

## *Kombinierte Behandlung mit Mebendazol und Interferon Gamma bei einem Fall von alveolärer Echinokokkose*

Marianne Schmid<sup>1</sup>, H. Samonigg<sup>1</sup>, H. Stöger<sup>1</sup>, H. Auer<sup>2</sup>, M. H. Sternthäl<sup>3</sup>, E. Grasmug<sup>1</sup>,  
M. Truschnig-Wilders<sup>1</sup>, E. C. Reisinger<sup>1</sup>

**Einleitung** Die alveoläre Echinokokkose ist eine parasitäre Erkrankung, die durch das Larvenstadium des *Echinococcus multilocularis* verursacht wird. Die parasitäre Durchseuchung ist vor allem auf die nördliche Hemisphäre beschränkt. Die europäischen Endemiegebiete sind Zentral- und Ostfrankreich, Süddeutschland, Schweiz und Westösterreich.

Die Erstlokalisierung der *Echinococcus multilocularis*-Infektion im Menschen ist hauptsächlich in der Leber. Eine lokale Ausbreitung sowie eine Metastasierung in Lunge, Gehirn und andere Organe tritt auf (19). Das klinische Erscheinungsbild der alveolären Echinokokkose entspricht mehr dem einer malignen Erkrankung als einer Wurmerkrankung. Die alveoläre Echinokokkose ist selten, die Erkrankungsrate ist 0,18 auf 100.000 Einwohner in der Schweiz (8). Ähnliche Daten liegen auch aus Frankreich, Deutschland und Österreich vor (4, 30), während eine wesentlich höhere jährliche Inzidenz (65 bis 100 pro 100.000) bei den Eskimos in Alaska vorliegt (20). Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt 56% bei unbehandelten Patienten und 90% bei mit Benzimidazolen behandelten Patienten. Die 10-Jahresüberlebensrate liegt bei unbehandelten Patienten bei 31%, während behandelte Patienten eine 10-Jahresüberlebensrate von 75 - 80% aufweisen (3, 29).

Wir beschreiben eine junge Patientin mit fortgeschrittener alveolärer Echinokokkose, die unter der Therapie mit Mebendazol eine Progression aller Läsionen aufwies. Aufgrund der infausten Prognose und basierend auf experimentellen Daten (17) haben wir unsere Patientin mit Interferon (IFN) gamma in Kombination mit Mebendazol behandelt. Teile dieses Vortragsmanuskriptes wurden kürzlich anderswo publiziert (21).

**Fallbericht** Eine 28jährige Patientin wurde mit der Verdachtsdiagnose einer diffusen Metastasierung bei okkultem Primärtumor an unserer Klinik aufgenommen. Anamnestisch waren ein Gewichtsverlust von 15 kg in 18 Monaten, intermittierend auftretende Kopfschmerzen mit Episoden von Übelkeit, Lichtempfindlichkeit und halbseitigen Parästhesien erhebbar. Die Patientin war bei der Aufnahme in einem guten Allgemeinzustand, die vitalen Funktionen waren unauffällig. An Auffälligkeiten bei der physikalischen Untersuchung zeigten sich ekzematöse Hautläsionen an den unteren Extremitäten sowie eine Hepatomegalie mit unregelmäßiger Oberfläche der Leber. Das Computertomogramm (CT) der Leber zeigte hypodense, parenchymentsetzende Läsionen mit ausgeprägten Binnenverkalkungen. Das CT des Thorax ergab multiple weichteil-

dichte, teilweise zentral zerfallende Rundherde und im CT des Schädels kam eine zystische Läsion im parietalen Marklager links zur Darstellung. Laborchemisch fand sich eine normale Leukozytenzahl, eine Eosinophilie mit 12,8%. Erhöht waren die  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase mit 55 IU/l (normal: 0 - 28 IU/l), die alkalische Phosphatase mit 391 IU/l (normal: 0 - 170 IU/l), das C-reaktive Protein mit 25 mg/l (normal 0 - 5 mg/l), das Gesamteiweiß mit 9,6 g/dl (normal: 6,6 - 8,7 g/dl), die  $\gamma$ -Globulinkonzentration war 3,2 g/l. Die Immunelektrophorese zeigte eine Erhöhung der Immunglobuline (Ig) mit 575 mg/dl, IgG mit 3.660 mg/dl, kappa-Leichtketten mit 360 mg/dl, lambda-Leichtketten mit 290 mg/dl und IgE mit 3.820 IU/l. Die übrigen routinemäßig durchgeführten Blut- und Urinwerte und alle relevanten Tumormarker waren im Normbereich.

Zum Ausschluß eines malignen Tumorgeschehens wurde eine Leberbiopsie durchgeführt. Diese zeigte regressiv veränderte „Zysten“ von *Echinococcus multilocularis*, aber kein malignes Tumorgewebe. Die nachfolgend durchgeführten ELISA- (1, 5) und Western blot-Analysen zeigten Antikörper gegen *Echinococcus multilocularis*. Wegen des massiven Befalls der Leber und der multiplen Metastasierung war eine chirurgische Intervention nicht möglich. Da Albendazol zu diesem Zeitpunkt in Österreich nicht erhältlich war, wurde die Patientin mit Mebendazol 2,5 g/die behandelt. Diese Therapie wurde von der Patientin gut toleriert. Nach sechs Monaten Mebendazoltherapie zeigte sich eine mäßige Größenzunahme der Läsionen und Kopfschmerzen sowie Halbseitenschwäche traten erneut auf. Da unter Mebendazol nach neun und zwölf Monaten Therapie alle Läsionen (Leber, Lunge, Gehirn) deutlich an Größe zunahen und dadurch die Prognose infaust war, haben wir, basierend auf experimentellen Daten, zusätzlich zur laufenden Mebendazoltherapie Interferon (IFN) gamma verabreicht. Dreimal wöchentlich wurden 100  $\mu$ g IFN gamma subcutan verabreicht. Die Therapie mit IFN gamma wurde alle drei Wochen wiederholt, während Mebendazol täglich verabreicht wurde. Unter dieser Behandlung traten Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost und Müdigkeit auf, wurden von der Patientin jedoch als tolerabel akzeptiert. Drei, sechs, neun und zwölf Monate nach Beginn der IFN Therapie kam es zu keiner weiteren Größenzunahme der Läsionen. Das klinische Zustandsbild der Patientin war stabil, die  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase und die alkalische Phosphatase waren rückläufig, nachdem sie unter Therapie mit Mebendazol zugenommen hatten.

**Diskussion** Die alveoläre Echinokokkose wurde erstmals von VIRCHOW (25) als maligne Manifestation des *E. granulosus* beschrieben. RAUSCH und SCHILLER (18) schließlich erkannten den *E. multilocularis* als Zestode, der einen ähnlichen Lebenszyklus wie *E. granulosus* aufweist.

Nach Aufnahme der Echinokokkeneier mit der Nahrung penetriert die Larve die Lamina propria des Darms und wird passiv über die Blut- und Lymphgefäße in die Leber und in weiterer Folge in andere Organe transportiert, wo sich das Metazestodenstadium der Larven entwickelt. Zu 98% entwickeln sich die ersten Läsionen in der Leber, metastatische Absiedelungen findet man in allen anderen Organen, jedoch hauptsächlich in der Lunge und im Gehirn. Die alveoläre Echinokokkose des Menschen täuscht häufig ein hepatozelluläres Karzinom oder eine Zirrhose vor. Die initialen Symptome sind gewöhnlich unspezifisch, wie milde Oberbauchschmerzen und Schmerzen im Epigastrium, Hepatomegalie und Verschlusssikterus. Gelegentlich werden die primären Symptome durch Metastasen in der Lunge oder im Gehirn verursacht (2, 19). Nicht-invasive Methoden und immundiagnostische Verfahren werden gemeinsam zur Diagnosestellung verwendet (14). Mit den modernen bildgebenden Verfahren (Ultraschall, Computertomographie u. a.) ist eine genaue Lokalisation und Dimensionierung der pathologischen Läsionen möglich, die Diagnose „*E. multilocularis*-Befall“ kann allerdings erst durch den Antikörpernachweis mittels hochsensitiver und hochspezifischer Testmethoden gestellt werden (1, 5, 9, 11, 12). Es wurde gezeigt, daß primäres Screening mit Ultraschall in gefährdeten Gebieten keine höhere Entdeckungsrate aufweist (7). Da die alveoläre Echino-

kokkose im Ultraschall, in der Computertomographie und im klinischen Erscheinungsbild ein Leberzellkarzinom vortäuscht, ist eine Biopsie der Leberläsion erforderlich, ehe die Diagnose eines Karzinoms gestellt werden kann. Aufgrund des Risikos einer anaphylaktischen Reaktion gilt eine Zystenpunktion im allgemeinen als kontraindiziert, jedoch wurden in der Literatur bislang keine anaphylaktischen Reaktionen nach Nadelbiopsie beschrieben (13). Im Fall einer Infektion mit *E. multilocularis* ist die Therapie der Wahl die chirurgische Entfernung der gesamten Larvenmasse. Wegen fortgeschrittener Ausdehnung oder Metastasierung in andere Organe ist eine radikale Resektion oft nicht möglich. Ohne Operation oder Chemotherapie starben in Süddeutschland zwischen 1960 und 1972 92% der Patienten mit alveolärer Echinokokkose innerhalb von zehn Jahren nach Diagnosestellung (22). Zwischen 1979 und 1983 lag die Mortalität bei 19% (10) und neuere Daten geben eine Mortalität von 10 - 14% an (3). Neue diagnostische Techniken und Strategien, wie serologisches Screening gefährdeter Personen, verbesserte Operationstechniken und neue chemotherapeutische Substanzen scheinen für die verminderte Mortalitätsrate verantwortlich zu sein. Bei frühzeitiger Diagnose der alveolären Echinokokkose ist die Behandlung mit Operation und Chemotherapie wesentlich erfolgreicher (24, 28). In weit fortgeschrittenem Stadium steht häufig nur mehr die Chemotherapie zur Verfügung. Benzimidazole (Mebendazol und Albendazol) wirken stärker parasitostatisch als parasitozid. Durch die besseren Diagnose- und Therapiemöglichkeiten liegt die Responderate bei 77% und die Überlebenszeit wurde von fünf auf zehn Jahre verlängert (29), trotzdem ist der Therapieerfolg nach wie vor unzureichend.

Die zelluläre und humorale Immunantwort im Rahmen einer *E. multilocularis*-Infektion variiert deutlich. Die meisten Patienten entwickeln spezifische Antikörper (9, 26), aber es gibt keinen Hinweis, daß die gebildeten Antikörper das Parasitenwachstum einschränken.

In vitro zeigen die peripheren mononukleären Zellen der meisten Patienten eine spezifische Antwort auf eine Stimulation mit dem Parasitenantigen (6). Das periparasitäre Granulom besteht hauptsächlich aus Makrophagen, Myofibroblasten, T-Lymphozyten und einer großen Anzahl von CD4+ Lymphozyten (27). T-Lymphozyten spielen wahrscheinlich die Hauptrolle in der immunologischen Kontrolle der *E. multilocularis*-Infektion. Da die IFN gamma und alpha Produktion deutlich vermindert ist (23), scheint die zellvermittelte Immunantwort supprimiert zu sein. Daher könnte die Therapie mit IFN gamma eine wertvolle Hilfe sein, um das Immunsystem zu stimulieren (15, 16).

**Zusammenfassung** Da eine Patientin mit alveolärer Echinokokkose unter der Therapie mit Mebendazol eine deutliche Progression zeigte (CT-Untersuchung und klinisches Erscheinungsbild), haben wir beschlossen, sie zusätzlich mit IFN gamma bei kontinuierlicher Mebendazoltherapie zu behandeln. Nach zwölf Monaten der Kombinationstherapie mit IFN gamma und Mebendazol wurde keine weitere Progression der Läsionen beschrieben. Nach 15 Monaten jedoch kam es neuerlich zum Auftreten einer Halbseitensymptomatik, die durch eine Größenzunahme der zerebralen Läsion verursacht wurde, während die hepatischen und pulmonalen Läsionen keine Größenänderungen aufwiesen. Dieser Fallbericht soll Anlaß sein, den Zusammenhang zwischen zellulärem Immundefekt und generalisierter Echinokokkose einerseits und die mögliche Wirksamkeit einer unterstützenden Behandlung mit IFN genauer zu untersuchen.

**Schlüsselwörter** *Echinococcus multilocularis*, Therapieansprechen auf Interferon gamma und Mebendazol.

**Summary** *Successful treatment with interferon gamma and mebendazol in a case of alveolar echinococcosis*

Since a patient with alveolar echinococcosis showed a progression under mebendazol therapy in CT images and in clinical examination and serum levels of IFN alpha and gamma were not detectable we decided to treat the patient additionally with IFN gamma continuing mebendazol therapy. After subcutaneous injections of IFN flu-like side effects with fever, chills and fatigue occurred. During the following two weeks without IFN therapy the patient had a full recovery of the symptoms. After 15 months again a right-sided numbness occurred. The following CTs showed a progression of the cerebral lesion whereas the other lesions of the lungs and the liver remained unchanged in size. This case report shows that with the combination of interferon gamma and mebendazole progression possibly can be stopped longer than with mebendazol alone. However, the therapeutical effect in cerebral cysts remains limited.

**Key words** *Echinococcus alveolaris, Echinococcus multilocularis*, therapeutical effect of interferon gamma and mebendazole.

**Literatur**

1. ALLERBERGER, F., ROBERTS, G., DIETRICH, M. P. et al. (1991): Serodiagnosis of echinococcosis: Evaluation of two reference laboratories. *Trop. Med. Parasitol.* 42, 109-111.
2. AMMANN, R. (1983): Diagnose und Therapie der Echinokokkose. *Schweizerische Rundschau für Medizin (Praxis)* 72, 1568-1572.
3. AMMANN, R., TSCHUDI, K., von ZIEGLER, M. et al. (1988): Langzeitverlauf bei 60 Patienten mit alveoläre Echinokokkose unter Dauertherapie mit Mebendazol. *Klin. Wochenschrift* 66, 1060-1073.
4. AUER, H., ASPÖCK, H. (1991): Incidence, prevalence and geographic distribution of human alveolar echinococcosis in Austria from 1854 to 1990. *Parasitol. Res.* 77, 430-436.
5. AUER, H., PICHER, O., ASPÖCK, H. (1988): Combined application of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and indirect haemagglutination test (IHA) as a useful tool for the diagnosis and postoperative surveillance of human alveolar and cystic echinococcosis. *Zbl. Bakt. Hyg. A* 270, 313-325.
6. BRESSON-HADNI, S., VUITTON, D. A., LENYS, D., LIANCE, M., RACADOT, E., MIGUET, D. A. (1989): Cellular immune response in *Echinococcus multilocularis* infection in humans. I. Lymphocyte reactivity to *Echinococcus* antigen in patients with alveolar echinococcosis. *Clin. Exp. Immunol.* 78, 61-66.
7. CRAIG, P. S., DESHAN, L., MACPHERSON, C. N. L. (1992): A large focus of alveolar echinococcosis in central China. *Lancet* 340, 826-831.
8. ECKERT, J., AMMANN, R. (1990): Information zum sogenannten Fuchsbandwurm. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 1132, 92-98.
9. FURUYA, K., SASAKI, S., HONMA, H. et al. (1989): Serologic investigations of human alveolar hydatid disease by Western blotting and indirect histoimmunoperoxidase techniques. *Jpn. J. Parasitol.* 38, 184-193.
10. GLOOR, B. (1988): Echinokokkose beim Menschen in der Schweiz 1970-1983. Medical thesis, University of Zürich.

11. GOTTSTEIN, B., SCHANTZ, P. M., WILSON, J. F. (1985):  
Serological screening for Echinococcus multilocularis infections with ELISA.  
*Lancet* i 1097-1098.
12. 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 (2), 373-376.
13. MIGUET, J. P., MONAGE, C., CARBILLET, J. P. et al. (1976):  
L'échinococcose alvéolaire du foie. A propos de 20 cas observés en Franche-Comté. II. Etude anatomopathologique.  
*Archive Française des Maladies de l'Appareil Digestif* 65, 23-32.
14. MIKHAEL, M. A., CIRIC, I. S., TARKINGTON, J. A. (1985):  
MR imaging in spinal echinococcosis.  
*J. Comput. Assisted. Tomogr.* 9, 398-400.
15. MURRAY, H. W. (1988):  
Interferon-gamma, the activated macrophage, and host defense against microbial challenge.  
*Ann. Intern. Med.* 131, 2542-2544.
16. NATAN, C. F., MURRAY, H. W., WIEBE, M. E., RUBIN, B. Y. (1983):  
Identification of interferon-gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity.  
*J. Exp. Med.* 158, 670-689.
17. PFISTER, T., SCHAAD, V., FRANK, W. (1989):  
Interferon gamma in experimental echinococcosis.  
*Interferon Res.* 9 (suppl. 2), 136.
18. RAUSCH, R., SCHILLER, E. (1956):  
Studies on the helminth fauna of Alaska. XXV. The ecology and public health significance of Echinococcus sibiricensis.  
*Parasitology* 46, 395-419.
19. SCHANTZ, P. M., GOTTSTEIN, B. (1986):  
Echinococcosis (hydatidosis).  
In: Walls, K. W., Schantz, P. M. eds. Immunodiagnosis of parasitic disease. Vol. 1, Orlando, Fla. Academic Press, 69-107.
20. SCHANTZ, P. M., GOTTSTEIN, B., AMMANN, R., LANIER, A. (1991):  
Hydatid and the Arctic.  
*Parasitol. Today* 7, 35-36.
21. SCHMID, M., SAMONIGG, H., STÖGER, H., AUER, H., STERNTHAL, M. H., WILDERS-TRUSCHNIG, M., REISINGER, E. C. (1995):  
Use of interferon  $\gamma$  and Mebendazole to stop progression of alveolar hydatid disease: Case report.  
*Clin. Infect. Dis.* 20, 1543-1546.
22. SCHICKER, H. J. (1976):  
Die Echinokokkose des Menschen. Stand von Diagnose, Therapie und Prognose bei Echinokokkoseerkrankungen in Baden-Württemberg in den Jahren 1960-1972.  
Medical thesis, University of Tübingen, Germany.
23. SUNTSOV, S. N., OZERETSKOVSKAIA, N. N., GRIGORIAN, S. S., SHCHERBAKOV, A. M., ERSHOV, F. I. (1990):  
The interferon status in helminthiasis. 2. Alveolar hydatid disease.  
*Med. Parazitol. Mosk.* 6, 43-44.
24. TODOROV, T., VUTOVA, K., PETKOV, D. et al. (1988):  
Albendazole treatment of human echinococcosis.  
*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 82, 453-459.
25. VIRCHOW, R. (1985):  
Die multiloculare ulcerierende Echinokokkengeschwulst der Leber.  
*Verh. Phys. Med. Ges. Würzburg* 6, 84-95.
26. VUITTON, D. A., LASSEQUE, A., MIGUET, J. P., HERVE, P., BARALE, T., SEILLES, E., CAPRON, A. (1984):  
Humoral and cellular immunity in patients with hepatic alveolar echinococcosis. A 2 year follow-up with and without flubendazole treatment.  
*Parasite Immunology* 6, 329-340.
27. VUITTON, D., LENYS, D., LIANCE, M., FLAUSSE, F., ESTAVOYER, J. M., MIGUET, J. P. (1989):  
Cellular immune response in Echinococcus multilocularis infection in humans. II. Natural killer cell activity and cell subpopulations in the blood and in the periparasitic granuloma of patients with alveolar echinococcosis.  
*Clin. Exp. Immunol.* 78, 67-74.

28. WEN, H., ZHOU, P., YAO, P., LU, J. (1990):  
Research on albendazole in the treatment for human hydatidosis.  
Chin. Med. J. 70, 47-49.
29. WILSON, J. F., RAUSCH, R. L., McMAHON, B. J., SCHANTZ, P. M. (1992):  
Parasitocidal effect of chemotherapy in alveolar hydatid disease: review of experiences with mebendazole and albendazole in Alaskan Eskimos.  
Clin. Infect. Dis. 15, 234-249.
30. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1988):  
Reports of the WHO informal consultation on Echinococcus multilocularis research.  
WHO/CDS/VPH/88.78, Geneva.

**Korrespondenzadresse:** Univ. Ass. Dr. Marianne Schmid  
Klinische Abteilung für Onkologie  
Medizinische Universitätsklinik Graz  
  
Auenbrugger Platz 15  
A-8036 Graz · Austria

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://www.zobodat.at)

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1995

Band/Volume: [17](#)

Autor(en)/Author(s): Schmid Marianne, Samonigg H., Stöger H., Auer Herbert, Sternthal M. H., Grasmug Eva, Truschnig-Wilders M., Reisinger E. C.

Artikel/Article: [Kombinierte Behandlung mit Mebendazol und Interferon Gamma bei einem Fall von alveolärer Echinokokkose. 103-108](#)