Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Innere Medizin III

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Hartmut Döhner

Sektion Klinische Infektiologie

Leitung: Prof. Dr. med. Beate Grüner

Langzeitverlauf von Patienten mit Alveolärer Echinokokkose am Universitätsklinikum Ulm bei chirurgischer Therapie:

Retrospektive Datenauswertung der Echinokokkose Spezialambulanz 1992-2021

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Maria Leuchtner

Bühl

2025

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Beate Grüner

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Hillenbrand

Tag der Promotion: 21.11.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1

1.1 Hinführung 1

1.2 Epidemiologie 1

1.3 Biologie 2

1.4 Symptomatik 4

1.5 Diagnostik 5

1.6 Falldefinition, PNM-Klassifikation und Stadieneinteilung 6

1.7 Therapie 8

1.7.1 Operative Therapie 8

1.7.2 Medikamentöse Therapie 10

1.8 Fragestellung und Ziel der Studie 12

2 Material und Methoden 14

2.1 Organisation der Spezialambulanz und Patientenkollektiv 14

2.2 Übersicht des Patientenkollektivs 15

2.3 Datenerfassung und Auswertung 15

2.4 Statistische Methoden 19

3 Ergebnisse 22

3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung 22

3.2 PNM-Stadienverteilung 22

3.3 Details zu den Operationen 24

3.4 Der Resektionsabstand 26

3.5 Beobachtungszeitraum 28

3.6 Zufallsbefunde vs. symptomatische Patienten 29

3.7 Sekundär Operierte 30

3.8 Outcome bei R0-Resektion 32

3.9 Outcome von R1-Resezierten 34

3.10 Outcome der R2-Resezierten 35

3.11 Outcome der Rx-Resezierten 36

3.12 Outcome der sekundär operierten Patienten 38

3.13 Patienten ohne Nachbehandlung 39

3.14 Vergleich des Outcome von R0- und R1- Resezierten: 40

3.15 Zufallsbefund vs. symptomatisch – Outcomevergleich: 41
3.16 Rezidive und Residuen 42
3.17 Bei Letztvorstellung noch progrediente Patienten 45
3.18 Größe der Läsion 46
3.18.1 Größe der Läsion vs. Art OP 46
3.18.2 Größe Läsion vs. Resektionsabstand 47
3.18.3 Größe Läsion vs. Outcome 48
3.19 Veränderung der serologischen Marker 50
3.19.1 Veränderung des Gesamt-IgE 50
3.19.2 Veränderung des IHA-Wertes 52
3.19.3 Veränderung des Em2plus ELISA 55
3.19.4 Serologie bei Letztvorstellung der geheilten Patienten 57
3.20 Logistische Regression 58

4 Diskussion 63
4.1 Alters- und Geschlechterverteilung 63
4.2 PNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach WHO 64
4.3 OP-Details 65
4.4 Resektionsrand 65
4.5 Zufallsbefund vs. symptomatische Patienten 67
4.6 Größe der Läsion 68
4.7 Serologieverlauf 70
4.8 Medikamentöse Vorbehandlung 72
4.9 Rezidive und Residuen 74
4.10 Logistische Regression 77

5 Zusammenfassung 81

6 Literaturverzeichnis 83

7 Lebenslauf 89

Abkürzungsverzeichnis

Abb. …….…….. Abbildung

AE ……Alveoläre Echinokokkose

Ca ……..……...Circa

CE …….…… Zystische Echinokokkose

Cm ……Zentimeter

CT …….…….Computertomographie

E. ……... *Echinococcus*

ED …….. Erstdiagnose

ELISA ……. Enzyme-linked Immunosorbent Assay

EMUC-US ……..……. *Echinococcosis multilocularis* Ulm Classification-Ultrasound

EM 2+…..…….. *Echinococcus multilocularis 2 plus*

EM 18…….…….. *Echinococcus multilocularis 18*

EV..……..Erstvorstellung

FDG ……. 2-Fluor-2-desoxy-D-glucose

FU……...Follow-up

IgE…….Immunglobulin E

IHA……..……..Indirekter Hämagglutinations-Assay

LV…….Letztvorstellung

MRT ……..……. Magnetresonanztomographie

N……..……Anzahl

OP ……...…… Operation

PCR……Polymerase Chain Reaction, Polymerase-Kettenreaktion

PET …… Positronen-Emissions-Tomographie

PMS…….Patienten Management System

PNM-Klassifikation ….. Parasitenmasse-Nachbarorgane-Metastasen-Klassifikation

RedCap……..Research Electronic Data Capture

RKI ……..… Robert-Koch-Institut

SAP AG…… Systems, Applications and Products in Data Processing

STI ……..… Struktureller Auslassversuch

TNM-Klassifikation …. Tumormasse-Lymphknotenbefall-Metastasen-Klassifikation

U/l……...Units per Liter

WHO ……... World Health Organization

WHO-IWGE ……... WHO – Informal Working Group on Echinococcosis

z.B. ……..…… zum Beispiel

Zur sprachlichen Vereinfachung und leichteren Lesbarkeit wird die männliche Sprachform bei Verwendung von Substantiven und Pronomen angewendet. Gemeint sind jedoch in allen Fällen sowohl Frauen als auch Männer.

1 Einleitung

1.1 Hinführung

Die Echinokokkose ist eine Zoonose, welche durch das Larvenstadium der Vertreter der Gattung *Echinococcus* (E.) verursacht wird [2]. Die alveoläre Echinokokkose (AE) wird durch den Parasiten *E.multilocularis* (Fuchsbandwurm), die zystische Echinokokkose durch *E. granulosus* sensu lato (Hundebandwurm) und polyzystische Formen durch *E.vogeli* oder *E.oligarthus* ausgelöst. Die alveoläre Echinokokkose gilt als gefährlichste Humanparasitose in Europa und tödlichste Zoonose der Nordhalbkugel, weshalb ein adäquates klinisches Management obligat ist. Sie tritt vor allem in Regionen wie Eurasien und vereinzelt in Nordamerika auf [19, 53]. Die Krankheit manifestiert sich zu 98% in der Leber des Menschen, welcher im Zyklus des Parasiten einen akzidentiellen Zwischenwirt, also einen Fehlzwischenwirt darstellt, da er nicht zum natürlichen Lebenszyklus gehört [2, 20].

1.2 Epidemiologie

Die Ausbreitung von *E.multilocularis* und somit das Auftreten der AE ist auf die nördliche Hemisphäre beschränkt, wobei sich das europäische Endemiegebiet seit Mitte der 1990er Jahre stetig ausweitet. Als Hochendemiegebiete in Europa gelten vor allem Süddeutschland (Baden-Württemberg, Bayern), die Nordschweiz, Westösterreich und Ostfrankreich [19, 41]. In Osteuropa steigt die Inzidenz der Erkrankung in den letzten Jahren an, weshalb Tschechien, Estland, Litauen und die Slowakei mittlerweile ebenfalls zu den Endemiegebieten zählt [19, 53]. Eine mögliche Erklärung hierfür kann der Klimawandel und steigende Fuchspopulationen, beispielsweise durch die Ausrottung der Tollwut, sein. Ein großer Teil der in Deutschland gemeldeten Fälle stammt aus ländlichen Regionen der südlichen Bundesländer Baden-Württemberg und Bayern. Die Krankheit tritt in den letzten Jahren aber auch vermehrt in anderen Bundesländern auf. Steigende Fallzahlen sind zum Beispiel in Hessen und Nordrhein-Westfalen zu beobachten, was auf eine Ausbreitung der Krankheit in den Norden hinweist [56]. Abgesehen

von Zentraleuropa kommt die Krankheit unter anderem häufig in China, der Mongolei, Russland und im Norden Japans vor, wobei der Westen Chinas die höchste Zahl der dokumentierten Krankheitsfälle weltweit besitzt [16, 54]. Außerdem ist die Prävalenz der Erkrankung in Deutschland bei Frauen ein wenig höher wie bei Männern (0.58 zu 0.69 / 100.000 Einwohner) [49]. Die Fallzahlen der AE haben in Europa im Verlauf der letzten Jahre sichtlich zugenommen [55]. In Deutschland sind es mittlerweile 40-60 Neuerkrankungen pro Jahr, die an das Robert-Koch-Institut gemeldet werden. Ein Grund hierfür könnte die zunehmende Besiedelung von Städten, also die Urbanisierung von Füchsen sein, ein weiterer Grund weitere Endwirte neben dem Fuchs, wie Marderhunde oder andere „reisende Hunde“, welche den Parasiten ebenfalls in neue Gebiete einführen. Außerdem ist die Infektion des Hundes möglich was ebenfalls zu einer leichteren Verbreitung des Parasiten beiträgt [18]. Trotz allem bleibt die AE eine seltene Krankheit, welche aber durch ihre Gefährlichkeit aus gutem Grund mit der Zeit immer mehr Aufmerksamkeit bekommt und bekommen sollte.

Ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit *E.multilocularis* haben vor allem Menschen die Landwirtschaft betreiben und forstwirtschaftlichen Tätigkeiten nachgehen. Deshalb zählt die AE in Deutschland auch zu den anerkannten Berufserkrankungen [27]. Außerdem zeigten Daten aus europäischen Fallkontrollstudien, dass die Haltung eines Hundes, welcher viel freiherumläuft und nicht regelmäßig entwurmt wird, ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist. Ein nicht so großes aber doch nachgewiesenes Risiko stellt ebenfalls die Haltung einer freilaufenden Katze dar. Das Anbauen von Gemüse und der Verzehr dieses kann ebenfalls zu einer Infektion führen. In den Studien wurde außerdem herausgefunden, dass der Verzehr von Früchten oder Pilzen aus dem Wald kein signifikanter Risikofaktor ist [37, 45].

1.3 Biologie

Der Hauptwirt (Endwirt) des *E.multilocularis* ist der Rotfuchs (Vulpes vulpes) und kleine Säugetiere, wie vor allem Nagetiere dienen als Zwischenwirte. In manchen Regionen können auch andere Tiere wie Kojoten, Wölfe, Wildkatzen oder Marderhunde als Hauptwirte des *E.multilocularis* fungieren. Hunde und Katze

spielen eher eine untergeordnete Rolle [41]. Im Lebenszyklus des *E.multilocularis* setzt sich der adulte Parasit in den Dünndarm eines Endwirtes. Hier beginnt die Eierproduktion ca. ein Monat nach der Aufnahme in der letzten Proglottis des *E.multilocularis*. Durch das Abstoßen dieses Proglottiden nach 5-7 Wochen, gelangen täglich bis zu 200 Eier in den Darm des Endwirtes und so mit dem Kot in die Umwelt [2]. Damit kommt es dazu, dass der Zwischenwirt die ausgeschiedenen Eier oral aufnehmen kann. Die ausgeschiedenen Eier behalten teilweise für Monate ihre Virulenz, vor allem bei kälteren Temperaturen und geringer Feuchtigkeit [17, 22]. Die nach der oralen Aufnahme im Magen oder Dünndarm freigesetzten Hakenlarven (Onkosphären), durchdringen die Darmmukosa und gelangen über die Vena porta oder die Mesenterialvenen zu ihrem Zielorgan, der Leber, in der sie sich weiter zur Metazestode entwickeln. In Ausnahmefällen können auch andere Organe wie Lunge, Herz oder Milz befallen werden. Dieses Stadium der Metazestode ist geprägt durch eine alveoläre, schwammartige Struktur, welche sich aus vielen kleinen Vesikeln von <1mm bis 3cm bildet. Die Vesikel sind mit einer gallertartigen Masse gefüllt und durch eine Wand aus Bindegewebe gegen das sie umgebende Organ abgegrenzt. Charakteristisch ist außerdem das exogene tumorähnliche Wachstum, was zur Infiltration von benachbarten Organen führen kann, indem sich aus der äußeren Lamina der Metazestode Finnen abknospen, welche das umliegende Gewebe infiltrieren. Außerdem können die Larven über den Blutfluss oder die Lymphe auch in weiter entfernte Strukturen wie Lunge oder Gehirn gelangen und hier Metastasen bilden [2, 20].

Nach einigen Monaten in einem geeigneten Zwischenwirt wird das dritte Larvenstadium erreicht. In diesem bilden sich in den Finnen die Protoscolices mit eingestülpten Kopfanlagen. Die Erkrankung schwächt den Zwischenwirt, sodass er zu einer leichten Beute für den Endwirt wird und der Zyklus beginnt wieder von vorne.

Der Mensch stellt im Lebenszyklus des *E.multilocularis* einen Fehlzwischenwirt dar, weshalb das Überleben dieses für den Parasiten keine große Rolle spielt. Ausgelöst wird die Krankheit im Menschen durch direkten Tierkontakt oder die Aufnahme von ausgeschiedenen Eiern, zum Beispiel im Kot von Füchsen auf kontaminierten Lebensmitteln. Der genaue Ablauf einer Infektion ist aufgrund einer langen Inkubationszeit nicht geklärt. Es wurden lediglich die schon erwähnten

Risikofaktoren in Fallkontrollstudien ermittelt. Mit einem funktionierenden Immunsystem ist jedoch die Wahrscheinlichkeit groß, nach einer Exposition mit *E.multilocularis* keine AE zu entwickeln. Hier spielen vor allem immunmodulatorische Therapien mit beispielsweise Biologika wie TNF Alpha Blocker eine Rolle, welche die Anfälligkeit für eine Manifestation der AE deutlich wahrscheinlicher machen. Ein weiterer Einflussfaktor könnten außerdem bestimmte HLA-Merkmale sein. Es gibt Hinweise, dass diese protektive oder prädisponierende Faktoren für den Verlauf der Erkrankung besitzen [21].
Die Knospung der Metazestode ist beim Menschen stark verlangsamt, weshalb sich nur wenige Protoscolices bilden. Durch das nach außen gerichtete Wachstum der Metazestode, bildet sich im Inneren nekrotisierendes Gewebe, das von einer dünnen Schicht an lebendem Parasitengewebe umgeben ist [2, 15, 20].

1.4 Symptomatik

Die Infektion mit *E.multilocularis* lässt sich beim Menschen in mehrere Phasen einteilen. Die initiale erste Phase ist immer asymptomatisch. Die Zeit zwischen der Aufnahme der Eier, also der Infektion, bis zum Auftreten einer Läsion ist verschieden und beträgt im Mittel 5 bis 15 Jahre. Bei vorliegender Immunsuppression kann die Inkubationszeit auf Monate verkürzt werden und es kann zu einem atypischen Krankheitsverlauf kommen [13]. Symptome treten dann das erste Mal auf, wenn die Metazestoden größere Teile der Leber oder auch anderer Organe befallen haben und somit die Funktion der Organe beeinträchtigt werden. Wenn sie eine zentrale Lage an Gefäßen oder Gallengängen haben kann es außerdem auch zu ersten Beschwerden kommen. Dieses infiltrierende und destruierende Wachstum beschreibt die progressive Phase. Die ersten Symptome, die zur Erstdiagnose führen können, sind vielfältig. Häufig werden abdominale Beschwerden, epigastrische Schmerzen, Müdigkeit, Gewichtsabnahme und/oder Fieber angegeben. Sobald die Krankheit weiter vorangeschritten ist, kann es zu einer Leberfunktionsstörung mit Ikterus oder Hepatomegalie kommen, was damit die fortgeschrittene Phase der Erkrankung darstellt. Die Mortalitätsrate einer nicht behandelten AE binnen 10 Jahren beträgt über 90% [2]. Allgemein ist die Prognose der Erkrankung jedoch von vielen Faktoren abhängig, wie unter anderem der Lokalisation und Größe der Läsion,

dem Alter und der Compliance des Patienten und dem Zeitpunkt der Erstdiagnose. Komplikationen können durch das invasive und teils destruierende Wachstum des Herdes auftreten. Diese können je nach Lage vielfältig sein, jedoch sind eine Cholestase oder Cholangitis, portale Hypertension und sekundäre Leberzirrhose unter den häufigsten [23]

1.5 Diagnostik

Die Diagnose einer alveolären Echinokokkose erfolgt nach einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung, ergänzt durch bildgebende Verfahren und anschließende serologische Tests. Bei der Untersuchung mittels Ultraschall, fällt die AE am häufigsten zum ersten Mal auf, oft auch zufällig im Rahmen von Gesundheits-Check-ups. Dies ist stark von der Erfahrung des Untersuchers anhängig. Die Sonographie ist aufgrund ihrer breiten Anwendung häufig die erste Screeningmethode der Wahl, da sie am wenigsten invasiv und breit verfügbar ist. Eine AE-Läsion stellt sich üblicherweise als echoreicher, inhomogener Herd mit unscharfer Begrenzung dar. Typisch für eine AE im Ultraschall ist außerdem eine große Läsion mit zentraler Nekrose, die von einem hyperechogenen Ring umgeben ist, der dem parasitären Fasergewebe entspricht [5].
Man kann die AE-Läsionen mit Hilfe der EMUC-US-Klassifikation nach dem Aussehen deskriptiv genauer einteilen. Das am häufigsten vorkommende Muster ist das „Sturm- und Hagel-Muster“. Neben diesem gibt es das pseudozystische-, hämangiomartige-, metastasenartige- und das Verknöcherungsmuster [40].

Das CT ergänzt meist den Ultraschall, da man hier die Größe und genaue Lokalisation der spezifischen Läsionen und Kalzifikationen am besten beurteilen kann. Der Ultraschall ist bei stark verkalkten Läsionen nur sehr begrenzt hilfreich, was das CT hier zwingend erforderlich macht, um die parasitäre Masse genau abgrenzen zu können. Ein typischer Befund im CT ist eine Läsion mit unregelmäßigen Grenzen und einem heterogenen Inhalt mit unterschiedlicher Dichte [47].
Das MRT kann vor allem bei weniger verkalkten Läsionen als komplementäre Methode hilfreich sein. Hier zeigen sich vor allem die vesikulären Strukturen am eindeutigsten und es ist die beste Technik, um die verschiedenen Komponenten

der parasitären Läsion zu charakterisieren. Das [F^{18}]-FDG-PET ist der Goldstandard zur Beurteilung der metabolischen Aktivität von AE-Herden und wird bei Verfügbarkeit zum Primärstaging und zur Verlaufskontrolle verwendet. Die Akkumulation von radioaktiv markierter Fluor-Desoxyglucose (FDG) spiegelt die enzymatische Aktivität des Glukosestoffwechsels wider und ermöglicht daher eine funktionelle Bildgebung verschiedener Läsionen, hauptsächlich Neoplasien, aber auch infektiöser Läsionen. Eine FDG-Mehrbelegung am Rande der Läsionen stellt hier die Entzündungsreaktion des Wirtes dar [5, 46, 47, 51].
Eine Punktion des Herdes und ein histologischer/immunhistochemischer und/oder Nukleinsäure Nachweis, kann zur Abgrenzung von fokalen Leberläsionen anderer Ursachen indiziert sein, insbesondere auch bei negativer Echinokokken-Serologie, da sich dann eine Therapierelevanz ergibt [9].
Der nachfolgende diagnostische Schritt bei auffälliger Bildgebung ist eine stufenweise Echinokokken-Serologie. Zuerst wird ein Suchtest durchgeführt, für den Hyatidenflüssigkeit von *E.granulosus* als Rohantigen benutzt wird und mit welchem nicht nur CE sondern auch AE Antikörper nachweisbar sind. Im Bestätigungstest werden spezifische Antigene des *E.multilocularis* im Blut mit einem ELISA-Test nachgewiesen, wie zum Beispiel das rekombinante, aufgereinigte Em2-Antigen. Diese zeigen eine hohe Spezifität und Sensitivität. Aktuell wird kommerziell und so auch in Ulm meist ein Em2+-ELISA verwendet (enthält das Em2 und die EmII/3-10 Antigene) [4, 24].

1.6 Falldefinition, PNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Um die Diagnosewahrscheinlichkeit leichter einschätzen zu können, wurde von der WHO-IWGE ein System eingeführt, welches die AE-Fälle in drei Klassen einteilt [8]. Als „possible“ wird die AE eingestuft, wenn ein Patient eine passende Bildgebung *oder* eine positive Serologie zeigt. Die Definition „probable“ also hochwahrscheinlich erhält eine AE bei positiver Bildgebung *und* Serologie. Nur wenn eine positive Histopathologie und/oder ein positiver Nukleinsäurenachweis vorliegt, wird die AE als gesichert/“confirmed“ betrachtet. Eine passende klinische und epidemiologische Anamnese hilft bei allen drei Klassen dabei einen ersten Hinweis auf die Erkrankung zu erhalten.
Um die Echinokokkose in verschiedene Stadien einteilen zu können, wurde von der WHO-IWGE und dem europäischen Echinokokkose Register die PNM-

Klassifikation entwickelt (Tabelle 1) [39]. Diese orientiert sich an der schon länger bestehenden TNM-Klassifikation, mit der verschiedene Tumore in Stadien eingeteilt werden. Die PNM-Klassifikation ermöglicht damit eine Standardisierung und Vergleichbarkeit der Patienten, und erleichtert eine individuell angemessene und optimale Therapieentscheidung. Außerdem kann durch eine Zusammenfassung der einzelnen PNM-Gruppen in klinische Stadien I bis IV (Tabelle 2), die klinische Vorgehensweise verbessert werden.

Das P steht hier für die Lokalisation des Parasiten in der Leber, das N für die Beteiligung der Nachbarorgane und das M für vorhandene oder nicht vorhandene Fernmetastasen.

Eine Einteilung in die Klassifikation wird normalerweise bei Diagnosestellung vorgenommen, wobei die dafür notwendigen Informationen, wie die Ausdehnung des Primärtumors oder die Infiltration in benachbarte Gewebe, durch eine passende Bildgebung (Schnittbild) bestimmt werden.

Tabelle 1: PNM-Klassifikation

P	**Lokalisation des Parasiten in der Leber**
P0	Kein Hinweis auf einen Leberherd
P1	Peripherer Herd ohne Beteiligung proximaler Gallengänge oder Gefäße
P2	Zentraler Herd unter Beteiligung proximaler Gallengänge oder Gefäße eines Leberlappens[1]
P3	Zentraler Herd unter Beteiligung hiliärer Gallengänge oder Gefäße beider Leberlappen und/oder Beteiligung beider Lebervenen
P4	Jeder Herd mit Ausbreitung entlang der Gefäße[2] und Gallenwege
Px	Beurteilung nicht möglich
N	**Extrahepatische Beteiligung von Nachbarorganen**
N0	Kein Hinweis auf eine Beteiligung angrenzender Organe oder Gewebe
N1	Beteiligung angrenzender Organe oder Gewebe
Nx	Beurteilung nicht möglich
M	**Fernmetastasen**
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen[3]
M1	Fernmetastasen
Mx	Beurteilung nicht möglich

[1] Leberlappenteilung gemäß Projektionsebene zwischen Gallenblasenlager
[2] Vena cava inferior, Pfortader und Arterien
[3] Röntgen-Thorax und kranielles CT negativ

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach PNM-Klassifikation

Stadium	PNM Klassifikation
Stadium I	P1 N0 M0
Stadium II	P2 N0 M0
Stadium IIIa	P3 N0 M0
Stadium IIIb	P1-3 N1 M0 oder P4 N0 M0
Stadium IV	P4 N1 M0, jedes P und N und/oder M1

1.7 Therapie

Durch die hohe Mortalität einer unbehandelten AE besteht nach einer gesicherten oder hochwahrscheinlichen Diagnose eine dringende Therapieindikation. Die Therapie sollte in erfahrenen und interdisziplinären Zentren stattfinden, und enthält eine medikamentöse und die Evaluation einer operativen Behandlung [8]. Nur bei einer AE die als „possible“ eingestuft wird, das heißt bei einer kleinen Läsion und einem asymptomatischen Patienten, kann auch eine sogenannte Watch and Wait Methode angewendet werden, bei welchen die Patienten lediglich regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen kommen.

1.7.1 Operative Therapie

Die einzige kurative therapeutische Lösung stellt die komplette chirurgische Entfernung aller Parasitenherde da, nach Möglichkeit mit einem Sicherheitsabstand [8]. Außerdem sollte eine adjuvante medikamentöse Therapie mit Benzimidazolen für mindestens zwei Jahre im Anschluss an die OP durchgeführt werden [33]. Je nach Lokalisation und Ausbreitung der Läsion(en) und einem eventuellen Gefäßbezug, wird mit Hilfe der bildgebenden Verfahren individuell entschieden, ob eine lokale Operabilität gegeben ist. Es wird im Anschluss interdisziplinär diskutiert, ob und wann eine Operation für den Patienten sinnvoll ist. Wenn man sich für eine operative Entfernung des Herdes entscheidet, wird immer versucht, aufgrund des Wachstumsverhaltens des Parasiten, einen Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe anzustreben. Empfohlen Vormals wurde ein Sicherheitsabstand von 2 cm zum gesunden Gewebe [10]. Dies ist jedoch oft nicht realisierbar, da die Lage der parasitären Herde es häufig

unmöglich macht einen so großen Abstand einzuhalten. Der Pathologe sollte nach der Operation den Resektionsabstand angeben, womit man diesen dann in eine der drei Gruppen einteilen kann: Eine R0 Resektion entspricht einer Entfernung des Herdes mit einem Sicherheitsabstand von über 1mm zum gesunden Lebergewebe, also ohne zurückbleibendes Residuum. Die R1 Resektion steht für einen mikroskopischen Abstand zur Zyste kleiner als 1mm und bei einer R2 Resektion sind makroskopisch noch Teile des Leberherdes zu sehen [10, 12]. Eine Nachbehandlung mit Benzimidazolen wird aufgrund von eventuell verbliebenden Parasitenresten in jedem Fall empfohlen, die Dauer unterscheidet sich jedoch je nach Resektionsabstand. Bei einer R0-Resektion sollte eine zweijährige postoperative medikamentöse Therapie angestrebt werden, welche bei unauffälliger Bildgebung nach dieser Zeit beendet werden kann. Die Vorgehensweise bei einer R2 bzw. R1-Resektion wird sehr individuell entschieden und es gibt noch keine Richtlinien, wie lange genau hier die adjuvante medikamentöse Therapie durchgeführt werden sollte. Die R2-Resektion hat bisher eher einen palliativen Charakter. Da hier die parasitäre Läsion nicht komplett entfernt werden konnte, ist eine medikamentöse Nachbehandlung auf unbestimmte Zeit obligat. Die R1-Resektion ist von der Einordnung her eher komplexer. In der Arbeit von Hillenbrand et al. wurde gezeigt, dass eine R1-Resektion ebenfalls kurativ sein kann, wenn man den Patienten suffizient mit Benzimidazolen nachbehandelt [28]. Diese können nach einer unauffälligen Bildgebung dann wie bei einer R0-Resektion abgesetzt werden und der Patient zählt als geheilt. Außerdem wurde herausgefunden, dass ein Sicherheitsabstand von weniger als 2cm ebenfalls kurativ sein kann, weshalb die Definition von einer R0-Resektion auch die Grenze bei 1mm setzt [28]. Bei einer inkompletten Entfernung der Herde kann es auch verstärkt zu biliären Komplikationen wie Stenosen, Cholangitis oder Cholestasen kommen [11, 33]. Geplante palliative Operationen werden, wenn dann nur bei Komplikationen vorgenommen, weil diese im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie kein besseres Outcome gezeigt haben [8]. Wenn es zum Auftreten von biliären Komplikationen kommt, wird oft die Durchführung von endoskopischen Eingriffen nötig [1]. Die größten Chancen für eine R0-Resektion und damit einer vollständigen Entfernung des Herdes bestehen bei lokalisierten Stadien der Erkrankung (vor allem bei Stadium I und II) [8]. In höheren Stadien beziehungsweise bei größeren Herden wird oft eine

primäre medikamentöse Therapie vorgezogen [48]. Durch die medikamentöse Behandlung kann der Herd von einem weiteren Wachstum abgehalten werden und im besten Fall soweit zurückgehen, dass eine sichere Operation möglich gemacht wird. Die Patienten sollten nach einer Operation für mindestens 10 Jahre postoperativ überwacht werden, um potentielle Rezidive frühzeitig erkennen zu können [8]. Eine Lebertransplantation sollte nur bei irreversiblen Schädigungen der Leber und nach Ausschöpfung aller anderen Therapiemethoden durchgeführt werden, da dies eine immunsuppressive Therapie nötig machen würde, welche das Risiko für ein Rezidiv stark erhöhen würde [6].

1.7.2 Medikamentöse Therapie

Das Überleben der an AE erkrankten Patienten ist durch den Einsatz von Benzimidazolen in den vergangenen Jahrzehnten deutlich besser und der Einsatz zum Fundament der AE-Therapie geworden [30, 38]. Diese wirken als Antihelminthika parasitostatisch. Da sie nicht parasitizid wirken, müssen sie häufig ein Leben lang eingenommen werden, um die Erkrankung unter Kontrolle zu halten und sie von einer Progression abzuhalten [36, 46]. Bei einem inoperablen Befund aufgrund von einer Infiltration wichtiger Strukturen oder einer zu großen Ausbreitung des Herdes, bleibt nur noch die medikamentöse Behandlung mit Benzimidazol-Derivaten wie Albendazol (z.B. Eskazole®) oder Mebendazol (z.B. Vermox forte®). Die medikamentöse Standardbehandlung besteht aus einer Tagesdosis Albendazol mit 10-15 mg/kg/Tag, welche gegebenenfalls bei Unverträglichkeiten oder Hepatotoxizität angepasst werden muss. Falls dies trotzdem nicht vertragen wird, kann die Therapie noch auf die Alternative Mebendazol umgestellt werden (40-50 mg/kg/Tag). Die Benzimidazole sollten mit fetthaltiger Nahrung eingenommen werden, da sie schlecht wasserlöslich sind und damit die Resorption deutlich verbessert wird [8, 35]. Die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie sind unter anderem die schon erwähnte Hepatotoxizität, gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall), Alopezie, Schwindel, Kopfschmerzen, Hautausschlag sowie eher selten vorkommende Leukopenie und Panzytopenie [8]. Um den Wirkstoffspiegel im Blick zu halten und die Hepatotoxizität frühzeitig zu bemerken, werden bei den Patienten regelmäßig die Leberwerte

überprüft und der Plasmaspiegel der Medikamente bestimmt. Außerdem muss aufgrund der potentiellen Myelotoxizität ebenfalls regelmäßig ein Blutbild gemacht werden. Nach Herstellerangaben wird eine zyklische Einnahme von Albendazol empfohlen (4 Wochen Einnahme und 2 Wochen Therapiepause im Wechsel), es hat sich jedoch herausgestellt, dass eine kontinuierliche Therapie eine höhere Wirksamkeit bei gleichen Nebenwirkungen besitzt [52]. Außerdem dürfen Benzimidazol-Derivate nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden, da diese teratogen wirken. Deshalb sollte unbedingt bei allen weiblichen Patienten auf eine sichere Kontrazeption geachtet werden. Ein Auslassversuch kann unternommen werden, wenn nach jahrelanger medikamentöser Therapie in der Bildgebung keine Aktivität der Läsionen mehr zu sehen ist, und von keiner Restaktivität auszugehen ist. Darüber hinaus wird dieser strukturelle Auslassversuch (STI) wie oben beschrieben, ebenfalls nach einer operativen R0-Resektion und anschließender 2-jährigen medikamentösen Behandlung vorgenommen. Danach sollten weitere regelmäßige Kontrollen zum Rezidivausschluss durchgeführt werden. Ein STI kann außerdem auch nach einer R1-Resektion vorgenommen werden, sobald die oben genannte Bedingung einer Bildgebung ohne Aktivität erreicht wurden. Im Anschluss sollten diese Patienten besonders gut überwacht werden und regelmäßig zur Kontrolle vorstellig werden, um eventuelle Rezidive so früh wie möglich zu entdecken.

1.8 Fragestellung und Ziel der Studie

Die vorliegende Studie untersucht die zentralen Einflussfaktoren, die das Langzeit-Outcome und die Heilungschancen bei chirurgisch therapierten Patienten mit alveolärer Echinokokkose bestimmen. Es wurde vor allem der Einfluss von Variablen wie den Resektionsabstand, die Größe der Läsionen sowie Geschlecht, Stadium oder Serologie auf das Outcome betrachtet. Das Ziel der Studie ist es, durch eine detaillierte Analyse dieser Faktoren, prädiktive Indikatoren für den Behandlungserfolg zu identifizieren und deren Bedeutung für die langfristige Prognose zu bewerten.

Ausgehend von diesem Ziel werden die folgenden spezifischen Fragestellungen und Hypothesen untersucht:

1. Der Einfluss der Resektionsabstände auf das Outcome: Wie beeinflussen unterschiedliche Resektionsabstände (R0, R1, R2, Rx) das Outcome und die Heilungsrate bei Patienten mit Alveolärer Echinokokkose? Haben Patienten mit einem R0-Resektionsabstand signifikant höhere Heilungsraten als Patienten mit R1-, R2- oder Rx-Resektionen?
2. Der Einfluss der Größe der Läsion auf den Resektionsabstand und das Outcome: Hat die Größe der Läsion Auswirkungen auf den erreichbaren Resektionsabstand und das Langzeit-Outcome bei Patienten mit alveolärer Echinokokkose? Gehen größere Läsionen gleichzeitig mit einem höheren Risiko für unvollständige Resektionen (R1, R2) einher und führen zu schlechteren Outcomes, während kleinere Läsionen häufiger zu einer R0-Resektion und besseren Heilungschancen beitragen?
3. Welchen Einfluss haben verschiedene Variablen auf das Auftreten von Rezidiven bei Patienten mit AE? Besteht ein Zusammenhang zwischen unvollständigen Resektionen (R1, R2) und einem erhöhten Rezidivrisiko im Vergleich zu vollständigen Resektionen (R0)?
4. Der Zusammenhang zwischen Resektionsabstand und serologischen Markern: Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Resektionsabstand und der Veränderung der serologischen Marker (IgE, IHA, Em2plus ELISA) bei der Nachsorge von Patienten? Es wird angenommen, dass Patienten

mit einem R0-Resektionsabstand im Vergleich zu R1-, R2- und Rx-Resektionen signifikant bessere Werte bei serologischen Markern aufweisen, insbesondere eine größere Reduktion von Gesamt-IgE und Em2plus ELISA.

5. Der Einfluss der präoperativen medikamentösen Vorbehandlung auf das OP-Outcome: Wie wirkt sich eine präoperative medikamentöse Vorbehandlung auf die Möglichkeit einer erfolgreichen Operation und das Outcome aus? Zeigen sekundär operierte Patienten, also Patienten die eine präoperative medikamentöse Vorbehandlung von über 24 Monaten erhalten haben, eine signifikant höhere Rate an kurativen Resektionen (R0) und bessere Langzeit-Outcomes im Vergleich zu Patienten ohne Vorbehandlung?
6. Die prognostische Bedeutung von Zufallsbefunden vs. symptomatischen Befunden: Beeinflusst die Art der Erstdiagnose (Zufallsbefund vs. symptomatische Diagnose) die Heilungschancen und das Outcome bei alveolärer Echinokokkose? Es wird angenommen, dass Patienten, bei denen die Diagnose zufällig gestellt wurde, im Vergleich zu symptomatischen Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine R0-Resektion und somit bessere Heilungschancen haben.
7. Wie beeinflussen präoperative Faktoren (wie das Geschlecht, das Alter bei Erstdiagnose, die präoperative medikamentöse Vorbehandlung) und läsionsbezogene Merkmale (wie die Größe der Läsion, die PNM-Klassifikation, und der Resektionsrand) das chirurgische Outcome (geheilt vs. nicht geheilt) bei Patienten mit alveolärer Echinokokkose? Ziel ist es, mithilfe einer logistischen Regression herauszufinden, welche dieser Variablen signifikant mit einer Heilung assoziiert sind.

Diese Fragestellungen sollen zur Entwicklung eines tieferen Verständnisses der prognostischen Faktoren bei der operativ behandelten alveolären Echinokokkose beitragen und konkrete Hinweise für die Optimierung der therapeutischen Strategien liefern.

2 Material und Methoden

2.1 Organisation der Spezialambulanz und Patientenkollektiv

Die Spezialambulanz für Echinokokkose im Universitätsklinikum in Ulm, welche seit Anfang der 1990er Jahre besteht, ist der zentrale Ort der retrospektiven Datenerfassung für das Projekt „Langzeitverlauf von Patienten mit Alveolärer Echinokokkose am UKU: Retrospektive Datenauswertung der Echinokokkose Spezialambulanz 1992-2020“. Die Leitung der Spezialambulanz war von der Gründung an bis zum Jahre 2011 Herr Prof. Dr. Peter Kern. Seit März 2011 wurde diese dann von Frau Prof. Dr. Beate Grüner übernommen.
Diese Studie umfasst 645 Patienten.
Die Patienten, die in die Auswertung miteinbezogen wurden, sind AE-Patienten, welche vom 1.1.1992 bis zum 31.12.2020 in der Spezialambulanz in Ulm mehr als einmal vorstellig waren und mindestens eine operative Resektion in therapeutischer Absicht eines AE-Herdes hatten. Follow-Ups, also persönliche Vorstellungen am Uniklinikum, wurden bis zum 31.12.2021 miterfasst. Patienten die nur einmal vorstellig waren, wurden nicht mit in die Wertung genommen, da diese kein Follow Up und somit auch keine aussagekräftigen Informationen besitzen. Außerdem wurden alle Patienten, welche die Erstdiagnose vor 2000 hatten, jedoch nach dem 01.01.2005 nicht mehr bei uns vorstellig waren, ebenfalls nicht involviert. Ab dem 1.1.2005 wurde in der Klinik für Innere Medizin III das PMS III System zur Arztbriefschreibung eingeführt, wodurch eine bessere Dokumentation, ergänzend zum KIS der Klinik, welches mittels SAP erfolgt, vorliegt. Somit sind die gesammelten Daten ab diesem Zeitpunkt vollständiger und gut verwertbar. Es wurden nur die Patienten in das Kollektiv aufgenommen, bei welchen auch eine retrospektive Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung möglich war. Dies waren insgesamt 231 operierte Patienten, welche dann schlussendlich in die Auswertung miteinbezogen wurden.

2.2 Übersicht über das Patientenkollektiv

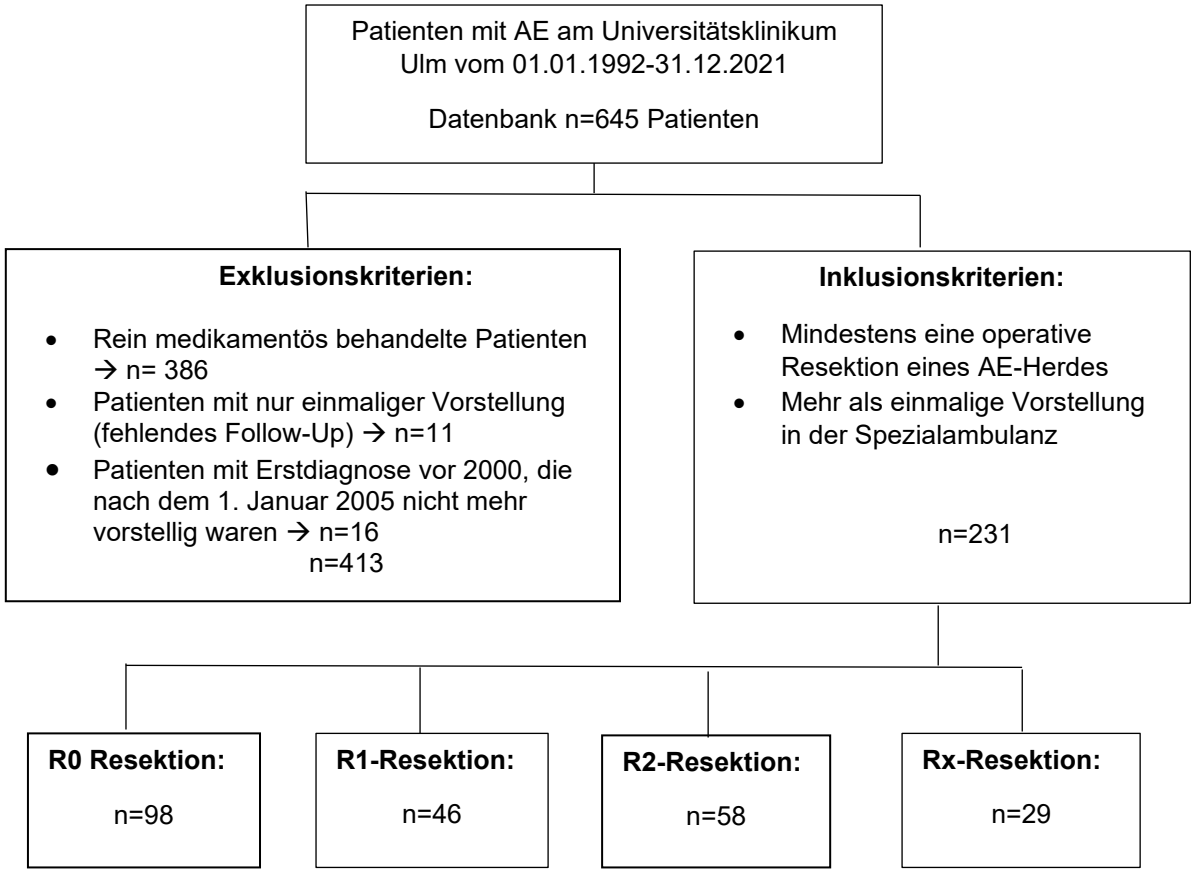

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der Generierung der Studienfallzahl unter Einbezug der Inklusions- und Exklusionskriterien

2.3 Datenerfassung und Auswertung

Die Patientendaten wurden aus der elektronischen Datenbank der Universitätsklinik Ulm von der Firma Systems, Applications and Products in Data Processing (SAP) AG und aus dem elektronischen Arztbriefsystem der Klinik für Innere Medizin III, dem Practice Management Systems (PMS) herausgefiltert und systematisch in die neu entwickelte Datenbank Redcap® eingespeist. Redcap® wurde speziell für die Patientenkohorte mit der Diagnose AE programmiert, um auch in Zukunft eine übersichtliche Datenspeicherung zu gewährleisten. Dies geschah, indem die relevanten Ambulanztermine der Patienten herausgefiltert wurden und von diesen alle wichtigen Informationen aus den vorhandenen Arztbriefen, Laborergebnissen und Radiologiebefunden in die Datenbank

übertragen wurde. Zu einem relevantem Ambulanztermin zählten diejenigen, bei denen ein PET-CT erfolgte, es eine Therapieänderung gab oder ein anderes Schnittbild (also CT oder MRT) durchgeführt wurde, und sich daraus eine Therapieänderung oder eine andere Konsequenz im klinischen Management der Patienten bzw. eine neue Statuseinschätzung ergab.

Zur Verlaufsbeobachtung wurden die Besuche („Visits”) der Patienten in der Spezialambulanz in Ulm genutzt, bei welchen üblicherweise eine standardisierte Laboruntersuchung und eine Bildgebung erfolgen, um den aktuellen Status der Krankheit zu erfassen. Außerdem wurde eine stationäre Aufnahme, welche aufgrund von Komplikationen erfolgte, die durch AE ausgelöst wurden, ebenfalls als Follow up gezählt.

Die in der Arbeit verwendeten Laborwerte werden in der klinischen Chemie des Universitätsklinikums Ulm bestimmt, während die serologischen Werte im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Ulm analysiert werden. Das Gesamt-IgE wird mithilfe eines Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECL) auf der cobas e801-Plattform (Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland) gemessen. Der Em2+ ELISA (ELISA Bordier Affinity Products SA, Crissier, Schweiz) wird entweder als positiv oder negativ gewertet. Seit Mitte 2018 wurde der Echinococcus IgG EIA (Institut Virion/Serion GmbH, Würzburg, Deutschland) als Ersatz für den bis dahin verwendeten Echinococcus IgG indirekten Hämagglutinations-Assay (IHA) eingeführt. Zudem wird das spezifische IgE ab diesem Zeitpunkt nicht mehr routinemäßig bestimmt. Für die Auswertung der IHA-Werte wurde daher jeweils der zuletzt verfügbare Wert herangezogen. Die serologischen Werte für den Zeitraum „nach OP“ basieren auf Laborergebnissen, die im Abstand von 3 bis 6 Monaten nach der entsprechenden Operation erhoben wurden.

Die Evaluation der Größe der größten und zweitgrößten Leberläsion sowie der Anzahl der Leberläsionen erfolgte anhand der vorhandenen (PET-)CT-Bilder.

In dieser Arbeit wurden Patienten, die vor ihrer Operation mindestens 24 Monate medikamentös behandelt wurden, als "sekundär operiert" definiert. Diese Definition wurde spezifisch für die vorliegende Analyse eingeführt, um diese Gruppe der vorbehandelten Patienten klar abzugrenzen.

Es wurden insgesamt 258 operierte Patienten in Redcap erfasst, von welchen 231 Fälle in die Analyse eingeschlossen wurden.
Die für diese Arbeit relevanten Daten, waren neben demographischen Daten wie Alter und Geschlecht:
Datum der Erstvorstellung, Zeitpunkt der Erstdiagnose, PNM-Klassifikation mit der zugehörigen Stadieneinteilung nach WHO, der Status der Patienten zu jedem Follow-Up, die Größe der Läsion und spezifische Laborwerte. Zur Operation speziell wurden das Datum der Operation, der Ort (interne oder externe OP), kurativer oder palliativer Ansatz, die Art der OP, der Resektionsabstand und die Art und Dauer der prä- und/oder postoperativen medikamentösen Therapie erfasst.

Der Resektionsabstand wurde aus den jeweiligen chirurgischen Arztbriefen, OP-Berichten bzw. dem Histologiebericht des Institutes für Pathologie des UKU und bei externen Operationen ebenfalls aus den entsprechenden OP-Berichten und/oder den Berichten der Pathologie erfasst. Bei keiner genauen Nennung des Resektionsabstandes, was vor allem bei länger zurückliegenden und externen Operationen der Fall war, wurde gesondert vorgegangen: Ein palliativer Eingriff wurde meist als R2 gezählt. Diese Eingriffe wurden hauptsächlich in der Vergangenheit (ED der AE vor 2000) durchgeführt, als man noch fast jede AE primär operiert hat. Außerdem ist man bei einem histopathologischen Befund, der den Abstand als „nahe an den Absetzungsrand heranreichend“ beschreibt, von einer R1-Resektion ausgegangen. Die restlichen undefinierten Resektionsabstände wurden als Rx und somit als unbekannt gewertet.

Der Status der Patienten, welcher ein wichtiger Parameter dieser Arbeit ist, da er das Outcome und die Entwicklung der Krankheit am besten darstellt, wurde in fünf verschiedene Zustände eingeteilt:

1) Geheilt: Als geheilt wurden Patienten gewertet, die nach einer Operation mit kompletter Resektion (R0 Status, mit einem Resektionsabstand von mindestens 1mm) und einer anschließenden zweijährigen postoperativen medikamentösen Therapie, eine negative Schnittbildgebung (vorzugsweise ein negatives FDG-PET-CT oder PET-MRT) hatten.

In dieser Arbeit wurde für eine R1-Resektion eine spezielle Definition zum Status geheilt erstellt: Ein Patient galt somit ebenfalls als geheilt, wenn er nach einer R1-Resektion vier Jahre postoperativ eine negative Bildgebung aufwies.

2) Stabil ohne Medikation: Zu dieser Gruppe gehören Patienten (ohne komplette Resektion/OP), bei welchen nach Beendigung der medikamentösen Therapie keine Progredienz der Krankheit feststellbar ist. Dies wird mit Hilfe von Bildgebung und Laborparametern erfasst.

3) Stabil mit Medikation: Hierzu werden Patienten gezählt, die unter AE-spezifischer medikamentöser Therapie keine Progredienz in Bildgebung und Laborparametern zeigen und symptomlos sind, beziehungsweise gleichbleibende oder abnehmende Symptome haben.

4) Progredient ohne Therapie: Die Bildgebung zeigt eine Zunahme der parasitären Aktivität oder Größe, oder es treten neue Komplikationen oder Symptome auf, während der Patient keine medikamentöse Therapie erhält.

5) Progredient mit Therapie: Die Krankheit schreitet trotz medikamentöser Therapie fort, indem die Größe des Herdes im Schnittbild oder die Symptome zunehmen.

Der beste Ausgang stellt hier der Status geheilt dar, da dies auch das Ziel einer potentiell kurativen Operation ist. Als stabil mit Medikation galten die operierten Patienten normalerweise in den ersten 2 Jahren nach der Operation. Eine Progredienz spricht meist für eine inkomplette Resektion des Herdes und somit einer weiter bestehenden Erkrankung. Bei den Patienten, welche vor 2000 operiert wurden, war der Resektionsabstand oft nicht bekannt, aufgrund lückenhafter Dokumentation oder extern stattgefundenen OPs.
Es wurde bei der Auswertung stets darauf geachtet, dass die Nachbeobachtungszeit kein limitierender Faktor für das Erreichen des Status „geheilt“ darstellte.

2.4 Statistische Methoden

Für die statistische Analyse der Daten wurde das Softwarepaket IBM SPSS Statistics Version 28 verwendet. Die Analyse konzentrierte sich auf die Untersuchung des Einflusses verschiedener klinischer und operativer Parameter auf das Outcome von operativ behandelter Patienten mit alveolärer Echinokokkose.
Die deskriptive Statistik wurde verwendet, um die Verteilung der demografischen und klinischen Variablen in der Studienpopulation zu beschreiben. Dazu gehörten Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen, Streubreiten sowie absolute und relative Häufigkeiten. Unterschiede zwischen Gruppen wurden anhand von t-Tests für unabhängige Stichproben oder Mann-Whitney-U-Tests für nicht normal verteilte Daten untersucht. Für kategorische Variablen wurden Chi-Quadrat-Tests oder exakte Fisher-Tests verwendet.
Die Unterschiede in den Outcomes zwischen Patienten mit unterschiedlichen Resektionsabständen (R0, R1, R2, Rx) sowie zwischen verschiedenen PNM-Stadien (P1-P4, N0-N1, M0-M1) wurden mittels einfaktorieller Varianzanalysen (ANOVA) oder Kruskal-Wallis-Tests für nicht normal verteilte Daten untersucht. Post-hoc-Tests, wie der Tukey-Test, wurden durchgeführt, um spezifische Unterschiede zwischen den Gruppen zu identifizieren.
Um den Einfluss der Größe der Läsion Veränderung der serologischen Marker (Gesamt-IgE, IHA, Em2plus ELISA) in Bezug auf Outcome und Resektionsabstand zu untersuchen, wurden ebenfalls ANOVA oder Kruskal-Wallis-Tests, abhängig von der Verteilung der Daten, durchgeführt. Zusätzlich wurde der Einfluss verschiedener Variablen auf das Outcome mittels logistischer Regressionsanalysen bewertet, um potenzielle Prädiktoren für eine erfolgreiche Resektion und Heilung zu identifizieren.

Hierfür wurde eine logistische Regression angewendet. Um die Modelle weiter zu optimieren und das Risiko von Überanpassungen (Overfitting) zu minimieren, wurden Regularisierungstechniken (L1 und L2) verwendet. Die Regularisierungsmethoden helfen, die Robustheit des Modells zu erhöhen, indem sie die Gewichtungen der Variablen anpassen und somit die Modellkomplexität verringern. Da sich die L2-Regularisierung als die sinnvollste Methode für diese Analyse erwiesen hat, werden in den folgenden Ergebnissen ausschließlich die

Resultate der Modelle mit L2-Regularisierung präsentiert.
Erste Versuche der logistischen Regression mussten abgebrochen werden, weshalb die Unabhängigkeit der Variablen – eine wesentliche Annahme der logistischen Regression – genauer untersucht wurde. Um die Abhängigkeiten zwischen den kategorialen Variablen zu analysieren, wurden somit Chi-Squared-Tests verwendet, da diese spezifisch für die Bewertung von Zusammenhängen zwischen kategorialen Daten geeignet sind und sich damit der Zusammenhang zwischen den prädiktiven Variablen und dem Outcome bestimmen lässt. Der Chi-Squared-Test bewertet die Signifikanz des Zusammenhangs, wobei kleinere Chi-Squared-Werte auf eine stärkere Abhängigkeit hingewiesen haben.
Die Datensätze wurden vor der Analyse bereinigt, wobei fehlende Werte entfernt wurden, um Verzerrungen in den Ergebnissen zu vermeiden. Ein zufälliger 80/20 Split (80 % der Daten für das Training und 20 % für das Testen) wurde verwendet, um die Modelle zu trainieren und deren Vorhersagegenauigkeit zu evaluieren. Die Vorhersagegenauigkeit (Accuracy) wurde für jedes Modell berechnet, um die Leistung der Modelle zu vergleichen. Die Genauigkeiten variierten je nach Regularisierungsverfahren und prädiktiver Variable. Für die Modellbewertung wurden zudem p-Werte berechnet, die mithilfe der klassischen logistischen Regression und des Wald-Tests ermittelt wurden, um die Signifikanz der Variablen zu überprüfen. Auf diese Weise konnte sowohl die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Modelle als auch die statistische Signifikanz der Einflussfaktoren bestimmt werden.
Zusätzlich wurde der Einfluss starker Multikollinearität zwischen den prädiktiven Variablen berücksichtigt. Es wurde festgestellt, dass bestimmte Variablen eine starke Abhängigkeit zueinander aufwiesen. Da die logistische Regression die Unabhängigkeit der Variablen voraussetzt, wurde entschieden, für jede dieser Variablen separate Regressionen durchzuführen. Insgesamt wurden fünf verschiedene logistische Regressionen berechnet, wobei in jeder Analyse nur eine dieser stark abhängigen Variablen verwendet wurde, um Verzerrungen im Modell zu vermeiden und die Vorhersagekraft der einzelnen Variablen zu bewerten.
Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt, und ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Für die Analysen wurden 95%-Konfidenzintervalle berechnet, um die Präzision der geschätzten Effekte darzustellen.

Vor der Durchführung der statistischen Analysen wurden die Daten auf Ausreißer, fehlende Werte und die Normalverteilung überprüft. Fehlende Daten, welche unvermeidlich durch fehlende Dokumentationen auftraten, wurden stets angegeben und eventuelle dadurch entstandene Fehler beschrieben. Nicht normal verteilte Daten wurden entsprechend transformiert oder mittels nicht-parametrischer Tests analysiert.

2.5 Ethikkommission und Pseudonymisierung

Die Ethikkommission der Universität Ulm hat die Studie geprüft und ohne Vorbehalte genehmigt (Antrag Nr. 420/20, Aktenzeichen 420/20-FSt/Sta).

Die Patientendaten wurden sowohl in der Redcap® -Datenbank als auch bei der statistischen Auswertung unter Verwendung einer Patienten-Record-ID und eines individuellen Patientenkürzels pseudonymisiert. Dabei wurden alle Datenschutzbestimmungen eingehalten.

3 Ergebnisse

3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In der speziell erstellten Datenbank wurden insgesamt 645 Patienten mit der Diagnose AE eingespeist. Hiervon wurden 231 Patienten operiert und somit in die Auswertung miteingeschlossen. Von diesen operierten Patienten waren 90 (39%) männlich und 141 (61%) weiblich. Bei Erstdiagnose war das durchschnittliche Alter der Patienten 44,15 Jahre mit einer Streubreite von 11 bis 80 Jahren, wobei das Durchschnittsalter der Männer bei 44,29 Jahren (Streubreite 15-80 Jahre) und der Frauen bei 44,06 Jahren (Streubreite 11-78 Jahre) lag. Das Alter der Patienten bei der ersten OP entspricht dem bei Erstdiagnose, da diese fast ausschließlich innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose operiert wurden.

Tabelle 3: Alter der operierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021 zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bezogen auf das Geschlecht

	Anzahl	**Streubreite**	**Median**	**Mittelwert**
Männlich	n=90	15-80 Jahre	46,5 Jahre	44,3 Jahre
Weiblich	n=141	11-78 Jahre	44 Jahre	44,1 Jahre
Gesamt	n=231	11-80 Jahre	45 Jahre	44,2 Jahre

Eine zweite Operation erhielten 18 Patienten im Alter von 19 bis 84 Jahren. Die Gründe für eine weitere Operation waren vor allem eine unvollständige Resektion der Herde mit makroskopischen Rückständen, also eine R2-Resektion und vereinzelt Rezidive, welche in Ausnahmefällen ebenfalls ein weiteres Mal operiert wurden.

3.2 PNM-Stadienverteilung

Die PNM-Klassifikation der erfassten Patienten war wie folgt verteilt. Das P1-Stadium hatten 16 Patienten und somit 6,9%. Als P2 wurden insgesamt 66 Patienten (28,6%) definiert. Einen zentralen Herd unter Beteiligung hilärer Gallengänge oder Gefäße beider Leberlappen oder Beteiligung beider Lebervenen, also das Stadium P3, hatten 45 Patienten (19,5%). In die Gruppe der

mit P4 klassifizierten Herde zählten 71 Patienten (30,7%). Bei 33 Patienten (14,3%) war keine Beurteilung des Herdes möglich und sie wurden somit als Px eingeordnet.

Eine Infiltration von Nachbarorganen (N1) konnte man bei 67 Patienten (29%) nachweisen. Bei 126 Patienten (54,5%) war dies nicht der Fall (N0) und bei 38 Patienten (16,5%) konnte keine Aussage darüber getroffen werden (Nx). Bei 14 der operierten Patienten (6,1%) wurden Fernmetastasen festgestellt (M1), 185 (80,1%) waren metastasenfrei (M0) und bei 32 Patienten (13,9%) fehlten die nötigen Daten dazu (Mx).

Tabelle 4: Häufigkeiten und prozentuale Verteilung der einzelnen P-, N- und M-Stadien der Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021

P	**Häufigkeit**	**Prozent**
P1	16	6,9
P2	66	28,6
P3	45	19,5
P4	71	30,7
Px	33	14,3
N	**Infiltration Nachbarorgane**	
N0	126	54,5
N1	67	29
Nx	38	16,5
M	**Fernmetastasen**	
M0	185	80,1
M1	14	6,1
Mx	32	13,9

In der operierten Gesamtkohorte befinden sich 14 Patienten (6,8%) in Stadium I, 56 Patienten (27,3%) in Stadium II, 36 Patienten (17,6%) in Stadium IIIa, 37 Patienten (18%) in Stadium IIIb und 62 Patienten (30,2%) in Stadium IV (s. Abb. 1).

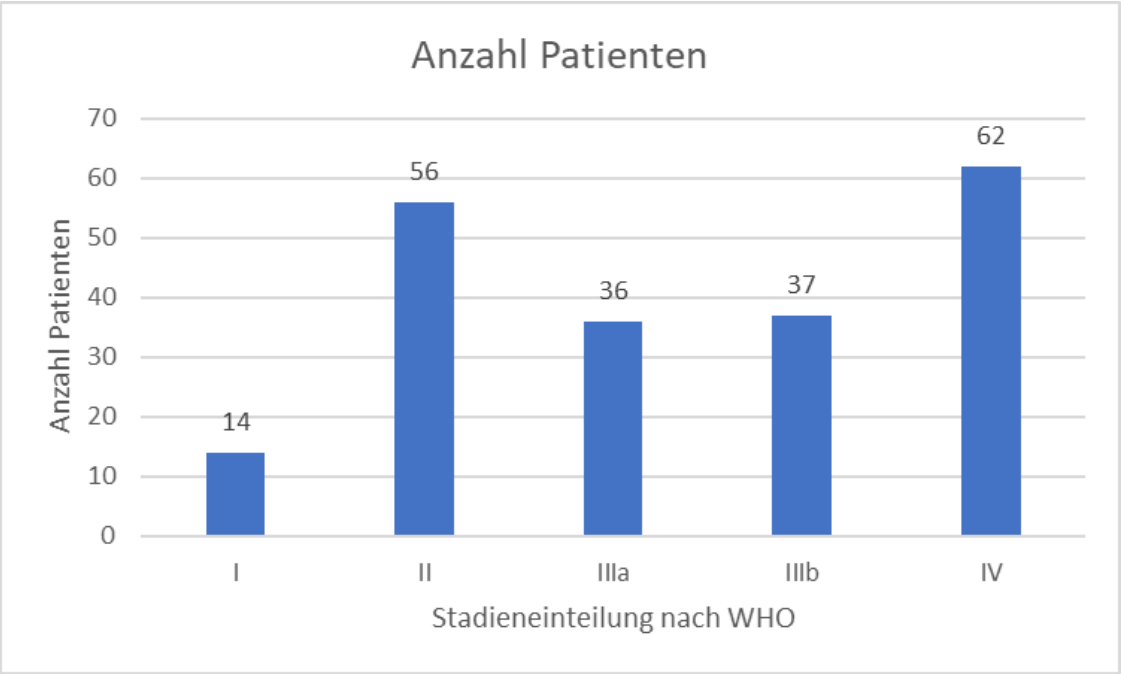

Abbildung 2: Verteilung der Stadiengruppen des PNM-Systems der Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021

3.3 Details zu den Operationen

Diese Details beziehen sich jeweils auf die für die Patienten entscheidende und wichtigste Operation.

Von den 231 Patienten der Gesamtkohorte wurden 71 (37,4%) intern, also in der Allgemein- und Viszeralchirurgie der Uniklinik Ulm operiert. 119 Patienten (62,6%) wurden extern in anderen Kliniken operiert. Bei n=41 Patienten sind zum Ort der Operation keine Informationen vorhanden.

In kurativer Intention sind insgesamt 156 Patienten (70,9%) behandelt worden. Eine explorative Operation wurde bei 46 Patienten (20,9%) der Kohorte durchgeführt. In einem palliativen Setting wurden 18 Patienten (8,2%) behandelt und bei n=11 Patienten wurde dazu keine Aussage getroffen.

Die Operationstechnik wurde bei n=61 Patienten nicht angegeben. 144 Patienten (84,7%) sind offen und 26 Patienten (15,3%) laparoskopisch, also minimal invasiv operiert worden.

Tabelle 5: Absolute und relative Häufigkeiten zum Ort der Operation der Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021

Ort der Operation	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
intern	71	30,7
extern bekannt	119	51,5
extern unbekannt	41	17,7

Tabelle 6: Absolute und relative Häufigkeiten zu der an den Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021 durchgeführten Operationstechnik

Operationstechnik	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
offen	144	62,3
laparoskopisch	26	11,3
unbekannt	61	26,4

Tabelle 7: Absolute und relative Häufigkeiten zur Intention der OP bei den Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021

Intention der OP	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
kurativ	156	67,5
palliativ	18	7,8
explorativ	46	19,9
unbekannt	11	4,7

Als Operationsart wurde am häufigsten eine Segmentresektion vorgenommen (78 Patienten, 33,8%). Danach folgt die Hemihepatektomie rechts, welche 61 Patienten (26,4%) erhalten haben, wobei eine Hemihepatektomie links nur bei 21 Patienten (9,1%) durchgeführt wurde. Der Herd wurde bei 29 Patienten (12,6%) mit einer atypischen Resektion entfernt. Eine erweiterte Hemihepatektomie rechts erhielten 10 Patienten (4,3%) und eine erweiterte Hemihepatektomie links 5 Patienten (2,2%). Bei 27 Patienten (11,7%) war die OP-Art nicht angegeben oder als „andere OP-Art“ definiert.

Tabelle 8: Häufigkeiten und entsprechende Prozentsätze zu den an den Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021 durchgeführten Operationsarten

OP-Art	Häufigkeit	Prozent
Segmentresektion	78	33,8
Hemihepatektomie rechts	61	26,4
Atypische Resektion	29	12,6
Andere OP-Art	21	9,1
Hemihepatektomie links	21	9,1
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	10	4,3
Fehlend	6	2,6
Erweiterte Hemihepatektomie links	5	2,2

3.4 Der Resektionsabstand

Wenn ein Patient mehrfach operiert wurde, wurde jeweils die für den Patienten entscheidende und wichtigste Operation verwendet und diesen Resektionsrand in die Auswertung miteingeschlossen.
Eine R0-Resektion und somit eine kurative Entfernung des Herdes wiesen 98 Patienten (42,4%) auf. 46 Patienten (19,9%) hatten eine R1-Resektion und somit einen Resektionsabstand von unter 0,1cm. Makroskopische Rückstände (R2) wurden bei 58 Patienten festgestellt (25,1%). Bei 29 Patienten (12,6%) wurde der Resektionsrand als Rx und somit unbekannt definiert (s. Abb. 2).

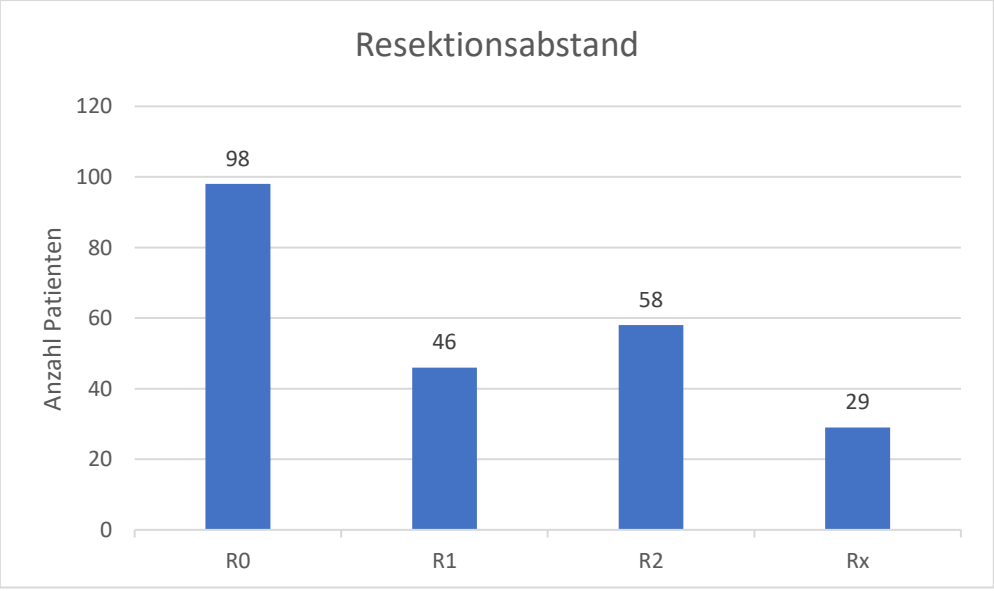

Abbildung 3: Verteilung der Häufigkeiten der verschiedenen Resektionsabstände der Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021

In der Altersgruppe von über und mit 60 Jahren (n=124) wurden 42 Patienten (33,9%) als R0-Resektion definiert, 18 Patienten (14,5%) hatten eine R1-Resektion, 42 Patienten (33,9%) eine R2-Resektion und bei 22 Patienten (17,7%) war der Resektionsabstand unbekannt (Rx).

In der Gruppe der unter 60-jährigen Patienten (n=107) wurde der Herd bei 56 Patienten (52,3%) im Gesunden entfernt (R0) und bei 28 Patienten (26,2%) war der Resektionsabstand kleiner als 0,1cm (R1). Eine R2-Resektion erhielten 16 Patienten (15%) und 7 Patienten (6,5%) wurden als Rx beschrieben.
(s. Abb. 3)

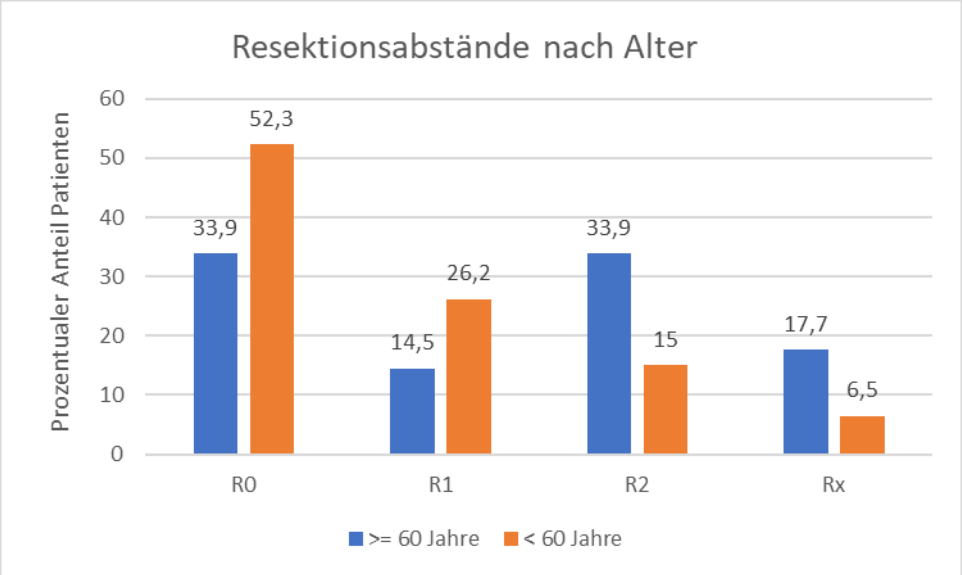

Abbildung 4: Vergleich der Verteilung der Häufigkeiten der Resektionsabstände zwischen den Altersgruppen der Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021

Bei den Männern (n=90) erhielten 34 Patienten (37,8%) eine R0-Resektion, 19 (21,1%) eine R1-Resektion, 27 (30%) eine R2-Resektion und 10 Patienten (11,1%) eine Rx-Resektion. Im Vergleich war die Verteilung bei den Frauen (n=141) wie folgt: Einen Resektionsabstand von über 0,1cm zur Läsion (R0) wiesen 64 Patientinnen (45,4%) auf, einen Abstand von unter 0,1cm (R1) gab es bei 27 Patientinnen (19,1%), makroskopische Rückstände (R2) waren noch bei 31 Patientinnen (22%) vorhanden und bei 19 Patientinnen (13,5%) war der Abstand unbekannt (Rx). (s. Abb.4)

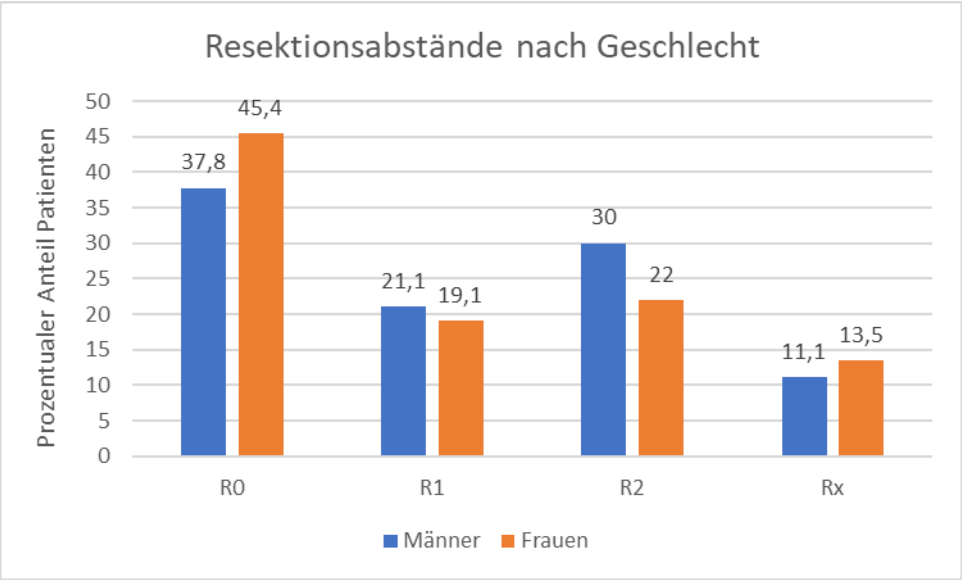

Abbildung 5: Vergleich der Verteilung der Häufigkeit der Resektionsabstände zwischen den Geschlechtern der Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021

3.5 Beobachtungszeitraum

Der Gesamtbeobachtungszeitraum des ausgewerteten Kollektivs, also der Zeitraum zwischen Erstdiagnose der AE bis zur Letztvorstellung am Uniklinikum Ulm betrug im Mittel 11,4 Jahre, wobei das Maximum 52 Jahre waren. Bei drei Patienten war dieser Zeitraum unter einem Jahr, weshalb sie nicht in die Berechnung des Mittelwerts miteinbezogen wurden. Für die Beobachtungszeit am Uniklinikum Ulm (Erstvorstellung bis Letztvorstellung am Uniklinikum Ulm) ergab sich als Mittelwert ein Zeitraum von 8,4 Jahre und eine maximale Beobachtungszeit von 28 Jahren. Bei 20 Patienten war der Zeitraum von Erst- zu Letztvorstellung kleiner als ein Jahr, weshalb diese ebenfalls nicht in die Berechnung dieses Mittelwerts miteingeflossen sind.

Tabelle 9: Übersicht der wichtigsten Daten aller operierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021

Anzahl an Patienten	n=231	Weiblich=141 Männlich=90
Alter bei Erstdiagnose	Von 11-80 Jahre	Mittelwert=44,2 Jahre Median=45 Jahre
Beobachtungszeitraum	Von 0,5-29 Jahre	Mittelwert=8,5 Jahre Median=7 Jahre
P-Klassifikation	P1	16
	P2	66
	P3	45
	P4	71
	Px	33
Stadieneinteilung nach WHO	Stadium I	14
	Stadium II	56
	Stadium IIIa	36
	Stadium IIIb	37
	Stadium IV	62
Resektionsabstand	R0	98
	R1	46
	R2	58
	Rx	29

3.6 Zufallsbefunde vs. symptomatische Patienten

Von allen ausgewerteten Operierten wurde der AE-Herd bei 104 Patienten (45%) als Zufallsbefund entdeckt. 102 Patienten (44,2%) hatten spezifische Symptome und es kam deshalb zur Diagnose der AE. Bei n=25 Patienten fehlen die Angaben zum Grund der Diagnosestellung.

In der Kreuztabelle zur Stadieneinteilung nach WHO zeigt sich, dass bei den Patienten mit Zufallsbefund (n=99) die Stadien relativ gleichmäßig verteilt sind, wobei 30 Patienten im Stadium 2 und 23 im fortgeschrittenen Stadium 5 diagnostiziert wurden. Bei den symptomatischen Patienten (n=87) gab es ebenfalls eine Verteilung über alle Stadien, wobei 22 Patienten im Stadium 2 und 30 im Stadium 5 diagnostiziert wurden. Dies deutet darauf hin, dass sich die Stadien bei der Diagnose zwischen zufällig entdeckten und symptomatischen Patienten nicht signifikant unterscheiden.

Der Resektionsrand bei den Zufallsbefunden (n=104) war bei 53 Patienten (51%) R0, bei 19 Patienten (18,3%) R1, 24 Patienten (23,1%) wurden als R2 definiert und 8 Patienten (7,7%) als Rx. Bei der symptomatischen Gruppe (n=102) gab es 39 Patienten (38,2%) mit einer R0-Resektion, 22 Patienten (21,6%) mit R1-Resektion, 23 Patienten (22,5%) mit R2-Resektion und 18 Patienten (17,6%) hatten einen unbekannten Resektionsabstand (Rx) (s. Abb.5)

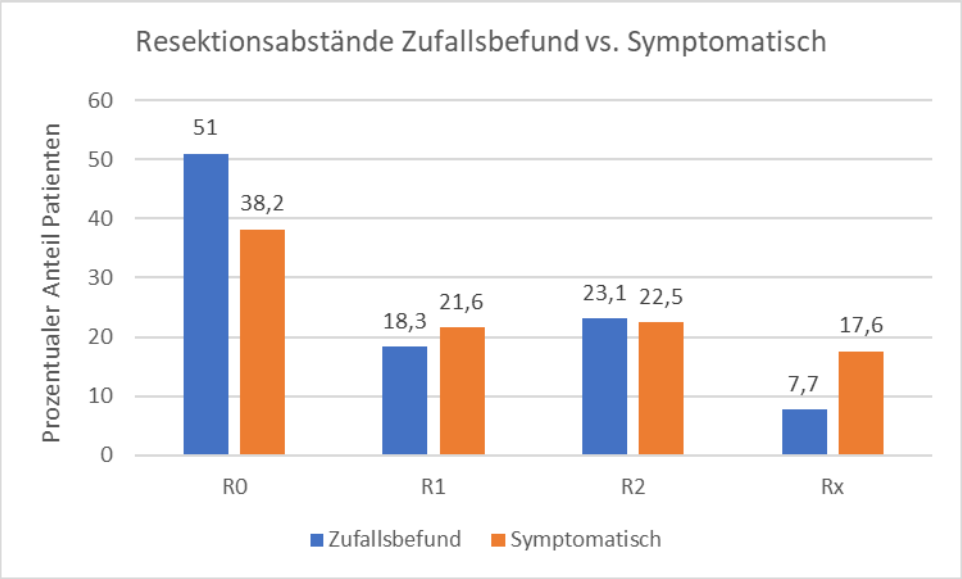

Abbildung 6: Vergleich der Verteilung der Häufigkeit der Resektionsabstände zwischen den Patienten mit Zufallsbefund und symptomatischen Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021.

3.7 Sekundär Operierte

In der operierten Gesamtkohorte wurden 16 Patienten (6,9%) sekundär operiert (medikamentöse Vorbehandlung über 24 Monate), davon waren 6 Patienten (37,5%) männlich und 10 (62,5%) weiblich. Die sekundär Operierten waren im Mittel 41,4 Jahre alt (Median=40 Jahre, Streubreite 18-66 Jahre). Die durchschnittliche Dauer der Vorbehandlung waren 86,9 Monate (7 Jahre und 2,9 Monate) und reichte von 24 bis 203 Monate (2 Jahre bis 16 Jahre und 11 Monate). Der Median betrug 48 Monate (4 Jahre).

Bei 6 der 16 Patienten (37,5%) wurden Nachbarorgane infiltriert (N1), jedoch wurden bei keinem der sekundär operierten Patienten Fernmetastasen entdeckt. Daraus ergab sich bei einem Patienten (6,3%) das Stadium II, 4 Patienten (25%)

wurden als Stadium IIIa definiert, 5 Patienten (31,3%) befanden sich in Stadium IIIb und 6 Patienten (37,5%) in Stadium IV.

Der Resektionsabstand bei dieser Subgruppe war bei 6 Patienten (37,5%) eine R0-Resektion, 7 Patienten (43,8%) hatten eine R1-Resektion, 2 Patienten (12,5%) R2 und bei einem Patienten (6,3%) war der Abstand unbekannt (Rx).

Die Gründe für eine sekundäre Operation waren wie folgt: 11 Patienten waren primär nicht operabel. Durch die medikamentöse Vorbehandlung konnte die Läsion jedoch so weit verkleinert werden, dass eine operative Therapie letztlich möglich wurde. Zwei Patienten zeigten unter der medikamentösen Therapie einen Progress der Erkrankung, was eine sekundäre Operation erforderlich machte. Bei zwei weiteren Patienten wurde bei Diagnosestellung zunächst keine Operation gewünscht; im Verlauf entschieden sich diese Patienten jedoch doch für den chirurgischen Eingriff. In einem weiteren Fall wurde eine primäre medikamentöse Behandlung gewählt, da eine direkte Operation lediglich eine R1-Resektion ermöglicht hätte. Erst nach dieser medikamentösen Therapie erfolgte dann eine sekundäre Operation.

Tabelle 10: Übersicht der wichtigsten Daten über die sekundär operierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021

Anzahl an Patienten	n=16	Weiblich=10 Männlich=6
Alter bei Erstdiagnose	Von 18-66 Jahre	Mittelwert=41,4 Jahre Median=40 Jahre
Dauer Vorbehandlung	Von 2-16,9 Jahre	Mittelwert=7,25 Jahre Median=4 Jahre
P-Klassifikation	P1	0
	P2	2
	P3	6
	P4	8
Stadieneinteilung nach WHO	Stadium I	0
	Stadium II	1
	Stadium IIIa	4
	Stadium IIIb	5
	Stadium IV	6
Resektionsabstand	R0	6
	R1	7
	R2	2
	Rx	1

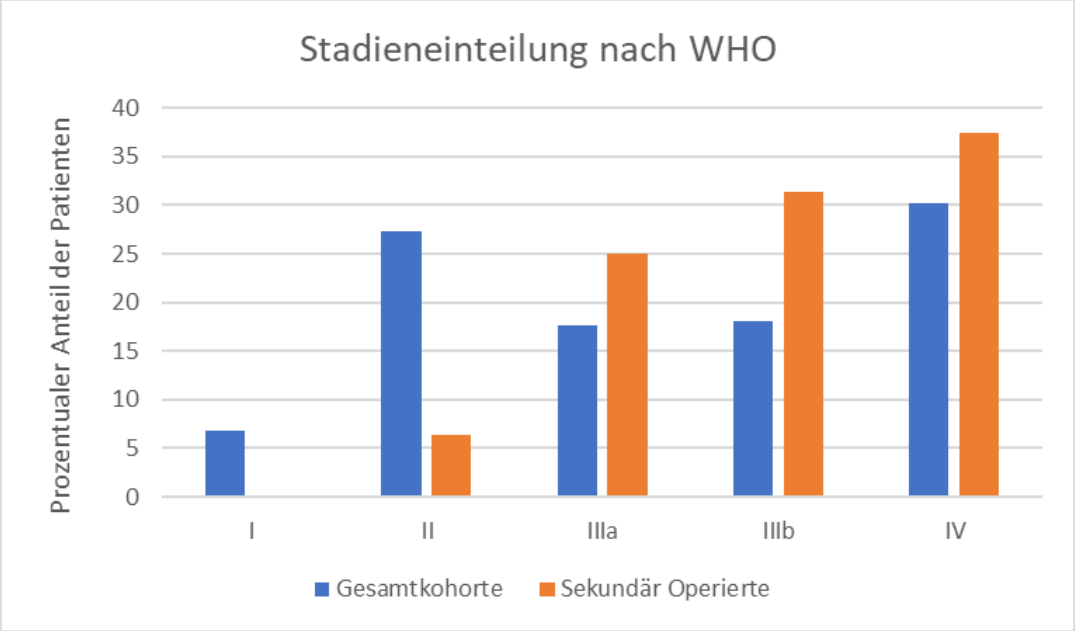

Abbildung 7: Vergleich der Verteilung der Häufigkeit der verschiedenen Stadien zwischen allen operierten und den sekundär operierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021.

3.8 Outcome bei R0-Resektion

Bei den Patienten, die eine R0-Resektion erhalten haben (n=98), konnten bei 24 Patienten (24,5%) keine Aussage über das Outcome oder eine eventuelle Heilung getroffen werden, da diese erst kürzlich operiert wurden und somit den Status „geheilt“ noch nicht erreichen konnten. Als „geheilt“ wurden die Patienten gezählt, welche eine R0-Resektion erhalten, danach eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie mit Benzimidazolen von 2 Jahren und anschließend eine negative Bildgebung ohne Anhalt auf eine verbliebene Läsion haben. Wenn keine Nachbehandlung mit BMZ erfolgt, dann ist ein sicherer Resektionsabstand, sowie ein Follow-up von mind. 2 Jahren nötig um als „geheilt“ zu zählen. 12 Patienten (12,2%) hatten ihre letzte Vorstellung 2 Jahre nach ihrer OP. Von diesen 12 Patienten haben alle den Status „geheilt“ erreicht. 10 Patienten (10,2%) konnten bis 4 Jahre nach der Operation beobachtet werden. 9 von den 10 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt geheilt und ein Patient hatte den Status „stabil mit Therapie“. Bei 52 Patienten (53,1%) war der Beobachtungszeitraum von OP bis zur Letztvorstellung über 4 Jahre lang. 51 dieser Patienten zählten bei

Letztvorstellung als geheilt und ein Patient als „stabil ohne Medikamente“. Dieser Patient hatte nach OP ein Verdacht auf ein Rezidiv.

Insgesamt haben von den 74 Patienten über die eine Aussage zum Outcome getroffen werden konnte 72 (97,2%) den Status „geheilt“ erreicht. Ein Patient (1,4%) zählte als „stabil ohne Medikamente“ und ein Patient (1,4%) als „stabil mit Medikamenten).

5 Patienten hatten nach der Operation einen Verdacht auf ein Rezidiv. Bei zwei hat sich dies nicht bestätigt. 3 Patienten hatten wirklich ein Rezidiv. Zwei von diesen drei Patienten sind jetzt stabil ohne Medikamente und ein Patient ist stabil mit Medikamenten.

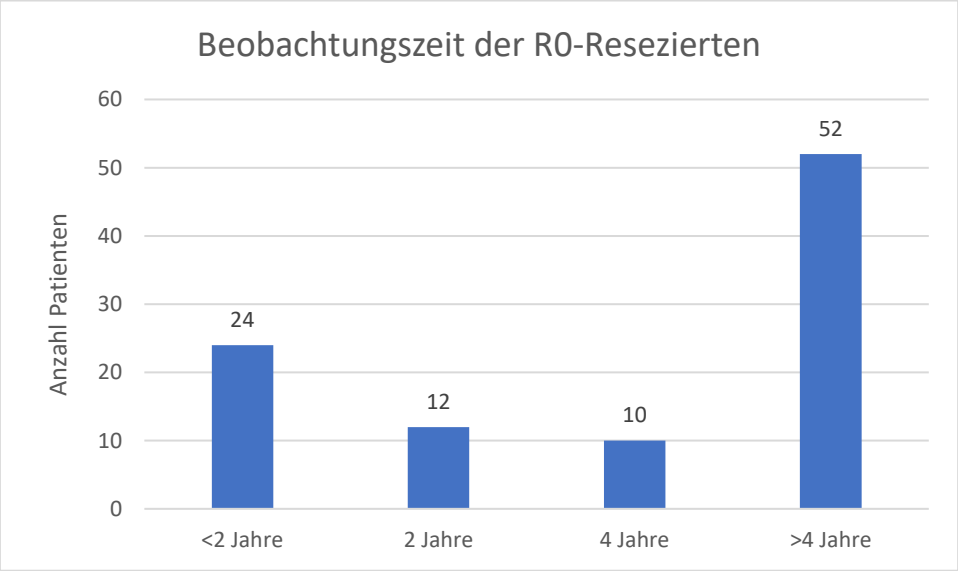

Abbildung 8: Beobachtungszeit der R0-resezierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021, ab dem Operationsdatum bis zur Letztvorstellung.

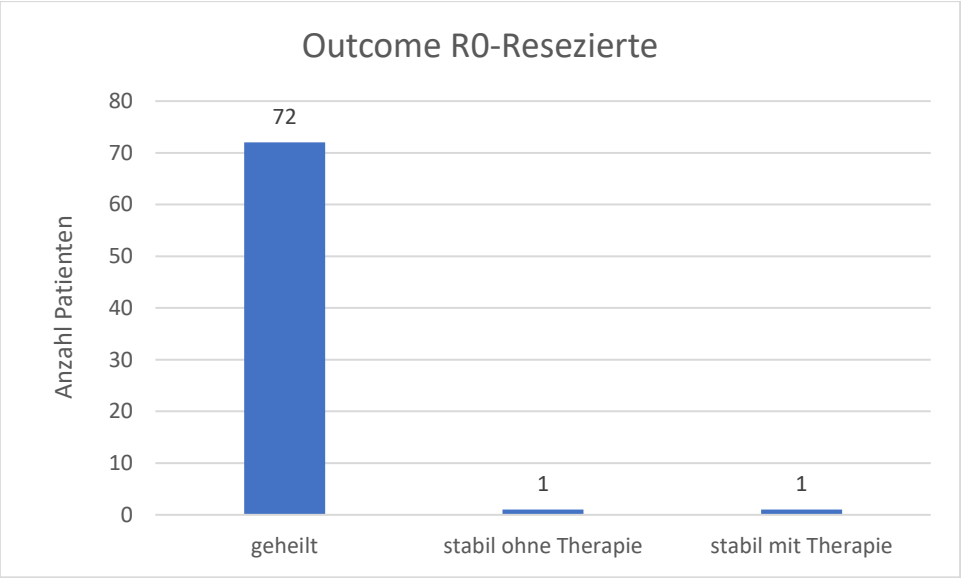

Abbildung 9: Outcome der R0-resezierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021, ab zwei Jahre Beobachtungszeit von der Operation bis zur Letztvorstellung (n=74)

3.9 Outcome von R1-Resezierten

Von den 46 R1-Resezierten Patienten hatten n=20 keine Vorstellung 4 Jahre nach der Operation. Demnach waren 26 Patienten 4 Jahre nach OP vorstellig und besaßen zu diesem Zeitpunkt folgendes Outcome: 14 Patienten (53,8%) galten nach der festgelegten Definition für R1-Resezierte als geheilt, 9 Patienten (34,6%) als stabil mit Therapie und 3 Patienten (11,5%) waren progredient ohne Therapie.

Die individuelle Letztvorstellung der Patienten war bei 7 Patienten ein Jahr nach der OP (alle stabil unter Therapie) und bei 5 Patienten 2 Jahre nach der OP (2 Patienten stabil unter Therapie und 3 Patienten stabil ohne Therapie). Diese 12 Patienten wurden nicht mit in die Auswertung des Outcomes aller R1-Resezierten mitaufgenommen, da der Beobachtungszeitraum zu klein war. 5 Patienten hatten ihre letzte Vorstellung an der Uniklinik Ulm 4 Jahre nach OP und galten dort als geheilt. 29 Patienten wurden über 4 Jahre nach der Operation beobachtet, von welchen 25 zu diesem Zeitpunkt als geheilt zählten, 3 stabil mit Therapie waren und ein Patient progredient ohne Therapie.

Insgesamt erreichten von den 34 Patienten mit einer Beobachtungszeit von 4 Jahren oder höher 30 (88,2%) den Status geheilt, 3 Patienten waren stabil unter Therapie und ein Patient (3%) progredient ohne Therapie.

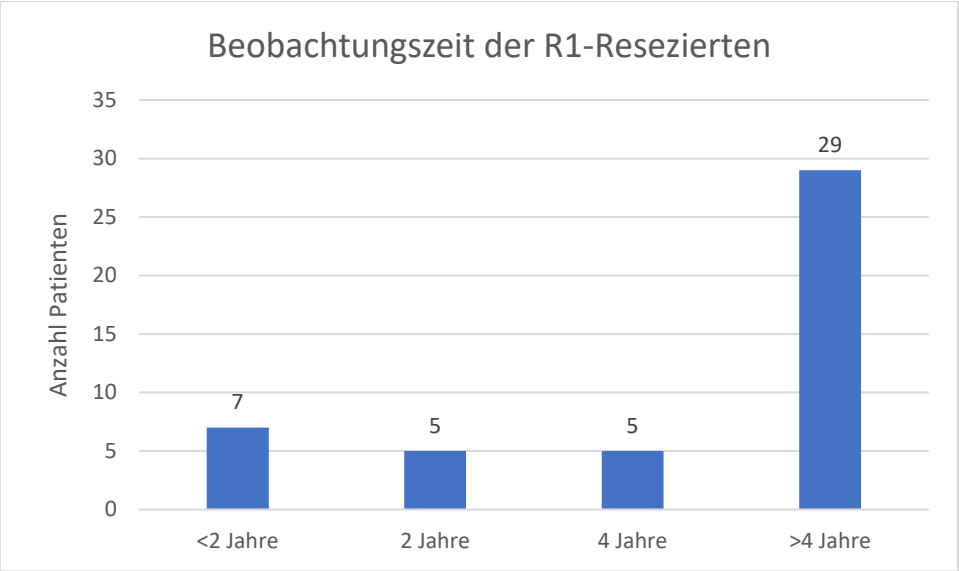

Abbildung 10: Beobachtungszeit der R1-resezierten Patienten (n=46) der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021, ab dem Operationsdatum bis zur Letztvorstellung.

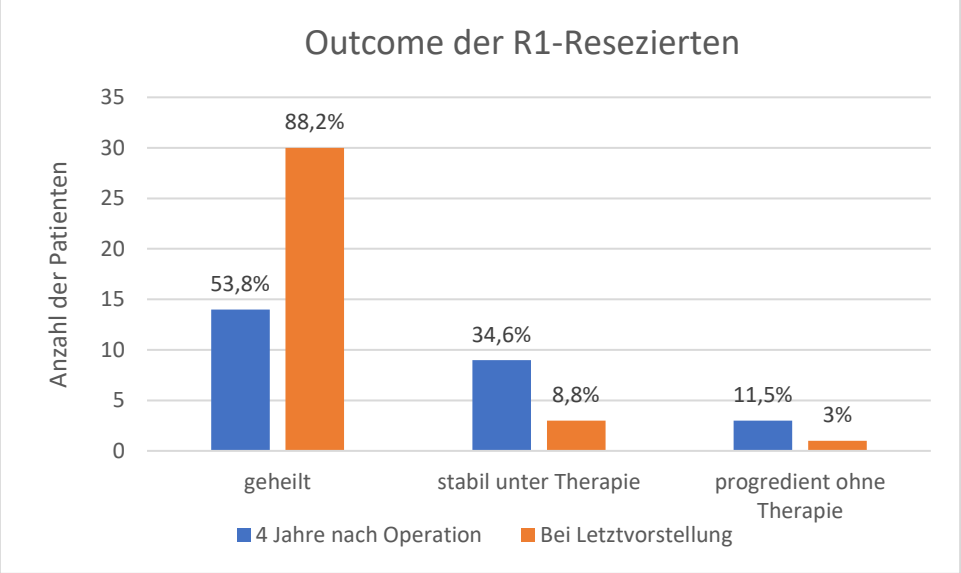

Abbildung 11: Outcome der R1-resezierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021, 4 Jahre nach der Operation (n=26) und bei Letztvorstellung (n=34). Über den Balken wird zusätzlich der prozentuale Anteil an Patienten angegeben.

3.10 Outcome der R2-Resezierten

Von den 58 Patienten mit makroskopischen Rückständen waren 8 Patienten das letzte Mal ein Jahr nach OP vorstellig, von welchen 7 stabil unter Therapie und

einer stabil ohne Therapie war. 4 Patienten waren zwei Jahre nach OP da, diese waren alle stabil unter Therapie. 5 Patienten (4 stabil unter Therapie, einer stabil ohne Therapie) wiesen eine Beobachtungszeit von 4 Jahren auf. Über 4 Jahre nach OP waren noch 41 Patienten vorstellig. 13 davon hatten zu diesem Zeitpunkt den Status stabil ohne Therapie, 20 Patienten den Status stabil unter Therapie, 3 waren progredient ohne Therapie und 5 progredient unter Therapie. 8 der R2-Resezierten Patienten hatte ein Rezidiv.

Von den Patienten mit einer Beobachtungszeit von über oder gleich 2 Jahren (n=50) waren 14 (28%) stabil ohne Therapie, 28 (56%) stabil unter Therapie, 3 (6%) Patienten progredient ohne Therapie und 5 (10%) Patienten progredient mit Therapie.

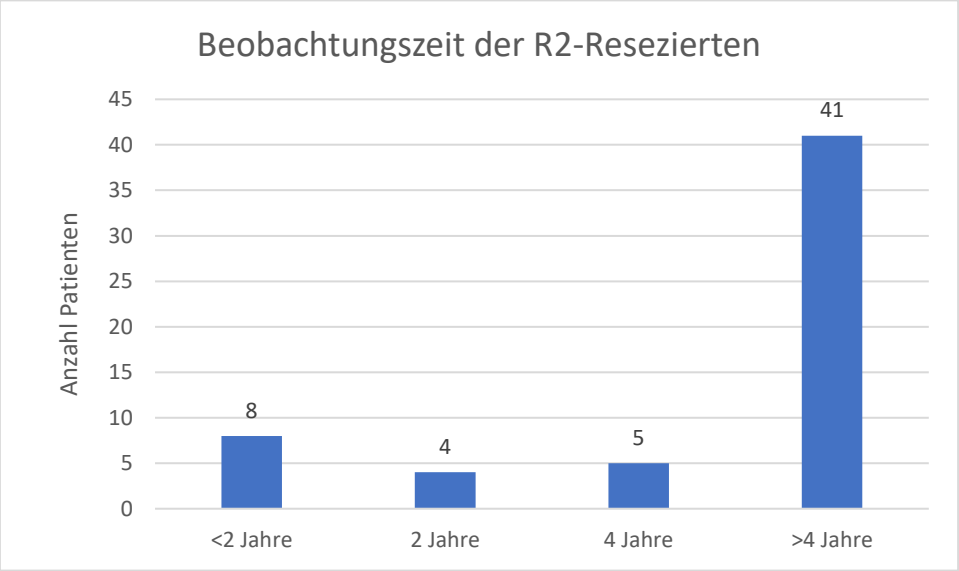

Abbildung 12: Beobachtungszeit der R2-resezierten Patienten (n=58) der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021 ab dem Operationsdatum bis zur Letztvorstellung.

3.11 Outcome der Rx-Resezierten

Aus der Gruppe der Patienten, bei welchen der Resektionsabstand unbekannt war (n=29), waren 2 das letzte Mal ein Jahr nach OP vorstellig, 5 Patienten zwei Jahre nach OP, ein Patient 4 Jahre und die restlichen 21 Patienten wurden über 4 Jahre nach ihrer Operation noch einmal vorstellig.

Da man nach einem Jahr noch keine Aussage zum Outcome eines Patienten machen kann, wurden diese zwei Patienten bei der Auswertung weggelassen. Von den übrigen 27 Patienten waren 18 (66,6%) bei Letztvorstellung stabil ohne Therapie und 9 (33,3%).

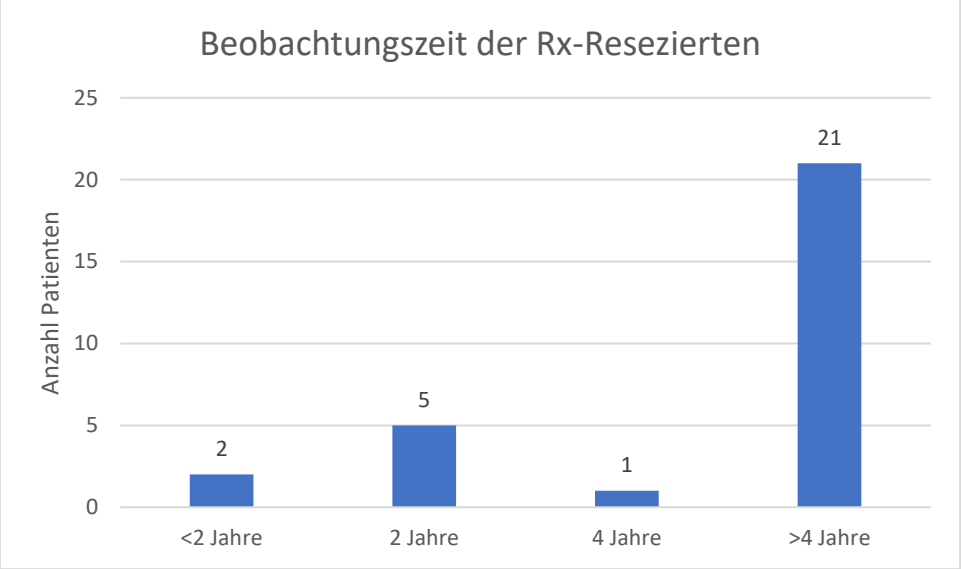

Abbildung 13: Beobachtungszeit der Rx-resezierten Patienten (n=29) der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021 ab dem Operationsdatum bis zur Letztvorstellung.

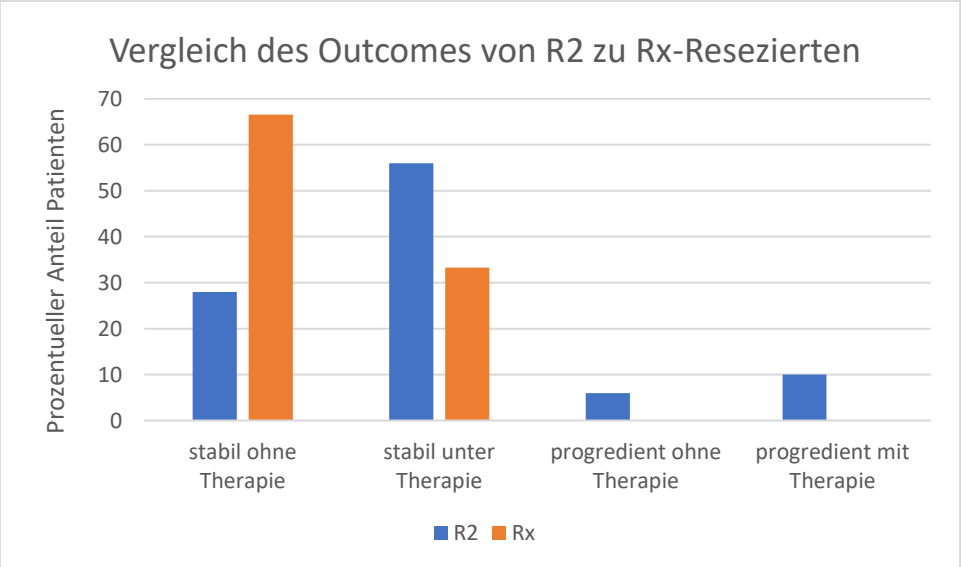

Abbildung 14: Vergleich des Outcomes von R2- und Rx-resezierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021 bei Letztvorstellung in Prozent.

3.12 Outcome der sekundär operierten Patienten

Von den 16 sekundär operierten Patienten wurden 6 Patienten erst kürzlich operiert (höchstens 1 ½ Jahre Beobachtungzeitraum seit der Operation), sodass bei diesen keine Aussage über das Outcome gemacht werden konnte. Diese waren jedoch zum Zeitpunkt der Letztvorstellung, welche bei allen ca. ein Jahr nach OP war, stabil unter Therapie. Von den restlichen 10 Patienten hatten drei ihre Letztvorstellung zwei Jahre nach OP, zwei Patienten vier Jahre nach OP und fünf Patienten über 4 Jahre nach der Operation. Diese Patienten haben alle den Status geheilt erreicht, bis auf einen Patienten, welcher eine R2-Resektion hatte und somit stabil unter Therapie war.
Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Resektionsabstand (R0, R1, R2, Rx) und der präoperativen medikamentösen Vorbehandlung wurde eine Chi-Quadrat-Analyse durchgeführt. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test ergab einen p-Wert von 0,098, was nahe an der Signifikanzgrenze liegt, jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Variablen bestätigt. Auch der Likelihood-Quotient-Test zeigte mit einem p-Wert von 0,135 kein signifikantes Ergebnis. Darüber hinaus wurde ein exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton durchgeführt. Der exakte p-Wert betrug 0,145 und wies ebenfalls auf keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der präoperativen medikamentösen Vorbehandlung und dem Resektionsabstand hin.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es in der vorliegenden Stichprobe keine signifikante Korrelation zwischen der präoperativen Vorbehandlung und dem Resektionsabstand gibt.

Um anschließend noch einen Zusammenhang zwischen einer medikamentösen Vorbehandlung und dem Outcome zu untersuchen wurde das Outcome wieder in „geheilt“ und „nicht geheilt“ eingeteilt und ebenfalls ein Chi-Quadrat-Test und ein exakter Test nach Fisher durchgeführt. Es wurden lediglich die Patienten eingeschlossen, die eine Chance auf Heilung hatten (über zwei Jahre Beobachtungszeit). Von den insgesamt 184 Patienten hatten nur 10 eine präoperative medikamentöse Vorbehandlung erhalten. Die statistische Analyse ergab, dass sowohl der Pearson-Chi-Quadrat-Test als auch der exakte Test nach

Fisher keinen signifikanten Unterschied im Behandlungsergebnis zwischen den beiden Gruppen zeigte. Der p-Wert des Pearson-Chi-Quadrat-Tests betrug 0,131, während der p-Wert des zweiseitigen Fisher-Exakt-Tests 0,177 betrug. Auch der einseitige Fisher-Exakt-Test ergab mit einem p-Wert von 0,120 keinen signifikanten Unterschied. Man muss jedoch beachten, dass die geringe Anzahl an Patienten in der Gruppe mit Vorbehandlung die statistische Aussagekraft der durchgeführten Tests beeinträchtigen könnte.

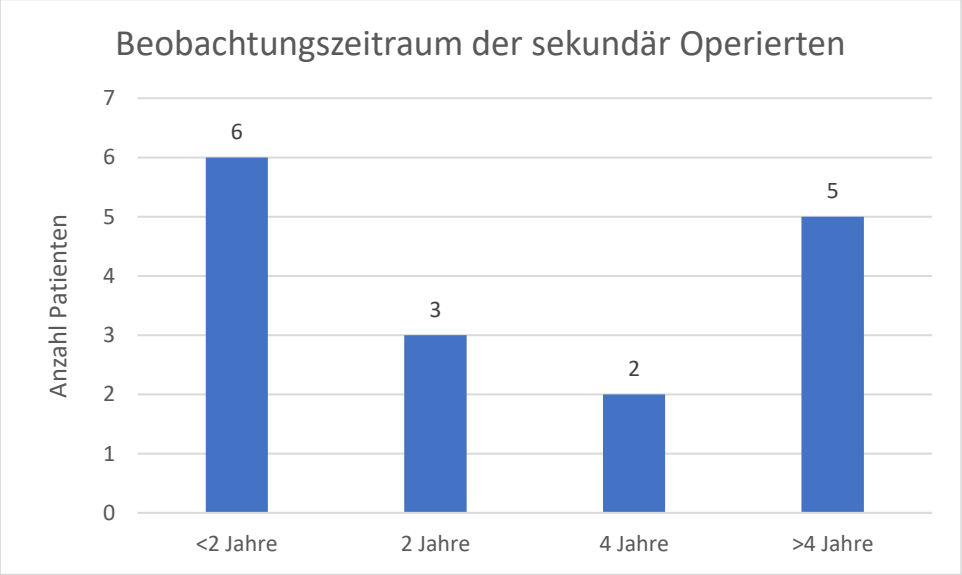

Abbildung 15: Beobachtungszeit der sekundär operierten Patienten (n=16) ab dem Operationsdatum bis zur Letztvorstellung in der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021.

3.13 Patienten ohne Nachbehandlung

Insgesamt haben aus der Kohorte der operierten Patienten 10 keine medikamentöse Nachbehandlung erhalten. Fünf Patienten wiesen einen Resektionsstatus R2 auf, vier einen Resektionsstatus R0, und bei einem Patienten war der Resektionsstatus nicht bestimmbar (Rx). Von diesen Patienten waren 8 (80 %) ohne Therapie stabil, einer (10 %) stabil unter Therapie, und ein weiterer (10 %) zeigte ohne Therapie einen progredienten Verlauf. Der Patient, der als stabil unter Therapie galt, entwickelte einige Jahre nach der Operation ein Rezidiv, das medikamentös behandelt wurde. In den Jahren nach der Operation erhielt dieser Patient jedoch keine weitere medikamentöse Therapie.

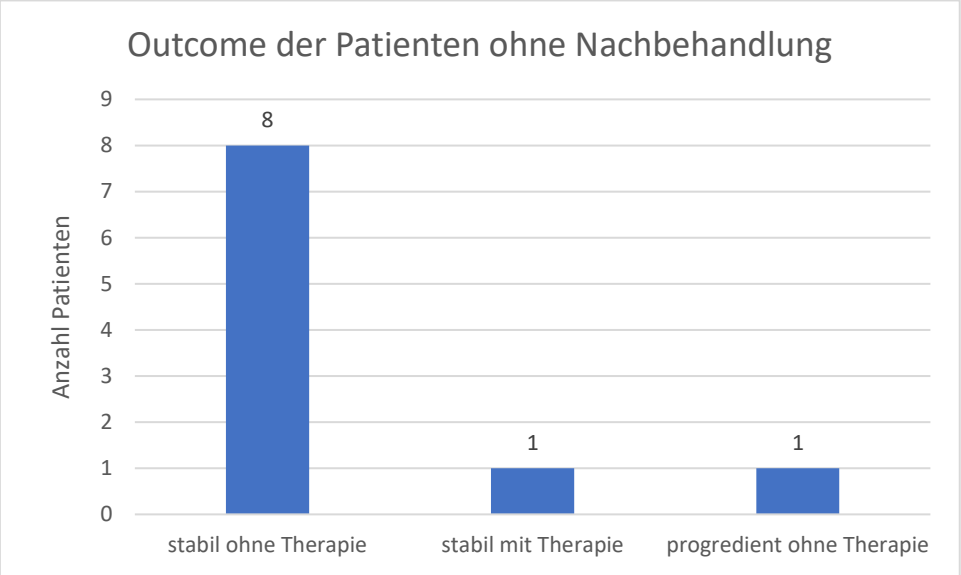

Abbildung 16: Outcome der der chirurgisch therapierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021 ohne Nachbehandlung (n=10) bei Letztvorstellung im Uniklinikum Ulm.

3.14 Vergleich des Outcome von R0- und R1- Resezierten:

Um die Outcomes der Patienten mit R0-Resektion mit den Patienten, die eine R1-Resektion erhalten haben zu vergleichen, wurde der Status bei Letztvorstellung betrachtet. Dieser wurde auf zwei mögliche Ergebnisse gekürzt, womit die Patienten entweder als geheilt oder nicht geheilt zählten, indem alle anderen Status wie stabil mit oder ohne Therapie oder progredient als „nicht geheilt“ definiert wurden. Außerdem wurden alle Patienten, die eine Beobachtungsdauer von Operation bis zur Letztvorstellung von weniger als 4 Jahre hatten, aus der Auswertung ausgeschlossen, da R1-Resezierte Patienten erst nach 4 Jahren die Möglichkeit haben den Status „geheilt“ annehmen zu können. Mit den noch übrig gebliebenen 96 Patienten wurde dann ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Mit einem p-Wert von 0,368 zeigte der Test, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Heilungschancen einer R0- und einer R1-Resektion gab. Von 62 R0-Resezierten Patienten konnten 58 (93,5%) den Status geheilt erreichen. Im Vergleich dazu galten 30 (88,2%) von 34 R1-Resezierten Patienten bei Letztvorstellung als geheilt.

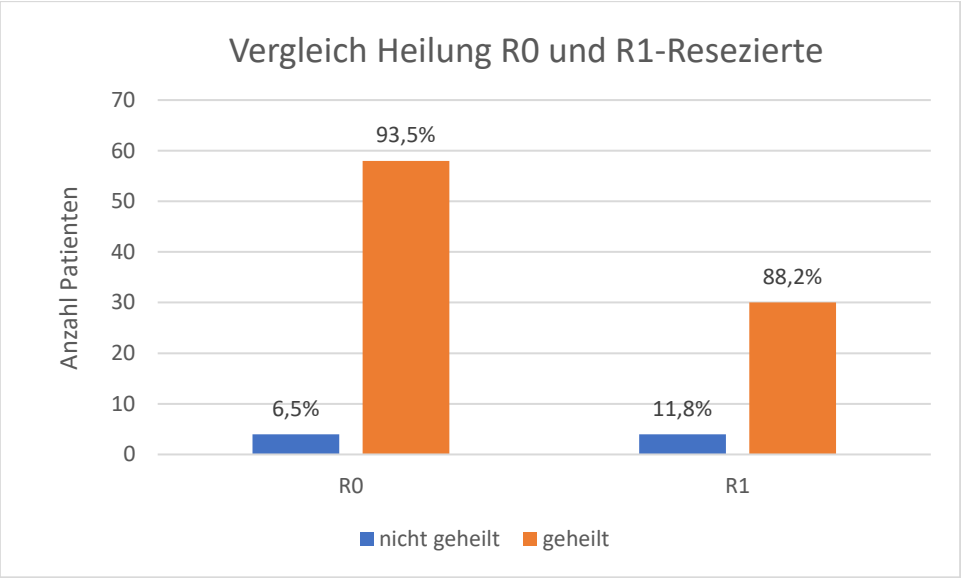

Abbildung 17: Vergleich der Outcomes von R0- zu R1-resezierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021. Die prozentualen Anteile sind als Zahlenwerte über den Balken angegeben**.**

3.15 Zufallsbefund vs. symptomatisch – Outcomevergleich:

Um nach einem Zusammenhang zwischen den Heilungschancen bei einem Zufallsbefund im Vergleich zu einem Patienten mit symptomatischem Befund zu suchen, wurde das Outcome wieder in die Kategorien „geheilt“ und „nicht geheilt“ eingeteilt und nur Patienten mit einer R0 oder R1- Resektion betrachtet. Zu der Gruppe „nicht geheilt“ gehörten wieder alle Patienten mit dem Status stabil oder progredient mit und ohne Therapie. Des Weiteren wurden nur Patienten mit einer Beobachtungszeit nach Operation von zwei Jahren und mehr involviert. Im durchgeführten Chi-Quadrat-Test zeigte sich dann mit einer Signifikanz von p=0,87, dass es in dieser Kohorte keinen Zusammenhang zwischen einem Zufallsbefund und einer höheren Heilungschance gibt. Von 58 Patienten mit einem Zufallsbefund haben 50 (86,2%) bei Letztvorstellung den Status „geheilt“ erreicht. Im Vergleich dazu waren 40 von 47 symptomatischen Patienten (85,1%) bei ihrer letzten Vorstellung am Uniklinikum Ulm geheilt.

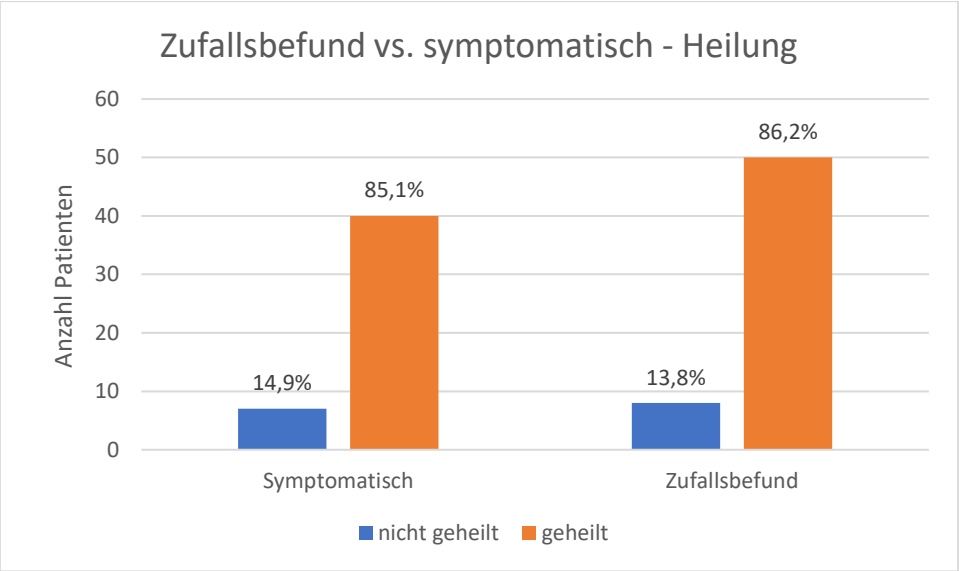

Abbildung 18: Vergleich der Outcomes der chirurgisch therapierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021 mit Zufallsbefund und symptomatischen Patienten. Die prozentualen Anteile sind als Zahlenwerte über den Balken angegeben.

3.16 Rezidive und Residuen

In der Kohorte der operierten Patienten hatten insgesamt 13 ein Rezidiv nach der Operation. Für die weitere Auswertung wurden zwei Vergleichsgruppen gebildet: Eine Gruppe mit allen Patienten, die ein Rezidiv oder Residuum hatten und eine Gruppe mit den Patienten ohne Rezidiv oder Residuum. Patienten, die im Verlauf von einem stabilen in einen progredienten Zustand übergegangen sind, wurden der Gruppe der Rezidive zugeordnet. Diese wurden im Mittel mit 47,5 Jahren operiert (Streubreite 18-71 Jahre), wobei die Patienten ohne Rezidiv im Mittel mit 45,9 Jahren operiert wurden (Streubreite 11-84 Jahre). 6 von den 13 Patienten (46,2%) mit Rezidiv waren männlich und 7 (53,8%) weiblich.
Der Resektionsabstand bei den Patienten mit Rezidiv zeigte folgende Verteilung: 46,2 % der Patienten hatten einen R2-Resektionsabstand, 15,4 % einen R1-Resektionsabstand, 23,1 % eine R0-Resektion, und bei 15,4 % war der Resektionsstatus unbekannt (Rx). Dies bedeutet, dass 3 % der R0-resezierten Patienten, 4,3 % der R1-resezierten Patienten, 10,3 % der R2-resezierten Patienten und 6,9 % der Rx-Patienten ein Rezidiv entwickelten.

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen (Rezidiv/kein Rezidiv) was die Altersgruppe und das Geschlecht betraf. 10 Patienten (76,9%)

mit Rezidiv waren unter 60 Jahre alt und 3 Patienten (25,1%) über 60 Jahre alt (p=0,862). In der Gruppe der Patienten ohne Rezidiv waren 74,8% unter 60 Jahre alt. Somit wurde mit dem Chi-Quadrat-Test (p=0,862) der fehlende Zusammenhang gezeigt. Die Gruppen unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant in der Verteilung des Geschlechts. Der Chi-Quadrat-Test hatte einen p-Wert von p=0,584. Außerdem wurde keiner der Patienten mit Rezidiv intern, also an der Uniklinik Ulm operiert, 11 wurden extern operiert und bei zwei Patienten ist der OP-Ort unbekannt. Demnach gibt es hier einen signifikanten Unterschied im Chi-Quadrat-Test (p=0,008). Keiner der Patienten mit Rezidiv hat eine längere Vorbehandlung (über 24 Monate) erhalten und wurde somit sekundär operiert. Von den Patienten ohne Rezidiv waren es 16 (7,3%). Mit einem p-Wert von p=0,311 war dies jedoch nicht signifikant. In der Gruppe der Patienten mit Rezidiv, wurde ein Patient (7,7%) nicht medikamentös nachbehandelt. Im Vergleich dazu haben in der Vergleichsgruppe 9 Patienten (4,1%) ohne Rezidiv ebenfalls keine Nachbehandlung erhalten. Dies war mit einem p-Wert von p=0,54 im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant. Um die Frage zu beantworten, ob sich Patienten mit Rezidiv im Vergleich zu Patienten ohne Rezidiv in der P-Klassifikation, also der Lokalisation und Ausbreitung der Läsion unterscheiden, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dieser war nicht signifikant (p=0,132) und hatte eine Effektstärke von 0,105 was für einen schwachen Effekt steht. Der Median für die Gruppe mit Rezidiv war das Stadium P4 und der für die Gruppe ohne Rezidiv P3.

Eine Beteiligung von angrenzenden Organen, also das Stadium N1 hatten 6 (46,1%) der Patienten mit Rezidiv. Von den Patienten ohne Rezidiv hatten 63 (28,9%) das Stadium N1. Im Chi-Quadrat-Test konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden (p=0,268). Es konnte hingegen ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Rezidiv und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Klassifikation) mit dem Chi-Quadrat-Test gezeigt werden (p=0,018). In der Gruppe der Patienten mit Rezidiv hatten 3 von den 13 (23%) das Stadium M1, also eine oder mehrere Fernmetastasen. Bei den Patienten in der Gruppe ohne Rezidiv (n=218) waren es lediglich 11 Patienten (5%). Mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte außerdem herausgefunden werden, dass Patienten, welche ein Rezidiv oder Residuum hatten, eher ein hohes Stadium nach WHO hatten (Signifikanz von p=0,041, Effektstärke=0,14). Der Median bei Patienten mit Rezidiv war das Stadium IV und bei Patienten ohne Rezidiv das Stadium IIIa.

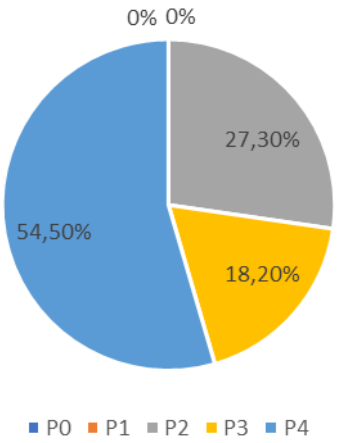

Abbildung 19: P-Klassifikation bei Patienten mit Rezidiv oder Residuum (n=13).

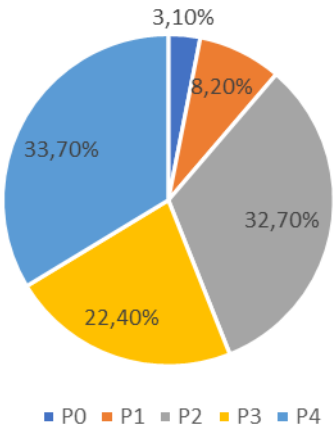

Abbildung 20: P-Klassifikation bei Patienten ohne Rezidiv oder Residuum (n=218).

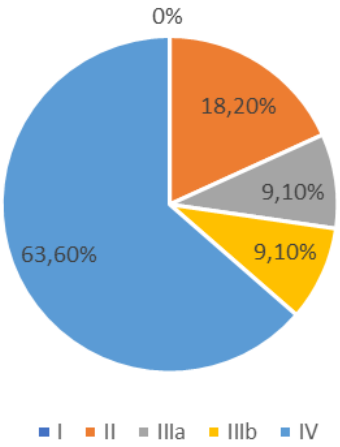

Abbildung 21: Stadieneinteilung bei Patienten mit Rezidiv oder Residuum (n=13).

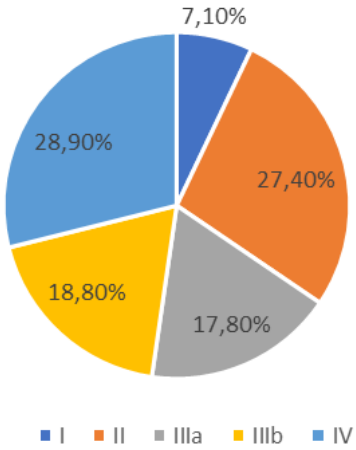

Abbildung 22: Stadieneinteilung bei Patienten ohne Rezidiv oder Residuum (n=218)

Der größte Teil der Patienten mit Rezidiv hatte eine R2-Resektion (6 Patienten, 46,2%), drei Patienten (23,1%) hatten eine R0-Resektion und jeweils 2 Patienten (15,4%) erhielten eine R1- bzw. Rx- Resektion. In der Gruppe der Patienten ohne Rezidiv hatte die Mehrheit (43,6%) eine R0-Resektion.

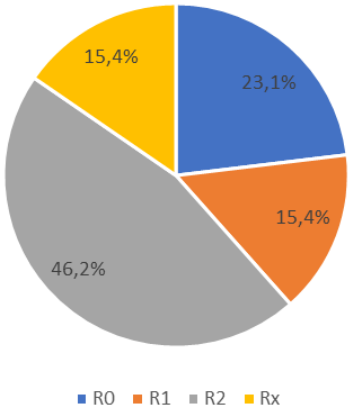

Abbildung 24: Verteilung der Resektionsabstände bei Patienten mit Rezidiv (n=13)

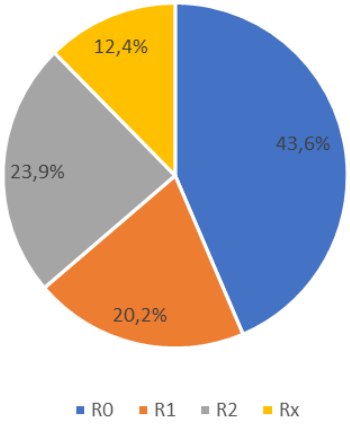

Abbildung 23: Verteilung der Resektionsabstände bei Patienten ohne Rezidiv (n=218).

3.17 Bei Letztvorstellung noch progrediente Patienten

Bei der Letztvorstellung war bei neun Patienten das Outcome noch als progredient definiert, darunter fünf weibliche und vier männliche Patienten. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose betrug bei diesen Patienten 41,44 Jahre, der Median lag bei 44 Jahren, das Mindestalter bei 17 Jahren und das Höchstalter bei 69 Jahren.

Hinsichtlich des P-Stadiums befanden sich fünf Patienten im Stadium P4, während die entsprechenden Daten für die restlichen Patienten fehlten. Bezüglich des N-Stadiums wurde bei einem Patienten N0 und bei fünf Patienten N1 diagnostiziert. Fernmetastasen wies lediglich einer der neun Patienten auf, fünf Patienten hatten keine Fernmetastasen also M0. Nach der WHO-Stadieneinteilung befanden sich fünf Patienten im Stadium 5, für die restlichen Patienten lagen keine entsprechenden Angaben vor. Der Resektionsrand zeigte bei einem Patienten R1 und bei acht Patienten R2. Die Art der Operation war bei 5 Patienten als „andere Art“ vermerkt, während die restlichen Daten fehlten. Die Größe der Läsion betrug im Mittel 62,6 mm, der Median lag bei 78 mm, die kleinste Läsion hatte eine Größe von 10 mm, die größte 100 mm (n=4 fehlend).

3.18 Größe der Läsion

Die Größe der Läsion wurde bei 179 Patienten erfasst, während bei 53 Patienten diese Angabe fehlte. Der Mittelwert der Läsionen betrug 62,3 mm, der Median lag bei 55 mm. Die Spannweite reichte von einem Minimum von 8 mm bis zu einem Maximum von 210 mm.

3.18.1 Größe der Läsion vs. Art OP

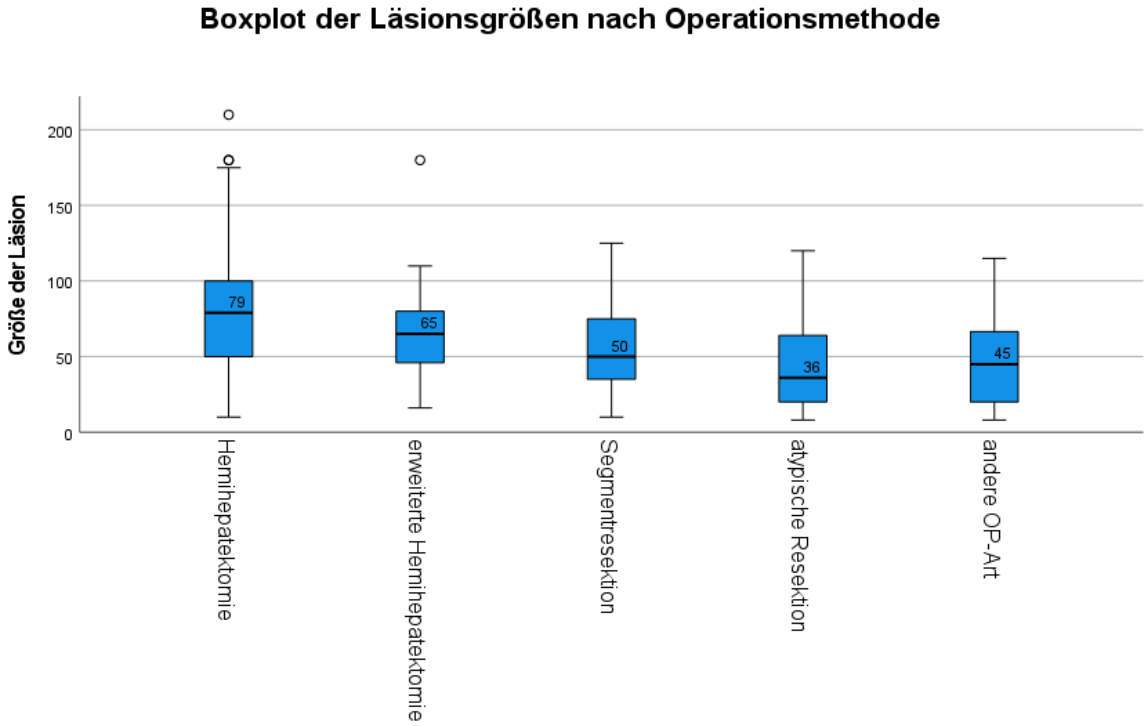

Abbildung 25: Boxplot der Läsionsgröße (in mm) nach Art der Operation. Die Darstellung zeigt die Verteilung der Läsionsgrößen für die verschiedenen chirurgische Eingriffe. Die Boxen repräsentieren den Interquartilsabstand (IQR), während die Whisker die Spannweite der nicht-ausreißenden Daten anzeigen. Der Median der Läsionsgröße ist durch eine Linie innerhalb jeder Box markiert, und potenzielle Ausreißer sind als einzelne Punkte außerhalb der Whisker dargestellt.

Die deskriptive Statistik zeigt, dass die mittlere Größe der Läsionen je nach Operationsart variiert. Die Hemihepatektomie weist mit 80 mm die größte mittlere Läsionsgröße auf, gefolgt von der erweiterten Hemihepatektomie mit 69,77 mm. Segmentresektionen haben eine mittlere Läsionsgröße von 54,55 mm, während atypische Resektionen und andere OP-Arten geringere Mittelwerte von 43,48 mm

bzw. 48,73 mm aufweisen. Die Standardabweichungen variieren ebenfalls deutlich zwischen den Gruppen, was auf eine unterschiedliche Streuung der Läsionsgrößen innerhalb der Operationsarten hinweist. Diese Ergebnisse sind sinnvoll, da größere Läsionen in der Regel umfangreichere chirurgische Eingriffe erfordern, wie etwa eine Hemihepatektomie, während kleinere Läsionen oft mit weniger invasiven Verfahren wie atypischen Resektionen behandelt werden können.

3.18.2 Größe Läsion vs. Resektionsabstand

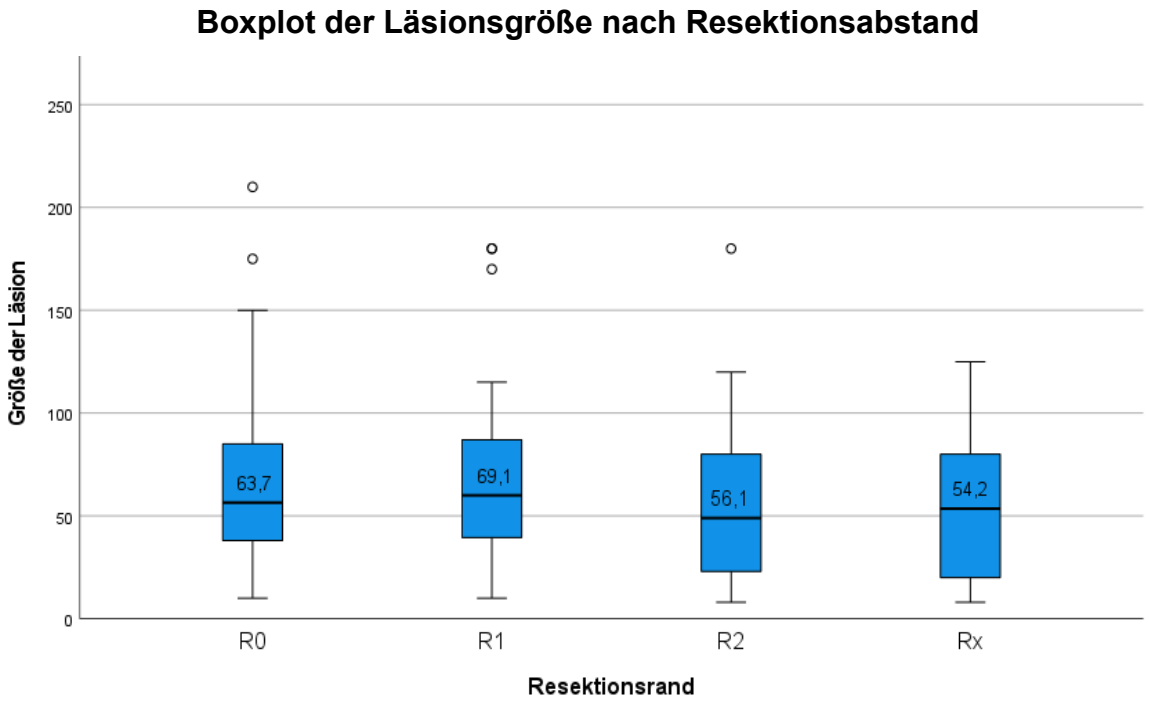

Abbildung 26: Boxplot der Läsionsgröße (in mm) im Vergleich zum Resektionsabstand. Die Abbildung zeigt die Beziehung zwischen der Größe der parasitären Läsion und dem Resektionsrand, der bei der Operation erzielt wurde. Die Boxen repräsentieren den Interquartilsabstand (IQR), der die mittleren 50 % der Daten umfasst, während die Whisker die Gesamtausdehnung der nicht-ausreißenden Werte anzeigen. Der Median jeder Gruppe ist durch eine horizontale Linie innerhalb der Box gekennzeichnet, und potenzielle Ausreißer sind als einzelne Punkte außerhalb der Whisker dargestellt.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Resektionsabstand (R0, R1, R2, Rx) und der Größe der Läsion wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass keine statistisch signifikanten

Unterschiede zwischen den verschiedenen Resektionsrändern in Bezug auf die Größe der Läsion bestehen (p = 0,374). Die Effektgrößen, gemessen durch Eta-Quadrat (η² = 0,018), Epsilon-Quadrat (ε² = 0,001) und O mega-Quadrat, weisen ebenfalls auf einen geringen Erklärungsanteil der Varianz in der Größe der Läsion durch den Resektionsrands hin. Ebenfalls in den durchgeführten Post-Hoc-Tests nach Tukey konnten keine signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten der Läsionsgrößen zwischen den verschiedenen Resektionsrandgruppen festgestellt werden. Die Mittelwertdifferenzen zwischen den Gruppen lagen alle über einem Signifikanzniveau von p > 0,05. Die Analyse ergab, dass die Gruppen Rx, R2, R0 und R1 ähnliche Mittelwerte in Bezug auf die Größe der Läsionen aufwiesen und daher in homogenen Untergruppen zusammengefasst wurden. Die Mittelwerte dieser Gruppen lagen zwischen 54,22 mm (Rx) und 69,15 mm (R1). Insgesamt deutet die ANOVA darauf hin, dass der Resektionsrand keinen signifikanten Einfluss auf die Größe der Läsion hat.

3.18.3 Größe Läsion vs. Outcome

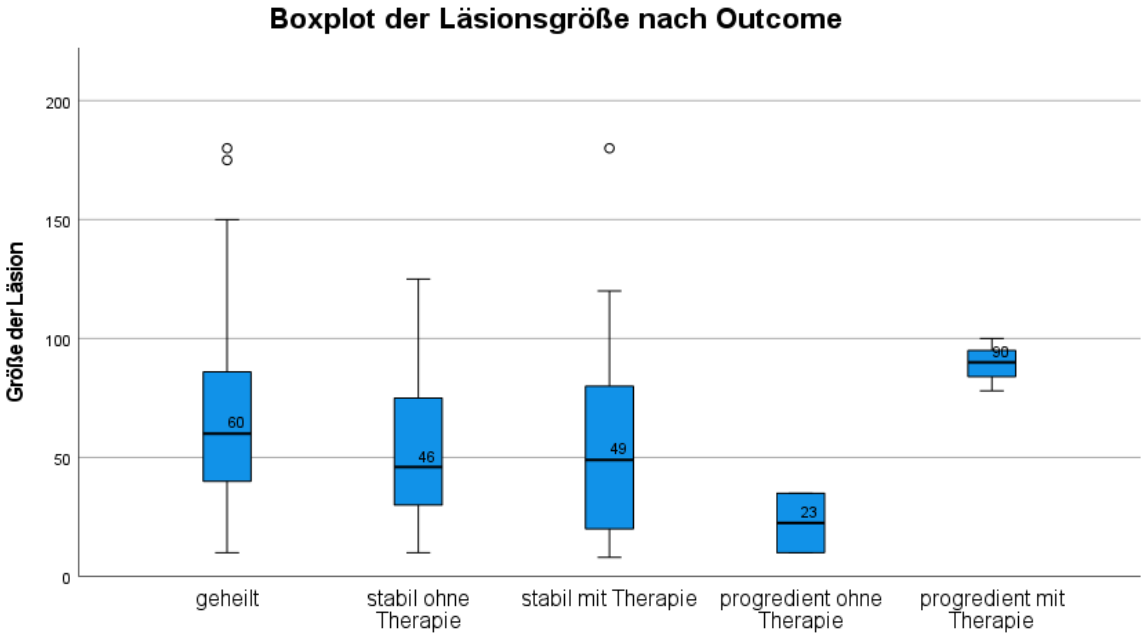

Abbildung 27: Boxplot der Läsionsgröße (in mm) in Bezug auf das klinische Outcome. Die Abbildung zeigt die Verteilung der parasitären Läsionsgröße bei unterschiedlichen Outcomes (geheilt, stabil mit/ohne Therapie, progredient mit/ohne Therapie). Die Boxen stellen den Interquartilsabstand (IQR) dar, der die mittleren 50 % der Daten umfasst, während die Whisker die Streuung der restlichen Daten anzeigen. Der Median der Läsionsgröße in jeder Outcome-Gruppe wird durch eine horizontale Linie innerhalb der Box markiert, wobei potenzielle Ausreißer als einzelne Punkte außerhalb der Whisker dargestellt sind.

Die Gruppe der geheilten Patienten hatte eine durchschnittliche Läsionsgröße von 64,98 mm (± 34,80 mm). Patienten, die bei Letztvorstellung stabil ohne Therapie waren, hatten eine durchschnittliche Läsionsgröße von 52,19 mm (± 31,24 mm), während jene, die den Status stabil mit Therapie hatten, eine durchschnittliche Läsionsgröße von 55,23 mm (± 40,24 mm) aufwiesen.
Interessanterweise war die durchschnittliche Läsionsgröße in der Gruppe mit progredientem Verlauf ohne Therapie deutlich kleiner (22,50 mm, ± 17,68 mm), basierend jedoch auf einer sehr kleinen Stichprobe von nur zwei Patienten. Dagegen war die durchschnittliche Läsionsgröße bei Patienten mit progredientem Verlauf, die eine Therapie erhielten, mit 89,33 mm (± 11,02 mm) am größten. Insgesamt betrug die durchschnittliche Größe der Läsionen 60,80 mm (± 35,68 mm) bei n=137 Patienten, wobei die Läsionsgrößen zwischen 8 mm und 180 mm variierten. Die in dieser Statistik fehlenden Patienten (n=94) hatten entweder eine Beobachtungszeit von unter 2 Jahren oder fehlende Daten was die Größe der Läsion betrifft.

Zur Überprüfung, ob die Größe der Läsion zwischen den verschiedenen Outcome-Gruppen signifikante Unterschiede aufweist, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Die ANOVA ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, wie durch den F-Wert von 1,867 und einem p-Wert von 0,120 deutlich wird. Dies bedeutet, dass die mittlere Läsionsgröße nicht signifikant zwischen den Outcome-Gruppen variiert.
Um spezifische Unterschiede zwischen den Gruppen zu identifizieren, wurde zusätzlich ein Tukey-Test durchgeführt. Dieser zeigte, dass keine der Paarvergleiche zwischen den Outcome-Gruppen signifikant war. Die Mittelwertdifferenzen zwischen den Gruppen lagen zwar in einem breiten Bereich, aber alle p-Werte überstiegen das Signifikanzniveau von 0,05, was darauf hindeutet, dass die Unterschiede nicht signifikant sind.
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die ANOVA als auch der Tukey-Test keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Größe der Läsion und den unterschiedlichen Behandlungsergebnissen aufzeigen konnten. Die Ergebnisse der Effektgrößenberechnungen bestätigen diese Befunde und deuten darauf hin, dass der Einfluss der Outcome-Gruppen auf die Größe der Läsion gering ist.

3.19 Veränderung der serologischen Marker

3.19.1 Veränderung des Gesamt-IgE

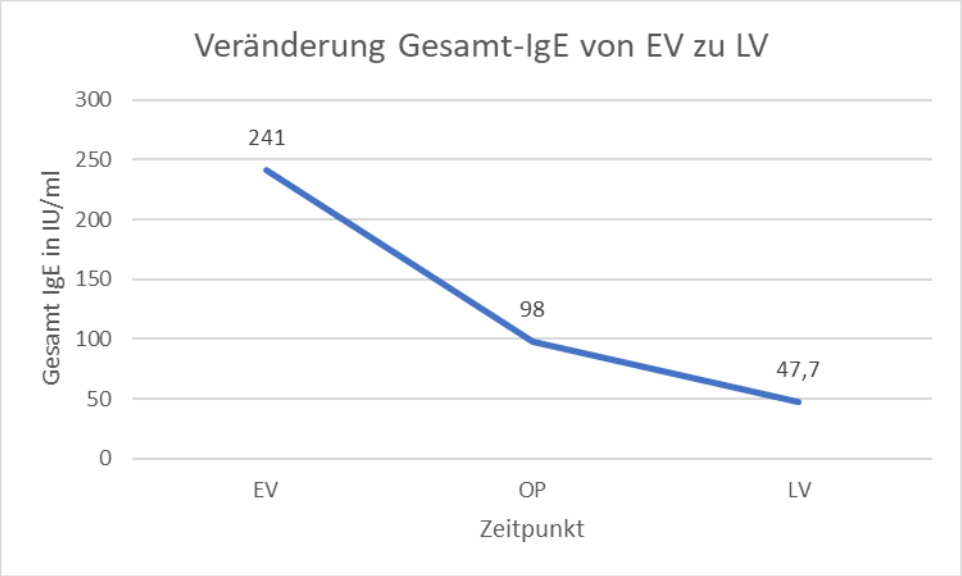

Abbildung 28: Veränderung der Mediane des Gesamt-IgE der chirurgisch therapierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021 (IgE – Immunglobulin E, EV – Erstvorstellung, LV – Letztvorstellung, IU/ml – International Units per Milliliter)

Bei Erstvorstellung hatten die chirurgisch therapierten Patienten im Median einen Gesamt-IgE von 241 IU/ml. Dieser wurde aus den Laborergebnissen von 124 Patienten berechnet; bei 107 Patienten fehlte der Wert. Bei der ersten Blutabnahme nach der Operation bzw. dem ersten Follow-Up nach OP lag der Median der 190 Patienten mit vorhandenem Wert bei 98 IU/ml (n=41 fehlend). 47,7 IU/ml war das Gesamt-IgE bei der letzten Vorstellung der Patienten (n=206, n=25 waren fehlend).

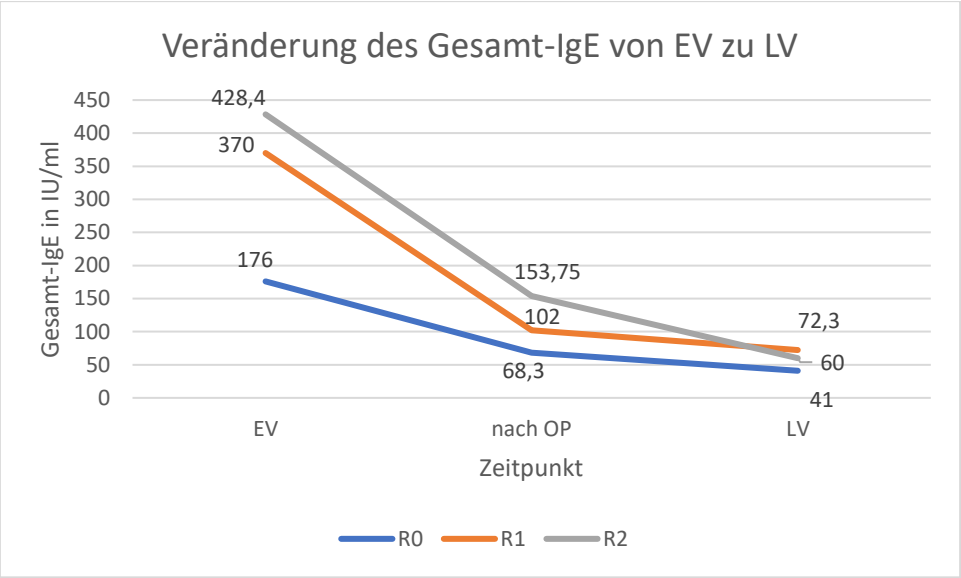

Abbildung 29: Vergleich der Veränderung der Mediane des Gesamt-IgE zwischen den verschiedenen Resektionsabständen der chirurgisch therapierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021 (IgE – Immunglobulin E, EV – Erstvorstellung, LV – Letztvorstellung, IU/ml – International Units per Milliliter)

Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den serologischen Werten (IgE) und dem Resektionsrand (R0, R1, R2) im Verlauf (Erstvorstellung, nach Operation, und Letztvorstellung) wurde ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Dieser nichtparametrische Test wurde gewählt, da die IgE-Werte in den verschiedenen Gruppen nicht normalverteilt waren.

Die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests zeigen für die IgE-Werte bei allen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen:

- **IgE bei Erstvorstellung (EV):** Die Teststatistik (Kruskal-Wallis-H) beträgt 6,385, bei 3 Freiheitsgraden (df). Der p-Wert liegt bei 0,094.
- **IgE nach Operation:** Die Teststatistik beträgt 6,057 bei 3 Freiheitsgraden (df), mit einem p-Wert von 0,109.
- **IgE bei Letztvorstellung (LV):** Die Teststatistik beträgt 5,927 bei 3 Freiheitsgraden (df), mit einem p-Wert von 0,115.

Da in allen Fällen der p-Wert über dem Signifikanzniveau von 0,05 liegt, können keine signifikanten Unterschiede zwischen den Serologie-Werten (IgE) der verschiedenen Resektionsrand-Gruppen (R0, R1, R2) festgestellt werden.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es im Verlauf von der Erstvorstellung über die Operation bis zur Letztvorstellung keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den IgE-Werten und dem Resektionsstatus gibt. Die Serologie-Werte sind über die verschiedenen Resektionsrand-Gruppen hinweg vergleichbar.

3.19.2 Veränderung des IHA-Wertes

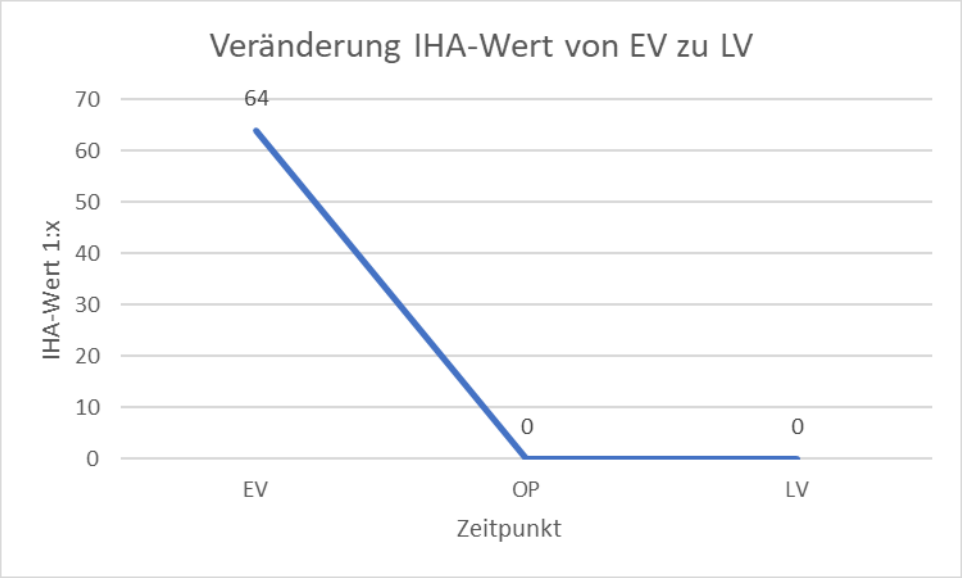

Abbildung 30: Veränderung der Mediane des IHA-Wertes der chirurgisch therapierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021 (IHA - Indirekter Hämagglutinations-Assay, EV – Erstvorstellung, LV – Letztvorstellung)

Im Rahmen der Untersuchung der Serologie bei chirurgisch therapierten Patienten mit Echinokokkose wurde der Verlauf der Antikörpertiter detailliert analysiert. Bei der Erstvorstellung lag der mediane IHA-Titer (indirekter Hämagglutinationstest) bei 1:64, basierend auf den Daten von 109 Patienten. Bei 122 Patienten war der entsprechende Wert nicht verfügbar. Nach der operativen Therapie zeigte die erste Blutabnahme einen signifikanten Rückgang der IHA-Titer. Der Median lag bei 0, basierend auf den Werten von 154 eingeschlossenen Patienten. Bei 77

Patienten konnte der Wert nicht erfasst werden. Auch bei der Letztvorstellung blieb der IHA-Titer mit einem Median von 0 stabil niedrig. In diese Analyse flossen die Daten von 170 Patienten ein, während bei 61 Patienten der Wert nicht vorlag.

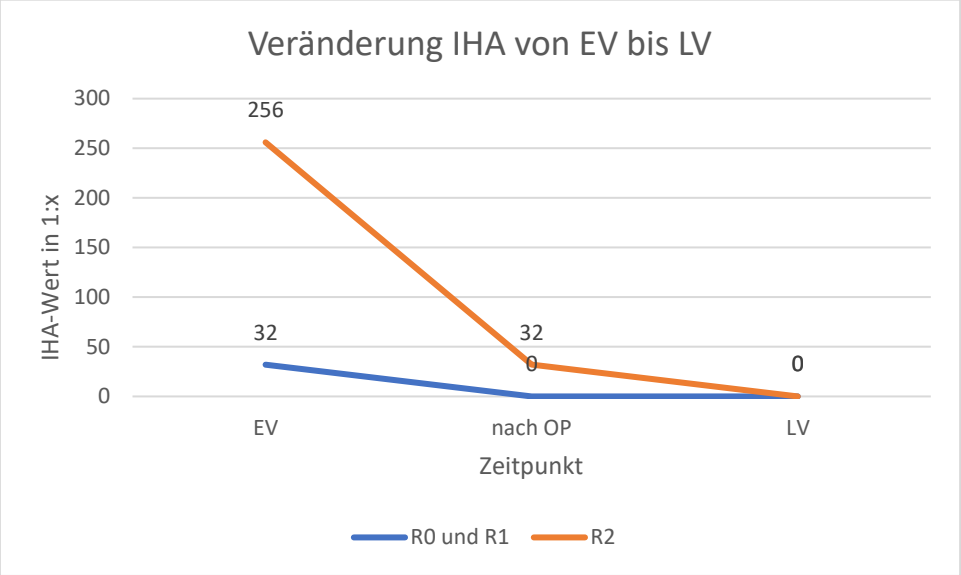

Abbildung 31: Vergleich der Veränderung der Mediane des IHA-Wertes zwischen den verschiedenen Resektionsabständen der chirurgisch therapierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021 (IHA - Indirekter Hämagglutinations-Assay, EV – Erstvorstellung, LV – Letztvorstellung)

Die Analyse der IHA-Werte in Bezug auf den Resektionsstatus (R0, R1, R2) zeigt folgende Ergebnisse:
Bei der Erstvorstellung liegt der Median der IHA-Werte bei Patienten mit einer R2-Resektion bei 1:256. Dieser Wert basiert auf den Daten von 19 Patienten, während für 39 Patienten keine Werte vorlagen. Im Vergleich dazu beträgt der Median bei den R1- und R0-resezierten Patienten jeweils 1:32, wobei bei der R1-Gruppe 26 Patienten (21 fehlende Werte) und bei der R0-Gruppe 58 Patienten (40 fehlende Werte) analysiert wurden. Nach der Operation beträgt der mediane IHA-Wert bei Patienten mit einer R2-Resektion 1:32. Dieser Wert wurde für 35 Patienten berechnet, wobei 23 Werte fehlten. Für die R1- und R0-Gruppen liegt der Median nach der Operation bei 0, mit Daten von 35 Patienten (12 fehlende Werte) in der R1-Gruppe und 67 Patienten (31 fehlende Werte) in der R0-Gruppe. Bei der Letztvorstellung war der mediane IHA-Wert bei allen drei

Resektionsgruppen (R0, R1, R2) auf 0 gesunken. In der R2-Gruppe wurden 36 Patienten analysiert (22 fehlende Werte), in der R1-Gruppe 37 Patienten (10 fehlende Werte) und in der R0-Gruppe 76 Patienten (22 fehlende Werte).

Um zu untersuchen, ob die IHA-Werte der Patienten in Abhängigkeit vom Resektionsstatus (R0, R1, R2) signifikante Unterschiede aufweisen, wurde hier ebenfalls der Kruskal-Wallis-Test angewendet.
Die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests zeigen, dass es signifikante Unterschiede in den IHA-Werten in Bezug auf den Resektionsstatus gibt:

- **Erstvorstellung:** Der Kruskal-Wallis-H-Test ergab einen Wert von 9,941 mit einem p-Wert von 0,019. Dies deutet darauf hin, dass die IHA-Werte bei der Erstvorstellung signifikant vom Resektionsrandstatus abhängen.
- **Nach der Operation:** Der Teststatistik-Wert lag hier bei 8,559 mit einem p-Wert von 0,036. Auch hier gibt es signifikante Unterschiede in den IHA-Werten nach der Operation, abhängig vom Resektionsstatus.
- **Letztvorstellung:** Für die IHA-Werte bei der Letztvorstellung wurde ein Teststatistik-Wert von 27,385 und ein p-Wert von <0,001 berechnet. Dies zeigt eine hochsignifikante Abhängigkeit der IHA-Werte vom Resektionsstatus.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die IHA-Werte der Patienten sowohl bei der Erstvorstellung, nach der Operation als auch bei der Letztvorstellung signifikant vom Resektionsrandstatus beeinflusst werden. Besonders deutlich wird dies bei der Letztvorstellung, wo die Unterschiede besonders ausgeprägt sind ($p < 0,001$).

3.19.3 Veränderung des Em2plus ELISA

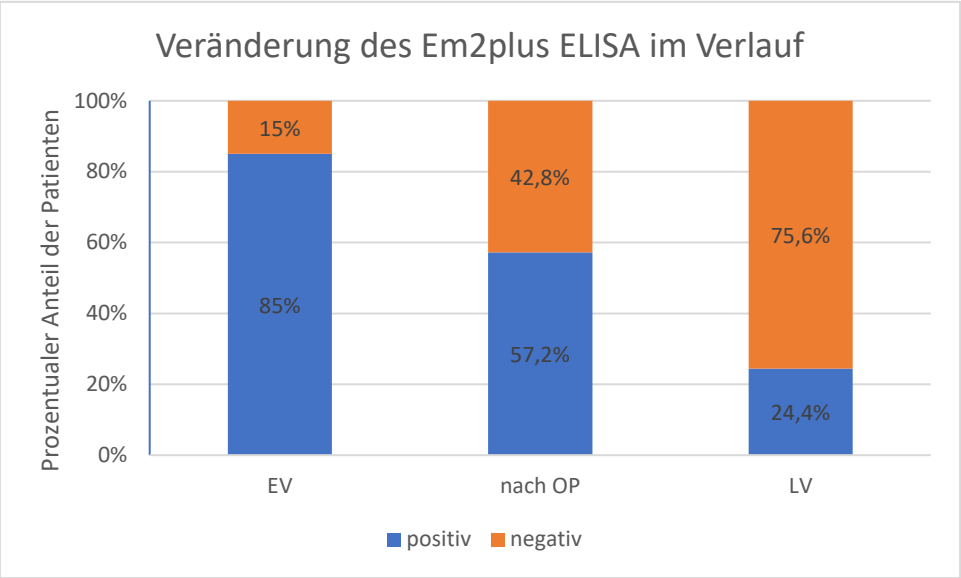

Abbildung 32: Veränderung des Em2plus ELISA der chirurgisch therapierten Patienten der Echinokokken-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992-2021 (Em2plus - Echinococcus multilocularis 2 plus, ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assay, EV – Erstvorstellung, LV – Letztvorstellung)

Bei der Erstvorstellung war der Em2plus ELISA bei 119 Patienten (85%) positiv, während 21 Patienten (15%) ein negatives Ergebnis aufwiesen (bei 91 Patienten fehlten die Daten). Nach der ersten postoperativen Untersuchung zeigte der ELISA bei 111 Patienten (57,2%) weiterhin ein positives Ergebnis, während 83 Patienten (42,8%) negativ getestet wurden (Daten fehlten bei 37 Patienten). Bei der Letztvorstellung war der Em2plus ELISA bei 158 Patienten (75,6%) negativ, während 51 Patienten (24,4%) weiterhin ein positives Ergebnis hatten (bei 22 Patienten fehlten die Daten).

Beim Vergleich der verschiedenen Resektionsabstände zeigt sich, dass bei der Erstvorstellung (EV) ein Großteil der Patienten mit einem positiven Em2plus ELISA diagnostiziert wurde. Insbesondere bei den Patienten mit einem Resektionsabstand von R1 und R2 war der Anteil der positiven Testergebnisse mit über 90% sehr hoch (R1: 91,7%, entsprechend 33 von 36 Patienten; R2: 91,3%, entsprechend 21 von 23 Patienten). Im Vergleich dazu war der Anteil der positiven Em2plus ELISA bei den R0-operierten Patienten mit 79,7% (59 von 74 Patienten) etwas geringer.

Nach der Operation (nach OP) zeigte sich eine deutliche Veränderung. Bei den R0-resezierten Patienten waren 47,7% (42 von 88 Patienten) negativ, während bei den R1-operierten Patienten der geringste Anteil von 34,1% (15 von 44 Patienten) negativ war. Bei den Patienten mit R2-Resektion, die makroskopische Rückstände aufwiesen, waren 40,5% (17 von 42 Patienten) negativ.

In der Letztvorstellung (LV) wiesen deutlich mehr Patienten mit einer R0- oder R1-Resektion ein negatives Em2plus ELISA-Ergebnis auf (R0: 85,4%, entsprechend 76 von 89 Patienten; R1: 87%, entsprechend 40 von 46 Patienten). Bei den Patienten mit einem Resektionsabstand von R2, bei denen makroskopische Rückstände verblieben waren, war der Anteil der negativ getesteten Patienten jedoch deutlich geringer, nämlich nur 49% (24 von 49 Patienten).

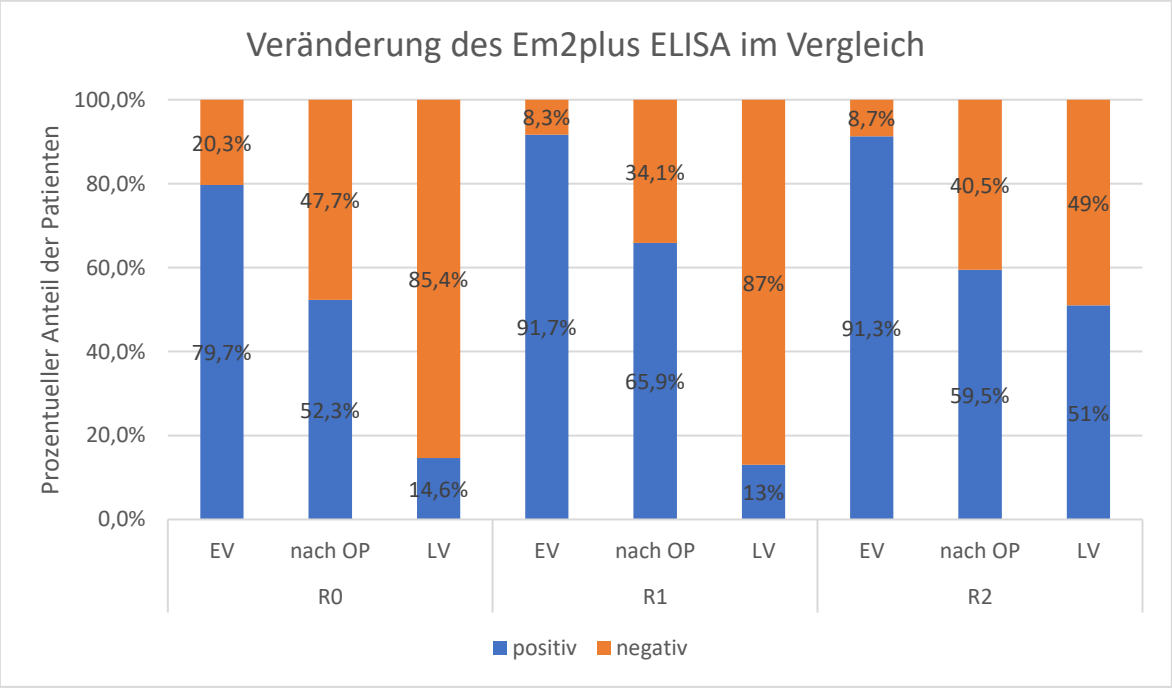

Abbildung 33: Vergleich der Veränderung des Em2plus ELISA der chirurgisch therapierten Patienten der Echinokokken Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm von 1992 bis 2022 zwischen den verschiedenen Resektionsabständen (R0, R1 und R2). Prozentualer Anteil an Patienten mit einem positiven beziehungsweise negativen Wert des Em2plus ELISA bei Erstvorstellung, nach Operation und bei Letztvorstellung. (Em2plus - Echinococcus multilocularis 2 plus, ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assay, EV - Erstvorstellung, LV - Letztvorstellung)

In der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Resektionsabständen und den Em2plus-ELISA-Ergebnissen zu verschiedenen Zeitpunkten (bei Erstvorstellung, nach der Operation und bei Letztvorstellung) wurden mehrere Chi-Quadrat-Tests durchgeführt.

Bei den Analysen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und nach der Operation zeigten der Pearson-Chi-Quadrat-Test sowie der exakte Test nach Fisher-Freeman-Halton keine signifikanten Ergebnisse (p= 0,167 bei EV und p= 0,312 nach OP). Dies deutet darauf hin, dass zu diesen Zeitpunkten kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Resektionsabständen und den Em2plus-ELISA-Ergebnissen festgestellt werden konnte.

Im Gegensatz dazu wurden zum Zeitpunkt der Letztvorstellung hochsignifikante Zusammenhänge nachgewiesen. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test ergab einen Wert von 27,013 ($p < 0,001$), und auch der exakte Test nach Fisher-Freeman-Halton zeigte einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Resektionsabstände einen signifikanten Einfluss auf das Em2plus-ELISA-Ergebnis bei Letztvorstellung haben Bei R0 und R1 operierten Patienten ist der Em2plus ELISA deutlich öfter negativ. Zu den Zeitpunkten der Erstvorstellung und nach der Operation konnte ein solcher Zusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden.

3.19.4 Serologie bei Letztvorstellung der geheilten Patienten

Von den 96 als geheilt definierten operierten Patienten wiesen 89,8 % (n=88) bei Letztvorstellung ein negatives Em2plus-Ergebnis auf. Bei den verbleibenden 8 Patienten war das Em2plus zwar noch positiv, jedoch waren sowohl der IHA-Wert als auch das Gesamt-IgE jeweils negativ.
Das Gesamt-IgE bei den geheilten Patienten bei Letztvorstellung zeigte einen Median von 41,1 IU/ml (n=94; 4 fehlende Werte). 28 dieser 94 Patienten wiesen noch einen erhöhten Gesamt-IgE-Wert von über 100 IU/ml auf. Diese erhöhten Werte waren jedoch nicht mit anderen positiven serologischen Befunden verbunden, da sowohl der IHA-Wert als auch das Em2plus bei diesen Patienten negativ waren. Es ist anzunehmen, dass diese Patienten aufgrund eines ursprünglich sehr hohen Gesamt-IgE-Wertes bei der Letztvorstellung noch positiv

waren.
Der IHA-Wert blieb lediglich bei 2 von 98 Patienten nach der Operation noch positiv.

3.20 Logistische Regression

Die statistischen Analysen, die den Zusammenhang zwischen verschiedenen prädiktiven Variablen und dem Outcome (geheilt vs. nicht geheilt) untersuchten, ergaben folgende Resultate:

1. Chi-Squared-Tests:

Der Chi-Squared-Test wurde verwendet, um Abhängigkeiten zwischen den prädiktiven Variablen zu untersuchen. Dabei zeigten fünf Variablen eine starke Abhängigkeit zueinander, was auf eine Multikollinearität zwischen ihnen hinweist:

- N-Klassifikation: p-Wert = 0,00013
- M-Klassifikation: p-Wert = 0,00000
- Stadieneinteilung nach WHO: p-Wert = 0,00000
- P-Klassifikation: p-Wert = 0,00000
- Art der Operation: p-Wert = 0,00000

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass diese Variablen stark miteinander korrelieren, weshalb separate Regressionen für jede dieser Variablen durchgeführt wurden.

2. Logistische Regression:

Die logistische Regression ergab eine Vorhersagegenauigkeit (Accuracy), die je nach prädiktiver Variable zwischen 71,43 % und 92,86 % lag. Die besten Vorhersagegenauigkeiten wurden für die M-Klassifikation und die Art der Operation erzielt (jeweils 92,86 %).

Die p-Werte, die mittels des Wald-Tests ermittelt wurden, zeigten, dass die N-Klassifikation, M-Klassifikation, Stadieneinteilung nach WHO, P-Klassifikation und Art der Operation durchweg signifikante Prädiktoren für das Outcome sind.

Im Gegensatz dazu hatten die restlichen prädiktiven Variablen in allen fünf Regressionen hohe p-Werte, was darauf hinweist, dass sie für das Outcome als unwichtig gelten. Diese Variablen umfassen Geschlecht, Größe der Läsion, Resektionsrand, Dauer der Vorbehandlung, sowie IgE/IHA/Em2plus bei Erstvorstellung, die keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome hatten.

Das Alter bei Erstdiagnose zeigte p-Werte zwischen 0,058 und 0,019, was darauf hinweist, dass es möglicherweise einen gewissen Einfluss auf das Outcome hat, obwohl es nicht in allen Analysen signifikant war.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass insbesondere die M-Klassifikation, die Art der Operation, die N-Klassifikation, die P-Klassifikation und die Stadieneinteilung nach WHO starke Prädiktoren für das Outcome sind. Im Gegensatz dazu hatten die übrigen Variablen, mit Ausnahme des Alters bei Erstdiagnose, keine signifikante Vorhersagekraft.

Die anschließend durchgeführten Chi-Quadrat-Tests zur genaueren Analyse des Zusammenhangs zwischen den prädiktiven Variablen und dem Heilungsergebnis (geheilt vs. nicht geheilt) ergaben, wie schon erwartet, signifikante Ergebnisse für alle untersuchten Variablen.

1. **Art der Operation**
   Es konnten deutliche Unterschiede im Heilungsergebnis zwischen den verschiedenen Operationsarten gezeigt werden. Insbesondere die Segmentresektion wies mit 45 von 54 geheilten Patienten eine deutlich höhere Erfolgsrate auf. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit anderen OP-Arten die niedrigste Heilungsrate, nur 20 von 58 wurden geheilt. Der Pearson-Chi-Quadrat-Wert von 27,704 ($p < 0,001$) zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Art der Operation und dem Heilungsergebnis.

2. **P-Klassifikation**
   Die P-Klassifikation zeigt ebenfalls eine starke Assoziation mit dem Outcome. In der Kreuztabelle wird deutlich, dass bei höheren P-Klassifikationen (P4) die Heilungschancen drastisch abnehmen (nur 20 von 58 Patienten geheilt), während Patienten mit einer niedrigeren Klassifikation (P2) eine höhere Heilungsrate von 42 von 51 Patienten aufweisen. Der Chi-

Quadrat-Wert von 26,612 ($p < 0,001$) und der Likelihood-Quotient von 27,724 ($p < 0,001$) bestätigen die Signifikanz dieser Variablen.

3. **N-Klassifikation**
   In der N-Klassifikation zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede: Patienten mit N0 (keine Lymphknotenmetastasen) hatten eine deutlich höhere Heilungsrate (69 von 102), während bei N1 (Beteiligung angrenzender Organe oder Gewebe) nur 22 von 55 Patienten geheilt wurden. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test ergab einen Wert von 11,209 ($p < 0,001$), was die Signifikanz dieses Zusammenhangs unterstreicht

4. **M-Klassifikation**
   Hinsichtlich der M-Klassifikation zeigten Patienten ohne Fernmetastasen (M0) eine signifikant höhere Heilungsrate (91 von 152), während Patienten mit Fernmetastasen (M1) eine deutlich schlechtere Prognose hatten (nur 2 von 11 geheilt). Der Chi-Quadrat-Wert von 7,275 ($p = 0,007$) und der Likelihood-Quotient von 7,522 ($p = 0,006$) deuten auf einen signifikanten Zusammenhang hin

5. **Stadieneinteilung nach WHO**
   Die Stadieneinteilung nach WHO zeigte, dass Patienten in niedrigeren Stadien (insbesondere Stadium 2, bei dem 35 von 44 Patienten geheilt wurden) deutlich bessere Heilungschancen hatten. Im fortgeschrittenen Stadium 5 hingegen wurden nur 17 von 52 Patienten geheilt. Der Pearson-Chi-Quadrat-Wert von 22,135 ($p < 0,001$) und der Likelihood-Quotient von 23,006 ($p < 0,001$) verdeutlichen den signifikanten Zusammenhang zwischen der Stadieneinteilung und dem Heilungsergebnis.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle untersuchten prädiktiven Variablen signifikant mit dem Heilungsergebnis assoziiert sind, was in der zuvor durchgeführten Regression schon herausgefunden wurde. Besonders hervorzuheben ist die Segmentresektion als Operationsart mit der höchsten Heilungschance sowie die P- und M-Klassifikationen, die deutlich den Einfluss des Tumorstadiums und der Metastasen auf das Heilungsergebnis widerspiegeln.

3.21 Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Der Einfluss der Resektionsabstände auf das Outcome:
Hypothese: Patienten mit einem R0-Resektionsabstand weisen signifikant höhere Heilungsraten auf als Patienten mit R1-, R2- oder Rx-Resektionen.
Ergebnis: Die Hypothese konnte teilweise bestätigt werden. Die Heilungsrate bei Patienten mit R0-Resektion lag bei 93,5 %, während sie bei Patienten mit R1-Resektion 88,2 % betrug. Somit sind die Heilungschancen von R1-resezierten Patienten nahe an denen mit R0. Unvollständige Resektionen (z. B. R2) waren signifikant mit einem erhöhten Risiko für Rezidive assoziiert.

2. Der Einfluss der Größe der Läsion auf den Resektionsabstand und das Outcome:
Hypothese: Größere Läsionen führen zu einem höheren Risiko für unvollständige Resektionen (R1, R2) und schlechteren Outcomes, während kleinere Läsionen häufiger eine R0-Resektion und bessere Heilungschancen ermöglichen.
Ergebnis: Die Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe der Läsion und dem Resektionsabstand ($p = 0,374$) oder dem Outcome ($p = 0,120$).

3. Einfluss verschiedener Variablen auf das Auftreten von Rezidiven:
Hypothese: Unvollständige Resektionen (R1, R2) erhöhen das Risiko für Rezidive im Vergleich zu vollständigen Resektionen (R0).
Ergebnis: Die Hypothese konnte teilweise bestätigt werden. Höhere PNM-Stadien und unvollständige Resektionen (insbesondere R2) waren signifikant mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert.

4. Zusammenhang zwischen Resektionsabstand und serologischen Markern:
Hypothese: Patienten mit einem R0-Resektionsabstand zeigen im Vergleich zu R1-, R2- und Rx-Resektionen signifikant bessere Werte bei serologischen Markern, insbesondere eine größere Reduktion von Gesamt-IgE und Em2plus-ELISA.
Ergebnis: Die Hypothese konnte nur teilweise bestätigt werden. Während die Höhe des Gesamt-IgE keinen signifikanten Zusammenhang mit dem

Resektionsabstand aufwies, zeigten der IHA-Wert und der Em2plus-ELISA signifikante Unterschiede.

5. Einfluss der präoperativen medikamentösen Vorbehandlung auf das OP-Outcome:

Hypothese: Sekundär operierte Patienten mit einer präoperativen medikamentösen Vorbehandlung über 24 Monate weisen eine signifikant höhere Rate an R0-Resektionen und bessere Outcomes auf.

Ergebnis: Die Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der medikamentösen Vorbehandlung und dem chirurgischen Outcome. Es muss jedoch die sehr kleine Anzahl an Patienten mit Vorbehandlung beachtet werden.

6. Prognostische Bedeutung von Zufallsbefunden vs. symptomatischen Befunden:

Hypothese: Patienten, bei denen die Diagnose zufällig gestellt wurde, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine R0-Resektion und bessere Heilungschancen.

Ergebnis: Die Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Outcome zwischen Patienten mit Zufallsbefund und symptomatischen Patienten festgestellt (p=0,87).

7. Einfluss präoperativer Faktoren und läsionsbezogene Merkmale auf das chirurgische Outcome:

Hypothese: Faktoren wie die PNM-Klassifikation, der Resektionsrand und die Größe der Läsion sind signifikant mit einer Heilung assoziiert.

Ergebnis: Die Hypothese wurde teilweise bestätigt. Die PNM-Klassifikation und die Art der Operation hatten die höchste Vorhersagegenauigkeit für das Outcome (92,86 %). Die Beteiligung angrenzender Organe, ein hohes Tumorstadium und die Kategorie „andere OP-Arten“ waren besonders mit einem schlechten Outcome assoziiert.

4 Diskussion

4.1 Alters- und Geschlechterverteilung

In dieser Arbeit wurde festgestellt, dass 61% der Patienten weiblich und 39% männlich waren. Dies entspricht einem Verhältnis von 1,56 Frauen zu jedem Mann. Im Vergleich zu den Ergebnissen von Grüner et al. (2017), die ein Verhältnis von 1,3 Frauen zu Männern berichteten, und von Piarroux et al. (2011), in welcher eine nahezu gleichmäßige Verteilung zwischen männlichen und weiblichen Patienten festgestellt wurde, hat die Patientenkohorte dieser Arbeit einen höheren Anteil weiblicher Patienten [26, 44]. Dieser höhere Anteil könnte sich dadurch erklären, dass bei Frauen mit Kinderwunsch eine operative Therapie bevorzugt wird, da eine Behandlung mit Benzimidazolen nicht möglich ist. Trotz dieser unterschiedlichen Geschlechterverteilungen konnten wir in unserer Analyse keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Outcome zwischen männlichen und weiblichen Patienten feststellen. Dies deutet darauf hin, dass das Geschlecht keinen wesentlichen Einfluss auf das Behandlungsergebnis bei operativ behandelten Patienten mit alveolärer Echinokokkose hat.

Die Analyse des Alters der Patienten in dieser Studie zeigte, dass der Median des Alters bei Erstdiagnose 45 Jahre und bei der ersten Operation 46 Jahre betrug. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen der Studie von Kadry et al. (2005), die einen höheren Altersmedian bei rein medikamentös behandelten Patienten im Gegensatz zu operativ behandelten Patienten feststellte [33], und mit der Arbeit von Hillenbrand et al. (2017), in welcher ebenfalls nur operierte Patienten eingeschlossen wurden und bei welcher der Altersdurchschnitt bei 40.5 Jahren lag [28]. In der Studie von Grüner et al. (2017), die sowohl rein medikamentös behandelte als auch operierte Patienten einschloss, lag das mediane Alter bei 51,2 Jahren, was gut zu den Ergebnissen passt, da es höher ist als bei dem Kollektiv der rein operativ behandelten Patienten dieser Arbeit [26]. Dies lässt sich dadurch erklären, dass operative Eingriffe meist zeitnah zur Erstdiagnose durchgeführt werden, und die Patienten, die operiert werden können, sich oft in niedrigeren Stadien der Krankheit befinden. Es unterstreicht also die Bedeutung einer frühen Diagnose und Intervention, um bestmöglichen Behandlungsergebnisse zu erzielen.

In dieser Studie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und ihrem Behandlungserfolg festgestellt. Es zeigte sich, dass Patienten ab einem Alter von 50 Jahren eine geringere Chance auf Heilung haben als jüngere Patienten unter 50 Jahren. Diese Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit des Alters als prognostischen Faktor bei der Behandlung der alveolären Echinokokkose.

Die Analyse verdeutlicht, dass ältere Patienten möglicherweise ein höheres Risiko für Komplikationen und ein schlechteres allgemeines Gesundheitsprofil aufweisen, was zu einer reduzierten Heilungsrate führt. Diese Erkenntnisse sind konsistent mit den Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls auf den Einfluss des Alters auf die Behandlungsergebnisse hinweisen [33]. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass bei jüngeren Patienten die Indikation für eine Operation häufig großzügiger gestellt wird, was potenziell zu einer Verzerrung (Bias) in den Ergebnissen führen kann. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei jüngeren Personen eine höhere langfristige Lebenserwartung und die Möglichkeit einer vollständigen Heilung eine größere Rolle bei der Entscheidungsfindung spielen. Daher sollte sowohl das Alter der Patienten als auch die potenzielle Verzerrung bei der Indikationsstellung sorgfältig in die Planung der Behandlung und die Auswahl der Therapieoptionen einfließen.

4.2 PNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach WHO

In anderen Studien wurde festgestellt, dass vor allem Patienten mit einem niedrigeren Stadium nach WHO kurativ operiert wurden und Patienten in höheren Stadien eher medikamentös behandelt wurden [8, 26]. Nach Kern et al. (2010) sollte eine Operation auch nur bei Patienten in frühen Stadien durchgeführt werden [36]. In dieser Studie hatten 67 Patienten also 29% eine Beteiligung von angrenzenden Organen (N1) und 126 Patienten (54,5%) das N0-Stadium. Dies entspricht ungefähr den Ergebnissen der Studie von Grüner et al (2017), bei welcher ca. ein Drittel das Stadium N1 hatte [26]. Eine Fernmetastasierung (M1) hatten 6,1% der Patienten was etwas weniger ist als bei Grüner et al.; hier waren es 8,7% [26]. Diese Werte passen also zu der Annahme, dass eher Patienten in früheren Stadien operiert werden, da hier die Chance auf eine kurative Resektion, also einer kompletten Entfernung des Herdes (R0), höher ist. Im Vergleich zu der

Kohorte von Hillenbrand et al. (2017) waren in dieser Studie deutlich mehr Patienten im WHO-Stadium IV (30,2% vs. 6,5%) [28]. Dies sollte bei einem weiteren Vergleich der beiden Studien beachtet werden.

Außerdem zeigte die Dissertation, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Stadium und dem Resektionsrand gibt. Je höher das Stadium der AE, desto weniger wahrscheinlich ist eine vollständige Resektion (R0) und desto eher bleiben noch Reste der Läsion zurück.

4.3 OP-Details

In dieser Studie wurden 37,4% der Operationen intern und 62,6% extern durchgeführt. Von den insgesamt operierten Patienten wurden 84,7% offen chirurgisch und 15,3% laparoskopisch behandelt. Eine detaillierte Analyse der Heilungsergebnisse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen intern und extern operierten Patienten. Dies deutet darauf hin, dass der Ort der Operation, ob intern am Universitätsklinikum oder extern in anderen Kliniken, keinen Einfluss auf die Heilungschancen der Patienten hat. Diese Erkenntnis unterstützt die Flexibilität in der Wahl des Operationsorts und unterstreicht die gleichwertige Qualität der chirurgischen Behandlung sowohl intern als auch extern.
Die in dieser Studie beobachteten Häufigkeiten der verschiedenen Operationsarten sind weitgehend mit denen von Hillenbrand et al. (2017) vergleichbar [28]. Beispielsweise wurde die Hemihepatektomie in der hier vorliegenden Kohorte in 35,5% der Fälle durchgeführt, während Hillenbrand et al. eine Häufigkeit von 29,3% berichteten. Diese geringen Unterschiede in den Operationsraten deuten darauf hin, dass sich die chirurgischen Ansätze zur Behandlung der alveolären Echinokokkose in den letzten Jahren kaum verändert haben. Dies wird auch durch den Umstand untermauert, dass sich die Zeiträume der beiden Studien teilweise überschneiden (1993–2013 bei Hillenbrand et al. und 1992–2021 in der vorliegenden Studie) und beide Kohorten Patienten der Universitätsklinik Ulm umfassen.

4.4 Resektionsrand

In dieser Studie erreichten 42,4% der Patienten einen R0-Resektionsstatus, 20% einen R1-Status und 25% einen R2-Status. Eine Analyse der

Behandlungsergebnisse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Outcome der R0- und R1-operierten Patienten. Dies legt den Verdacht nahe, dass Patienten mit einem R1-Resektionsstatus auf lange Sicht dieselben Heilungschancen wie R0-operierte Patienten haben. R1-operierte Patienten erhalten definitionsgemäß den Status "geheilt" erst nach vier Jahren postoperativer medikamentöser Behandlung, wohingegen dieser Status bei kurativ (R0) operierten Patienten bereits nach zwei Jahren erreicht ist.

Hillenbrand et al. konnten in ihrer Studie von 2017 feststellen, dass ein Resektionsabstand von mindestens 1 mm ausreichend ist, um einen R0-Status zu erreichen und die bisherige Annahme, dass mindestens 2cm nötig sind verwerfen [28]. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da R0-Resektionen als die sicherste Methode zur vollständigen Entfernung von Tumorgewebe gelten und mit den besten Langzeitergebnissen verbunden sind. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie bestätigen diese Erkenntnisse.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Patienten mit einem R1-Resektionsstatus (mikroskopisch positive Resektionsränder) durch eine konsequente postoperative medikamentöse Behandlung gut stabilisierbar und vor allem auch heilbar sind. Das widerspricht den Beobachtungen von anderen Studien, bei welchen die R1-Resektionen oft in Verbindung mit schlechteren Outcomes oder mit dem häufigeren Auftreten von Rezidiven gebracht wird [14, 31, 34, 36]. Kadry et al. (2005), weisen zum Beispiel darauf hin, dass Patienten mit einer R1-Resektion keine signifikanten Vorteile oder besseren Heilungschancen gegenüber rein medikamentös behandelten Patienten haben, und somit eine Operation, bei der nur eine unvollständige Resektion des Herdes erreicht werden kann, nach Möglichkeit vermieden werden sollte [33]. Um dies vollständig zu widerlegen, wäre ein direkter Vergleich der Outcomes von R1-resezierten und rein medikamentös behandelten Patienten erforderlich. Die vorliegenden Ergebnisse liefern jedoch starke Hinweise darauf, dass auch R1-Resektionen eine hohe Heilungschance haben. Dennoch bleibt eine R0-Resektion das primäre Ziel, jedoch ist die Erkenntnis, dass R1-Resektionen ebenfalls erfolgreich sein können, von großer klinischer Bedeutung. R1-Resektionen sollten daher eher als eine Option betrachtet werden, die näher an die Heilungschancen einer R0-Resektion heranreicht und sich klar von den schlechteren Ergebnissen einer R2-Resektion

abgrenzt. Dies unterstreicht, dass auch bei einer unvollständigen Resektion der positive Einfluss einer konsequenten postoperativen medikamentösen Behandlung nicht unterschätzt werden sollte. Diese Erkenntnis ist wichtig für die klinische Praxis, da sie zeigt, dass auch bei unvollständiger Tumorentfernung (R1) unter adäquater Nachbehandlung langfristige Heilungschancen bestehen. Dadurch kann die Indikation für eine Operation möglicherweise häufiger gestellt werden, auch wenn eine vollständige Resektion (R0) nicht sicher erreichbar ist. Zudem sollte die Dauer der Nachbehandlung kritisch betrachtet werden, um abzuwägen, ob Anpassungen sinnvoll sein könnten, um das Behandlungskonzept weiter zu optimieren.

4.5 Zufallsbefund vs. symptomatische Patienten

Durch immer öfter in Anspruch genommene Vorsorgeuntersuchungen oder Oberbauchsonografien bezüglich anderweitiger Beschwerden werden die Raumforderungen in der Leber vermehrt durch Zufall entdeckt. In dieser Studie machten die Zufallsbefunde 45 % der Gesamtkohorte aus, was im Vergleich zu anderen Studien relativ gering ist. Beispielsweise berichteten Joliat et al. (2015) bei einer ausschließlich operativ behandelten Patientengruppe von einem höheren Anteil an Zufallsbefunden (66 %). Auch in Studien, die nicht nach der Art der Behandlung differenzieren, wie bei Joos et al. (2023), lag der Anteil der Zufallsbefunde höher. Diese Unterschiede könnten auf variierende Patientenkohorten, unterschiedliche diagnostische Vorgehensweisen oder regionale Unterschiede in der Entdeckung von AE zurückzuführen sein [31, 32]. In dieser Analyse wird deutlich, dass die Art der Erstdiagnose – ob als Zufallsbefund oder durch spezifische Symptome – keinen signifikanten Einfluss auf die Heilungschancen der Patienten mit alveolärer Echinokokkose hatte. Obwohl theoretisch erwartet werden könnte, dass Patienten, bei denen die Erkrankung zufällig entdeckt wird, aufgrund einer potenziell frühzeitigen Diagnose bessere Heilungschancen haben, zeigte der Chi-Quadrat-Test in dieser Kohorte keinen solchen Zusammenhang (p=0,87).

Sowohl bei Patienten mit Zufallsbefund als auch bei symptomatischen Patienten lagen die Heilungsraten nach R0- oder R1-Resektionen mit 86,2 % bzw. 85,1 % nahezu gleichauf. Dies deutet darauf hin, dass das Outcome primär durch andere

Faktoren beeinflusst wird, wie zum Beispiel den Resektionsrand, die Ausdehnung der Erkrankung und möglicherweise die postoperativen Therapien.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass ein Zufallsbefund per se keinen entscheidenden Vorteil für die Prognose bringt. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass der zeitliche Vorteil, den Zufallsbefunde aufgrund einer früheren Entdeckung durch bildgebende Verfahren haben, in der Realität nicht so groß ist, wie man erwarten würde. Die Stadien, in denen die Erkrankung bei Zufallsbefunden und symptomatischen Patienten diagnostiziert wird, unterscheiden sich nicht wesentlich, wie die vergleichbare Verteilung der Stadien nach WHO im Ergebnisteil zeigt. Dies legt nahe, dass die klinische Schwere der Erkrankung bereits, wenn die Diagnose gestellt wird, bei beiden Gruppen ähnlich fortgeschritten ist. Dadurch erhalten beide Gruppen ähnliche Behandlungsstrategien, was zu vergleichbaren Heilungsraten führt. Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Prognose weniger davon abhängt, ob die Erkrankung zufällig oder symptomatisch entdeckt wird, sondern vielmehr vom Stadium der Erkrankung und der rechtzeitigen Einleitung einer adäquaten Therapie.

4.6 Größe der Läsion

Die Analyse der Größe der Läsionen bei Patienten mit alveolärer Echinokokkose ergab eine mittlere Größe von 62,3 mm, mit einer Spannweite von 8 mm bis 210 mm. Diese Variabilität spiegelt die Heterogenität der Krankheitsprogression bei den betroffenen Patienten wider und verdeutlicht die Herausforderungen, die mit der Behandlung größerer Läsionen verbunden sind. Es zeigte sich, dass größere Läsionen häufiger umfangreichere chirurgische Eingriffe, wie die Hemihepatektomie, erforderten. Die mittlere Größe der Läsionen bei Patienten, die einer Hemihepatektomie unterzogen wurden, lag bei 80,0 mm, was die Notwendigkeit aggressiverer chirurgischer Maßnahmen bei fortgeschritteneren Krankheitsstadien unterstreicht. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der gängigen Praxis, dass umfangreichere Läsionen typischerweise schwerer zu resezieren sind und daher radikalere chirurgische Eingriffe erfordern. Außerdem ergab die statistische Analyse, dass keine signifikanten Unterschiede in der Größe der Läsionen zwischen den verschiedenen Resektionsabständen (R0, R1, R2, Rx) feststellbar waren. Dies deutet darauf hin, dass die Größe der Läsion allein kein

ausschlaggebender Faktor für die Vollständigkeit der Resektion ist. Vielmehr könnten andere Faktoren, wie die anatomische Lage der Läsion, die Infiltration von Nachbarorganen oder die technische Machbarkeit der Operation, eine entscheidende Rolle spielen.
Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die fehlende signifikante Korrelation zwischen der Größe der Läsion und dem klinischen Outcome. Obwohl erwartet werden könnte, dass größere Läsionen mit schlechteren Outcomes assoziiert sind, zeigten die Analysen keine signifikanten Unterschiede in den Behandlungsergebnissen (Heilung, Stabilität mit und ohne Therapie, Progression mit und ohne Therapie) in Abhängigkeit von der Läsionsgröße. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Größe der Läsion nicht als alleiniger Prädiktor für das Outcome herangezogen werden sollte. Obwohl die Läsionsgröße sicherlich eine Rolle bei der Bestimmung der Behandlungsergebnisse spielt, zeigt sich, dass sie nur in Verbindung mit anderen klinischen und chirurgischen Faktoren eine präzise Einschätzung der Prognose bei Patienten mit alveolärer Echinokokkose ermöglicht. Eine umfassende Betrachtung dieser Variablen ist daher unerlässlich, um eine genaue und ganzheitliche Bewertung des individuellen Krankheitsverlaufs und der optimalen Behandlungsstrategie zu gewährleisten.
Kawamura et al. (2011) stellten in ihrer Studie fest, dass die Größe der Läsion und die Invasion von hepatischen Blutgefäßen oder benachbarter Organe mit der Unfähigkeit eine vollständige Resektion durchzuführen korreliert [34]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass neben der Größe der Läsion vor allem das Ausmaß der Invasion in umliegende Strukturen eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung der Resektabilität spielt. Außerdem muss bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen der Größe der Läsion und dem Resektionsabstand bzw. dem Outcome zudem berücksichtigt werden, dass die Position der Läsion in der Leber in dieser Auswertung nicht einbezogen wurde. Auch diese könnte den Resektionsabstand und das Outcome stark beeinflussen. Allerdings wurde die Lokalisation des Parasiten in der Leber im P-Status an anderer Stelle der Analyse berücksichtigt. Zusammenfassend verdeutlichen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die Größe der Läsion ein relevanter, jedoch nicht allein entscheidender Faktor für das chirurgische Management und das Langzeit-Outcome bei Patienten mit alveolärer Echinokokkose ist. Die Behandlung sollte daher individualisiert und in Abhängigkeit von einer Vielzahl von Faktoren geplant werden.

4.7 Serologieverlauf

Die serologischen Marker spielten in dieser Studie eine zentrale Rolle bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs und der Wirksamkeit der operativen Therapie bei Patienten mit alveolärer Echinokokkose. Insbesondere die Verläufe des Gesamt-IgE, des IHA-Titers und des Em2plus ELISA wurden detailliert untersucht. Es wurde schon in mehreren Studien festgestellt, dass zusätzlich zu der Bildgebung auch das IgE und die serologischen Marker zur Beobachtung der Erkrankung genutzt werden können [24, 25, 29]. In der Studie von Peters et al. (2022) wurde gezeigt, dass unter anderem das IgE, der Ech. IgG IHA und der Em2plus ELISA gute Marker sind, um die Aktivität und die Größe der Läsion einschätzen zu können [42].

Zu Beginn der Behandlung wiesen die meisten Patienten erhöhte Gesamt-IgE-Werte auf, mit einem durchschnittlichen Wert von 241 IU/ml (ein Wert wird ab 100 IU/ml als erhöht angesehen). Nach der Operation zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Gesamt-IgE-Werte, der sich bei Letztvorstellung noch weiter verstärkte. Dieser Rückgang im Gesamt-IgE spiegelt den Erfolg der chirurgischen Intervention wider, da eine Reduktion der parasitären Last typischerweise mit einer Abnahme der IgE-Werte einhergeht. Interessanterweise blieben die IgE-Werte bei 29,8% der Patienten auch bei Letztvorstellung erhöht, obwohl keine Anzeichen für ein Rezidiv oder eine verbleibende Läsion vorlagen. Dies deutet darauf hin, dass erhöhte IgE-Werte nicht immer auf aktive Krankheitsprozesse zurückzuführen sind, sondern möglicherweise auf eine persistente Immunantwort. Bei den Patienten, bei denen das Gesamt-IgE bei Letztvorstellung noch erhöht war, waren jedoch sowohl der IHA-Titer als auch der Em2plus-ELISA negativ. Dies legt nahe, dass die verbleibend erhöhten IgE-Werte auf zuvor sehr stark erhöhte Werte zurückzuführen sein könnten, anstatt auf eine fortbestehende Infektion. Ein signifikanter Unterschied im Verlauf der Gesamt-IgE-Werte in Abhängigkeit von den verschiedenen Resektionsabständen konnte nicht festgestellt werden. Dies könnte darauf hindeuten, dass nicht nur die vollständige chirurgische Entfernung der Läsion, sondern auch eine postoperative medikamentöse Therapie entscheidend dazu beiträgt, die Aktivität der Läsion nach der Operation zu reduzieren. Der fehlende signifikante Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Gesamt-IgE-Werte und den Resektionsabständen legt

nahe, dass die alleinige chirurgische Entfernung möglicherweise nicht ausreicht, um die Immunantwort vollständig zu normalisieren, und dass zusätzliche therapeutische Maßnahmen notwendig sind, um eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität zu gewährleisten. Dies bestätigt die Wichtigkeit der medikamentösen Nachbehandlung vor allem bei inkompletter Entfernung und bestätigt die bisherigen Ergebnisse von anderen Studien [28, 31, 48].
Der IHA-Titer zeigte einen signifikanten Rückgang nach der Operation und blieb bei den meisten Patienten bei Letztvorstellung niedrig. Diese Beobachtung unterstreicht ebenfalls die Wirksamkeit der chirurgischen Resektion, da eine erfolgreiche Entfernung des Parasiten mit einem Abfall der spezifischen Antikörper-Titer assoziiert ist. Insbesondere bei Patienten mit einem R0-Resektionsabstand normalisierte sich der IHA-Titer am stärksten. Dies deutet darauf hin, dass eine vollständige Resektion am schnellsten zu einer weitgehenden Normalisierung dieses serologischen Markers führt. Im Gegensatz dazu könnte die verzögerte serologische Negativierung bei Patienten mit einem R1- oder R2-Resektionsabstand darauf zurückzuführen sein, dass zurückbleibende parasitäre Herde eine längere Zeitspanne zur vollständigen Eliminierung erfordern und die medikamentöse Nachbehandlung hier eine noch größere Rolle spielt.
Beim Em2plus ELISA, der als spezifischer Marker für die alveoläre Echinokokkose gilt, zeigte sich nach der Operation eine deutliche Verbesserung, insbesondere bei Patienten mit R0-Resektion. Während vor der Operation ein Großteil der Patienten positiv getestet wurde, war bei Letztvorstellung ein erheblicher Anteil negativ. Dies verdeutlicht den Zusammenhang zwischen einer erfolgreichen Resektion und der Seronegativität im Em2plus ELISA. Allerdings blieb bei 24,4 % aller chirurgisch therapierten Patienten der Em2plus-ELISA bei LV weiterhin positiv. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass der Em2plus-ELISA ein dichotomer Test ist und daher subtilere Veränderungen in der Krankheitsaktivität möglicherweise nicht erfasst werden. Besonders auffällig war, dass bei den R2-resezierten Patienten mehr als die Hälfte (51 %) weiterhin positiv waren, was einen deutlichen Unterschied zu den Patienten mit R0- oder R1-Resektion darstellt. Dieser Aspekt könnte darauf hindeuten, dass bei unvollständiger Resektion (R2) eine stärkere persistierende Krankheitsaktivität besteht, die durch den dichotomen Charakter des Em2plus-ELISA möglicherweise nicht ausreichend differenziert erfasst wird.

Diese Ergebnisse zeigen, dass serologische Marker wertvolle Informationen über den Krankheitsverlauf und den Behandlungserfolg liefern, aber auch Limitationen aufweisen. Ein vollständiger Rückgang der Antikörper-Titer ist nicht immer unmittelbar nach der Operation zu erwarten, und in einigen Fällen können serologische Marker länger erhöht bleiben, auch wenn der Patient klinisch geheilt ist. Daher sollten serologische Ergebnisse stets in Kombination mit klinischen Befunden und bildgebenden Verfahren interpretiert werden, um eine umfassende Einschätzung des Therapieerfolgs und des Risikos für ein Rezidiv zu ermöglichen.

4.8 Medikamentöse Vorbehandlung

Als weiterer Punkt wurde in dieser Arbeit der Einfluss einer präoperativen medikamentösen Vorbehandlung auf das Outcome der Patienten untersucht. Insgesamt wurden 16 Patienten sekundär operiert, also hatten eine medikamentöse Vorbehandlung über einen Zeitraum von mehr als 24 Monaten erhalten. Diese Gruppe repräsentierte nur 6,9 % der operierten Gesamtkohorte, was bereits auf die geringe Anzahl der betroffenen Patienten hinweist. Obwohl die Vorbehandlung in vielen Fällen dazu beitrug, eine Operation zu ermöglichen, ergaben die statistischen Analysen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der medikamentösen Vorbehandlung und dem Operationsergebnis.

Der Pearson-Chi-Quadrat-Test sowie der exakte Test nach Fisher-Freeman-Halton zeigten außerdem, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der präoperativen Vorbehandlung und dem Resektionsabstand (R0, R1, R2, Rx) gab. Auch bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der medikamentösen Vorbehandlung und dem Outcome (geheilt vs. nicht geheilt) ergaben die statistischen Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Ein wesentlicher Faktor, der bei der Interpretation dieser Ergebnisse berücksichtigt werden muss, ist die geringe Anzahl an Patienten, die eine medikamentöse Vorbehandlung erhielten. Nur 10 der 184 Patienten hatten eine solche Vorbehandlung, was die statistische Aussagekraft erheblich einschränkt. Auch eine Verringerung der minimalen Behandlungsdauer, um als vorbehandelt zu gelten, hätte die Ergebnisse nicht verändert, da die Gruppe der vorbehandelten Patienten dadurch nur unwesentlich größer geworden wäre. Dies könnte erklären,

warum trotz einer offensichtlichen klinischen Relevanz kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Es ist wahrscheinlich, dass eine größere Stichprobe notwendig wäre, um den tatsächlichen Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung auf den Resektionsabstand und das Outcome besser zu quantifizieren.

Darüber hinaus muss betont werden, dass bei vielen der sekundär operierten Patienten eine medikamentöse Vorbehandlung erforderlich war, um die Läsionen operabel zu machen. Dies unterstreicht die Bedeutung der medikamentösen Therapie bei Patienten, die initial als nicht operabel eingestuft wurden. Allerdings umfasste die Gruppe der vorbehandelten Patienten auch Fälle, bei denen die Erkrankung trotz Therapie progredient verlief, weshalb letztlich eine Operation notwendig wurde. Diese Heterogenität innerhalb der Gruppe der vorbehandelten Patienten muss bei der Interpretation der Ergebnisse ebenfalls berücksichtigt werden. Die Tatsache, dass bei den Patienten, die nach einer medikamentösen Vorbehandlung operiert wurden, ein erheblicher Anteil geheilt werden konnte, deutet darauf hin, dass die Vorbehandlung eine wertvolle Ergänzung zur operativen Therapie darstellen könnte, auch wenn ein statistischer Nachweis aufgrund der geringen Fallzahl ausblieb.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass eine medikamentöse Vorbehandlung bei sekundär operierten Patienten in Einzelfällen eine wichtige Rolle spielen kann, insbesondere bei Patienten, die initial nicht operabel sind. Es bleibt jedoch unklar, inwieweit die Vorbehandlung das Langzeit-Outcome beeinflusst, da die geringe Fallzahl die statistische Aussagekraft der Analysen stark einschränkt. Weitere Studien mit größeren Stichproben wären erforderlich, um den Einfluss der Vorbehandlung auf den Operationserfolg und das Outcome klarer zu definieren.

Die medikamentöse Vorbehandlung ist ein Thema, das in der Literatur bisher noch kaum behandelt wurde. Während Studien zu AE meist den Fokus auf chirurgische Resektionsstrategien und postoperatives Management legen, fehlen systematische Untersuchungen zum Einfluss einer präoperativen medikamentösen Therapie. Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen insofern dazu bei, diese Lücke zu schließen, indem sie zeigen, dass eine medikamentöse Vorbehandlung bei zuvor inoperablen Patienten in einigen Fällen eine sekundäre Operation ermöglicht und somit zu Heilung führen kann.

Zusammenfassend bleibt die Rolle der medikamentösen Vorbehandlung bei chirurgisch therapierten Patienten mit alveolärer Echinokokkose trotz dieser Ergebnisse unklar und verdient in zukünftigen Studien weitere Aufmerksamkeit. In dieser Studie wurden die Patienten mit einer Vorbehandlungsdauer von mindestens 24 Monaten einbezogen, während in der klinischen Praxis auch häufig kürzere Vorbehandlungszeiten von 3 bis 6 Monaten Anwendung finden. Es ist möglich, dass eine kürzere medikamentöse Vorbehandlung die operative Therapie erleichtern könnte. Dieser Aspekt sollte in zukünftigen Studien systematisch untersucht werden, um die optimale Dauer der medikamentösen Vorbehandlung besser zu definieren. Besonders interessant wäre es, größere Kohorten zu analysieren, um den Einfluss der Vorbehandlung auf die Resektabilität und das Outcome fundierter zu untersuchen. Zudem könnten prospektive Studien hilfreich sein, um zu verstehen, bei welchen Patientengruppen eine medikamentöse Vorbehandlung den größten Nutzen bringt, und welche Dauer sich im klinischen Alltag etablieren lässt. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass eine gezielte Erforschung dieses Aspekts für die Verbesserung der Behandlungsstrategien von großem Nutzen sein könnte.

4.9 Rezidive und Residuen

Ein Rezidiv wurde in der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte bei insgesamt 13 operierten Patienten (5,63%) dokumentiert. Ein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv ergab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Alter und Geschlecht ($p=0,862$ bzw. $p=0,584$). Dies deutet darauf hin, dass diese demografischen Faktoren nicht maßgeblich zur Entwicklung eines Rezidivs beitragen. Auffällig war, dass alle Patienten mit Rezidiv extern operiert wurden und somit niemand von ihnen am Universitätsklinikum Ulm, was sich als statistisch signifikanter Unterschied erwies ($p=0,008$). Dies könnte auf Unterschiede in chirurgischen Techniken, Nachsorge oder Expertise zwischen den Zentren hinweisen. Es wäre wichtig, diesen Aspekt weiter zu beobachten, um festzustellen, ob es spezifische externe Faktoren gibt, die das Risiko für Rezidive erhöhen könnten, beziehungsweise ob am Universitätsklinikum Ulm bei der Operation oder Nachsorge relevante Unterschiede zu anderen Zentren bestehen.

Der Resektionsstatus bei den Patienten mit Rezidiv zeigte, dass 46,2 % der Rezidive nach R2-Resektionen auftraten, was auf die hohe Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls bei unvollständigen Resektionen hinweist. Im Gegensatz dazu hatten nur 3 % der R0-Resektionen ein Rezidiv, was den Erkenntnissen von Joliat et al. (2015) entspricht, dass R0-Resektionen ein geringes Risiko für ein Rezidiv aufweisen [31].
Bei den R1-Resektionen trat bei 4,3 % der Patienten ein Rezidiv auf, während bei den R2-Resektionen die Rate mit 10,3 % deutlich höher war, was auf das erhöhte Risiko unvollständiger Resektionen hinweist. Bei den Rx-Patienten, bei denen der Resektionsstatus unklar war, hatten 6,9 % ein Rezidiv. Diese Ergebnisse zeigen, dass der Resektionsstatus einen erheblichen Einfluss auf das Risiko eines Rezidivs hat, und bestätigen die Beobachtungen von Kawamura et al. (2011), dass R2-Resektionen besonders anfällig für Rückfälle und Krankheitsprogression sind [34].

Bezüglich der medikamentösen Vorbehandlung zeigte die Analyse keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Rezidivrisiko (p=0,311). Das könnte bedeuten, dass eine längere medikamentöse Vorbehandlung nicht zwangsläufig das Risiko für ein Rezidiv reduziert. Es steht außerdem im Einklang mit den anderen Ergebnissen dieser Studie, die darauf hindeuten, dass die medikamentöse Vorbehandlung primär darauf abzielt, die Läsion operabel zu machen, jedoch keinen langfristigen Schutz vor einem Krankheitsrückfall bietet.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis war der fehlende Zusammenhang zwischen der medikamentösen Nachbehandlung und dem Auftreten eines Rezidivs (p=0,54). Diese Beobachtung widerspricht der gängigen Annahme, dass eine adäquate postoperative Nachbehandlung das Risiko eines Krankheitsrückfalls signifikant senken könnte. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass sowohl die Anzahl der Patienten mit Rezidiv als auch die derjenigen ohne medikamentöse Nachbehandlung sehr gering ist. Dies schränkt die statistische Aussagekraft der Analyse ein und könnte erklären, warum kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden konnte. Es wäre denkbar, dass bei einer größeren Stichprobe oder einer längeren Nachbeobachtungszeit deutlichere Effekte sichtbar werden könnten. In vielen anderen Studien wurde bereits belegt, dass eine Operation in Kombination mit einer adäquaten postoperativen Nachbehandlung die besten Chancen auf Heilung bietet [48]. Diese Ergebnisse sollten daher nicht

als Widerspruch zu dieser Annahme verstanden werden. Stattdessen verdeutlichen sie, dass die begrenzte Anzahl an Patienten und die kurze Nachbeobachtungszeit in dieser Analyse möglicherweise nicht ausreichen, um den erwarteten positiven Effekt der Nachbehandlung statistisch nachzuweisen. Zukünftige Studien mit größeren Patientenkohorten und detaillierteren Daten zur Nachbehandlung könnten dazu beitragen, diese Zusammenhänge besser zu verstehen und spezifische Patientengruppen zu identifizieren, die von einer intensiveren Nachbehandlung besonders profitieren könnten. Gleichzeitig könnten sie auch aufzeigen, bei welchen Patienten eine verkürzte Nachbehandlung ausreichend ist, um eine vollständige Heilung zu erreichen, ohne das Risiko eines Rezidivs zu erhöhen.

Ein bedeutender Faktor, der signifikant mit dem Risiko eines Rezidivs verbunden war, ist das Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Klassifikation) ($p = 0,018$). Patienten mit Rezidiven hatten wesentlich häufiger Fernmetastasen (23 %) als Patienten ohne Rezidiv (5 %). Auch die Stadieneinteilung nach WHO erwies sich als signifikanter Prädiktor für Rezidive ($p = 0,041$). Patienten mit einem Rezidiv befanden sich im Median im fortgeschrittenen Stadium IV, während Patienten ohne Rezidiv im Median niedrigere Stadien aufwiesen. Auffällig war zudem, dass bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Letztvorstellung noch eine progrediente Erkrankung hatten und deren Stadium bekannt war, alle im Stadium 5 waren. Diese Ergebnisse stimmen mit den Erkenntnissen anderer Studien überein, die zeigten, dass Patienten in niedrigeren WHO-Stadien häufiger kurativ operiert werden und somit eine geringere Rezidivrate aufweisen [8, 36]. Die Befunde legen nahe, dass das Vorhandensein von Fernmetastasen sowie ein fortgeschrittenes WHO-Stadium starke Prädiktoren für das Auftreten von Rezidiven sind. Dies unterstreicht die Bedeutung einer besonders engmaschigen Nachsorge für Patienten in höheren Stadien, um das Risiko eines Rückfalls zu minimieren.

In Bezug auf die P-Klassifikation und die Beteiligung angrenzender Organe (N1) konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs nachgewiesen werden ($p = 0,132$ bzw. $p = 0,268$). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den übrigen Befunden dieser Studie und auch zu Erkenntnissen aus anderen Studien. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass die Ausbreitung der Läsion innerhalb der Leber möglicherweise einen geringeren Einfluss auf das Rezidivrisiko hat als das Vorhandensein von Fernmetastasen.

Diese Hypothese wäre schlüssig, da Leberläsionen häufig chirurgisch erfolgreich entfernt werden können, während Fernmetastasen meist nur medikamentös kontrolliert werden, was das Risiko für Rückfälle erhöht. Dies steht auch im Einklang mit den Ergebnissen von Grüner et al., die zeigten, dass bei M1-Patienten eine signifikant höhere Rezidivrate auftritt [26].

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass Fernmetastasen (M1) und ein fortgeschrittenes WHO-Stadium die stärksten Prädiktoren für das Auftreten eines Rezidivs sind. Diese Faktoren sollten bei der Planung der Nachsorge und der Therapieentscheidungen nach der Operation besonders berücksichtigt werden.

4.10 Logistische Regression

Durch die Ergebnisse dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass mehrere prädiktive Variablen signifikant mit dem Heilungsergebnis assoziiert sind, was durch die Chi-Quadrat-Tests und die logistische Regression belegt wurde. Besonders das Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Klassifikation) und die Art der Operation erwiesen sich als starke Prädiktoren, wobei beide Variablen die höchsten Vorhersagegenauigkeiten (Accuracy von 93 %) für das Outcome von operativ behandelten Patienten mit AE aufwiesen.

Wichtige Erkenntnisse sind außerdem, dass Patienten ohne Fernmetastasen (M0) eine signifikant höhere Heilungsrate aufwiesen (91 von 152 Patienten geheilt), während Patienten mit Fernmetastasen (M1) eine deutlich schlechtere Prognose hatten (nur 2 von 11 Patienten geheilt). Dies steht im Einklang mit anderen Studien, die gezeigt haben, dass Fernmetastasen ein starker Prädiktor für ein schlechteres Outcome sind und die langfristige Prognose erheblich beeinträchtigen [8, 26, 50]. Hillenbrand et al. hingegen beschrieben in ihrer Studie von 2017, dass eine extrahepatische Manifestation wohl nicht mit einer schlechteren Prognose zusammenhängt, solange eine vollständige Resektion der Läsion in der Leber möglich war [28]. Diese Erkenntnisse scheinen auf den ersten Blick den Ergebnissen dieser Studie zu widersprechen. Es ist jedoch zu beachten, dass in der Gruppe der Patienten mit schlechterem Outcome in dieser Arbeit auch einige Patienten mit einer R1- oder R2-Resektion vertreten waren. Diese unvollständigen Resektionen erhöhen das Risiko für ein Rezidiv und können daher

die Prognose verschlechtern, unabhängig von der extrahepatischen Manifestation. Die höhere Heilungsrate bei der Segmentresektion, bei der 45 von 54 Patienten geheilt wurden, lässt sich vermutlich durch die damit verbundene geringere Größe und Ausbreitung der Läsion (P-Status) erklären, da zentrale Strukturen hierbei eher nicht betroffen sind. Segmentresektionen werden oft bei lokal begrenzten Läsionen angewendet, die eine vollständige Resektion einfacher und erfolgreicher machen. Im Gegensatz dazu sprechen die atypischen Resektionen oder Hemihepatektomien häufig für eine größere oder multizentrische Läsion, was den Eingriff komplizierter und das Risiko für unvollständige Resektionen (R1 oder R2) deutlich erhöht. Diese komplexeren Fälle, bei denen die Tumorausbreitung umfangreicher ist, erhöhen die Schwierigkeit, klare Resektionsränder zu erzielen, was wiederum die Heilungschancen verringert. Daher könnte die höhere Erfolgsrate bei der Segmentresektion mit diesen anatomischen und klinischen Faktoren zusammenhängen.

Die P-Klassifikation und die Stadieneinteilung nach WHO spielten ebenfalls eine wichtige Rolle für das Heilungsergebnis. Patienten mit einer niedrigeren P-Klassifikation oder einem niedrigeren WHO-Stadium hatten deutlich bessere Heilungschancen als Patienten in fortgeschrittenen Stadien. Dies steht im Einklang mit früheren Studien, die gezeigt haben, dass Patienten in niedrigeren Stadien häufiger kurativ operiert werden können und somit eine bessere Prognose haben [3, 7, 10].

Interessant ist, dass die N-Klassifikation ebenfalls signifikant mit dem Outcome korrelierte. Patienten ohne Beteiligung angrenzender Organe (N0) hatten eine höhere Heilungsrate, was darauf hindeutet, dass die Beteiligung angrenzender Organe oder Gewebe das Risiko eines schlechteren Outcomes erhöht. Bemerkenswert in Bezug auf die Ergebnisse dieser Studie ist jedoch, dass die P- und N-Klassifikation zwar in der logistischen Regression als wichtige Einflussfaktoren für das Outcome identifiziert wurde, aber in den Analysen zum Rezidivrisiko keinen signifikanten Zusammenhang zeigten. Dieser scheinbare Widerspruch könnte darauf hindeuten, dass, obwohl die Ausbreitung des Primärtumors und die Beteiligung angrenzender Organe (P- und N-Klassifikation) das allgemeine Outcome signifikant beeinflussen, andere Faktoren wie das Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Klassifikation) einen noch stärkeren Einfluss auf das Rezidivrisiko haben. Fernmetastasen könnten somit zudem als

negativer Prädiktor für die Durchführung einer kurativen Operation gelten, da in solchen Fällen, wenn dann eher palliative Eingriffe durchgeführt werden. Fernmetastasen spielen möglicherweise eine entscheidendere Rolle für das langfristige Wiederauftreten der Krankheit und beeinträchtigen die Heilungschancen stärker als die lokale Tumorausbreitung.

Zusammenfassend bestätigen diese Ergebnisse die Bedeutung der P-, N- und M-Klassifikationen sowie der Art der Operation für das Heilungsergebnis bei alveolärer Echinokokkose. Besonders hervorzuheben ist die starke Assoziation von Fernmetastasen und einem fortgeschrittenen WHO-Stadium mit einem erhöhten Risiko für Rezidive, was eine engmaschige Nachsorge und eine frühzeitige Behandlung entscheidend macht.
Darüber hinaus ist es wichtig zu erwähnen, dass bestimmte Faktoren wie Geschlecht, die Serologie bei Erstdiagnose und die Größe der Läsion entweder keinen oder nur einen sehr geringen Einfluss auf die Heilungschancen bei operativ therapierten Patienten mit alveolärer Echinokokkose haben. Obwohl diese Faktoren häufig in den ersten diagnostischen Schritten berücksichtigt werden, zeigt diese Arbeit, dass sie keine signifikanten prädiktiven Werte für den langfristigen Heilungserfolg sind. Viel entscheidender für die Prognose sind die Ausbreitung der Erkrankung, das Vorhandensein von Fernmetastasen und die Fähigkeit, eine vollständige Resektion (R0) durchzuführen.
In der Studie von Peters et al. (2023), in der ausschließlich nicht operierte Patienten mit alveolärer Echinokokkose untersucht wurden, wurde im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Analyse festgestellt, dass lediglich das Alter und das PET/CT-Ergebnis bei Studienbeginn als unabhängige und signifikante Prädiktoren für das klinische Ergebnis identifiziert wurden [43]. Interessanterweise waren in dieser Kohorte andere Variablen wie das PNM-Stadium, das in dieser Arbeit als wichtig angesehen wurden, nicht signifikant. Dies deutet darauf hin, dass die Prädiktoren für das klinische Outcome stark von der Behandlungsstrategie abhängen können, wobei operative und nicht operative Ansätze unterschiedliche Schwerpunkte setzen. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass in nicht-operierten Patientenkohorten andere Faktoren wie das Alter und spezifische diagnostische Befunde, wie das PET/CT-Ergebnis, eine wichtigere Rolle spielen können, während klassische Prognosemarker wie das PNM-Stadium bei diesen Patienten weniger Einfluss haben.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss unbedingt berücksichtigt werden, dass der Resektionsabstand in der logistischen Regression bewusst als Einflussfaktor auf das Outcome herausgelassen wurde. Diese Entscheidung wurde getroffen, da der Resektionsabstand ein zentraler Bestandteil der Definition des Heilungsergebnisses ist. Da der Resektionsabstand maßgeblich das Outcome bestimmt, wäre sein Einschluss in die Regression problematisch gewesen, da er den stärksten Einfluss auf die Vorhersagen ausgeübt hätte. Um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden und den Einfluss der anderen Variablen besser untersuchen zu können, wurde daher entschieden, den Resektionsabstand aus der Analyse auszuklammern. Dies ermöglichte es, den Beitrag anderer prädiktiver Variablen, wie z.B. der M-Klassifikation oder der Art der Operation, genauer zu evaluieren.

Es ist generell wichtig zu beachten, dass aufgrund der niedrigen weltweiten Inzidenz von alveolärer Echinokokkose (AE) nur wenige Daten zu den langfristigen Ergebnissen nach Leberresektionen bei dieser Erkrankung verfügbar sind. Langzeitstudien, die Faktoren untersuchen, die das Outcome nach einer Operation bei AE beeinflussen könnten, sind daher begrenzt. Dies erschwert es, verlässliche Vorhersagen über das postoperative Outcome und die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv zu treffen.

In diesem Kontext leistet diese Studie einen wertvollen Beitrag, da sie wichtige Daten zu prädiktiven Variablen und deren Einfluss auf das Outcome nach operativen Eingriffen bei AE liefert. Durch die Analyse von Faktoren wie beispielsweise dem Resektionsstatus, der PNM-Klassifikation und der Stadieneinteilung nach WHO bietet sie Einblicke, die nicht nur zur besseren Einschätzung von Heilungschancen und Risiken beitragen, sondern auch helfen, die postoperative Nachsorge zu optimieren. Angesichts des Mangels an groß angelegten Langzeitstudien, stellt diese Arbeit einen wichtigen Schritt zur Verbesserung des Verständnisses und der operativen Behandlung von AE dar.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Diese Arbeit bietet einen umfassenden Überblick über die Kohorte der operativ therapierten Patienten mit Alveolärer Echinokokkose (AE) am Universitätsklinikum Ulm. Im Mittelpunkt steht die zentrale Fragestellung, welche prädiktiven Faktoren das Outcome und die Heilungschancen dieser Patienten am stärksten beeinflussen. Besondere Aufmerksamkeit gilt Variablen wie dem Resektionsabstand, der Größe der Läsion, dem Krankheitsstadium und serologischen Parametern. Zudem wird die Rolle der medikamentösen Vorbehandlung und die prognostische Bedeutung der Erstdiagnose untersucht. Diese Analysen sollen helfen, die Heilungschancen der Patienten besser einschätzen und die Indikation für eine Operation fundierter stellen zu können. Ziel ist es, Faktoren zu identifizieren, die den Behandlungserfolg beeinflussen, und konkrete Hinweise zur Optimierung der Therapiestrategien zu liefern.

Material und Methoden: Für die Beantwortung dieser Fragestellung wurden 231 AE-Patienten, welche mindestens einmal in therapeutischer Absicht operiert wurden, mit Erstvorstellung im Universitätsklinikum Ulm zwischen dem 1. Januar 1992 bis 31. Dezember 2020, einschließlich deren Follow-Ups bis zum 31. Dezember 2021 einbezogen. Zunächst wurde eine deskriptive Statistik durchgeführt, um die Verteilung der demografischen und klinischen Variablen darzustellen. Unterschiede zwischen Gruppen wurden durch die dazu passenden Vergleichsanalysen untersucht. Zur Identifikation von Prädiktoren für eine erfolgreiche Resektion und Heilung wurde eine logistische Regression angewandt. Die Daten wurden vor der Analyse bereinigt und die Vorhersagegenauigkeit der Modelle sowie p-Werte zur Signifikanzüberprüfung wurden ermittelt. Multikollinearität unter den prädiktiven Variablen wurde durch separate Regressionen der stark abhängigen Variablen berücksichtigt. Innerhalb der vergleichenden Statistik wurde ein Konfidenzintervall von 95,0 % und ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$ festgelegt.

Ergebnisse: In der Untersuchung operierter Patienten mit AE wiesen 98 von 231 Patienten (42,4 %) eine R0-Resektion auf, bei der 93,5 % geheilt wurden. Bei den R1-Resezierten betrug die Heilungsrate 88,2 %. Zudem wurden 104 Patienten (45 %) als Zufallsbefund diagnostiziert, wobei im Vergleich zu bei Erstdiagnose

symptomatischen Patienten keine signifikanten Unterschiede im Outcome festgestellt wurden. Bei sekundär operierten Patienten mit mindestens 24-monatiger medikamentöser Vorbehandlung, zeigte sich auch kein signifikanter Zusammenhang mit dem Outcome. Höhere Stadien waren signifikant häufiger mit Rezidiven assoziiert, wobei 46,2 % der Patienten eine R2-Resektion aufwiesen. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Größe der Läsion und dem Resektionsabstand ($p = 0,374$) oder dem Outcome ($p = 0,120$). Die Höhe des Gesamt-Immunglobulin E zeigte keinen Zusammenhang mit dem Resektionsabstand, während der indirekte Hämagglutinations-Assay (IHA) - Wert und der *Echinococcus multilocularis 2 plus* - Enzyme-linked Immunosorbent Assay (Em2+ ELISA) signifikante Unterschiede aufwiesen. Die besten Vorhersagegenauigkeiten für das Outcome wurden für den Metastasen-Status und die Art der Operation (jeweils 92,86 %) erzielt. Zudem waren die Beteiligung angrenzender Organe, sowie ein hohes Stadium, und die Kategorie „andere OP-Art“ besonders mit einem schlechten Outcome assoziiert.

Diskussion: Die Stärke dieser Arbeit liegt vor allem in einer großen Patientenkohorte mit einem langen Beobachtungszeitraum von bis zu 30 Jahren. Die Identifizierung prädiktiver Variablen, die das Outcome bei operierten Patienten mit alveolärer Echinokokkose beeinflussen, sowie das detaillierte Betrachten der Patienten mit Rezidiven, ermöglicht eine genauere Einschätzung des potenziellen Therapieerfolgs und ein verbessertes Verständnis des postoperativen Verlaufs. Der interessante Aspekt, inwieweit und wie lange eine medikamentöse Vorbehandlung erforderlich ist, konnte aufgrund der zu geringen Anzahl an Patienten mit abweichender Behandlungsdauer nicht abschließend geklärt werden. Dies stellt jedoch ein relevantes Thema dar, das in zukünftigen Studien näher untersucht werden sollte. Außerdem ist die Erkenntnis, dass Patienten mit einer R1-Resektion ebenfalls gute Heilungschancen aufweisen, bedeutend und legt nahe, dass sie in ihrer Prognose eher mit R0-resezierten verglichen werden sollten, anstatt mit R2-resezierten Patienten. Daher wäre es in weiterführenden Studien wichtig, unter anderem die erforderliche medikamentöse Nachbehandlungsdauer eingehender zu untersuchen, um den Umgang mit diesen Patienten entsprechend anpassen, und Kriterien für eine Individualisierung finden zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Ambregna S, Koch S, Sulz MC, Grüner B, Öztürk S, Chevaux J-B, Sulima M, de Gottardi A, Napoléon B, Abergel A, Bichard P, Boytchev I, Deprez P, Dumortier J, Frossard J-L, Kull E, Meny B, Moradpour D, Prat F, Vanbiervliet G, Thevenot T, Vuitton DA, Bresson-Hadni S, Vuitton L (2017) A European survey of perendoscopic treatment of biliary complications in patients with alveolar echinococcosis. Expert Rev Anti Infect Ther 15:79–88. doi: 10.1080/14787210.2017.1252260

2. Ammann RW, Eckert J (1996) Cestodes. Echinococcus. Gastroenterol Clin North Am 25:655–689. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70268-5

3. Ayifuhan A, Tuerganaili A, Jun C, Ying-Mei S, Xiang-Wei L, Hao W (2012) Surgical treatment for hepatic alveolar echinococcosis: report of 50 cases. Hepatogastroenterology 59:790–793. doi: 10.5754/hge10545

4. Barth TFE, Herrmann TS, Tappe D, Stark L, Grüner B, Buttenschoen K, Hillenbrand A, Juchems M, Henne-Bruns D, Kern P, Seitz HM, Möller P, Rausch RL, Kern P, Deplazes P (2012) Sensitive and specific immunohistochemical diagnosis of human alveolar echinococcosis with the monoclonal antibody Em2G11. PLoS Negl Trop Dis 6:e1877. doi: 10.1371/journal.pntd.0001877

5. Bresson-Hadni S, Delabrousse E, Blagosklonov O, Bartholomot B, Koch S, Miguet J-P, Mantion GA, Vuitton DA (2006) Imaging aspects and non-surgical interventional treatment in human alveolar echinococcosis. Parasitol Int 55 Suppl:S267-272. doi: 10.1016/j.parint.2005.11.053

6. Bresson-Hadni S, Koch S, Beurton I, Vuitton DA, Bartholomot B, Hrusovsky S, Heyd B, Lenys D, Minello A, Becker MC, Vanlemmens C, Mantion GA, Miguet JP (1999) Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis: long-term evaluation in 15 patients. Hepatol Baltim Md 30:857–864. doi: 10.1002/hep.510300426

7. Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Bartholomot B, Heyd B, Godart D, Meyer JP, Hrusovsky S, Becker MC, Mantion G, Lenys D, Miguet JP (2000) A twenty-year history of alveolar echinococcosis: analysis of a series of 117 patients from eastern France. Eur J Gastroenterol Hepatol 12:327–336. doi: 10.1097/00042737-200012030-00011

8. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, Writing Panel for the WHO-IWGE (2010) Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop 114:1–16. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.11.001

9. Bulakci M, Ilhan M, Bademler S, Yilmaz E, Gulluoglu M, Bayraktar A, Asik M, Guloglu R (2016) Efficacy of ultrasound-guided core-needle biopsy in the diagnosis of hepatic alveolar echinococcosis: a retrospective analysis. Parasite Paris Fr 23:19. doi: 10.1051/parasite/2016019

10. Buttenschoen K, Carli Buttenschoen D, Gruener B, Kern P, Beger HG, Henne-Bruns D, Reuter S (2009) Long-term experience on surgical treatment of alveolar echinococcosis. Langenbecks Arch Surg 394:689–698. doi: 10.1007/s00423-008-0392-5

11. Buttenschoen K, Gruener B, Carli Buttenschoen D, Reuter S, Henne-Bruns D, Kern P (2009) Palliative operation for the treatment of alveolar echinococcosis. Langenbecks Arch Surg 394:199–204. doi: 10.1007/s00423-008-0367-6

12. Buttenschoen K, Schorcht P, Reuter S, Buttenschoen DC, Kern P, Beger HG (2001) [Surgical therapy of alveolar echinococcosis and long-term outcome]. Chir Z Alle Geb Oper Medizen 72:566–572. doi: 10.1007/s001040170136

13. Chauchet A, Grenouillet F, Knapp J, Richou C, Delabrousse E, Dentan C, Millon L, Di Martino V, Contreras R, Deconinck E, Blagosklonov O, Vuitton DA, Bresson-Hadni S, FrancEchino Network (2014) Increased incidence and characteristics of alveolar echinococcosis in patients with immunosuppression-associated conditions. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 59:1095–1104. doi: 10.1093/cid/ciu520

14. Chen K-F, Tang Y-Y, Wang R, Fang D, Chen J-H, Zeng Y, Li B, Wen T-F, Wang W-T, Wu H, Xu M-Q, Yang J-Y, Wei Y-G, Huang J-W, Li J-X, Zhang H-Z, Feng X, Yan L-N, Chen Z-Y (2018) The choose of different surgical therapies of hepatic alveolar echinococcosis: A single-center retrospective case-control study. Medicine (Baltimore) 97:e0033. doi: 10.1097/MD.0000000000010033

15. Craig P (2003) Echinococcus multilocularis. Curr Opin Infect Dis 16:437–444. doi: 10.1097/00001432-200310000-00010

16. Craig PS, Echinococcosis Working Group in China (2006) Epidemiology of human alveolar echinococcosis in China. Parasitol Int 55 Suppl:S221-225. doi: 10.1016/j.parint.2005.11.034

17. Davidson RK, Romig T, Jenkins E, Tryland M, Robertson LJ (2012) The impact of globalisation on the distribution of Echinococcus multilocularis. Trends Parasitol 28:239–247. doi: 10.1016/j.pt.2012.03.004

18. Deplazes P, Hegglin D, Gloor S, Romig T (2004) Wilderness in the city: the urbanization of Echinococcus multilocularis. Trends Parasitol 20:77–84. doi: 10.1016/j.pt.2003.11.011

19. Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA, Torgerson PR, Harandi MF, Romig T, Antolova D, Schurer JM, Lahmar S, Cringoli G, Magambo J, Thompson RCA, Jenkins EJ (2017) Global Distribution of Alveolar and Cystic Echinococcosis. Adv Parasitol 95:315–493. doi: 10.1016/bs.apar.2016.11.001

20. Eckert J, Deplazes P (2004) Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin Microbiol Rev 17:107–135. doi: 10.1128/CMR.17.1.107-135.2004

21. Eiermann TH, Bettens F, Tiberghien P, Schmitz K, Beurton I, Bresson-Hadni S, Ammann RW, Goldmann SF, Vuitton DA, Gottstein B, Kern P (1998) HLA and alveolar echinococcosis. Tissue Antigens 52:124–129. doi: 10.1111/j.1399-0039.1998.tb02275.x

22. Federer K, Armua-Fernandez MT, Hoby S, Wenker C, Deplazes P (2015) In vivo viability of Echinococcus multilocularis eggs in a rodent model after different thermo-treatments. Exp Parasitol 154:14–19. doi: 10.1016/j.exppara.2015.03.016

23. Frei P, Misselwitz B, Prakash MK, Schoepfer AM, Prinz Vavricka BM, Müllhaupt B, Fried M, Lehmann K, Ammann RW, Vavricka SR (2014) Late biliary complications in human alveolar echinococcosis are associated with high mortality. World J Gastroenterol 20:5881–5888. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5881

24. Gottstein B, Jacquier P, Bresson-Hadni S, Eckert J (1993) Improved primary immunodiagnosis of alveolar echinococcosis in humans by an enzyme-linked immunosorbent assay using the Em2plus antigen. J Clin Microbiol 31:373–376. doi: 10.1128/jcm.31.2.373-376.1993

25. Gottstein B, Mesarina B, Tanner I, Ammann RW, Wilson JF, Eckert J, Lanier A (1991) Specific cellular and humoral immune responses in patients with different long-term courses of alveolar echinococcosis (infection with Echinococcus multilocularis). Am J Trop Med Hyg 45:734–742. doi: 10.4269/ajtmh.1991.45.734

26. Grüner B, Kern P, Mayer B, Gräter T, Hillenbrand A, Barth TEF, Muche R, Henne-Bruns D, Kratzer W, Kern P (2017) Comprehensive diagnosis and treatment of alveolar echinococcosis: A single-center, long-term observational study of 312 patients in Germany. GMS Infect Dis 5:Doc01. doi: 10.3205/id000027

27. Hd N, T J, A M, B S, F von S, T L (1995) [Epidemiology of echinococcosis in Bavaria]. Dtsch Med Wochenschr 1946 120. doi: 10.1055/s-2008-1055458

28. Hillenbrand A, Gruener B, Kratzer W, Kern P, Graeter T, Barth TF, Buttenschoen K, Henne-Bruns D (2017) Impact of Safe Distance on Long-Term Outcome After Surgical Therapy of Alveolar Echinococcosis. World J Surg 41:1012–1018. doi: 10.1007/s00268-016-3813-6

29. Hotz JF, Peters L, Kapp-Schwörer S, Theis F, Eberhardt N, Essig A, Grüner B, Hagemann JB (2022) Evaluation of Serological Markers in Alveolar Echinococcosis Emphasizing the Correlation of PET-CTI Tracer Uptake with RecEm18 and Echinococcus-Specific IgG. Pathog Basel Switz 11:239. doi: 10.3390/pathogens11020239

30. Ishizu H, Uchino J, Sato N, Aoki S, Suzuki K, Kuribayashi H (1997) Effect of albendazole on recurrent and residual alveolar echinococcosis of the liver after surgery. Hepatol Baltim Md 25:528–531. doi: 10.1002/hep.510250305

31. Joliat G-R, Melloul E, Petermann D, Demartines N, Gillet M, Uldry E, Halkic N (2015) Outcomes After Liver Resection for Hepatic Alveolar Echinococcosis:

A Single-Center Cohort Study. World J Surg 39:2529–2534. doi: 10.1007/s00268-015-3109-2

32. Joos N, Schmidberger J, Schlingeloff P, Kratzer W (2023) Diagnoseverzögernde Faktoren bei hepatischer alveolärer Echinokokkose. Dtsch Med Wochenschr 1946 148:e37–e43. doi: 10.1055/a-1996-3603

33. Kadry Z, Renner EC, Bachmann LM, Attigah N, Renner EL, Ammann RW, Clavien P-A (2005) Evaluation of treatment and long-term follow-up in patients with hepatic alveolar echinococcosis. Br J Surg 92:1110–1116. doi: 10.1002/bjs.4998

34. Kawamura N, Kamiyama T, Sato N, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, Tahara M, Yamaga S, Matsushita M, Todo S (2011) Long-term results of hepatectomy for patients with alveolar echinococcosis: a single-center experience. J Am Coll Surg 212:804–812. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.02.007

35. Kern P (1983) Human echinococcosis: follow-up of 23 patients treated with mebendazole. Infection 11:17–24. doi: 10.1007/BF01651352

36. Kern P (2010) Clinical features and treatment of alveolar echinococcosis. Curr Opin Infect Dis 23:505–512. doi: 10.1097/QCO.0b013e32833d7516

37. Kern P, Ammon A, Kron M, Sinn G, Sander S, Petersen LR, Gaus W, Kern P (2004) Risk factors for alveolar echinococcosis in humans. Emerg Infect Dis 10:2088–2093. doi: 10.3201/eid1012.030773

38. Kern P, Kratzer W, Reuter S (2000) [Alveolar echinococcosis: therapy]. Dtsch Med Wochenschr 1946 125:87–89. doi: 10.1055/s-2007-1023928

39. Kern P, Wen H, Sato N, Vuitton DA, Gruener B, Shao Y, Delabrousse E, Kratzer W, Bresson-Hadni S (2006) WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and application. Parasitol Int 55 Suppl:S283-287. doi: 10.1016/j.parint.2005.11.041

40. Kratzer W, Gruener B, Kaltenbach TEM, Ansari-Bitzenberger S, Kern P, Fuchs M, Mason RA, Barth TFE, Haenle MM, Hillenbrand A, Oeztuerk S, Graeter T (2015) Proposal of an ultrasonographic classification for hepatic alveolar echinococcosis: Echinococcosis multilocularis Ulm classification-ultrasound. World J Gastroenterol 21:12392–12402. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12392

41. Oksanen A, Siles-Lucas M, Karamon J, Possenti A, Conraths FJ, Romig T, Wysocki P, Mannocci A, Mipatrini D, La Torre G, Boufana B, Casulli A (2016) The geographical distribution and prevalence of Echinococcus multilocularis in animals in the European Union and adjacent countries: a systematic review and meta-analysis. Parasit Vectors 9:519. doi: 10.1186/s13071-016-1746-4

42. Peters L, Burkert S, Hagemann JB, Albes R, Klemptner J, Birkle J, Schwaibold E, Siefermann S, Grüner B (2022) Initial Risk Assessment in Patients with Alveolar Echinococcosis-Results from a Retrospective Cohort Study. Pathog Basel Switz 11:557. doi: 10.3390/pathogens11050557

43. Peters L, Jiang W, Eberhardt N, Hagemann JB, Grüner B, Tappe D (2023) 18FDG-PET/CT-Scans and Biomarker Levels Predicting Clinical Outcome in Patients with Alveolar Echinococcosis-A Single-Center Cohort Study with 179 Patients. Pathog Basel Switz 12:1041. doi: 10.3390/pathogens12081041

44. 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 DA, 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 55:1025–1033. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.018

45. Piarroux M, Piarroux R, Knapp J, Bardonnet K, Dumortier J, Watelet J, Gerard A, Beytout J, Abergel A, Bresson-Hadni S, Gaudart J, FrancEchino Surveillance Network (2013) Populations at risk for alveolar echinococcosis, France. Emerg Infect Dis 19:721–728. doi: 10.3201/eid1905.120867

46. Reuter S, Grüner B, Buck AK, Blumstein N, Kern P, Reske SN (2008) Long-term follow-up of metabolic activity in human alveolar echinococcosis using FDG-PET. Nukl Nucl Med 47:147–152

47. Reuter S, Nüssle K, Kolokythas O, Haug U, Rieber A, Kern P, Kratzer W (2001) Alveolar liver echinococcosis: a comparative study of three imaging techniques. Infection 29:119–125. doi: 10.1007/s15010-001-1081-2

48. Salm LA, Lachenmayer A, Perrodin SF, Candinas D, Beldi G (2019) Surgical treatment strategies for hepatic alveolar echinococcosis. Food Waterborne Parasitol 15:e00050. doi: 10.1016/j.fawpar.2019.e00050

49. Schmidberger J, Kratzer W, Stark K, Grüner B, Echinococcosis Working Group (2018) Alveolar echinococcosis in Germany, 1992-2016. An update based on the newly established national AE database. Infection 46:197–206. doi: 10.1007/s15010-017-1094-0

50. Schuhbaur J, Schweizer M, Philipp J, Schmidberger J, Schlingeloff P, Kratzer W (2021) Long-term follow-up of liver alveolar echinococcosis using echinococcosis multilocularis ultrasound classification. World J Gastroenterol 27:6939–6950. doi: 10.3748/wjg.v27.i40.6939

51. Stumpe KDM, Renner-Schneiter EC, Kuenzle AK, Grimm F, Kadry Z, Clavien P-A, Deplazes P, von Schulthess GK, Muellhaupt B, Ammann RW, Renner EL (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. Infection 35:11–18. doi: 10.1007/s15010-007-6133-9

52. Tamarozzi F, Horton J, Muhtarov M, Ramharter M, Siles-Lucas M, Gruener B, Vuitton DA, Bresson-Hadni S, Manciulli T, Brunetti E (2020) A case for adoption of continuous albendazole treatment regimen for human echinococcal infections. PLoS Negl Trop Dis 14:e0008566. doi: 10.1371/journal.pntd.0008566

53. Torgerson PR, Keller K, Magnotta M, Ragland N (2010) The global burden of alveolar echinococcosis. PLoS Negl Trop Dis 4:e722. doi: 10.1371/journal.pntd.0000722

54. Tsukada H, Morishima Y, Nonaka N, Oku Y, Kamiya M (2000) Preliminary study of the role of red foxes in Echinococcus multilocularis transmission in the urban area of Sapporo, Japan. Parasitology 120 (Pt 4):423–428. doi: 10.1017/s0031182099005582

55. Vuitton DA, Demonmerot F, Knapp J, Richou C, Grenouillet F, Chauchet A, Vuitton L, Bresson-Hadni S, Millon L (2015) Clinical epidemiology of human AE in Europe. Vet Parasitol 213:110–120. doi: 10.1016/j.vetpar.2015.07.036

56. SurvStat@RKI 2.0. https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx. Accessed 13 Jun 2024

7 Lebenslauf

Name: Leuchtner, Maria

Geburtsjahr: 1999

Geburtsort: Bühl

Ausbildung:

Seit 12/2024	Assistenzärztin in der Urologie des Franziskus Krankenhaus Berlin
2017 – 2024	Studium Humanmedizin, Universität Ulm, Abschluss: 3.Staatsexamen (05/2024)
2014 - 2017	Anne-Frank-Schule, Rastatt, Abschluss: Abitur
2009 - 2014	Klosterschule vom Heiligen Grab, Baden-Baden

Praktika:

01 - 04/2024	PJ in der Urologie im Barmherzige Brüder Krankenhaus in München
09 - 12/2023	PJ in der Gastrologie und Kardiologie im Bundeswehrkrankenhaus Ulm
05 - 09/2023	PJ in der Chirurgie im Spital Thun
08/2022	2 Wochen Famulatur in der chirurgischen Notaufnahme des Klinikum Mittelbaden Balg
08/2021	4 Wochen Famulatur in der Unfallchirurgie der Charité Berlin (Campus Benjamin Franklin)
09/2020	4 Wochen Famulatur in der internistischen Gemeinschaftspraxis Petra Hagemann-Wollschläger und Dr. med Jörg Lebherz
03/2020	4 Wochen Famulatur in der Infektiologie und Rheumatologie der Charité Berlin (Campus Benjamin Franklin)
08/2017 & 03/2018	12 Wochen Praktikum im Klinikum Mittelbaden Balg (Pneumologie und Thoraxchirurgie)

Sprachen: Französisch (B2), Englisch (B2), Italienisch (Grundkenntnisse)