

Jeder Zeckenstich ein Treffer? Aktuelles zur Diagnostik und Therapie der Borrelien- Infektion

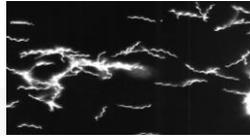
Prof. Dr. Andreas Krause
Immanuel Krankenhaus Berlin
Klinik für Innere Medizin
Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie
www.immanuel.de

Püttlingen, 10.04.2013

Möglicher Verlauf einer *B. burgdorferi*-Infektion



1-3% (25%)



keine Infektion

Lokale Infektion

keine Symptome (>25%?)

Erythema migrans

Heilung (40%?)

Dissemination

keine weiteren Manifestationen,
Heilung

frühe Phase:
Neuroborreliosis, Karditis,...

Heilung

späte Phase (10%?):
Arthritis, Acrodermatitis

Heilung

persistierende Infektion (sehr selten):
chronische Lyme Borreliose

Heilung

Klinische Symptomatik der Lyme-Borreliose in Europa

früh: Erythema migrans

Karditis

Neuroborreliose

Allgemeinsymptome
Fieber
LK-Schwellungen
Uveitis (posterior)

spät: Acrodermatitis

Arthritis

Nicht jeder Zeckenstich verursacht eine Borrelien-Infektion, nicht jede Infektion eine Krankheit

- Untersuchung von 1670 ungarischen Waldarbeitern
- 622 (**37%**) zeigten Antikörper gegen *B. burgdorferi*
- 280/622 (**45%**) hatten keine Symptome, die auf eine Lyme-Borreliose hindeuten
- 128 (7,7%) Erythema migrans, 192 (11,5%) Neuropathie, 93 (5,5%) Arthritis
- positiver Vorhersagewert einer positiven *B. burgdorferi*-Serologie **5%**
- *D: bis zu 10% der gesunden Bevölkerung weisen Antikörper gegen B. burgdorferi auf, bei Waldarbeitern in Brandenburg Seroprävalenz von 29%, jedoch Erkrankung nur bei jedem dritten in der Anamnese (Talaska, 2001)*

Erythema migrans

- 2-30 Tage nach Zeckenstich
- zentrifugale Ausbreitung
- ringförmig, flächig, knotig, vesikulär,...
- schmerzlos, nicht juckend
- Serologie oft negativ



Rheumatologische Manifestationen

- frühe Lyme-Borreliose (lokale Infektion):
Muskel- und Gelenkschmerzen
- frühe Lyme-Borreliose (disseminierte Infektion):
flüchtige Arthritiden
- späte Lyme-Borreliose (persistierende Infektion):
Lyme-Arthritis, Bursitis, Tenosynovitis, Myositis
- (Antibiotika-resistente, chronische Lyme-Arthritis)

Klinik der Lyme-Arthritis



- Monate bis (max. 2) Jahre nach Infektion
- anamnestisch Zeckenstich und/oder Erythema migrans bei $< 50\%$ der Patienten
- zunächst meist intermittierende, später chronische Mono- oder Oligoarthritis
- große Gelenke, meist Knie (60-85%)
- i. d. R. nicht destruierend
- kein Achsenskelettbefall (keine Sakroiliitis)
- positive *Borrelia burgdorferi*-Serologie (immer IgG, selten auch IgM)



Acrodermatitis chronica atrophicans

- lang anhaltende, rote oder livide Hautläsion, Knoten
- meist Streckseiten der Extremitäten
- initial teigige Schwellung
- später Atrophie
- assoz. PNP, Arthropathie („Arthrodermatitis“)
- hochpositive Serologie

Symptome, die *nicht* für eine Lyme-Borreliose sprechen

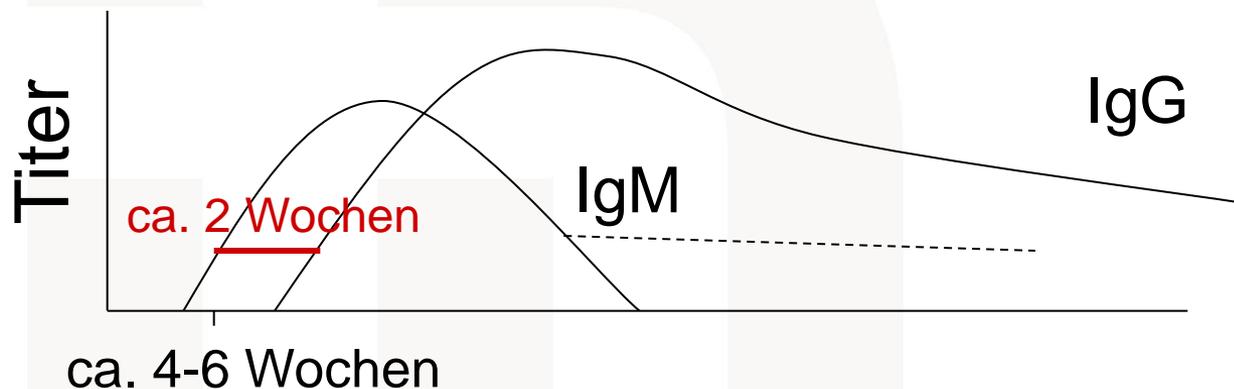
- Hautrötung während oder direkt nach einem Zeckenstich
- Husten, Schnupfen, Heiserkeit...
- Übelkeit, Erbrechen
- Spondyloarthritis (z. B. Sakroiliitis)
- unspezifisches Krankheitsgefühl, Schwindel oder andere unspezifische Beschwerden als alleinige Symptome

1. Expositionsanamnese, Zeckenstich
2. Pathognomonische Frühmanifestationen
3. **Typische Symptomatik**
4. **Positive Serologie**, Serokonversion
5. Kultur, PCR
6. **Ausschluss anderer Erkrankungen**

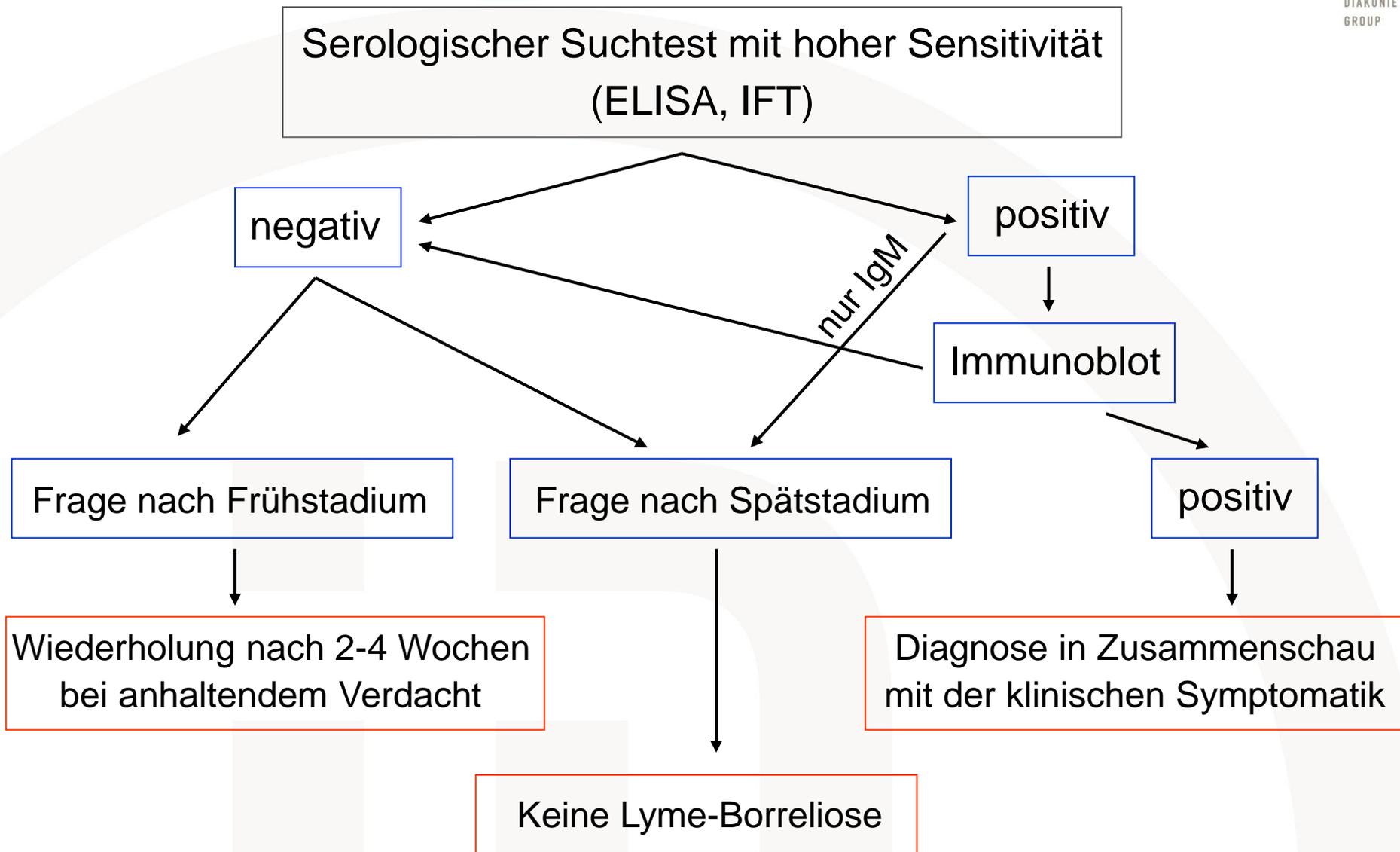
Serologischer Verlauf bei der Lyme-Borreliose

	seropositiv	IgM*	IgG*
Erythema migrans	40-50 %	50-90 %	10-50 %
Meningopolyneuritis, Herzbeteiligung	60-90 %	15-70 %	50-100 %
Arthritis, Acrodermatitis	100 %**	3-7 %	100 %

* der seropositiven Patienten;
** extrem seltene Ausnahmen



Serodiagnostik der Lyme-Borreliose



Nicht empfohlene Diagnostik bei Lyme-Borreliose

- Lymphozytentransformationstest (LTT)
- CD3- CD57+ NK-Zellen
- Graustufentest
- Dunkelfeldmikroskopie

Indikation

- ✓ Die meisten Manifestationen der Lyme-Borreliose bilden sich spontan zurück (z. T. allerdings erst nach Jahren).
- ✓ Jede klinische Manifestation sollte antibiotisch behandelt werden, um den Erkrankungsverlauf abzukürzen und Folgemanifestationen zu vermeiden.
- ✓ Die Wahl des Antibiotikums und die Dauer der Therapie hängen u. a. von der klinischen Manifestation, Alter, nationalen Empfehlungen/Strategien, Verfügbarkeit der Antibiotika und wirtschaftlichen Erwägungen ab
- ✓ Erworbene Antibiotika-Resistenzen sind nicht bekannt

Wahl des Antibiotikums

- ✓ Gute Wirksamkeit von Doxycyclin, Amoxicillin, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Penicillin
- ✓ Makrolide sind schlechter wirksam, daher nur Medikamente der 2. Wahl
- ✓ Erworbene Resistenzen gegen die o. g. Antibiotika sind nicht bekannt
- ✓ *B. burgdorferi* ist u. a. resistent gegen Gyrasehemmer und Sulfonamide
- ✓ Hydroxychloroquin besitzt keine ausreichende antibiotische Wirksamkeit gegen *B. burgdorferi*

Studienlage

- Zur Behandlung des Erythema migrans und der akuten Neuroborreliose gibt es zahlreiche sehr gute, randomisierte Studien
- Im übrigen ist die Studienlage eher dürftig:
 - Diagnose: möglich/wahrscheinlich/sicher
 - seltene Manifestationen
 - Plazebo-kontrollierte Studien ethisch schwer vertretbar
 - Therapieerfolge erst nach Wochen oder Monaten beurteilbar
 - Ergebnisse aus den USA nur eingeschränkt auf Europa übertragbar

Therapie der Lyme-Borreliose



Erythema migrans

Antibiotikum

Doxycyclin

Dosierung/Tag

2 x 100 mg oder 1 x 200mg
(4mg/kgKG)

Dauer

2 Wochen
(10-21 Tage)

Amoxicillin

3 x 500-1000 mg
(50mg/kgKG)

2 Wochen
(10-21 Tage)

Azithromycin

2 x 250 mg per os
1 x 250 mg per os

1. Tag
2.-5. Tag

Cefuroximaxetil

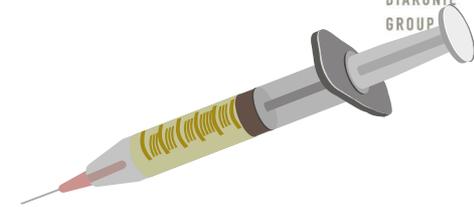
2 x 500 mg per os

2 Wochen

Therapie der Lyme-Borreliose



IMMANUEL
DIAKONIE
GROUP



Akute Neuroborreliose (auch multiple E.m.)

Antibiotikum

Dosierung

Dauer

Doxycyclin

200-300 mg p.o.

10-30 Tage

Ceftriaxon

1 x 2g i.v.
(50mg/kgKG

14-30 Tage

Cefotaxim

3 x 2g i.v.

10-30 Tage

Penicillin G

3-4 x 6 Mio. I.E. i.v.

10-30 Tage

Therapie der Lyme-Borreliose



IMMANUEL
KRANKENHAUS
BERLIN



Arthritis, Acrodermatitis



Antibiotikum

Dosierung

Dauer

Doxycyclin

2 x 100 mg per os

14-30 Tage

Amoxicillin

3 x 500-1.000 mg per os

14-30 Tage

Ceftriaxon

1 x 2g i.v.

14-21* Tage

Cefotaxim

3 x 2g i.v.

14-21* Tage

*ACA: -30 Tage

Therapie der Lyme-Borreliose

Wissenschaftlich nicht ausreichend belegte
Therapie“empfehlungen“ (=Unsinn)

- orale oder parenterale Langzeittherapien über Monate
- Therapien mit anderen Antibiotika als den genannten
- hochdosierte parenterale Pulstherapien
- antibiotische Kombinationstherapie
- Kombination mit Hydroxychloroquin

Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis

Oksi J et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis 26: 571-581, 2007

Design:

doppel-blinde, randomisierte, kontrollierte Studie, 145 Pts. mit LB, davon 45 mit „sicherer“ Lyme-Arthritis und 62 mit „sicherer“ Neuroborreliose

Therapie:

Ceftriaxon 2g/Tag für 21 Tage, danach 2x1g Amoxicillin/Tag (n=73) oder Plazebo (n=72) für 100 Tage

Ziel: Besserung beurteilt nach VAS, Dauer 1 Jahr

Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis

Oksi J et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis 26: 571-581, 2007

Ergebnis:

• sehr gut oder gut	alle	114/145 (78%)
	sichere LB	96/107 (89,7%)
	(AMOX 92,5%; PBO 87,0%)	
	sichere Arthritis	37/45 (82,2%)

- Therapieergebnis erst nach 6-12 Monaten sicher beurteilbar, kein Unterschied zwischen AMOX und PBO
- Antikörperrückgang um >50% bei 54,6% mit sehr guter/guter Besserung und bei 11,1% mit unzureichendem Therapieerfolg

Alles klar, oder? Wo liegt das Problem?

- angeblich viele unspezifische Symptome:
„was man nicht erklären kann, sieht man als Borreliose an“:
- kein Beweis/kein Ausschluss einer Infektion
- langsame Symptomrückbildung; kein Beweis für Heilung
- Z. n. Lyme-Borreliose und unspezifische Beschwerden:
„Rezidiv“?
- unspezifische Beschwerden und positive Serologie
- (unspezifische Symptome und negative Serologie)

Was tun?

- Serodiagnostik nur bei ausreichendem klinischen Verdacht
- Erregerdirektnachweis, Liquordiagnostik anstreben
- eingehende Diagnostik/Differentialdiagnosen
- Patient informieren: langsame Symptomrückbildung, eine antibiotisch anbehandelte Lyme-Borreliose weitet sich nicht aus
- mehr als drei Antibiotikazyklen sind nicht sinnvoll/erfolgversprechend
(Klempner MS, et al., NEJM 2001; 345, 85-92)
- cave: Reinfektionen sind möglich
(Nadelman RB, et al., NEJM 2012 ;367:1883-90)

Chronische Lyme-Borreliose?

- Späte Lyme-Borreliose und chronische Lyme-Borreliose sollten unterschieden werden
- Defektheilungen sind möglich (Acrodermatitis, Neuroborreliose, Arthritis)
- Chronische Verläufe kommen (selten) vor: Acrodermatitis, chronische ZNS-Neuroborreliose, chronische Arthritis
- antibiotikaresistente Verläufe der Lyme-Arthritis: pathogenetisch werden immunpathologische Mechanismen (Zytokinimbalance, Autoimmunreaktionen) vermutet
- Auch in diesen Fällen heilt die Erkrankung oftmals noch aus
- **Nicht alle Beschwerden, die nach einer Lyme-Borreliose auftreten, sind automatisch Folge der Erkrankung!**

Mögliche Therapieansätze bei „therapieresistenter“ Lyme-Borreliose

- Nach aktueller Studienlage sind mehr als drei Antibiotikazyklen nicht sinnvoll/wirksam (evtl. unspezifische Kurzzeiteffekte)
- Unspezifische Symptome nach Lyme-Borreliose (insbesondere nach Neuroborreliose und Lyme-Arthritis) kommen vor und sollten symptomatisch behandelt werden (keine Ausweitung der Erkrankung); spontane Rückbildung wahrscheinlich
- Eine antibiotikaresistente Lyme-Arthritis ist beschrieben; es wird eine medikamentöse „Basistherapie“ z. B. mit Sulfasalazin empfohlen (+NSAR, evtl. Steroide)

Mehr Informationen bei

„European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis“, EUCALB
<http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/index.php?lang=en>

"Nationales Referenzzentrum für Borrelien am LGL
http://www.lgl.bayern.de/gesundheit/nrz_borrelien.htm

„Leitlinie: Neuroborreliose“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
<http://www.dgn.org/106.0.html>