therapy are challenging and should be supported by specialists (experienced infectiol-

* TK and FR contributed equally to this work.

ogists, imaging experts and skilled hepatobiliary surgeons) who should be integrated in a German network.

ZUSAMMENFASSUNG

Einführung Die Prävalenz der alveolären (AE) und zystischen Echinokokkose (CE) in Deutschland nimmt zu, aber die Gesamtzahl der Fälle in den nördlichen und östlichen Bundesländern ist noch immer gering. Betroffene Patienten werden überwiegend in wenigen spezialisierten Zentren in Süddeutschland behandelt, sodass in anderen Regionen Deutschlands bislang nur relativ wenig klinische Erfahrung mit AE und CE vorhanden ist.

Ziele Ziel unserer Studie war es, das derzeitige Management von Patienten mit Verdacht auf oder bestätigter Echinokokkose an einem Zentrum der tertiären Versorgungsstufe in einer Niedrigprävalenzregion zu bewerten, um eine Verbesserung des Vorgehens bei Verdacht auf AE/CE bzw. bereits gesicherter Diagnose zu erreichen.

Methodik Alle Patienten, die am Universitätsklinikum Leipzig zwischen dem 01.01.2004 und dem 30.09.2018 infektiologisch auf Echinokokken untersucht wurden oder die Diagnose „AE“ bzw. „CE“ erhalten hatten, wurden in eine retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen. Klinischer Verlauf, bildgebende sowie histopathologische Befunde, Therapiecharakteristika, relevante Begleiterkrankungen und mögliche Risikofaktoren für AE bzw. CE wurden bewertet. Die Datenanalyse umfasste weiter eine zeitlich gestaffelte Prävalenzabschätzung für unser Zentrum sowie Sensitivitäts- und Spezifitätsberechnungen für die durchgeführten serologischen Tests.

Ergebnisse Insgesamt wurden 382 Patienten in die Analyse einbezogen. 11 AE- und 7 CE-Fälle wurden identifiziert. Die mittlere Prävalenzrate der AE in dieser Kohorte lag bei 2,9 % und die der CE bei 1,8 %. Bei 4 Patienten war die Diagnose bereits auswärtig gesichert worden und eine gezielte Überweisung zur spezialisierten Behandlung erfolgt. 56 % der Patienten wiesen bekannte Risikofaktoren für CE bzw. AE auf. Mit Ausnahme eines Falls waren alle CE-Fälle Migranten mit ausländischer Herkunft. Die durchgeführten serologischen Tests zeigten für beide Erkrankungen eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 91 %. 2 Patienten mit zunächst falsch negativer Diagnose (einer mit AE und einer mit CE) wurden durch ultraschallgestützte Biopsie korrekt diagnostiziert. Alle CE-Fälle und 5 AE-Fälle (45 %) wurden unter Albendazolschutz chirurgisch versorgt. Die restlichen 6 AE-Fälle erhielten eine Langzeitbehandlung mit Albendazol. Es wurden keine Todesfälle infolge Echinokokkose beobachtet.

Schlussfolgerungen Sowohl AE als auch CE sind im Großraum Leipzig seltene Erkrankungen, wenngleich ein Anstieg der Fallzahlen an unserem Zentrum zu verzeichnen ist. Aufgrund unterschiedlicher begünstigender Faktoren wie z. B. Zunahme der Migration ist in Zukunft mit einem weiteren Anstieg zu rechnen. Diagnosestellung und Therapiemanagement stellen sowohl für die AE als auch für die CE eine Herausforderung dar und sollten von einem Expertenteam begleitet werden, darunter erfahrene Infektiologen, Bildgebungsspezialisten und versierte hepatobiliäre Chirurgen. Der Aufbau eines deutschen Echinokokkosenetzwerks wäre sinnvoll.

LIST OF ABBREVIATIONS

AE	Alveolar echinococcosis
CE	Cystic echinococcosis
CEUS	Contrast-enhanced ultrasound
CT	Computed tomography
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
HIV	Human immunodeficiency virus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IHA	Indirect hemagglutination assay
MRI	Magnetic resonance imaging
PACS	Picture archiving and communication system
PAIR	Puncture-aspiration-injection-respiration
PCR	Polymerase chain reaction
US	Ultrasound
WB	Western blot

Introduction

Alveolar echinococcosis (AE) and cystic echinococcosis (CE) are two clinically relevant diseases caused by the larval stage of *Echinococcus granulosus*, the dog tapeworm (CE), and *Echinococcus multilocularis*, the fox tapeworm (AE), respectively. Whereas CE has a global distribution, AE is restricted to the northern hemisphere. CE is endemic in many countries around the world; AE is sporadic, except in certain rural communities in China, where it is endemic and has become a significant public health problem [1]. In Germany, both diseases are rare, with a mean prevalence below 1.5 per 100 000 inhabitants [2]. Accurate prevalence calculations are available for AE: In the period from 1992 to 2016, the prevalence of AE was 0.64 per 100 000 inhabitants in the whole of Germany, 2.18 per 100 000 inhabitants in Baden-Württemberg and 1.48 per 100 000 inhabitants in Bavaria [3]. There is a strong difference in regional distribution with a significantly higher occurrence of AE in Southern Germany, especially on the Swabian Alb. The increasing prevalence of AE in fox populations and migration from highly endemic countries for CE are possible reasons for the rising prevalence of both AE and CE in Germany in recent years [3–8]. This development provides growing challenges for clinical settings that have no previous experience with these diseases.

The diagnosis of both AE and CE is based primarily on imaging, in particular with ultrasound for abdominal CE, complemented by serology when imaging results are unclear. However, diagnosis by imaging and serological testing is not always reliable, and malignant tumors such as cholangiocarcinoma (in the case of AE) or biliary cystadenocarcinoma (in the case of CE) have to be included in the differential diagnosis. Therefore, correct diagnosis and successful therapeutic management are challenging [9, 10]. Diagnostic and therapeutic pathways for echinococcosis have been reported from German referral centers in Ulm, Heidelberg and Düsseldorf [11–14]. However, for the northern and eastern parts of Germany, there is still a lack of information on epidemiology and structured management. At our institution, an Interdisciplinary Center for Infectious Diseases was established in 2016 and is now managing growing case numbers with complicated echinococcosis [7, 15, 16]. Nevertheless, we still continue to identify uncertainties among primary physicians dealing with suspected cases in the region.

The aim of this study was to collect demographic and clinical data of AE and CE cases that have presented at Leipzig University Hospital since 2004 in order to evaluate the efficacy of the applied diagnostic methods and to draw conclusions regarding meaningful and efficient clinical management pathways for suspected cases of echinococcosis.

Methods

Identification of AE and CE cases

For this retrospective analysis, we reviewed the electronic case databases at our hospital, which were established in 2004 by the introduction of SAP ERP (Walldorf, Germany) [17]. Hence, we identified all patients of the Departments of Surgery and Internal Medicine who underwent serological testing for either AE or CE in the period from January 1, 2004 until September 30, 2018. In addition, we performed a text-based search in the electronic ultrasound imaging archiving system (PACS; ViewPoint™ vs. 5.6, GE Healthcare, Solingen, Germany) using predefined standard terms (e.g. “echino”) and a standardized analysis of disease classification code data (codes B67*, using ICD-10 [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, vs. 10]).

The study protocol was reviewed by the local ethics committee (vote no. 367/18-ek). Individual informed consent was waived given the retrospective study design.

Characterization of serological testing methods

All cases with serological testing for either AE or CE at the Institute of Medical Microbiology and Epidemiology of Infectious Diseases within the study period were reviewed and the respective test results recorded. For all cases with positive or borderline serology, further data on confirmatory tests were collected. Sensitivity, specificity and further diagnostic performance of applied test methods were registered according to the manufacturer's information (WB) or results from pivotal study settings (IHA, ELISA).

In the case of repetitive testing with similar results, only the first test was included in the analysis. In patients with inconsistent

consecutive test results, the first positive or borderline result was regarded as indicative for the primary analysis (test accuracy). Secondly, we studied the diagnostic characteristics of cases with repetitive testing.

Clinical and imaging data

Clinical data including medical history, information on geographic residence and exposure to potential AE and CE risk factors, imaging results, therapy and outcomes were extracted from the electronic medical records (SAP ERP Central Component [ECC] vs. 6.0 [October 2005], Walldorf, Germany). In addition, selected patients with incomplete data records were interviewed using a standardized questionnaire (see supplementary file).

Results of the imaging studies were obtained from the electronic case records and classified as “negative” (no AE or CE lesion detected) or “suspect” (lesion with typical AE or CE configuration detected or AE or CE not definitely ruled out), according to the written report.

At our institution, CT and MRI original imaging data storage in the PACS system is limited to a short period (average 12 months), which impairs retrospective review. Therefore, a systematic retrospective analysis was restricted to ultrasound (US) studies. All US examinations were reviewed by a DEGUM-certified, experienced examiner (Thomas Karlas) employing a standardized classification according to the World Health Organization Informal Working Group on Echinococcosis (WHO IWGE) for CE [18] and Kratzer et al. for AE [19], respectively.

Epidemiological estimations and statistical analyses

Patients' baseline demographic data are presented as individual data. Statistical analyses were performed with MedCalc vs. 18 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). To analyze the performance of the clinical diagnostic algorithms, we calculated sensitivity and specificity as well as positive and negative predictive values.

To characterize the applied frequency of serological testing and the confirmed diagnoses of AE and CE over the study period, we normalized the case numbers according to the total numbers of patients admitted to outpatient or inpatient care at our institution. The total patient number was extracted from the billing dataset provided by the accounts department. For this analysis, the study period was divided into four intervals: January 1, 2004 to December 31, 2006; January 1, 2007 to December 31, 2010; January 1, 2011 to December 31, 2014; and January 1, 2015 to September 30, 2018, which were compared using the chi-squared test or Fisher's exact test.

Results

Study population

Using the serological test records, we identified a total of 378 patients who met the inclusion criteria. In addition, 4 patients with prediagnosed disease who presented for further treatment were included. The diagnosis of AE (n = 11) and CE (n = 7) was secured after serological confirmation tests and targeted imaging, as displayed in ► Fig. 1.

Characteristics of patients with confirmed AE or CE

In total, AE was diagnosed in 11 patients (median age 64 years, 8 females), and CE in 7 patients (median age 28 years, 2 females) (► **Table 1**).

At initial presentation, the diagnosis had already been established in 7 patients (39%), whereas all other cases received a primary diagnosis at our institution. We were not able to perform a specific long-term follow-up after initiation of specific therapy. However, a thorough review of the patients' records over an average period of 60 months (range: 3–119 months) did not identify any AE- or CE-related deaths.

Applied serological tests

The records of the Institute of Medical Microbiology and Epidemiology of Infectious Diseases on AE and CE diagnostic tests revealed that an indirect hemagglutination assay (IHA; Cellognost Dade Behring, Marburg, Germany) was used from 2004 until 2014. This test relied on the detection of IgG antibodies. A titer of $\leq 1:16$ was regarded as a negative test result, whereas a titer $> 1:128$ defined a positive result. All other values were deemed borderline results. In a pivotal study setting, this test had a sensi-

tivity of 30% and a specificity of 94.3% for AE, and a sensitivity of 91% and a specificity of 94.3% for CE [23]. In 2014, the production of this commercial IHA was stopped, and it had to be substituted by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in routine diagnostics (Novagnost®, NovaTec/Siemens, Dietzenbach, Germany). A test result of < 8.5 units/mL was regarded as negative, whereas a value > 11.5 units/mL defined a positive result. All other values were deemed borderline results. In a pivotal study setting, this test demonstrated a sensitivity of 94.1% and specificity of 87.5% for AE, and a sensitivity of 82.4% and specificity of 87.5% for CE [23]. Positive results were infrequently confirmed by using a Western blot (WB) IgG assay. This test allowed a species differentiation with a sensitivity of 95% (AE) and 98% (CE), respectively, according to the manufacturer's information (ECHINOCOCCUS Western blot (WB) IgG, LDBIO Diagnostics, Lyon, Frankreich). Specificity was assumed to be $\geq 95\%$ for the genus *Echinococcus*. In single cases, confirmatory testing was performed in external reference laboratories, for example, the Department of Microbiology at the Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Germany.

► Table 1 Baseline characteristics of patients with confirmed AE and CE diagnosis.												
case	diagnosis	year	age at diagnosis	gender	origin	risk factors*	affected organ(s)	abdominal symptoms	immuno-suppression	serology	histological specimen	therapy
1	AE	2008	50	f	Germany	yes	liver	yes	no	positive	biopsy	albendazole
2	CE	2008	46	f	Eastern Europe	unknown	liver	yes	unknown	positive	surgery	surgery
3	AE	2010	76	m	Germany	unknown	liver	yes	no	borderline	biopsy	surgery
4	AE	2011	44	f	Germany	yes	liver	no	chronic lymphoma	borderline	surgery	surgery
5	AE	2011	70	f	Germany	yes	liver, pancreas	no	no	borderline	biopsy	albendazole
6	AE	2011	40	f	Eastern Europe	yes	liver	no	no	positive	biopsy	albendazole
7	AE	2011	67	f	Germany	unknown	liver	unknown	unknown	n/a	n/a	albendazole
8	AE	2012	33	m	Eastern Europe	unknown	liver	unknown	HIV infection	n/a	n/a	albendazole
9	CE	2012	61	m	Germany	no	liver	no	no	negative	surgery	surgery
10	AE	2013	64	f	Germany	yes	liver	yes	no	n/a	biopsy	albendazole
11	CE	2016	20	m	Middle East	unknown	liver	yes	no	positive	surgery	surgery
12	CE	2016	26	m	Middle East	unknown	liver, kidney	yes	no	positive	surgery	surgery
13	AE	2017	70	m	Germany	yes	liver	no	multiple myeloma	negative	biopsy	surgery
14	CE	2017	44	m	Middle East	yes	liver	yes	no	borderline	surgery	surgery
15	CE	2017	28	m	Middle East	unknown	liver	yes	no	n/a	surgery	surgery
16	AE	2017	65	f	Eastern Europe	yes	liver	no	no	positive	surgery	surgery
17	AE	2018	23	f	Germany	yes	liver	yes	no	borderline	n/a	albendazole
18	CE	2018	19	f	Middle East	yes	liver	yes	no	positive	surgery	surgery
* For AE defined by: dog or cat ownership (dog never dewormed or only infrequently); living in a rural area or having a kitchen garden; eating wild vegetables and fruits; occupation: farmer, butcher/slaughter, forest warden, etc.; hunting. For CE defined by: dog ownership (dog never dewormed or only infrequently); living in a rural area of endemic countries; occupation: butcher/slaughter [20–22].

Imaging studies for diagnosis and follow-up

Ultrasound (US) was performed in 17 of the 18 cases with confirmed AE or CE. Eleven patients underwent additional magnetic resonance imaging (MRI) and 12 patients underwent computed tomography (CT).

Of the 17 cases with US studies, 14 examinations were performed at our institution and imaging data was available in the PACS system. A review of these examinations revealed that a standardized US classification [18] was applied in only a single case in the year 2018 (case #18) by the primary examiner, whereas no comparison with a standard classification was reported for all other initial US examinations. The retrospective applica-

tion of established CE [17] and AE [3, 18] classifications revealed 2 CE cases with WHO stage CE4, 1 case with WHO stage CE3a, and 1 case with WHO stage CE3b. The 11 cases with AE presented with a broader spectrum of lesion morphology (► Fig. 2).

Follow-up US examinations were available only in a minority of AE cases with conservative treatment (n = 6). In this group, relevant morphological changes were identified in only 2 cases (hemangioma-like to metastasis-like and vice versa).

Diagnostic performance of serological tests

Based on the results of serology, imaging and histology (► Fig. 1), we analyzed the sensitivity and specificity of the respective diag-

nistic pathway at our institution. Patients without serological testing (external referral for surgical therapy, $n = 4$) were not included in this analysis.

Of 378 patients with serological testing for suspected echinococcosis, 343 had negative test results, 21 had borderline positive test results and 14 had positive test results (► **Table 2**). Further WB assay, imaging and diagnostic histopathology confirmed the serological diagnosis in 12 patients. Two additional cases with repetitive negative serological testing ultimately had histological confirmation of AE ($n = 1$) or CE ($n = 1$) (indicating false-negative tests). The prevalence of both AE and CE was 3.7 % among all tested subjects (2.1 % for AE and 1.6 % for CE).

In 26 patients, both serological testing and imaging were performed. The result of the combination of these methods was considered positive if both tests were positive and as negative if at least one of the two tests was negative. We detected 12 true positive cases, 11 true negative cases, 2 false-negative cases, and 1 false-positive case. The combination of both methods achieved no significant difference from the sole serology in sensitivity (86 % vs. 86 %) and specificity (92 % vs. 91 %). However, the positive predictive value was much higher (92 % vs. 34 %), while the negative predictive value was lower (85 % vs. 99 %). Retrospective data collection and the low number of cases limit the significance of these values.

Diagnostic value of repetitive testing

In 41 of 378 cases (11 %), repetitive serological testing was performed: 4 consecutive tests in 3 patients, 3 tests in 7 patients and 2 tests in 31 patients, respectively.

Consistent negative results were obtained in 27 cases (no false-negative test results). Five patients had an initial borderline or positive serology and were diagnosed with AE ($n = 2$) or CE ($n = 3$). These cases eventually presented with negative serology after successful treatment (observation range: 1–72 months).

In 3 further cases with initial borderline test results, a diagnosis of AE ($n = 1$) and CE ($n = 2$) was established despite negative serological test results upon repetition. Two patients had consistent borderline results (AE and CE ruled out), and 1 patient presented with 2 false-positive test results (CE ruled out by imaging studies).

Epidemiological aspects

Although we are aware that our retrospective single-center data cannot replace systematic epidemiological studies in the greater Leipzig region, the observed case frequency may reflect regional prevalence trends.

For the entire period from 2004 to 2018, the frequency of applied serological testing (15.7 cases tested/100 000 patients) and the occurrence of confirmed AE or CE diagnosis (0.75 cases per 100 000 patients) at our institution was relatively low compared to known high-risk regions [10]. However, we observed a significant increase in case numbers in the last decade compared with earlier observations ($p = 0.024$), while the frequency of applied serological testing showed a significant decline ($p = 0.008$) (► **Fig. 3**).

► **Table 2** Diagnostic performance of the applied serological tests.

	positive serology	positive and borderline serology
n	14	35
▪ n (IHA, until 31.05.2014)	4	22
▪ n (ELISA, from 01.06.2014)	10	13
Sensitivity	50 %	86 %
Specificity	98 %	91 %
Positive predictive value	50 %	34 %
Negative predictive value	98 %	99 %

Discussion

In this paper, we report the estimated prevalence of AE and CE in a tertiary medical center located in a non-endemic region. To the best of our knowledge, this is the first report of its kind from eastern Germany within the last two decades. Our data indicate a low prevalence for both entities. However, we found a steady increase of cases since the first autochthonous AE case was reported in Saxony in 2008 (Stefan Schubert, Leipzig, personal communication, 2012).

In our setting, serological testing is usually the first specific diagnostic measure when AE or CE infection is suspected. The diagnostic performance of the applied tests corresponds to previous data and demonstrates a high specificity. The sensitivity is low (50 %) if only positive results are considered, but can be increased significantly (86 %) if borderline results are deemed positive. Repetitive testing was performed in some cases with borderline serology but revealed no diagnostic benefit. However, since positive titers usually normalize within a few years after sufficient surgical treatment, a serological follow-up may be useful in selected patients with clinical or radiological findings suspicious of recurrent echinococcosis after having received curative treatment [25]. Considering the low prevalence in the greater Leipzig area, the positive predictive value of borderline and positive serology result is low (34 %). False-negative results pose a further diagnostic challenge. According to the literature, detectable antibodies may be absent in up to 14 % of immunosuppressed patients, and less often in non-immunosuppressed patients [26]. Regarding serodiagnosis of CE, it should be kept in mind that negative serological test results are not uncommon in patients with inactive cyst stages (CE4, CE5). In our cohort, two false-negative cases were found (0.5 % of all tested patients, 14 % of the confirmed cases with serological test results). The first case was a male patient with AE and underlying multiple myeloma [16]. The second patient was diagnosed with CE and had no apparent immunosuppression. In addition, this was the only patient in our cohort with recurrent CE (lacking identifiable risk factors, especially being the only CE case of German origin). According to international consensus guidelines, serological testing for echinococcosis should

► **Fig. 3** Frequency of applied serological testing and confirmed AE and CE cases within the study period in proportion to total patient numbers at the Leipzig University Hospital (2004–2018). The time-staggered prevalence of AE was 0 per 100 000 (2004–2006), 0.31 per 100 000 (2007–2010), 0.93 per 100 000 (2011–2014) and 0.42 per 100 000 (2015–2018), respectively. The time-staggered prevalence of CE was 0 per 100 000 (2004–2006), 0.16 per 100 000 (2007–2010), 0.16 per 100 000 (2011–2014) and 0.71 per 100 000 (2015–2018), respectively.

be performed only in patients with suspected infection, for example, suspicious US findings [27]. In our study, 11 patients (46 %) with either borderline or positive serology had no corresponding findings in associated imaging studies. We further suspect that a large portion of patients with negative serology also had no lesions suspicious for echinococcosis before testing was done. Thus, serological testing for echinococcosis seems to be often inadequately used as a screening tool.

US findings in patients with CE and AE are highly diverse and diagnosis can be challenging. In order to secure accurate recognition, it is crucial to bring in an experienced US specialist. In our study, all the patients with CE diagnosed within a period of 15 years presented with WHO stages CE3a, CE3b or CE4 (► **Fig. 2**) [18]. This suggests that in low-prevalence areas, even certified US experts may have limited practical experience in the discrimination of CE lesions according to this complex classification system. For suspected liver lesions, contrast-enhanced US (CEUS) is an established technique for differential diagnosis [28], which was applied in only two of our patients. CEUS, however, is not integrated in the established CE classification system yet, which thus seems to have limited diagnostic value especially at medical centers in low-prevalence areas. However, abdominal US is the most important primary imaging tool for abdominal complaints, and therefore it plays a decisive role in the detection of CE and AE. Moreover, the assessment of the cyst status (active, transitional [only in CE], inactive) is crucial for the therapy decision in CE [24, 27]. Hence, future diagnostic pathways should

apply simple classification systems that incorporate other benign and malign hepatic lesions and take standardized perfusion analysis with CEUS into account [29].

Our data demonstrate that a considerable proportion of patients (33 %) presenting with negative serology required liver biopsy to exclude malignancy or to confirm the diagnosis of AE or CE. In such cases, albendazole (400 mg PO, twice daily) can be used peri-interventionally for the prevention of the secondary spread of echinococcosis [30]. Especially in CE, this may reduce cyst pressure and avoid secondary expansion of the parasites, which has been well-demonstrated in patients undergoing PAIR (puncture-aspiration-injection-respiration) therapy [31]. Thus, albendazole may play an important role in “shielding” diagnostic punctures. However, the optimal duration of protective albendazole application has not yet been determined; however, peri-operative use for 1 to 7 days pre-interventionally and 1 to 3 months post-interventionally is usually recommended [12]. In our cohort, histological confirmation of echinococcosis was obtained in 6 patients, 3 of whom had received peri-interventional albendazole prophylaxis. Biopsy complications or the secondary spread of echinococcosis were not observed.

Above all, it seems important to stratify patients according to probable risk. In most of our patients, we identified at least one known risk factor for the acquisition of AE or CE (► **Table 1**). Since the incubation period of AE is about 5 to 15 years and the incubation period for CE is undefined and variable, a thorough medical history including targeted questions on risk factors for echinococ-

cosis is crucial in patients with suspected diagnosis [12]. For CE, provenance from highly endemic regions is a known risk factor [2] that could be verified in our cohort. The increase of CE prevalence in Germany can partly be explained by the high number of migrants from epidemiological strongholds such as Syria and Afghanistan, especially in the years 2015 and 2016 [6]. Contrarily, the majority of our AE patients had a long-term history of living in Germany. This correlates with the observation of a northward trend in the spread of AE in fox populations of Saxony-Anhalt and Lower Saxony [4, 5]. A similar trend can be assumed for neighboring Saxony.

The targeted therapy of AE and CE follows its own principles. In our cohort, all CE cases and 5 AE cases (45 %) received surgical treatment and were treated with albendazole perioperatively. None of these patients was diagnosed incidentally after histopathological analysis of the specimen removed during surgical interventions for conditions other than AE and/or CE. In our cohort, PAIR was not indicated or performed [27, 30], and no death caused by echinococcosis was observed.

Limitations

The collection of regional prevalence data is challenging since a relevant referral and reporting bias has to be taken into account: For example, most German AE cases (about 80 %) are managed at the Comprehensive Infectious Diseases Center at the Ulm University Hospital [2, 11]. In our cohort, 4 cases (22 %) had a previously confirmed diagnosis of AE or CE and were referred directly for further treatment. Nevertheless, a steadily increasing prevalence can be concluded by the number of cases diagnosed positive for AE or CE at our center (► Fig. 3). Another bias could arise from general difficulties in diagnosing echinococcosis cases. For example, in the Department of Pathology at our institution, several cases were diagnosed post mortem, without previous clinical mentioning (Tanja Gradistanac, Leipzig, personal communication, 2018).

In addition, we faced minor methodological problems. Due to the retrospective data collection, complete data sets including query of all known risk factors as well as exact geographical anamnesis were available in only 61 % of the cases. Furthermore, CT and MRI images are stored at our hospital for a limited time.

Conclusions

Our data show that both AE and CE must be considered in patients with focal liver lesions, even in low-prevalence areas of Germany. An increasing prevalence of both diseases has to be assumed. Therefore, understandable and user-friendly diagnostic pathways should be provided for clinicians without expert knowledge in primary and routine care. When AE or CE is considered, imaging studies need to be evaluated by experienced experts along with reliable serological test results. In cases with both indeterminate imaging and serology, histopathological confirmation and direct detection of the pathogen in the specimen using specific PCR methods provided by reference centers should be carried out purposefully.

In general, the diagnostic and therapeutic approach should be supported by specialists. Such a team should consist of experienced infectiologists, imaging experts and skilled hepatobiliary surgeons, who should be integrated in a German network.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

We thank Anja Botzon, Bärbel Schreiber and Philipp Busch from the accounts department of our institution for providing total patient number data.

References

- [1] Craig PS. Epidemiology of human alveolar echinococcosis in China. *Parasitol Int* 2006; 55 (Suppl.): S221–S225. doi:10.1016/j.parint.2005.11.034
- [2] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017: RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut).
- [3] Schmidberger J, Kratzer W, Stark K et al. Alveolar echinococcosis in Germany, 1992–2016. An update based on the newly established national AE database. *Infection*; 2018; 46: 197–206. doi:10.1007/s15010-017-1094-0
- [4] Berke O, Romig T, von Keyserlingk M. Emergence of *Echinococcus multilocularis* among Red Foxes in northern Germany, 1991–2005. *Vet Parasitol* 2008; 155: 319–322. doi:10.1016/j.vetpar.2008.05.017
- [5] Denzin N, Schliephake A, Fröhlich A et al. On the move? *Echinococcus multilocularis* in red foxes of Saxony-Anhalt (Germany). *Transbound Emerg Dis* 2014; 61: 239–246. doi:10.1111/tbed.12026
- [6] Richter J, Esmann L, Lindner AK et al. Cystic echinococcosis in unaccompanied minor refugees from Afghanistan and the Middle East to Germany, July 2016 through June 2017. *Eur J Epidemiol* 2019. doi:10.1007/s10654-019-00492-8
- [7] Tennert U, Schubert S, Tröltzsch M et al. Pitfall alveolar echinococcosis in non-endemic areas. Alveolar echinococcosis migrating northward. *Ann Hepatol* 2010; 9: 99–103
- [8] Davidson RK, Romig T, Jenkins E et al. The impact of globalisation on the distribution of *Echinococcus multilocularis*. *Trends Parasitol* 2012; 28: 239–247. doi:10.1016/j.pt.2012.03.004
- [9] Orhun A, Müller-Stöver I, Holtfreter MC et al. Epidemiologisch-klinische Charakteristika von Patienten mit zystischer Echinokokkose. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 1039–1044. doi:10.1055/s-0032-1304951
- [10] Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA et al. Global Distribution of Alveolar and Cystic Echinococcosis. *Adv Parasitol* 2017; 95: 315–493. doi:10.1016/bs.apar.2016.11.001
- [11] Grüner B, Kern P, Mayer B et al. Comprehensive diagnosis and treatment of alveolar echinococcosis: A single-center, long-term observational study of 312 patients in Germany. *GMS Infect Dis* 2017; 5: Doc01. doi:10.3205/id000027
- [12] Kern P, Menezes da Silva A, Akhan O et al. The Echinococcoses: Diagnosis, Clinical Management and Burden of Disease. *Adv Parasitol* 2017; 96: 259–369. doi:10.1016/bs.apar.2016.09.006
- [13] Stojković M, Weber TF, Junghanss T. Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art and perspectives. *Curr Opin Infect Dis* 2018; 31: 383–392. doi:10.1097/QCO.0000000000000485
- [14] Richter PJ, Holtfreter M, Orhun A et al. Echinokokkose-Erkrankungen. *MMW Fortschr Med* 2015; 157: 56–63. doi:10.1007/s15006-015-2727-9

- [15] Atanasov G, Benckert C, Thelen A et al. Alveolar echinococcosis-spreading disease challenging clinicians: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4257–4261. doi:10.3748/wjg.v19.i26.4257
- [16] Lübbert C, Reinhardt F, Karlas T et al. Seronegative alveolar echinococcosis in a patient with multiple myeloma. *Int J Infect Dis* 2018; 69: 47–49. doi:10.1016/j.ijid.2018.02.001
- [17] Hentze J, Kehres E. Krankenhaus-Controlling: Konzepte, Methoden und Erfahrungen aus der Krankenhauspraxis. 4th ed. s. l.: Kohlhammer Verlag; 2010
- [18] Working Group WHO. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop* 2003; 85: 253–261. doi:10.1016/S0001-706X(02)00223-1
- [19] Kratzer W, Gruener B, Kaltenbach TEM et al. Proposal of an ultrasonographic classification for hepatic alveolar echinococcosis: Echinococcosis multilocularis Ulm classification-ultrasound. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12392–12402. doi:10.3748/wjg.v21.i43.12392
- [20] Possenti A, Manzano-Román R, Sánchez-Ovejero C et al. Potential Risk Factors Associated with Human Cystic Echinococcosis: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: e0005114. doi:10.1371/journal.pntd.0005114
- [21] Otero-Abad B, Torgerson PR. A systematic review of the epidemiology of echinococcosis in domestic and wild animals. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2249. doi:10.1371/journal.pntd.0002249
- [22] Conraths FJ, Probst C, Possenti A et al. Potential risk factors associated with human alveolar echinococcosis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: e0005801. doi:10.1371/journal.pntd.0005801
- [23] Auer H, Stöckl C, Suhendra S et al. Sensitivität und Spezifität neuer kommerziell erhältlicher Tests zum Nachweis von Echinococcus-Antikörpern. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121 (Suppl. 3): 37–41. doi:10.1007/s00508-009-1233-4
- [24] Brunetti E, Tamarozzi F, Macpherson C et al. Ultrasound and Cystic Echinococcosis. *Ultrasound Int Open* 2018; 4: E70–E78. doi:10.1055/a-0650-3807
- [25] Schantz PM, Wilson JF, Wahlquist SP et al. Serologic tests for diagnosis and post-treatment evaluation of patients with alveolar hydatid disease (*Echinococcus multilocularis*). *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 1381–1386
- [26] Chauchet A, Grenouillet F, Knapp J et al. Increased incidence and characteristics of alveolar echinococcosis in patients with immunosuppression-associated conditions. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1095–1104. doi:10.1093/cid/ciu520
- [27] Wen H, Vuitton L, Tuxun T et al. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Reviews* 2019; 32: 443. doi:10.1128/CMR.00075-18
- [28] Claudon M, Dietrich CF, Choi BI et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver—update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall in Med* 2013; 34: 11–29. doi:10.1055/s-0032-1325499
- [29] Schwarze V, Mueller-Peltzer K, Negrão de Figueiredo G et al. The use of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the diagnostic evaluation of hepatic echinococcosis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2018; 70: 449–455. doi:10.3233/CH-189310
- [30] Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010; 114: 1–16. doi:10.1016/j.actatropica.2009.11.001
- [31] Akhan O, Yildiz AE, Akinci D et al. Is the adjuvant albendazole treatment really needed with PAIR in the management of liver hydatid cysts? A prospective, randomized trial with short-term follow-up results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1568–1574. doi:10.1007/s00270-014-0840-2

3. Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Titel: Häufigkeit und klinische Präsentation von alveolärer und zystischer Echinokokkose an einem tertiären Zentrum in Deutschland 2004-2018: Lehren aus einer Niedrigprävalenzregion

eingereicht von: Fabian Reinhardt

angefertigt an der: Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

betreut von: Prof. Dr. med. Christoph Lübbert (DTM&H) und
PD Dr. med. Thomas Karlas

eingereicht im: Februar 2020

3.1. Hintergrund

Die alveoläre und die zystische Echinokokkose sind zwei unterschiedliche Erkrankungen, welche durch die Helminthen *Echinococcus multilocularis* bzw. *Echinococcus granulosus* hervorgerufen werden.

Die Prävalenz der alveolären Echinokokkose (AE) und der zystischen Echinokokkose (CE) in Deutschland nimmt zu, wobei die Gesamtzahl der Fälle in den nördlichen und östlichen Bundesländern noch immer gering ist. Betroffene Patienten werden überwiegend in wenigen spezialisierten Zentren in Süddeutschland behandelt, so dass in anderen Regionen Deutschlands bislang nur wenig klinische Erfahrung mit AE und CE vorhanden ist.

3.2. Fragestellung

Das Ziel dieser Studie war, die derzeitige Versorgung von Patienten mit Verdacht auf oder einer bestätigten Echinokokkose (AE/CE) an einem universitären Zentrum der tertiären Versorgungsstufe in einer Niedrigprävalenzregion zu bewerten und somit das Vorgehen bei Verdacht auf AE oder CE sowie bei bereits gesicherter Diagnose zu verbessern.

3.3. Methoden

Die Fallrecherche erfolgte in den digitalen Dokumentationssystemen der Kliniken für Innere Medizin und Viszeralchirurgie und umfasste den Zeitraum vom 1. Januar 2004 bis 30. September 2018. Es wurden alle Patienten, die serologisch auf AE oder CE untersucht wurden oder mit der Diagnosestellung „Echinokokkose“ nach International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) verschlüsselt wurden, eingeschlossen. Zusätzlich erfolgte eine textbasierte Suche im elektronischen Archivierungssystem für Ultraschalldiagnostik. Für alle Fälle mit positiver oder grenzwertiger Serologie wurden Daten zu den Ergebnissen durchgeführter Bestätigungstests erhoben. Bei Wiederholungstests mit gleichen Ergebnissen wurde nur der erste Test in die Analyse einbezogen. Bei Patienten mit inkonsistenten, wiederholten Testergebnissen wurde das erste nicht negative (positiv oder grenzwertig) Ergebnis für die Primäranalyse gewertet. Nachfolgend untersuchten wir die diagnostischen Ergebnisse der Fälle mit Mehrfachtestung. Die klinischen Daten wurden aus den elektronischen Patientenakten gewonnen. Zusätzlich wurden Patienten mit unvollständigen Datensätzen kontaktiert und mittels eines standardisierten Fragebogens befragt (siehe Anlage). Die Ergebnisse der bildgebenden Untersuchungen wurden aus den elektronischen Fallakten gewonnen und als "negativ" (keine AE- oder CE-Läsion festgestellt) oder "suspekt" (Läsion mit typischer AE- oder CE-Konfiguration festgestellt, oder AE oder CE nicht definitiv ausgeschlossen) eingestuft.

Um die Effektivität der klinischen Diagnosealgorithmen zu analysieren, wurden Sensitivität und Spezifität sowie positive und negative Vorhersagewerte berechnet. Zur Charakterisierung der angewandten serologischen Tests und der bestätigten Diagnosen von AE und CE während des Untersuchungszeitraums wurden die Fallzahlen entsprechend der Gesamtzahl der Patienten, die in unserer Einrichtung zur ambulanten oder stationären Behandlung aufgenommen wurden, herangezogen. Die Gesamtanzahl der Patienten wurde aus den vom Medizincontrolling des Klinikums bereitgestellten Abrechnungsdaten errechnet. Für diese Analyse wurde der Untersuchungszeitraum in vier Intervalle unterteilt: 1. Januar 2004 bis 31. Dezember 2006; 1. Januar 2007 bis 31. Dezember 2010; 1. Januar 2011 bis 31. Dezember 2014; und 1. Januar 2015 bis 30. September 2018. Die

epidemiologischen Daten dieser Zeiträume wurden unter Nutzung von Chi-Quadrat-Tests oder dem Exakten Fisher-Test verglichen.

3.4. Ergebnisse

Es wurden insgesamt 382 Patienten in die Analyse einbezogen. Elf AE- und sieben CE-Fälle wurden identifiziert. Bezogen auf diese Kohorte (382 Patienten) lag die mittlere Prävalenzrate der AE bei 2,9% und die der CE bei 1,8%. Bei vier Patienten war die Diagnose bereits auswärtig gesichert worden und eine gezielte Überweisung zur spezialisierten Behandlung erfolgt (vgl. Abbildung 1 der Publikation).

Typische Risikofaktoren für CE bzw. AE konnten bei 56% der Patienten identifiziert werden. Mit Ausnahme eines Falles waren alle CE-Patienten Migranten mit Herkunft aus Endemiegebieten. Zwei Patienten mit zunächst falsch negativem serologischem Testergebnis (einer mit AE und einer mit CE) wurden durch ultraschallgestützte Biopsien korrekt diagnostiziert. Alle CE-Fälle und fünf AE-Fälle (45%) wurden unter Albendazol-Schutz chirurgisch versorgt. Die restlichen sechs AE-Fälle erhielten eine Langzeitbehandlung mit Albendazol (siehe Tabelle 1 der Publikation).

Die durchgeführten serologischen Tests zeigten für beide Erkrankungen eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 91% (siehe Tabelle 2 der Publikation). Es wurden keine Todesfälle infolge einer Echinokokkose beobachtet.

3.5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die AE und auch die CE eine geringe Prävalenz und Inzidenz unter den am Universitätsklinikum Leipzig behandelten Patienten aufweisen. Seit 2008 ist jedoch ein stetiger Anstieg der Fallzahlen festzustellen (vgl. Abbildung 3 der Publikation).

Die diagnostische Güte der angewandten serologischen Tests weist eine hohe Spezifität auf. Die Sensitivität ist jedoch niedrig (50%), wenn ausschließlich positive Ergebnisse berücksichtigt werden. Sie lässt sich aber deutlich erhöhen (86%), wenn grenzwertige Ergebnisse ebenfalls als „positiv“ kategorisiert werden (vgl. Tabelle 2 der Publikation). Testwiederholungen erfolgten in einigen Fällen mit grenzwertiger Serologie, zeigten jedoch keinen diagnostischen Nutzen. Falsch negative Ergebnisse stellen eine weitere diagnostische Herausforderung dar. In unserer Kohorte fielen zwei falsch negative Fälle auf. Gemäß internationaler Konsensus-Richtlinien sollten

serologische Tests auf Echinokokkose nur bei Patienten mit Verdacht auf eine Infektion (respektive suspekter Läsion in der Bildgebung) durchgeführt werden. In dieser Studie hatten elf (46%) der Patienten mit grenzwertiger oder positiver Serologie keinen Verdacht auf eine Echinokokkose in der Bildgebung. Es ist somit zu vermuten, dass ein großer Teil der Patienten mit negativer Serologie ebenfalls keine für eine Echinokokkose verdächtigen Läsionen aufwies. Daher scheinen serologische Tests für Echinokokkosen häufig ungerechtfertigt als Screening-Instrument eingesetzt zu werden.

Die Ultraschallbefunde bei Patienten mit AE und CE sind sehr heterogen, weshalb die Diagnose eine Herausforderung darstellen kann. In dieser Studie wurden bei den untersuchten Patienten mit CE lediglich die WHO-Stadien CE3a, CE3b und CE4 beobachtet (siehe Abbildung 2 der Publikation). Dies deutet darauf hin, dass selbst zertifizierte Ultraschallexperten in Regionen mit geringer Prävalenz nur begrenzte praktische Erfahrungen bei der Einteilung von CE-Läsionen gemäß dem komplexen Klassifizierungssystem der WHO haben.

Unsere Daten zeigen, dass bei einem beachtlichen Teil der Patienten (33%), die eine negative Serologie aufwiesen, eine Leberbiopsie erforderlich war, um Malignome auszuschließen oder die Diagnose einer AE oder CE zu bestätigen. Biopsiekomplikationen oder eine sekundäre Streuung wurden dabei nicht beobachtet.

Bei den meisten unserer Patienten wurde mindestens ein bekannter Risikofaktor für die Infektion mit *E. multilocularis* oder *E. granulosus* identifiziert (vgl. Tabelle 1 der Publikation). Da die Inkubationszeit für die AE etwa 5-15 Jahre beträgt und die Inkubationszeit für die CE unbestimmt und variabel ist, ist eine gründliche Anamnese mit zielgerichteten Fragen zu möglichen Risikofaktoren bei Patienten mit Verdacht auf Echinokokkose von entscheidender Bedeutung. Die Herkunft aus hoch endemischen Regionen ist ein bekannter Risikofaktor für die CE, der auch in unserer Kohorte nachgewiesen werden konnte.

Die Zunahme der CE-Prävalenz in Deutschland ist zum Teil auf die gestiegene Zahl von Migranten aus Endemiegebieten zurückzuführen. Im Gegensatz dazu lebte die Mehrzahl unserer AE-Patienten seit langem in Deutschland. Dies korreliert mit der Beobachtung einer nordwärts gerichteten Ausbreitung der AE in Deutschland.

3.6. Schlussfolgerungen

AE und CE müssen bei Patienten mit fokalen Leberläsionen, selbst in den Regionen mit niedriger Prävalenz, differentialdiagnostisch berücksichtigt werden. Es ist von einer zunehmenden Prävalenz beider Erkrankungen in Deutschland auszugehen. Daher benötigen Klinikärzte, die in der Grund- und Routineversorgung ohne besonderes Expertenwissen tätig sind, verständliche und benutzerfreundliche Diagnosealgorithmen.

Wenn eine AE oder eine CE differentialdiagnostisch in Betracht gezogen wird, muss die Bildgebung von Experten bewertet werden. Bei diagnostischen Unsicherheiten kann ein direkter Erregernachweis mithilfe der spezifischen PCR oder einer histopathologischen Sicherung erfolgen.

Die Unterstützung der diagnostischen und therapeutischen Abläufe durch Spezialisten ist sinnvoll. Ein solches Team sollte aus erfahrenen Infektiologen, Bildgebungsexperten und ausgewiesenen hepatobiliären Chirurgen bestehen.

Abkürzungsverzeichnis

AE	Alveoläre Echinokokkose
CE	Zystische Echinokokkose
CT	Computertomographie
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ICD-10	International Classification of Diseases, 10th Revision
MRT	Magnetresonanztomographie
PAIR	Puncture, Aspiration, Instillation, Reaspiration
PCR	Polymerase Chain Reaction
WHO	World Health Organization

Literatur

- [1] Lübbert C, Vogelmann R. Gastroenterologische Infektiologie. Berlin, Boston: De Gruyter; 2017. doi:10.1515/9783110464757
- [2] Craig PS. Epidemiology of human alveolar echinococcosis in China. *Parasitol Int* 2006; 55 Suppl: S221-5. doi:10.1016/j.parint.2005.11.034
- [3] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut). doi:10.17886/rkipubl-2018-001
- [4] Schmidberger J, Kratzer W, Stark K, et al. Alveolar echinococcosis in Germany, 1992-2016. An update based on the newly established national AE database. *Infection* 2018; 46 (2): 197–206. doi:10.1007/s15010-017-1094-0
- [5] Berke O, Romig T, Keyserlingk M von. Emergence of *Echinococcus multilocularis* among Red Foxes in northern Germany, 1991–2005. *Vet Parasitol* 2008; 155 (3-4): 319–322. doi:10.1016/j.vetpar.2008.05.017
- [6] Denzin N, Schliephake A, Fröhlich A, et al. On the move? *Echinococcus multilocularis* in red foxes of Saxony-Anhalt (Germany). *Transbound Emerg Dis* 2014; 61 (3): 239–246. doi:10.1111/tbed.12026
- [7] Richter J, Esmann L, Lindner AK, et al. Cystic echinococcosis in unaccompanied minor refugees from Afghanistan and the Middle East to Germany, July 2016 through June 2017. *Eur J Epidemiol* 2019. doi:10.1007/s10654-019-00492-8
- [8] Tennert U, Schubert S, Tröltzsch M, et al. Pitfall alveolar echinococcosis in non-endemic areas. Alveolar echinococcosis migrating northward. *Ann Hepatol* 2010; 9 (1): 99–103
- [9] Davidson RK, Romig T, Jenkins E, et al. The impact of globalisation on the distribution of *Echinococcus multilocularis*. *Trends Parasitol* 2012; 28 (6): 239–247. doi:10.1016/j.pt.2012.03.004
- [10] Kern P, Bardonnnet K, Renner E, et al. European echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982-2000. *Emerging Infect Dis* 2003; 9 (3): 343–349. doi:10.3201/eid0903.020341
- [11] Ammann RW, Eckert J. CESTODES. *Gastroenterology Clinics of North America* 1996; 25 (3): 655–689. doi:10.1016/S0889-8553(05)70268-5
- [12] Payne L, Fitchett JR. Bringing neglected tropical diseases into the spotlight. *Trends Parasitol* 2010; 26 (9): 421–423. doi:10.1016/j.pt.2010.06.002

- [13] Orhun A, Müller-Stöver I, Holtfreter MC, et al. Epidemiologisch-klinische Charakteristika von Patienten mit zystischer Echinokokkose. Dtsch Med Wochenschr 2012; 137 (20): 1039–1044. doi:10.1055/s-0032-1304951
- [14] Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA, et al. Global Distribution of Alveolar and Cystic Echinococcosis. Adv Parasitol 2017; 95: 315–493. doi:10.1016/bs.apar.2016.11.001
- [15] Dhar P, Chaudhary A, Desai R, et al. Current trends in the diagnosis and management of cystic hydatid disease of the liver. J Commun Dis 1996; 28 (4): 221–230
- [16] Kratzer W, Gruener B, Kaltenbach TEM, et al. Proposal of an ultrasonographic classification for hepatic alveolar echinococcosis: Echinococcosis multilocularis Ulm classification-ultrasound. World J Gastroenterol 2015; 21 (43): 12392–12402. doi:10.3748/wjg.v21.i43.12392
- [17] World Health Organization Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. Acta Trop 2003; 85 (2): 253–261. doi:10.1016/S0001-706X(02)00223-1
- [18] Junghanss T, da Silva AM, Horton J, et al. Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems, and perspectives. Am J Trop Med Hyg 2008; 79 (3): 301–311
- [19] Ortona E, Riganò R, Buttari B, et al. An update on immunodiagnosis of cystic echinococcosis. Acta Trop 2003; 85 (2): 165–171. doi:10.1016/S0001-706X(02)00225-5
- [20] Auer H, Stöckl C, Suhendra S, et al. Sensitivität und Spezifität neuer kommerziell erhältlicher Tests zum Nachweis von Echinococcus-Antikörpern. Wien Klin Wochenschr 2009; 121 Suppl 3: 37–41. doi:10.1007/s00508-009-1233-4
- [21] El-Shazly AM, Saad RM, Belal US, et al. Evaluation of ELISA and IHAT in serological diagnosis of proven cases of human hydatidosis. J Egypt Soc Parasitol 2010; 40 (2): 531–538
- [22] Siles-Lucas M, Casulli A, Conraths FJ, et al. Laboratory Diagnosis of Echinococcus spp. in Human Patients and Infected Animals. Adv Parasitol 2017; 96: 159–257. doi:10.1016/bs.apar.2016.09.003

- [23] Schantz PM, Wilson JF, Wahlquist SP, et al. Serologic tests for diagnosis and post-treatment evaluation of patients with alveolar hydatid disease (*Echinococcus multilocularis*). *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32 (6): 1381–1386
- [24] Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010; 114 (1): 1–16. doi:10.1016/j.actatropica.2009.11.001
- [25] Torgerson PR, Schweiger A, Deplazes P, et al. Alveolar echinococcosis: from a deadly disease to a well-controlled infection. Relative survival and economic analysis in Switzerland over the last 35 years. *J Hepatol* 2008; 49 (1): 72–77. doi:10.1016/j.jhep.2008.03.023
- [26] McManus DP, Gray DJ, Zhang W, et al. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. *BMJ* 2012; 344: e3866. doi:10.1136/bmj.e3866
- [27] Malik K, Dua A. *Albendazole*. StatPearls Publishing; 2020
- [28] Hosch W, Junghanss T, Stojkovic M. Interventionen bei zystischer Echinokokkose. In: Radeleff B, Hrsg. *Angiofibel. Interventionelle angiographische Diagnostik und Therapie*. Wien: Springer; 2013: 511–519. doi:10.1007/978-3-642-33230-2_27
- [29] Grüner B, Kern P, Mayer B, et al. Comprehensive diagnosis and treatment of alveolar echinococcosis: A single-center, long-term observational study of 312 patients in Germany. *GMS Infect Dis* 2017; 5: Doc01. doi:10.3205/id000027
- [30] Richter PJ, Holtfreter M, Orhun A, et al. Echinokokkose-Erkrankungen. *MMW Fortschr Med* 2015; 157 (12): 56–63. doi:10.1007/s15006-015-2727-9
- [31] Kern P, Menezes da Silva A, Akhan O, et al. The Echinococcoses: Diagnosis, Clinical Management and Burden of Disease. *Adv Parasitol* 2017; 96: 259–369. doi:10.1016/bs.apar.2016.09.006.
- [32] Stojković M, Weber TF, Junghanss T. Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art and perspectives. *Curr Opin Infect Dis* 2018; 31 (5): 383–392. doi:10.1097/QCO.0000000000000485
- [33] Atanasov G, Benckert C, Thelen A, et al. Alveolar echinococcosis-spreading disease challenging clinicians: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (26): 4257–4261. doi:10.3748/wjg.v19.i26.4257
- [34] Lübbert C, Reinhardt F, Karlas T, et al. Seronegative alveolar echinococcosis in a patient with multiple myeloma. *Int J Infect Dis* 2018; 69: 47–49. doi:10.1016/j.ijid.2018.02.001

Anlage

Gesprächsprotokoll für telefonische Patientenanamnese

Name:

Geburtsdatum:

Anamnesedatum:

Herkunft:

Reiseanamnese

Aufenthalt von mehr als 3 Wochen in Hochrisikogebieten?

Abbildung nach McManus et al. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. BMJ 2012

Risiko

- Leben in ländlichen Gebieten?
- Naturnaher Urlaub im ländlichen Raum?
- Regelmäßiger Umgang mit Hunde und/oder Katzen?
- Regelmäßige Entwurmung?
- "Gemüsegarten"-Besitzer?

- Häufiger Verzehr von Früchten und/oder Pflanzenteilen aus dem Wald?
- Tätigkeit in der Landwirtschaft?
- Jäger?
- Schlachter?

Symptome bei Erstdiagnose:

Erstdiagnose (Ablauf):

Histologie:

- Punktion?
- Operation?
- unter Albendazolschutz?
- Komplikationen?

Komorbiditäten/Immunsuppressiva:

Darstellung des eigenen Beitrags

Hiermit wird durch den Promovenden, Herrn Fabian Reinhardt, den korrespondierenden Autor Prof. Dr. med. Christoph Lübbert und die Koautoren per Unterschrift bestätigt, dass der wissenschaftliche Beitrag von Herrn Fabian Reinhardt seine geteilte Erstautorenschaft der Publikation „Frequency and clinical presentation of alveolar and cystic echinococcosis in a tertiary medical center in Germany 2004–2018: lessons from a low-prevalence area“ (Z Gastroenterol 2019; 57: 1281-1290) vollständig rechtfertigt. Sein Tätigkeitsbereich umfasste dabei die Planung und Durchführung der Studie, die Beteiligung an Datenanalyse und -interpretation, sowie die Mitarbeit bei der Erstellung des Publikationsmanuskriptes.

.....
Fabian Reinhardt

.....
Prof. Dr. med. Christoph Lübbert

.....
PD Dr. med. Thomas Karlas

.....
Dr. med. Valentin Blank

.....
Norman Lippmann

.....
Prof. Dr. med. Daniel Seehofer

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

Unterschrift

Publikationen

- 2018 Seronegative alveolar echinococcosis in a patient with multiple myeloma. In: International journal of infectious diseases: S. 47–49.
- 2017 Parasitosen des Gastrointestinaltrakts. In: DGIM Innere Medizin. Living Reference Work, Continuously updated edition. S. 1–16.
- 2016 Hitzewallungen bei Mammakarzinom. In: *Onkologe* 22 (10), S. 793–795.

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. C. Lübbert, danke ich für die Überlassung des Themas.

Für die Mitbetreuung danke ich Herrn PD Dr. med. T. Karlas.

In meinen Dank einschließen möchte ich Herrn Lippmann für die Zuarbeit bei der mikrobiologischen Datenerfassung sowie Herrn Dr. med. V. Blank für die Hilfe bei der Auswertung der Ultraschallbilder.

Mein besonderer Dank gilt meinen Kollegen Frau Dr. med. A. von Braun, Herrn Dr. med. H. Trawinski und Herrn Dr. med. S. Wendt für die freundliche Unterstützung während der Durchführung meiner Promotionsarbeit.

Meiner lieben Frau Anne Reinhardt danke ich außerordentlich für die großartige Unterstützung während der gesamten Zeit der Promotionsarbeit.