



Epidemiologisches Bulletin

13. April 2017 / Nr. 15

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Die Echinokokkose – Eine Übersicht und neue Erkenntnisse in der Diagnostik, Therapie und Parasitenbiologie

Zusammenfassung

Zu den vielen mit dem Attribut „selten aber gefährlich“ versehenen Krankheiten in Deutschland gehören zweifelsfrei die **Alveoläre und die Zystische Echinokokkose**, die durch die Metazestoden-Larvenstadien des Fuchs- bzw. Hundebandwurms ausgelöst werden. Nach wie vor stellt die Echinokokkose eine Herausforderung für Diagnostiker und behandelnde Ärzte dar und verläuft unbehandelt tödlich. Molekular- und zellbiologische Forschung führte in den letzten Jahren zur Entschlüsselung der Genome der beteiligten Parasiten, *Echinococcus (E.) multilocularis* und *E. granulosus*, und lieferte neue Erkenntnisse zur *Echinococcus*-Zellbiologie sowie zur molekularen Interaktion zwischen Parasit und infiziertem Wirt. Die Untersuchungen zeigten, dass Wirtshormone wie Insulin die Parasitenentwicklung fördern und die Parasiten eine spezielle Form von Stammzellen besitzen, die vermutlich resistent gegen die derzeitige Chemotherapie mit Benzimidazolen sind. Welche Auswirkungen diese Forschungsergebnisse auf künftige Behandlungs- und Detektionsstrategien der Echinokokkose haben können, wird in diesem Übersichtsartikel vorgestellt und diskutiert.

Der Echinococcus-Lebenszyklus

Die **Alveoläre Echinokokkose (AE)** wird durch orale Aufnahme der infektiösen Eier des Fuchsbandwurms *E. multilocularis* in Zwischenwirten wie kleinen Nagern (natürliche Zwischenwirte) oder dem Menschen (Fehlzwischenwirt) ausgelöst. In den Eiern befindet sich die Sechshakenlarve (Oncosphäre), welche durch das saure Milieu des Magens aktiviert wird und anschließend das Darmepithel penetriert, um in die inneren Organe zu gelangen. In 99% aller Fälle ist die Leber das primäre Zielorgan, wo sich die Oncosphäre über eine Metamorphose zum Metazestoden wandelt. Der Metazestode besteht aus kleinen Vesikeln von Parasitengewebe mit einer distalen, azellulären Laminatschicht und einer proximalen, zellulären Germinalschicht, welche sich durch Größenzunahme und Knospung vermehren und so als multivesikuläres Gebilde infiltrierend ins umliegende Wirtsgewebe einwachsen (s. Abb. 1, S. 128). In Nagern bildet sich nach einigen Wochen der Infektion innerhalb der Vesikel eine Vielzahl von Bandwurmköpfen (Protoskolizes), welche anschließend auf den Endwirt (Fuchs, Hund, Marderhund etc.) übergehen, wenn dieser den Zwischenwirt verzehrt. Anders als bei „typischen“ Bandwürmern, bei denen sich aus einer Oncosphäre ein einziger Bandwurmkopf bildet, stellt der *Echinococcus*-Metazestode also eine asexuelle Vermehrungsform dar, bei der aus einer Oncosphäre mehrere Köpfe entstehen. Innerhalb des Darms des Endwirts benötigt *Echinococcus* anschließend ca. 6 Wochen der Entwicklung, um wieder neue Eier produzieren zu können, was u. a. für Entwurmungsstrategien¹ bei Hunden von Bedeutung ist, wenn diese Nager fressen. Obwohl der Mensch als Fehlwirt für den Fuchsbandwurm gilt, verläuft die asexuelle Vermehrung des Metazestoden im Menschen sehr ähnlich zu der in Nagern, lediglich die Bildung von Protoskolizes ist beim Menschen nur sehr selten zu beobachten. Durch stetes Wachstum des

Diese Woche 15/2017

Die Echinokokkose – Eine Übersicht und neue Erkenntnisse in der Diagnostik, Therapie und Parasitenbiologie

Hinweis auf Veranstaltungen

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
12. Woche 2017

Zur Situation von Influenza-Erkrankungen für die
14. Kalenderwoche 2017



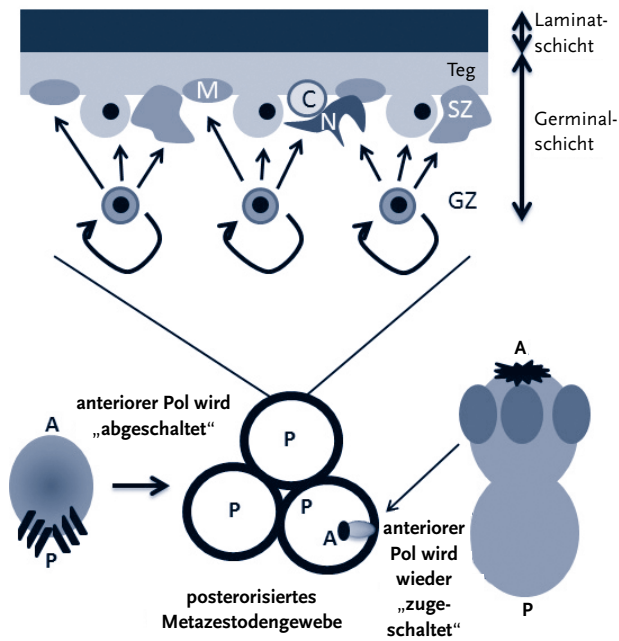


Abb. 1: Krebsartiges Wachstum des *Echinococcus*-Metazestoden. Oben sind schematisch die zelluläre Germinalschicht und die azelluläre Laminatschicht des Metazestoden angezeigt. Die undifferenzierten Germinalzellen (GZ) erneuern sich selbst und bringen alle differenzierten Zellen hervor. M = Muskelzelle; C = Calciumkörperchen, N = Nervenzelle; SZ = Speicherzelle (für Glykogen, Fett); Teg = Tegument mit unterliegenden Zytosomen. Unten sind schematisch die Oncosphäre (links) und der Protoskolex (rechts) mit anteriorer und posteriorer Pol gezeigt. Mittig ist das krebsartig wuchernde, posteriorisierte Metazestodengewebe gezeigt

Metazestoden werden beim Patienten Blutgefäße oder Gallengänge obstruiert, was letztendlich zum Organversagen führen kann. Auch die Bildung von Metastasen in anderen Organen (z. B. Lunge, Gehirn) ist bei längerem Parasitenwachstum zu beobachten. Von der Aufnahme der Eier bis zu ersten klinischen Symptomen können mehrere (bis zu 15) Jahre vergehen, weshalb die AE in vielen Fällen nicht mehr chirurgisch behandelbar ist und das Parasitenwachstum dann nur noch durch chemotherapeutische Intervention verlangsamt werden kann.

Der Lebenszyklus des Hundebandwurms *E. granulosus*, des Erregers der **Zystischen Echinokokkose (ZE)**, entspricht prinzipiell dem oben geschilderten von *E. multilocularis*, nur dass domestizierte Endwirte (Hund) und Zwischenwirte (Schafe, Rinder, Schweine etc.) an die Stelle von Fuchs und Nagern treten. Dieser Zyklus existiert vermutlich seit der Neolithischen Revolution und wird auch heute noch durch den Menschen überwiegend in Gebieten, in denen unter sehr niedrigen Hygienestandards Tiere gehalten werden, aufrechterhalten. Ein sehr wichtiger Unterschied zum Fuchsbandwurm ist die Morphologie des Metazestoden, der beim Hundebandwurm die Form einer großen Zyste (der „hydatiden Zyste“) mit einer sehr dicken Laminatschicht hat (> 100-mal dicker als bei *E. multilocularis*). Die enorme Dicke der *E. granulosus*-Laminatschicht ist der physikalische Grund für das unterschiedliche Wachstumsverhalten der hydatiden Zyste (abgegrenzt) gegenüber dem *E. multilocularis*-Metazestodengewebe (infiltrativ) und ist vermutlich auf die unterschiedliche Aktivität eines einzigen

Gens bei beiden Parasiten zurückzuführen.² Im Übrigen besteht bezüglich der genomischen Ausstattung kaum ein Unterschied zwischen beiden Spezies.³ Durch das nicht-infiltrative Wachstum des *E. granulosus*-Metazestoden ist die ZE chirurgisch und chemotherapeutisch erheblich besser zugänglich als die AE. Obwohl sich AE und ZE also klinisch deutlich voneinander unterscheiden,⁴ werden beide Infektionen durch genetisch sehr ähnliche Organismen ausgelöst, was u. a. für die serologische Differenzialdiagnostik ein Problem darstellt.⁵

Vorkommen und Infektionswege

Das Auftreten der AE ist überwiegend an den Hauptwirt Fuchs (Hund, s. Beispiel China unten) gekoppelt und beschränkt sich auf die nördliche Hemisphäre. Endemiegebiete liegen insbesondere in China, Japan, Russland (besonders Sibirien), der Mongolei und in Ländern Zentral- sowie Osteuropas. In Deutschland ist geschätzt von ca. 50–60 Neuinfektionen pro Jahr auszugehen, wobei ein klares Süd-Nord-Gefälle sowohl hinsichtlich der Anzahl der befallenen Füchse als auch der Fälle beim Menschen zu beobachten ist. Der Nachweis einer *Echinococcus* sp. beim Menschen wird gemäß § 7 Abs. 3 IfSG direkt an das Robert Koch-Institut (RKI) gemeldet (laut Meldedaten traten in den vergangenen zehn Jahren ca. 16–48 Fälle von AE pro Jahr auf, es ist jedoch von einer Untererfassung auszugehen)⁶. Hauptinfektionsgebiete sind Baden-Württemberg (z. B. Schwäbische Alb) und Bayern, eine Ausbreitung der Befallszahlen der Füchse in nördlicher gelegene Bundesländer kann jedoch seit Jahren beobachtet werden.^{7,8} Durch die erhöhten Befallszahlen und die generelle Zunahme der Fuchspopulation, was u. a. auf die erfolgreiche Bekämpfung der Tollwut zurückzuführen ist, treten derzeit in Österreich und der Schweiz etwa doppelt so viele Infektionen beim Menschen auf wie noch vor 10–15 Jahren⁹ Aufgrund der Zunahme der gemeldeten AE-Fälle zwischen 2003 (n=21) und 2015 (n=45) ist auch in Deutschland von einem solchen Trend auszugehen.

In Regionen mit einer hohen Dichte an streunenden Hunden (z. B. China), die sich von kleinen Nagern ernähren, treten deutlich mehr Infektionen des Menschen auf, da dort der Hund als Endwirt (über kontaminierten Hundekot) zu einer erhöhten Eilast in der Nähe des Menschen führt.⁹ Wie sich der Mensch in Zentraleuropa genau infiziert, ist derzeit noch ungeklärt. Zwar werden in den Medien immer wieder Waldbeeren als Infektionsquelle diskutiert, ob diese jedoch in der Tat zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen, ist bislang nicht klar. Laut einer Studie des Echinokokkose-Registers von 2004 stellt der Kontakt mit infizierten Füchsen und Hunden (die dazu Mäuse fressen müssen) sowie mit kontaminiertem Waldboden ein höheres Infektionsrisiko dar.¹⁰ Unter den Beeren konnte eine gewisse Assoziation mit Erdbeeren gefunden werden, da diese bodennah wachsen.¹⁰ Sehr häufig wird in den Medien das Einatmen von Bandwurmeiern in Form von hochgewirbeltem „Staub“ (z. B. bei Landwirten) als Infektionsquelle diskutiert, wofür es jedoch keinerlei wissenschaft-

liche Anhaltspunkte gibt. In diesen Fällen würde die Aktivierung des Parasiten durch das Magenmilieu ausbleiben, was für die Oncosphäre sehr wichtig ist. Zudem sind Bandwurmeier sehr empfindlich gegen Austrocknung,¹¹ so dass aufgewirbelter Staub wohl keine (oder nur sehr wenige) infektiöse Oncosphären enthält. Auch eine Infektion durch „verschleppte“ Bandwurmeier, die an Schuhen, Kleidung oder Tierfell haften, dürfte keine wichtige Rolle spielen, da selbst empfängliche Zwischenwirte wie Mäuse hunderte Eier aufnehmen müssen, um sich zu infizieren.¹²

Im Gegensatz zur AE tritt die ZE weltweit dort auf, wo unter niedrigen Hygienestandards Haustiere gehalten werden (besonders Afrika, Südamerika, Teile Asiens, Südeuropa). Infektionsquellen für Hunde sind in diesen Gegenden die inneren Organe (inkl. der hydatiden Zysten) der Zwischenwirte, die ihnen vom Halter nach Schlachten der Tiere zum Verzehr vorgeworfen werden. In Deutschland sind daher nahezu 100% aller ZE-Erkrankungen als „importiert“ zu werten und betreffen in der Regel Menschen, die sich in ihren Heimatländern infizierten und bei denen die Erkrankung dann in Deutschland diagnostiziert wurde.¹³ Laut den Erfahrungen des Konsiliarlabors für Echinokokkose ist dieser epidemiologische Zusammenhang bei Ärzten in Deutschland nur unzureichend bekannt, sollte jedoch bei Echinokokkose-Verdachtsfällen unbedingt beachtet werden. Bei Leberzysten unbekannter Genese, die sich in der Bildgebung klar zystisch (ZE-ähnlich) darstellen, jedoch einen Einheimischen betreffen, der keine einschlägige Auslandsanamnese aufweist, ist eine *E. granulosus*-Infektion sehr unwahrscheinlich. Kritisch bewertet werden sollte jedoch unbedingt der Import von Haushunden aus süd- oder osteuropäischen Ländern, bei denen keine Entwurmung vorgenommen worden war. Diese könne sowohl im Hinblick auf die ZE als auch die AE ein erhebliches Infektionsrisiko darstellen.

Diagnose

Da die derzeit verfügbaren serologischen Tests nur einen erfolgten Kontakt mit *Echinococcus*-Oncosphären anzeigen, nicht jedoch, ob die Infektion „aktiv“ ist, kann die definitive Diagnose der Echinokokkose nur über bildgebende Verfahren (Sonographie, CT, MRT, evtl. auch PET) getroffen werden. Je nach Lage und Ausbreitung der Parasiten erlaubt die Bildgebung eine Stadieneinteilung und eröffnet Optionen für eine mögliche chirurgische und/oder chemotherapeutische Behandlung. Eine detaillierte Diskussion der bildgebenden Verfahren würde diesen Artikel sprengen, weshalb für nähere Informationen auf einschlägige Literatur verwiesen werden soll.¹⁴

Unterstützt wird die Bildgebung durch serologische Verfahren wie IHA, ELISA oder Western Blot, für die kommerziell erhältliche Tests mit diversen Antigenen zur Verfügung stehen. An bestimmten Speziallabors, wie z. B. dem Konsiliarlabor für Echinokokkose, steht Gesamtlarvenantigen von *E. multilocularis* zur Verfügung, welches vornehmlich lösliche Antigene enthält, die in der Germinal- und La-

minatschicht des Parasiten vorliegen. Der *E. multilocularis* Gesamtlarvenantigen-ELISA hat eine sehr hohe Sensitivität (~95%) und ist somit eines der besten verfügbaren Testverfahren.¹⁵ Eine weitere, häufig verwendete Antigenquelle ist die Zystenflüssigkeit hydatider Zysten, welche jedoch einen Mix aus Parasiten- und Wirtsproteinen darstellt. Das Hauptantigen in diesen Präparationen ist Antigen B, ein Parasitenfaktor, welcher in hoher Konzentration in Zystenflüssigkeit vorliegt und an der Aufnahme von Lipiden und Fettsäuren beteiligt ist.¹⁶ In vielen der kommerziellen Western Blots mit Hydatidenflüssigkeit als Antigenquelle sind kleine Antigenbanden von 8, 16 und 24 kDa als indikativ für *E. granulosus*-Infektionen angegeben. Da Antigen B ein Multimer aus 8 kDa-Untereinheiten ist, kann davon ausgegangen werden, dass sich diese Banden ausschließlich auf Antigen B beziehen. Auch für serologische Verfahren mit rekombinanten Antigenen wird häufig Antigen B herangezogen, daneben aber auch Komponenten der Germinalschicht wie Elp (auch Em-10, Em18 oder Em11/3 genannt) oder Antigenen der Laminatschicht wie Em2.¹⁴

Aufgrund der hohen genetischen Verwandtschaft zwischen *E. multilocularis* und *E. granulosus* ist keines der genannten Antigene spezifisch für eine der zwei Spezies. Kreuzreaktionen sind daher die Regel, besonders wenn komplexe Antigenmischungen wie Hydatidenflüssigkeit oder *E. multilocularis*-Gesamtlarvenantigen verwendet werden. Für rekombinante Antigene werden oft gewisse Spezifitäten für ZE (Antigen B) oder AE (Elp, Em2) angegeben, was jedoch vermutlich alleine auf die unterschiedliche Morphologie des Metazestoden zurückzuführen ist. Zur Testung der Antigene werden Seren von AE- und ZE-Patienten herangezogen, bei denen die Metazestoden-Morphologie klar ausgeprägt ist. Da das Mengenverhältnis von Hydatidenflüssigkeit (mit Antigen B) zu Parasitengewebe (Elp, Em2) bei einer ZE klar in Richtung Hydatidenflüssigkeit verschoben ist, weisen ZE-Patienten meist höhere Antikörper-Titer gegen Antigen B als gegen Elp oder Em2 auf. Bei einer AE verhält es sich umgekehrt. Bei klar ausgeprägter Metazestoden-Morphologie, die u. a. auch schon durch die Bildgebung zu differenzieren ist, zeigen die Differenzialtests daher sehr gute Ergebnisse. In der Frühphase einer Infektion mit noch unklarer Bildgebung versagen sie jedoch in der Regel, zumindest was die Differenzierung betrifft. In diesen Fällen sind epidemiologische Kriterien wie die Herkunft des Patienten oft aussagekräftiger, um zwischen einer möglichen *E. multilocularis*- und *E. granulosus*-Exposition zu unterscheiden.

Als weitere diagnostische Unterstützung stehen genetische Tests (z. B. PCR gegen mitochondriale rRNA) zur Verfügung, die zur genauen Speziesdifferenzierung aus Biopsiematerial herangezogen werden können. Auch mikroskopische Schnitte oder Paraffinblockproben eignen sich sehr gut für diese Tests.¹⁷ Zur Detektion muss jedoch zwingenderweise zelluläres Parasitenmaterial in den Proben enthalten sein, weshalb sich Patientenserum oder Liquor nicht zum Nachweis eignen. Bei den verwandten Schistosomen

(und anderen Helminthen) wurden bereits erfolgreich PCR-basierte Tests zum Nachweis von microRNAs in Patientenserum entwickelt, die auch eine aktive Erkrankung anzeigen.¹⁸ Da auch die Genome von *E. multilocularis* und *E. granulosus* zahlreiche microRNA-Gene enthalten,¹⁹ wird derzeit aktiv an der Entwicklung von microRNA-Nachweismethoden in Serum von AE- und ZE-Patienten gearbeitet.

Echinococcus Stammzellbiologie und tumoröses Wachstum

Die eigentliche Gefährlichkeit der Echinokokkose gründet sich auf das asexuelle Vermehrungsverhalten des Metazestoden, das zu großen, raumfordernden Zysten (ZE) oder zu tumorösem Gewebe (AE) führt. Die molekulare Ursache für dieses ungewöhnliche Wachstumsverhalten konnte kürzlich durch Koziol et al.²⁰ näher beleuchtet werden. Diese Autoren zeigten, dass *E. multilocularis* bei der Besiedlung des Zwischenwirts vorübergehend seinen anterioren Pol (d.h. seinen „Kopf“) abschaltet und der wuchernde Metazestode ausschließlich aus posteriorisiertem Gewebe besteht. Erst nachdem sich der Metazestode genügend im Zwischenwirt ausgebreitet hat, wird der anteriore Pol wieder zugeschaltet, was in der massiven Produktion von Protoskolyzen resultiert (s. Abb. 1, S. 128). Welche Signale zur Abschaltung des anterioren Pols im Zwischenwirt beitragen und wie die Zuschaltung des anterioren Pols in natürlichen Zwischenwirten (sehr selten beim Menschen) reguliert wird, ist bislang noch unbekannt. Wie von Koziol et al.²⁰ gezeigt, spielt jedoch der zwischen *Echinococcus* und Säugern hoch konservierte *wingless-related(wnt)*-Signalweg eine wichtige Rolle. Interessanterweise sind Tumore beim Menschen auch häufig mit Störungen des *wnt*-Signalwegs assoziiert, was einen Zusammenhang zwischen Krebs und dem Metazestoden-Wachstum von *Echinococcus* herstellt.

Kürzlich vorgenommene Untersuchungen zeigten auch, dass eine spezielle Population totipotenter somatischer Stammzellen der Echinokokken, die sogenannten Germinalzellen, die Vermehrung der Parasiten vorantreiben.²¹ Die Germinalzellen, welche Homologien zu humanen Stammzellen aufweisen, sind die einzigen teilungsaktiven Zellen des Parasiten und bringen alle differenzierten Zellen hervor.²¹ Die Germinalzellen sind daher der entscheidende Parasiten-Zelltyp, der die Ausbreitung des Parasiten im Zwischenwirt bewirkt und der bei einer chemotherapeutischen Intervention auszuschalten wäre. Interessanterweise wird die Proliferation der Germinalzellen nicht nur durch *wnt*-Signalkomponenten des Parasiten gesteu-

ert, sondern auch durch Wirtshormone wie z. B. Insulin gefördert.²² Wirtinsulin wirkt dabei auf Insulin-Signalkomponenten des Parasiten, die wie der *wnt*-Signalweg evolutionsgeschichtlich konserviert sind. Die Stimulation der Parasitenproliferation durch Insulin könnte einen der Gründe für den Organtropismus der Echinokokken zur Wirtsleber darstellen, da die höchsten Insulinkonzentrationen in Säugern am Übergang zwischen Pfortader und Leber auftreten, also dort, wo auch die Oncosphäre auf die Leber trifft.²²

Chemotherapie

Stützpfiler der derzeitigen Chemotherapie gegen die Echinokokkose sind Benzimidazole (Albendazol, Mebendazol), die an β -Tubulin binden und die Tubulin-abhängigen Zytoskelettfunktionen beeinträchtigen. Problematisch ist dies insoweit, als β -Tubulin nicht nur im Parasiten, sondern auch im Menschen in sehr ähnlicher Form vorkommt und man im Gegensatz zur herkömmlichen Verwendung von Benzimidazolen gegen Darmparasiten bei der Echinokokkose systemisch vorgehen muss (daher die Nebenwirkungen der Chemotherapie wie z. B. Hepatotoxizität, Neutropenie und Alopezie). Nur einige wenige Unterschiede in den β -Tubulinen der Parasiten und des Menschen entscheiden, ob Benzimidazole eine hohe oder niedrige Affinität zum β -Tubulin haben; z. B. steht Tyrosin an Position 200 des β -Tubulins (typisch für Säuger) für niedrige Affinität zu Benzimidazolen, Phenylalanin an dieser Position (typisch für Würmer) für hohe Affinität (s. Abb. 2).^{23,24}

Ein entscheidendes Problem der Benzimidazol-Therapie besteht darin, dass sie auf *E. multilocularis* nur parasitostatisch wirkt und nicht parasitozid. Setzt man selbst nach mehrjähriger Chemotherapie die Behandlung ab, kommt es sehr häufig zu erneutem Wachstum des Metazestoden.²⁵ Da dieses erneute Metazestoden-Wachstum nur durch die Germinalzellen erfolgen kann, bedeutet dies, dass der entscheidende Zelltyp des Parasiten wohl durch die derzeitigen Behandlungsmethoden nicht entscheidend inaktiviert wird. Könnte es daher sein, dass die Parasiten-Stammzellen „resistent“ gegen die Behandlung mit Benzimidazolen sind?

Einige kürzlich erbrachte Daten deuten klar auf diesen Sachverhalt hin. Obwohl therapeutisch relevante Konzentrationen von Benzimidazolen in *in-vitro*-Studien klare Effekte auf die strukturelle Integrität von Metazestoden-

200



HsTubV	...s	v	H	Q	L	V	E	N	T	D	E	T	Y	C	I	D	N	E	A	L	Y	D	I	C	F	R	T	L	K	L	...
EmTub1	...s	I	H	Q	L	V	E	N	T	D	E	T	F	C	I	D	N	E	A	L	Y	D	I	C	F	R	T	L	K	L	...
EmTub2	...s	v	H	Q	L	V	E	N	T	D	E	T	Y	C	I	D	N	E	A	L	Y	D	I	C	F	R	T	L	K	L	...
EmTub3	...s	v	H	Q	L	V	E	S	T	D	E	T	F	C	I	D	N	E	A	L	Y	D	I	C	F	R	T	L	K	L	...

Abb. 2: Sequenzvergleich der β -Tubuline aus *E. multilocularis* und dem Menschen. Gezeigt sind Ausschnitte der Aminosäuresequenzen des ubiquitär exprimierten, humanen β -Tubulin-Subtyp-V (HsTubV) und die homologen Bereiche der drei Haupt- β -Tubuline von *E. multilocularis* (EmTub1-2). Die für die Bindung von Benzimidazolen entscheidende Aminosäure 200 ist markiert

Vesikeln haben, zeigen die selben Konzentrationen offenbar nur wenig Effekt auf das Überleben von *Echinococcus*-Germinalzellen.²⁶ Dies könnte ursächlich damit zusammenhängen, dass von den drei am höchsten exprimierten β -Tubulin-Isoformen des Parasiten eine, *EmTub2*, spezifisch in den Germinalzellen exprimiert wird, und genau dieses β -Tubulin entspricht dem Säugertypus mit Tyrosin an Position 200.^{23,24} Insgesamt würde dies bedeuten, dass wir seit Jahrzehnten versuchen, einen Parasiten mit Chemotherapeutika zu bekämpfen, dessen wichtigster Zelltypus, die Germinalzellen, gegen diese Therapeutika inhärent resistent ist.

Neue Ansätze zur Echinokokkose-Chemotherapie

Um den Parasiten verlässlich abzutöten und Rezidive zu vermeiden, wäre es anhand der vorgestellten Daten wichtig, Angriffspunkte zu identifizieren, die auch in den Germinalzellen eine wichtige Rolle spielen. Praziquantel, welches sehr erfolgreich zur Bekämpfung adulter Bandwürmer eingesetzt wird, scheidet hierbei aus, denn das entsprechende Zielmolekül (Ionenkanäle) wird weder in Germinalzellen noch sonst in Zellen des Metazestoden exprimiert.³ Zur Entwicklung neuer Chemotherapeutika sind die genannten Befunde zu evolutionsgeschichtlich konservierten Signalsystemen in *Echinococcus* von Bedeutung. Ähnlich wie bei humanen Zellen (inkl. Krebszellen) wird auch die Proliferation von *Echinococcus*-Stammzellen durch biochemisch ähnliche Faktoren, wie denen des *wnt*- oder *Insulin-Signalling*, gesteuert, welche im Rahmen der Krebsforschung bereits seit Jahrzehnten sehr gut untersucht sind. Viele der beteiligten Komponenten, insbesondere Kinasen und Phosphatasen, sind pharmakologisch hervorragend zugänglich, und es existieren umfangreiche *small-molecule-compound*-Bibliotheken, mit denen ihre biochemische Aktivität modifiziert werden kann. So wirkt beispielsweise der *Abl*-Kinase-Hemmer Imatinib, welcher derzeit zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie in Verwendung ist, *in vitro* auch sehr gut gegen *Echinococcus*-Stammzellen und Metazestoden-Vesikel.²⁷ Weitere Beispiele für Kinase-Inhibitoren, die gegen menschliche Tumorzellen wirken, gleichzeitig aber auch auf Echinokokken, sind solche gegen p38-MAPK,²⁸ gegen *Polo-like*-Kinase²⁶ oder gegen Insulin-Rezeptorkinasen.²² Da die jeweiligen Inhibitoren ursprünglich zum Einsatz gegen die humanen Formen der Kinasen „entworfen“ wurden, eignen sie sich derzeit nur bedingt zum Einsatz gegen die Echinokokkose. Sie dienen jedoch hervorragend als Ausgangspunkte für die Entwicklung von Inhibitoren, welche mit höherer Spezifität auf die entsprechenden Parasiten-Kinasen wirken (und daher weniger Nebenwirkungen aufweisen).²⁴

Fazit

Sowohl die AE als auch die ZE sind derzeit über bildgebende Verfahren, serologische Tests und molekulargenetische Tests diagnostisch gut zugänglich. Probleme bereiten noch die serologische Differenzialdiagnose, was durch die enge genetische Verwandtschaft der beteiligten Parasiten bedingt ist, sowie der Nachweis einer „aktiven“ Infektion.

Über den Nachweis zirkulierender, Parasiten-spezifischer microRNAs, die kürzlich in den *Echinococcus*-Genomen identifiziert wurden, lassen sich künftig möglicherweise entsprechende Tests entwickeln. Hinsichtlich der Therapie der Echinokokkose stellt nach wie vor die Chemotherapie der AE ein besonderes Problem dar. Durch die Einführung der Benzimidazol-Chemotherapie in den 1980er Jahren konnte die Prognose für AE-Patienten zwar deutlich verbessert werden,²⁵ die Chemotherapeutika müssen jedoch über lange Zeiträume (oft lebenslang) verabreicht werden und sind mit deutlichen Nebenwirkungen verbunden. Mit der Charakterisierung der *Echinococcus*-Germinalzellen konnte kürzlich der für das Wachstum der Parasiten entscheidende (Stamm-)Zelltyp identifiziert werden. Zudem konnten durch Genom- und Transkriptom-Analysen Stammzell-spezifisch exprimierte Faktoren aus Echinokokken identifiziert werden, die sich für pharmakologische Interventionen eignen. Die Verfügbarkeit von *Echinococcus*-Stammzellkultur-Systemen²³ und von umfangreichen Informationen zur Genomik und Transkriptomik bei Echinokokken³ sowie die Möglichkeit funktioneller Analysen an *E. multilocularis* über RNA-Interferenz²⁹ sind entscheidende Fortschritte der letzten Jahre, die die Inangriffnahme der Entwicklung neuer, effektiverer Medikamente gegen die Echinokokkose technisch möglich machen. Schwierigkeiten bereitet die Finanzierung solcher Projekte, ein Umstand der für viele der sogenannten „vernachlässigten Krankheiten“ besteht, zu denen die Echinokokkose nach wie vor zählt.

Literatur

1. ESCCAP: Bekämpfung von Würmern (Helminthen) bei Hunden und Katzen. Deutsche Adaption der ESCCAP-Empfehlung, Januar 2008. www.dgk-dvg.de/download/ESCCAP_Endoparasiten_Jan08.pdf
2. del Puerto L et al.: Negligible elongation of mucin glycans with Gal b1-3 units distinguishes the laminated layer of *Echinococcus multilocularis* from that of *Echinococcus granulosus*. *Int. J. Parasitol* 2016;46(5–6):311–21
3. Tsai IJ et al.: The genomes of four tapeworm species reveal adaptations to parasitism. *Nature* 2013;496:57–63
4. Stojkovic M, Junghanss T: Cystic and alveolar echinococcosis. *Handb. Clin. Neurol* 2013; 114:327–34
5. RKI: Ratgeber Infektionskrankheiten: Echinokokkose. *Epid Bull* 2005;45:413–420
6. Jorgensen P et al.: Underreporting of human alveolar echinococcosis, Germany. *Emerg. Infect Dis* 2008;14:935131–937
7. Berke O et al.: Emergence of *Echinococcus multilocularis* among red foxes in Northern Germany, 1991–2005. *Vet. Parasitol.* 2008;155:319–322
8. Denzin N et al.: On the move? *Echinococcus multilocularis* in red foxes of Saxony-Anhalt (Germany). *Transbound. Emerg Dis* 2014;61:239–246
9. Vuitton DA et al.: Clinical epidemiology of human AE in Europe. *Vet. Parasitol.* 2015; 213:110–20
10. Kern P et al.: Risk factors for alveolar echinococcosis in humans. *Emerg. Infect. Dis* 2004;10(12):2088–93
11. Veit P et al.: Influence of environmental factors on the infectivity of *Echinococcus multilocularis* eggs 1995;110(1):79–86

12. Woolsey ID et al.: Echinococcus multilocularis infection in the field vole (*Microtus agretis*): an ecological model for studies on transmission dynamics. *Parasitol. Res* 2015;114(5):1703–9
13. Richter J et al.: Autochthonous cystic echinococcosis in patients who grew up in Germany. *Euro. Surveill* 2009;14(22):19229
14. Brunetti E et al.: Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010;114(1):1–16
15. Tappe D et al.: Close relationship between clinical regression and specific serology in the follow-up of patients with alveolar echinococcosis in different clinical stages. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80(5):792–7
16. Silva-Alvarez V et al.: Lipid-free antigen B subunits from *Echinococcus granulosus*: oligomerization, ligand binding, and membrane interaction properties. *PLoS Negl. Trop Dis* 2015;9(3):e0003552
17. Scheuring UJ et al.: Long-term benzimidazole treatment of alveolar echinococcosis with hematogenic subcutaneous and bone dissemination. *Med. Microbiol. Immunol* 2003;192:193–95
18. Hoy AM et al.: Parasite-derived microRNAs in host serum as novel biomarkers of helminth infection. *PLoS Negl. Trop Dis* 2014;8(2):e2701
19. Cucher M et al.: High-throughput characterization of *Echinococcus* spp. metacestode miRNomes. *Int. J Parasitol* 2015;45(4)253–67
20. Koziol U et al.: Comparative analysis of Wnt expression identifies a highly conserved developmental transition in flatworms. *BMC Biol* 2016;14:10
21. Koziol U et al.: The unique stem cell system of the immortal larva of the human parasite *Echinococcus multilocularis*. *EvoDevo* 2014;5:10
22. Hemer S et al.: Host insulin stimulates *Echinococcus multilocularis* insulin signaling pathways and larval development. *BMC Biol* 2014;12:5
23. Koziol U, Brehm K: Recent advances in *Echinococcus* genomics and stem cell research. *Vet Parasitol* 2015; 213:92–102
24. Brehm K, Koziol U: On the importance of targeting parasite stem cells in anti-echinococcosis drug development. *Parasité* 2014;21:72. DOI <https://doi.org/10.1051/parasite/2014070>
25. Grüner B et al.: Comprehensive diagnosis and treatment of alveolar echinococcosis: A single-center, long-term observational study of 312 patients in Germany. *GMS Infect Dis* 2017;5:Doc01
26. Schubert A et al.: Targeting *Echinococcus multilocularis* stem cells by inhibition of the Polo-like kinase EmPlk1. *PLoS Negl. Trop. Dis* 2014;8(6):e2870
27. Hemer S, Brehm K: In vitro efficacy of the anticancer drug imatinib on *Echinococcus multilocularis* larvae. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:458–62
28. Gelmedin V, Caballero-Gamiz R, Brehm K: Characterization and inhibition of a p38-like mitogen-activated protein kinase (MAPK) from *Echinococcus multilocularis*: antiparasitic activities of p38 MAPK inhibitors. *Biochem. Pharmacol* 2008;76:1068–81
29. Spiliotis M et al.: *Echinococcus multilocularis* primary cells: improved isolation, small-scale cultivation and RNA-Interference. *Mol. Biochem. Parasitol* 2010; 174(1):83–7

-
- Prof. Dr. Klaus Brehm
Konsiliarlabor für Echinokokkose | Institut für Hygiene und Mikrobiologie | Universität Würzburg
Korrespondenz: kbrehm@hygiene.uni-wuerzburg.de
 - Vorgeschlagene Zitierweise:
Brehm K: Die Echinokokkose – Eine Übersicht und neue Erkenntnisse in der Diagnostik, Therapie und Parasitenbiologie
Epid Bull 2017;15:127–132
DOI 10.17886/EpiBull-2017-019

Konsiliarlabor für Echinokokken

Erreger: *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus granulosus*
Institution: Universität Würzburg
 Institut für Hygiene und Mikrobiologie
 Josef-Schneider-Straße 2
 97080 Würzburg
Homepage: www.echinococcus.de
Ansprechpartner: Prof. Dr. Mathias Frosch
 Prof. Dr. Klaus Brehm
Telefon: +49 (0)931 201–46161
 +49 (0)931 201–46168
 +49 (0)931 201–46036
Telefax: +49 (0)931 201–46445
E-Mail: mfrosch@hygiene.uni-wuerzburg.de
kbrehm@hygiene.uni-wuerzburg.de

Leistungsübersicht

- ▶ Identifizierung über Serodiagnostik (HAT, ELISA, Westernblot);
- ▶ Nukleinsäurenachweis- und Differenzierungsverfahren aus Biopsiematerial und Zystenpunkaten;
- ▶ Beratung zur Diagnostik, Gewinnung von Untersuchungsmaterial und Versandbedingungen.

Hinweis

Einsendung von Material zum Nukleinsäurenachweis nur nach vorheriger telefonischer Absprache mit dem Labor.