

Jacek Czepiel^{1,2}, Jeremiasz Bik³, Anna Królikowska², Martyna Lara^{1,2}, Mateusz Myśliwiec³,
Marcin Poręba³, Grażyna Biesiada^{1,2}, Monika Bociąga-Jasik^{1,2}

HUMAN ALVEOLAR ECHINOCOCCOSIS: CONSEQUENCES OF DISCONTINUATION OF ALBENDAZOL TREATMENT – A REPORT OF TWO CASES

BĄBLOWICA WIELOJAMOWA: SKUTKI PRZERWANEJ TERAPII ALBENDAZOLEM – OPIS DWÓCH PRZYPADKÓW

¹Department of Infectious Diseases, Jagiellonian University Collegium Medicum, Poland
Katedra Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

²Department of Infectious Diseases, University Hospital in Krakow, Poland
Oddział Chorób Zakaźnych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

³Student Scientific Association at the Department of Infectious Diseases of the Jagiellonian University
Collegium Medicum

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum

ABSTRACT

Alveolar echinococcosis (AE) is a rare and life-threatening parasitic infection caused by *Echinococcus multilocularis*. Nonspecific symptoms along with a lowered awareness of the disease among physicians often result in delayed diagnoses and subsequently limiting therapeutic options. Treatment of AE includes surgical resection with wide margins of healthy tissue combined with pharmacotherapy and close monitoring for recurrence. This paper presents two cases of patients who interrupted albendazole therapy administered after surgical removal of parasitic lesions. Both cases demonstrate that discontinuing albendazole therapy after non-radical echinococcal removal can lead to disease progression and life-threatening complications. Additionally, the report highlights socioeconomic challenges such as therapy accessibility, treatment costs, and patient education which can influence adherence to medical recommendations and treatment outcomes.

Keywords: *albendazole, Echinococcus multilocularis, human alveococcosis, interrupted therapy*

STRESZCZENIE

Bąblowica wielojamowa (alweokokoza) to rzadka i zagrażająca życiu infekcja pasożytnicza wywoływana przez *Echinococcus multilocularis*. Niespecyficzne objawy wraz z obniżoną świadomością choroby wśród lekarzy często skutkują opóźnionym rozpoznaniem i w konsekwencji ograniczeniem opcji terapeutycznych. Leczenie alweokokozy obejmuje resekcję chirurgiczną z szerokimi marginesami zdrowej tkanki w połączeniu z farmakoterapią i ścisłym monitorowaniem pod kątem nawrotu procesu infekcyjnego. W artykule przedstawiono dwa przypadki osób, które przerwały terapię albendazolem zleconą po chirurgicznym usunięciu zmian pasożytniczych. Oba przypadki pokazują, że przerwanie terapii albendazolem po nieradykalnym usunięciu zmian pasożytniczych prowadzi do postępu choroby i powikłań zagrażających życiu. Ponadto podkreślono wyzwania społeczno-ekonomiczne, takie jak dostępność terapii, koszty leczenia i edukacja pacjentów, które mogą mieć wpływ na przestrzeganie zaleceń medycznych i wyniki leczenia.

Słowa kluczowe: *albendazol, Echinococcus multilocularis, bąblowica wielojamowa, przerwane leczenie*

INTRODUCTION

Alveolar echinococcosis (AE) is a rare and life-threatening parasitic infection caused by *Echinococcus multilocularis* from the *Taeniidae* family (1). It typically occurs in the Northern Hemisphere, particularly in Central and Eastern Europe, the Asian part of Russia, northern China, and northwestern Canada (2). The definitive hosts of *E. multilocularis* are primarily foxes, while dogs and jackals are less common. The adult parasite resides in the small intestine of the definitive host, releasing eggs from gravid proglottids into the environment, predominantly forested areas. Small rodents serve as intermediate hosts, while humans are accidental hosts. AE is a disease spread by the fecal-oral route, primarily through the consumption of contaminated water or food, as well as contact with the final host (3-6). Key risk factors include owning hunting dogs, poor hygiene practices, contact with foxes, and farming activities. Once ingested, the egg releases an oncosphere into the small intestine which then migrates to other organs. The liver is the most common destination (more than 90%), where the oncosphere develops into a multi-chambered lesion (1).

Patients typically remain asymptomatic for years before developing nonspecific symptoms including right upper quadrants discomfort, malaise, and weight loss. The primary change in the liver exhibits malignant tumor-like growth, infiltrating adjacent tissues and potentially metastasizing to the lungs, brain, or adrenal glands. The infiltrative growth of the parasitic mass may cause pressure on the bile ducts, causing cholestatic jaundice and enabling hematogenous dissemination of the parasite via blood vessels to distant organs. In advanced stages, complications may include cholestatic jaundice, cholangitis, portal hypertension, or Budd-Chiari syndrome (7-8). Diagnosis requires combined imaging and serological testing, with histopathological and PCR for providing definitive diagnosis (9-12). Treatment of AE involves surgical resection with wide margins of healthy tissue combined with pharmacotherapy and close monitoring for recurrence (13,14).

We present two cases of albendazole therapy interruption following surgical resection of *E. multilocularis* lesions. These cases highlight the necessity of strict adherence to albendazole therapy and demonstrate the value of multidisciplinary management of AE. We further identify key socioeconomic barriers including medication accessibility, treatment affordability, and patient education that can influence adherence to medical recommendations and treatment outcomes.

WSTĘP

Bąblowica wielojamowa (alveolar echinococcosis, AE) to rzadka, zagrażająca życiu choroba pasożytnicza wywoływana przez *Echinococcus multilocularis* z rodziny *Taeniidae* (1). Występuje głównie na półkuli północnej, szczególnie w Europie Środkowej i Wschodniej, azjatyckiej części Rosji, północnych Chinach oraz północno-zachodniej Kanadzie (2). Żywicielami ostatecznymi *E. multilocularis* są przede wszystkim lisy, rzadziej psy i szakale. Dorosła postać pasożyta bytuje w jelicie cienkim żywiciela ostatecznego, uwalniając jaja z proglotydów zawierających jaja do środowiska – głównie w obszarach leśnych. Żywicielami pośrednimi są drobne gryzonie, natomiast człowiek jest żywicielem przypadkowym. AE przenosi się drogą fekalno-oralną – głównie poprzez spożycie skażonej wody lub żywności, a także kontakt z żywicielem ostatecznym (3-6). Do najważniejszych czynników ryzyka należą: posiadanie psów myśliwskich, zaniedbania higieniczne, kontakt z lisami oraz praca w rolnictwie. Po spożyciu jaja uwalniają w jelicie cienkim onkosferę, która następnie migruje do innych narządów. Najczęstszym miejscem docelowym (ponad 90%) jest wątroba, gdzie onkosfera przekształca się w wielokomorową zmianę (1).

Pacjenci przez wiele lat pozostają bezobjawowi, zanim pojawią się niespecyficzne symptomy, takie jak dyskomfort w prawym górnym kwadrancie brzucha, złe samopoczucie i utrata masy ciała. Pierwotna zmiana w wątrobie charakteryzuje się wzrostem przypominającym nowotwór złośliwy, naciekającym okoliczne tkanki i mogącym dawać przerzuty do płuc, mózgu lub nadnerczy. Inwazyjnie rosnąca masa pasożytnicza może uciskać drogi żółciowe i umożliwiać rozsiew pasożyta drogą naczyń krwionośnych do odległych narządów. W zaawansowanych stadiach mogą wystąpić powikłania takie jak żółtaczka, zapalenie dróg żółciowych, nadciśnienie wrotne czy zespół Budda-Chiari (7,8). Rozpoznanie wymaga zastosowania badań obrazowych w połączeniu z testami serologicznymi, natomiast ostateczne potwierdzenie uzyskuje się w badaniu histopatologicznym oraz metodą PCR (9-12). Leczenie AE opiera się na chirurgicznym usunięciu zmiany z szerokim marginesem zdrowej tkanki, wspomaganym farmakoterapią oraz ścisłym monitorowaniem w kierunku nawrotu choroby (13,14).

Przedstawiamy dwa przypadki przerwania terapii albendazolem po chirurgicznej resekcji zmian wywołanych przez *E. multilocularis*. Opisane przypadki podkreślają konieczność ścisłego przestrzegania zaleceń dotyczących terapii albendazolem oraz znaczenie interdyscyplinarnego podejścia w leczeniu AE. Zwracamy także uwagę na istotne bariery socjoekonomiczne, takie jak dostępność leków, koszty terapii oraz

CASE 1

A 77-year-old female was admitted to the Infectious Diseases Clinic with a 3-day history of jaundice. Eight years earlier, she had undergone left hemihepatectomy for AE but discontinued albendazole therapy due to financial constraints. Two years prior to the admission, a recurrence of the lesion was diagnosed and determined to be unresectable. Three weeks before admission, the patient reported jaundice and intermittent pain and pressure under the right costal margin. On admission, the patient complained of abdominal pain. Physical examination revealed jaundice and abdominal tenderness in the right and central epigastric regions without peritoneal signs.

Laboratory tests showed progressive increase in total bilirubin levels up to 429.00 $\mu\text{mol/L}$ (normal range $< 21 \mu\text{mol/L}$), ALT to 410 U/L (normal range 1–35 U/L), AST to 437 U/L (normal range 1–35 U/L), ALP to 2793 U/L (normal range 40–129 U/L), and GGTP to 2323 U/L (normal range 10–71 U/L). Abdominal CT revealed dilated bile ducts and lesions in the hepatic hilum. A cluster of hypodense lesions with visible small septations was identified in segment VIII. In addition, smaller lesions were found in the

edukacja pacjenta, które mogą wpływać na przestrzeganie zaleceń lekarskich i skuteczność leczenia.

PRZYPADEK 1

77-letnia pacjentka została przyjęta do Oddziału Chorób Zakaźnych z trzydniową historią żółtaczki. Osiem lat wcześniej przeszła lewostronną hemihepatektomię z powodu błonowicy wielojamowej, jednak z powodu trudności finansowych przerwała terapię albendazolem. Dwa lata przed aktualną hospitalizacją rozpoznano nawrót zmian, które oceniono jako niere-sekcyjne. Trzy tygodnie przed przyjęciem pacjentka zgłosiła żółtaczkę oraz okresowy ból i uczucie ucisku pod prawym łukiem żebrowym. W momencie przyjęcia skarżyła się na ból brzucha. W badaniu przedmiotowym stwierdzono żółtaczkę oraz tkliwość palpacyjną w prawym i środkowym nadbrzuszu, bez objawów otrzewnowych.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono postępujący wzrost stężenia bilirubiny całkowitej do 429,00 $\mu\text{mol/L}$ (norma $< 21 \mu\text{mol/L}$), ALT do 410 U/L (norma 1–35 U/L), AST do 437 U/L (norma 1–35 U/L), ALP do 2793 U/L (norma 40–129 U/L) oraz GGTP do 2323 U/L (norma 10–71 U/L). Tomografia komputerowa jamy



Figure 1. Cystic echinococcal lesions (white arrows) in CT image, case 1.
Rycina 1. Błonowcowe zmiany torbielowate (białe strzałki) na obrazie TK – przypadek 1.



Figure 2. Cystic echinococcal lesions (white arrows) in CT image, case 1.
Rycina 2. Błonowcowe zmiany torbielowate (białe strzałki) na obrazie TK – przypadek 1.

remaining liver parenchyma. The hepatic hilum was scattered with numerous echinococcal lesions with peripheral calcifications, compressing the portal vein and common bile duct. Furthermore, lesions were observed in the mesentery and spleen (Figures 1 and 2).

An endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) with biliary stenting was successfully performed. Following the procedure, both bilirubin levels and dyspeptic symptoms significantly decreased. However, on the second day post-ERCP, the patient developed a fever. A subsequent abdominal CT scan revealed an abscess of an echinococcal lesions. The patient underwent drainage of the abscess, which was continued for three weeks until drainage output ceased.

Blood and lesion cultures grew *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Candida albicans*. Antimicrobial therapy was adjusted according to susceptibility testing. The treatment resulted in clinical improvement and sterile follow-up blood cultures. The patient was discharged after 45 days. Further treatment of AE with albendazole was continued on an outpatient basis. The patient was informed of the need for continuous albendazole therapy at the prescribed dose of 2×400 mg. The patient died five months after discharge.

CASE 2

A 59-year-old female patient was admitted to the outpatient clinic due to AE. She was diagnosed with AE over eight years earlier and albendazole therapy was initiated. The patient was subsequently referred to the Surgery Department, where an extended right hemihepatectomy plus segment IV was performed. Histopathological examination revealed the presence of the parasite at the surgical margin. Extensive necrotic areas were observed microscopically, containing numerous foci with the morphology of parasitic vesicles of various diameters, and resorptive reaction with abundant eosinophils at the surgical margin. The findings were indicative of *E. multilocularis* infection. Following the surgery, the patient felt well but did not continue albendazole therapy or follow-up at the infectious disease department. Three months prior to the current admission, she was hospitalized again, at the surgical ward of a district hospital due to abdominal pain, loss of appetite, nausea, and weight loss of approximately 5 kg. At the time, laboratory tests revealed elevated inflammatory markers, increased aspartate aminotransferase activity to 1500 IU/L (normal range 1–35 U/L), alanine aminotransferase to 302 IU/L (normal range 1–35 IU/L), and bilirubin to 2.85 mg/dL (normal range < 1.2 mg/dL). An abdominal CT revealed echinococcal lesions and portal vein

brzuszej wykazała poszerzenie dróg żółciowych oraz obecność zmian w okolicy wnęki wątroby. W segmencie VIII zidentyfikowano skupisko hipodensyjnych zmian z widocznymi drobnymi przegrodami. Ponadto mniejsze zmiany stwierdzono w pozostałym miększu wątroby. W obrębie wnęki wątroby obecne były liczne zmiany bąblowcowe z obwodowymi zwapnieniami, uciskające żyłę wrotną oraz wspólny przewód żółciowy. Dodatkowo zmiany obecne były w krezce i śledzionie (Ryc. 1 i 2).

Wykonano endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną (ang. endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) z protezowaniem dróg żółciowych, którą przeprowadzono z powodzeniem. Po zabiegu zaobserwowano istotne obniżenie poziomu bilirubiny oraz złagodzenie objawów dyspeptycznych. Jednakże w drugiej dobie po ERCP wystąpiła gorączka. Kolejna tomografia jamy brzusznej ujawniła obecność ropnia w obrębie jednej ze zmian bąblowcowych. Pacjentkę poddano drenażowi ropnia, który kontynuowano przez trzy tygodnie – do momentu ustania wypływu treści.

W posiewach krwi oraz materiału z ropnia wyhodowano *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Stenotrophomonas maltophilia* oraz *Candida albicans*. Leczenie przeciwdrobnoustrojowe dostosowano do wyników antybiogramu. Zastosowana terapia doprowadziła do poprawy stanu klinicznego oraz uzyskania jałowych posiewów kontrolnych. Pacjentkę wypisano ze szpitala po 45 dniach. Leczenie bąblowicy wielojamowej albendazolem kontynuowano w trybie ambulatoryjnym. Pacjentkę poinformowano o konieczności stałego przyjmowania albendazolu w zalecanej dawce 2×400 mg. Pacjentka zmarła pięć miesięcy po wypisie ze szpitala.

PRZYPADEK 2

59-letnia pacjentka została przyjęta do poradni ambulatoryjnej z powodu bąblowicy wielojamowej. Rozpoznanie AE postawiono u niej ponad osiem lat wcześniej i rozpoczęto terapię albendazolem. Następnie pacjentka została skierowana na Oddział Chirurgii, gdzie wykonano rozszerzoną prawostronną hemihepatektomię wraz z resekcją segmentu IV. Badanie histopatologiczne wykazało obecność pasożyta na brzegu resekcji. Mikroskopowo zaobserwowano rozległe obszary martwicze, zawierające liczne ogniska o morfologii zmian bąblowcowych o różnej średnicy oraz reakcję resorpcyjną z licznymi eozynofilami w linii cięcia. Wynik był charakterystyczny dla zakażenia *Echinococcus multilocularis*. Po operacji pacjentka czuła się dobrze, jednak nie kontynuowała terapii albendazolem ani nie zgłaszała się na kontrolę do Poradni Chorób Zakaźnych. Trzy miesiące przed

thrombosis. Albendazole therapy was resumed, and the patient was referred back to our outpatient clinic. Serological testing for echinococcosis confirmed the presence of anti-Echinococcus IgG antibodies. A Western Blot confirmed IgG antibodies specific to *E. multilocularis* (anti-Echinococcus EUROLINE WB IgG, positive for Em 18, Em 95, P7 kDa, P21 kDa, P25/26 kDa). Abdominal and pelvic contrast-enhanced CT imaging revealed compensatory hypertrophy of liver segments II and III. A focal lesion measuring 56×60×80 mm found adjacent to the right edge of the remaining liver parenchyma was identified. Soft-tissue nodular areas showing strong post-contrast enhancement were visible internally. Two smaller lesions were located sub-diaphragmatically at the periphery of segment II. The portal vein was compressed and slightly narrowed at the level of the lesion, whereas the hepatic veins and the intrahepatic bile ducts were mildly dilated (Figures 3 and 4). The patient continued follow-up at our Infectious Diseases Clinic and was referred to the tertiary surgical center where the initial operation was performed eight years earlier.

Eight months later, the patient was readmitted to our department due to suspected superinfection of the lesions. Follow-up CT imaging revealed a reduction in size of the previously identified findings, however with dense contents and gas bubbles within the lesions. Empirical intravenous antibiotic therapy for the abscess was initiated and continued for six weeks (metronidazole, piperacillin/tazobactam). Safely

obecną hospitalizacją została ponownie przyjęta na Oddział Chirurgiczny Szpitala Powiatowego z powodu bólu brzucha, utraty apetytu, nudności oraz utraty masy ciała o około 5 kg. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone markery zapalne, aktywność aminotransferazy asparaginianowej wzrosła do 1500 IU/L (norma 1–35 U/L), aminotransferazy alaniowej do 302 IU/L (norma 1–35 U/L), a poziom bilirubiny wyniósł 2,85 mg/dL (norma < 1,2 mg/dL). Tomografia komputerowa jamy brzusznej wykazała zmiany bąblowcowe oraz zakrzepicę żyły wrotnej. Wznowiono terapię albendazolem, a pacjentka została skierowana ponownie do naszej poradni ambulatoryjnej chorób zakaźnych. Badania serologiczne potwierdziły obecność przeciwciał IgG przeciw *Echinococcus*. Test Western Blot wykazał obecność przeciwciał IgG specyficznych dla *E. multilocularis* (anti-Echinococcus EUROLINE WB IgG, pozytywne dla Em 18, Em 95, P7 kDa, P21 kDa, P25/26 kDa). Obrazowanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy z kontrastem ujawniło kompensacyjną hipertrofię segmentów II i III wątroby. Stwierdzono ogniskową zmianę o wymiarach 56×60×80 mm przy prawym brzegu pozostałego miększu wątroby. Wewnątrz widoczne były miękkotkankowe obszary guzkowe o intensywnym wzmocnieniu kontrastowym. Dwie mniejsze zmiany zlokalizowano podprzeponowo na obwodzie segmentu II. Żyła wrotna była uciśnięta i lekko zwężona na wysokości zmiany, natomiast żyły wątrobowe oraz wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe były nieznacznie poszerzone (Ryc. 3 i 4). Pacjentka pozostawała pod

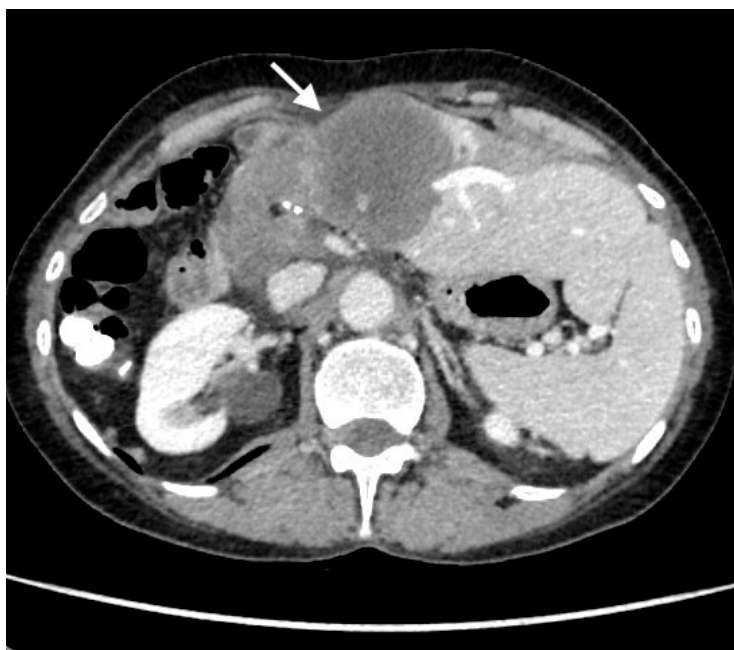


Figure 3. Cystic echinococcal lesions (white arrow) in CT image, case 2.

Rycina 3. Bąblowcowe zmiany torbielowate (białe strzałki) na obrazie TK – przypadek 2.



Figure 4. Cystic echinococcal lesions (white arrows) in CT image – case 2.

Rycina 4. Bąblowcowe zmiany torbielowate (białe strzałki) na obrazie TK – przypadek 2.

obtaining a biopsy of the lesion was not possible and microbiological identification of pathogens was not achieved.

The patient remains under the care of our Infectious Diseases Clinic and continues albendazole therapy. However, she has not attended the recommended follow-up appointment at the surgical center since her initial hospitalization in our department.

DISCUSSION

According to the latest ECDC report, Poland recorded one of the highest incidence rates of AE in Europe, following only Germany and France, with 87 cases reported between 2018 and 2022 (15). Until 1990, only 4 single cases of human AE were reported in Poland; since then there has been a significant increase in reports of AE. A large study of AE cases in Poland by Nahorski et al., drew attention to the potential causes of such an increase in infections, including a large increase in the fox population (in some regions up to 40% of them are thought to be infected) and an increase in the availability of diagnostic imaging and its more modern methods (histochemical, serologic and molecular). Medical practitioners' awareness of AE is still developing and has significantly increased in recent decades thanks to an active community of infectious disease specialists and epidemiologists, organized conferences, and publications (16). Unfortunately, in Poland, echinococcal infections are reported without specifying the species *E. granulosus* or *E. multilocularis*. We propose that this practice be revised.

Diagnosis of AE can be a challenge. The symptoms reported by patients are not very specific and often do not lead doctors to suspect alveococcosis. Serological tests are valuable in AE diagnosis, with sensitivity and specificity ranging from 95% to 100%. The Em2 antigen, specific to *E. multilocularis*, is often used. Em2-ELISA differentiates *E. multilocularis* from *E. granulosus* in 95% of cases. Antibody levels usually remain detectable for years but may normalize within several years following complete surgical resection. Seroconversion rates are much lower in patients treated only pharmacologically. Conversely, clinical recurrence is associated with rising antibody titres. IgG1 and IgG4 subclasses are the most sensitive markers for monitoring therapeutic progress (9). Definitive diagnosis is confirmed by histopathological examination and may be further supported by molecular techniques. PCR assays with the use of specific primers can be performed on resected tissue samples or biopsies allowing for differentiation of species. Unfortunately, they are not widely available in clinical settings (11,12). Imaging typically reveals

opieką naszej Poradni Chorób Zakaźnych oraz została skierowana do ośrodka chirurgii, gdzie wykonywano pierwotną operację osiem lat wcześniej.

Osiem miesięcy później pacjentka została ponownie przyjęta na nasz oddział z powodu podejrzenia nadkażenia zmian. Kontrolna tomografia wykazała zmniejszenie się rozmiarów wcześniej rozpoznanych zmian, jednak z obecnością gęstej treści i pęcherzyków powietrza wewnątrz zmian. Rozpoczęto empiryczną dożylną antybiotykoterapię ropnia, którą prowadzono przez sześć tygodni (metronidazol, piperacylina+ta-zobaktam). Bezpieczne wykonanie biopsji zmiany nie było możliwe, a identyfikacja drobnoustrojów nie została przeprowadzona.

Pacjentka pozostaje pod opieką naszej Poradni Chorób Zakaźnych i kontynuuje terapię albendazolem. Nie stawiała się jednak na zalecane wizyty kontrolne w ośrodku chirurgicznym od czasu pierwszej hospitalizacji na naszym Oddziale.

DYSKUSJA

Zgodnie z najnowszym raportem ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), Polska odnotowała jeden z najwyższych wskaźników zachorowań na bąblowicę wielojamową w Europie, ustępując jedynie Niemcom i Francji – w latach 2018-2022 zgłoszono 87 przypadków (15). Do 1990 roku w Polsce odnotowano jedynie 4 pojedyncze przypadki bąblowicy wielojamowej u ludzi; od tego czasu nastąpił istotny wzrost liczby zachorowań. Obszerna analiza przypadków AE przeprowadzona przez Nahorskiego i wsp. zwróciła uwagę na możliwe przyczyny wzrostu zachorowań, w tym znaczący wzrost populacji lisów (w niektórych regionach nawet do 40% osobników może być zakażonych), a także wzrost dostępności badań obrazowych oraz rozwój nowoczesnych metod diagnostycznych (histochemicznych, serologicznych i molekularnych). Świadomość lekarzy dotycząca AE wciąż się rozwija i znacznie wzrosła w ostatnich dekadach dzięki aktywnej społeczności specjalistów chorób zakaźnych i epidemiologów, organizacji konferencji oraz publikacjom (16). Niestety, w Polsce zgłoszenia przypadków bąblowicy nie uwzględniają różniczenia gatunkowego pomiędzy *E. granulosus* a *E. multilocularis*. Postulujemy zmianę tej praktyki.

Rozpoznanie AE może być trudne. Zgłaszane przez pacjentów objawy są niespecyficzne i rzadko kierują lekarza na podejrzenie bąblowicy wielojamowej. Testy serologiczne mają dużą wartość diagnostyczną – ich czułość i swoistość wynoszą od 95% do 100%. Często wykorzystywany jest antygen Em2, swoisty dla *E. multilocularis*. Test Em2-ELISA umożliwia różnicowanie zakażeń *E. multilocularis* i *E. granulosus* w 95% przypadków. Przeciwciała utrzymują

lesions with irregular margins, lacking a defined wall, surrounding central necrosis and irregular calcifications. Although these lesions can be difficult to differentiate from malignancies, the overall clinical condition of patients with AE is often more favorable compared to those with malignant tumors. Imaging is also valuable for identifying complications, such as abscess formation- as observed in Case 1- or vascular involvement, including inferior vena cava or portal vein obstruction due to expanding parasitic masses, as seen in Case 2 (10).

The 10-year mortality rate of untreated AE from the start of clinical symptoms is 90%, and practically 100% after 15 years. The basis of treatment of AE is surgery, which should encompass the parasitic lesion with a margin of healthy liver (8,17). In both described cases, surgical treatment was used: in the first patient, left hemihepatectomy was performed, and in the second, right extended hemihepatectomy (with segment IV). When albendazole treatment was introduced, the prognosis improved significantly. Following complete lesion resection, patients required long-term follow-up to monitor recurrence and at least two years of oral albendazole therapy due to the parasite's ability to metastasize (18,19). Early disease detection, absence of metastases at diagnosis, prompt treatment initiation are favorable prognostic factors for AE management (14). In both cases described, the patients did not take the recommended albendazole after the surgery, which led to recurrence of liver lesions and deterioration of the general condition after 5 and 8 years following the procedure, respectively. Due to the anatomical location and extent of lesions, complete resection is achievable in only 20–50% of patients, and liver transplantation may be considered. In case of contraindications to surgery, lifelong albendazole therapy remains the only option of therapy. In such cases, it does not cause complete recovery, but slows disease progression, improves quality of life, and prolongs survival. Albendazole has a parasitostatic effect but does not have a strictly parasiticide effect. About half of the patients respond with disease regression or halt of lesion growth. In patients who received only albendazole treatment, the 15-year survival rate is 53-80% (13,17). Some reports indicate that long-term therapy with albendazole or mebendazole (at least two years) may be parasitocidal, leading to non-viable lesions and/or no recurrence after discontinuation of treatment. In some European centers, the transition from a positive to negative Em18-ELISA test is used to help determine when to stop pharmacotherapy. However, if treatment is discontinued, patients should be closely monitored for recurrence. This should include regular assessments of anti-Em18 antibody levels and imaging studies, including PET scans (10,20,21).

się zazwyczaj przez wiele lat, ale ich poziom może z czasem ulec normalizacji po całkowitej resekcji chirurgicznej. U pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie serokonwersja zachodzi znacznie rzadziej. Natomiast wzrost miana przeciwciał związany jest z nawrotem klinicznym choroby. Najczulszymi markerami oceny skuteczności leczenia są podklasy IgG1 i IgG4 (9). Ostateczne rozpoznanie stawia się na podstawie badania histopatologicznego, a diagnostykę można wspomóc metodami molekularnymi. Testy PCR z zastosowaniem swoistych starterów można wykonać z wycinków tkankowych lub biopsatów, co pozwala na różnicowanie gatunków. Niestety, badania te są nadal rzadko dostępne w praktyce klinicznej (11,12). Obrazowanie zazwyczaj ujawnia zmiany o nieregularnych brzegach, bez wyraźnej torebki, z centralną martwicą i nieregularnymi zwapnieniami. Choć obraz radiologiczny może przypominać zmiany nowotworowe, ogólny stan kliniczny pacjentów z AE bywa lepszy niż pacjentów z guzami złośliwymi. Obrazowanie pozwala również wykryć powikłania, takie jak powstanie ropnia – jak w przypadku 1 – lub naciek na naczynia, w tym niedrożność żyły głównej dolnej lub żyły wrotnej wskutek rozrastających się zmian pasożytniczych, co zaobserwowano w przypadku 2 (10).

Śmiertelność 10-letnia nielezionej AE od momentu wystąpienia objawów klinicznych wynosi 90%, a po 15 latach sięga niemal 100%. Podstawą leczenia AE jest leczenie chirurgiczne obejmujące zmianę pasożytniczą z marginesem zdrowej wątroby (8,17). W obu opisanych przypadkach zastosowano leczenie chirurgiczne: u pierwszej pacjentki wykonano lewostronną hemihepatektomię, a u drugiej – prawostronną rozszerzoną hemihepatektomię (z segmentem IV). Wprowadzenie leczenia albendazolem istotnie poprawiło rokowanie. Po całkowitej resekcji zmian pacjenci wymagają długotrwałej kontroli oraz co najmniej dwuletniej terapii albendazolem ze względu na możliwość przerzutowania pasożyta (18,19). Wczesne rozpoznanie choroby, brak przerzutów w chwili diagnozy i szybkie wdrożenie leczenia są czynnikami sprzyjającymi korzystnemu rokowaniu w przebiegu AE (14). W obu opisanych przypadkach pacjentki nie przyjmowały zaleconego albendazolu po operacji, co doprowadziło do nawrotu zmian wątrobowych oraz pogorszenia stanu ogólnego odpowiednio po 5 i 8 latach od zabiegu. Ze względu na lokalizację i rozległość zmian pełna resekcja jest możliwa jedynie u 20–50% pacjentów; w niektórych przypadkach należy rozważyć przeszczep wątroby. W przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego jedyną opcją terapeutyczną pozostaje dożywotnia terapia albendazolem. W takim przypadku nie prowadzi ona do pełnego wyleczenia, ale spowalnia postęp choroby, poprawia jakość życia i wydłuża przeżycie. Albendazol działa pasożyto-

An important element that may affect the effectiveness of therapy is the socio-economic context. Albendazole is not reimbursed in Poland; the price range of a single-dose package varies between PLN 10 and PLN 35 and taking it daily results in a monthly cost between PLN 600 and PLN 2,100 per month. The average gross monthly salary in Poland in 2021 was PLN 5,663, and the average gross monthly pension was PLN 2,623. The patients presented are elderly, and both were retired at the time of their last hospitalization. High expenses related to continuous treatment of AE may exceed the financial capabilities of patients, discourage or prevent the therapy (22).

In conclusion, non-specific symptoms, as well as the lack of awareness of the disease among doctors, lead to delays in diagnosis often in late stages, where therapeutic options are limited, and patients are often disqualified from surgical treatment. The described cases indicate how important it is to continue albendazole therapy after surgical resection of *E. multilocularis* lesions, as discontinuation can lead to disease recurrence and significantly worsen the prognosis. Clear communication with the patient and delivery of explicit recommendations is crucial, including transparency about the potential for a fatal outcome and death in cases of non-compliance. Due to the increasing threat, socio-economic context creating a national therapeutic program would be a valuable initiative. The epidemiological surveillance system should differentiate, and report infections caused by *E. granulosus* and *E. multilocularis* separately.

REFERENCES

1. Jensenius M, Mørch K, Yaqub S, Halvorsen DS, Reims HM, Björk IG, et al. Alveolar echinococcosis. Tidsskr Nor Laegeforen. 2024;144:10.
2. Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA, Torgerson PR, Harandi MF, Romig T, et al. Global distribution of alveolar and cystic echinococcosis. Adv Parasitol. 2017;95:315-493.
3. Gawor J. Potential risk factors for alveolar echinococcosis in humans in Poland. Przegl Epidemiol. 2011;65:465-70.
4. Gawor J, Malczewski A, Stefaniak J, Nahorski W, Paul M, Kacprzak E, et al. Risk of alveococcosis for humans in Poland. Przegl Epidemiol. 2004;58:459-65.
5. Lass A, Szostakowska B, Myjak P, Korzeniewski K. The first detection of Echinococcus multilocularis DNA in environmental fruit, vegetable, and mushroom samples using nested PCR. Parasitol Res. 2015;114:4023-9.
6. Lass A, Szostakowska B, Myjak P, Korzeniewski K. Detection of Echinococcus multilocularis DNA in fruit, vegetable, and mushroom samples

tycznie, ale nie pasożytołóczy. Około połowa pacjentów odpowiada na leczenie regresją choroby lub zahamowaniem wzrostu zmian. Wśród pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie 15-letnie przeżycie wynosi od 53% do 80% (13,17). Niektóre doniesienia sugerują, że długotrwała (co najmniej 2-letnia) terapia albendazolem lub mebendazolem może mieć efekt pasożytołóczy, prowadząc do zmian nieczynnych i/lub braku nawrotów po zakończeniu leczenia. W niektórych ośrodkach europejskich do decyzji o zakończeniu leczenia farmakologicznego wykorzystuje się zmianę wyniku testu Em18-ELISA z dodatniego na ujemny. Należy jednak pamiętać, że w przypadku przerwania terapii konieczne jest ściśle monitorowanie nawrotów, z oceną poziomu przeciwciał anti-Em18 i regularnymi badaniami obrazowymi, w tym PET (10,20,21).

Istotnym czynnikiem wpływającym na skuteczność terapii jest kontekst społeczno-ekonomiczny. W Polsce albendazol nie jest refundowany; cena jednego opakowania leku waha się między 10 a 35 zł, a codzienne stosowanie przekłada się na miesięczny koszt rzędu 600–2100 zł. Średnie miesięczne wynagrodzenie brutto w Polsce w 2021 roku wynosiło 5663 zł, a przeciętne świadczenie emerytalno-rentowe – 2623 zł. Opisane pacjentki to osoby w podeszłym wieku, które w chwili ostatniej hospitalizacji były na emeryturze. Wysokie koszty związane z ciągłym leczeniem AE mogą przekraczać możliwości finansowe pacjentów, zniechęcać lub wręcz uniemożliwiać kontynuację terapii (22).

Podsumowując, niespecyficzne objawy oraz brak świadomości choroby wśród lekarzy prowadzą do opóźnionej diagnozy, często w zaawansowanym stadium, w którym możliwości terapeutyczne są ograniczone, a pacjenci bywają dyskwalifikowani z leczenia operacyjnego. Opisane przypadki pokazują, jak istotna jest kontynuacja terapii albendazolem po chirurgicznym usunięciu *E. multilocularis*, ponieważ jej przerwanie prowadzi do nawrotu choroby i znacznego pogorszenia rokowania. Kluczowe znaczenie ma jasna komunikacja z pacjentem i jednoznaczne przedstawienie zaleceń – w tym informacji o ryzyku zgonu w przypadku ich niestosowania. W obliczu rosnącego zagrożenia oraz w kontekście społecznym, stworzenie narodowego programu terapeutycznego byłoby cenną inicjatywą. System nadzoru epidemiologicznego powinien wyodrębnić i osobno raportować zakażenia wywołane przez *E. granulosus* i *E. multilocularis*.

- collected in the non-endemic territory of the Pomerania province and comparison of the results with data from rural areas of the neighbouring highly endemic Warmia-Masuria province, Poland. *Acta Parasitol.* 2017;62:459-65.
 7. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(1):107.
 8. Stefaniak M, Derda M, Zmora P, Nowak SP. Risk factors and the character of clinical course of the *Echinococcus multilocularis* infection in patients in Poland. *Pathogens.* 2023;12:199.
 9. Hotz JF, Peters L, Kapp-Schwörer S, Theis F, Eberhardt N, Essig A, et al. Evaluation of serological markers in alveolar echinococcosis emphasizing the correlation of PET-CTI tracer uptake with RecEm18 and *Echinococcus*-specific IgG. *Pathogens.* 2022;11:239.
 10. Sulima M, Nahorski W, Gorycki T, Wołyniec W, Wąż P, Felczak-Korzybska I, et al. Ultrasound images in hepatic alveolar echinococcosis and clinical stage of the disease. *Adv Med Sci.* 2019;64:324-30.
 11. Knapp J, Lallemand S, Monnien F, Felix S, Courquet S, Umhang G, et al. Real-time multiplex PCR for human echinococcosis and differential diagnosis. *Parasite.* 2023;30,3.
 12. Chen F, Liu L, He Q, Huang Y, Wang W, Zhou G, et al. A multiplex PCR for the identification of *Echinococcus multilocularis*, *E. granulosus sensu stricto* and *E. canadensis* that infect human. *Parasitology.* 2019;146:1595-601.
 13. Hillenbrand A, Gruener B, Kratzer W, Kern P, Graeter T, Barth TF, et al. Impact of safe distance on long-term outcome after surgical therapy of alveolar echinococcosis. *World J Surg.* 2017;41:1012-8.
 14. Grüner B, Kern P, Mayer B, Gräter T, Hillenbrand A, Barth TE, 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;5:1.
 15. European Centre for Disease Prevention and Control. Echinococcosis. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024. Accessed on 8 April 2025.
 16. Nahorski WL, Knap JP, Pawłowski ZS, Krawczyk M, Polański J, Stefaniak J, et al. Human alveolar echinococcosis in Poland: 1990-2011. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e1986.
 17. Woolsey ID, Miller AL. *Echinococcus granulosus sensu lato* and *Echinococcus multilocularis*: a review. *Res Vet Sci.* 2021;135:517-22.
 18. Reuter S, Jensen B, Buttenschoen K, Kratzer W, Kern P. Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:451-6.
 19. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop.* 2010;114:1-16.
 20. Sulima M, Szostakowska B, Nahorski W, Sikorska K, Wołyniec W, Wąż P. The usefulness of commercially available serological tests in the diagnosis and monitoring of treatment in patients with alveolar echinococcosis. *Clin Exp Hepatol.* 2019;5:327-33.
 21. Autier B, Robert-Gangneux F, Dion S. Chemotherapy for the treatment of alveolar echinococcosis: Where are we? *Parasite.* 2024;31:56.
 22. Dane GUS 2021 stat.gov.pl
- Received:** 15.02.2025
Accepted for publication: 27.06.2025
 Otrzymano: 15.02.2025 r.
 Zaakceptowano do publikacji: 27.06.2025 r.
- Address for correspondence:**
 Adres do korespondencji:
 Jacek Czepiel
 Department of Infectious Diseases,
 Jagiellonian University Collegium Medicum
 email: jacek.czepiel@uj.edu.pl