

Epidemiologisches *Bulletin*



Aktuelle Daten und Informationen
zu Infektionskrankheiten

22/98

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose

Speziell im Zusammenhang mit der Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose entstehen immer wieder Fragen; neue Erfahrungen und Erkenntnisse sind zu berücksichtigen. Das gab Veranlassung, diesen Teil der abgestimmten Ergebnisse eines Experten-Meetings ›Infektionsprävention nach Zeckenstich‹, das am 19./20. März 1998 – koordiniert von Herrn PD Dr. R. Kaiser und Herrn Prof. Dr. D. Neumann-Haefelin – in Freiburg im Breisgau stattfand, auch im Epidemiologischen Bulletin zu publizieren:

Zur Diagnostik der Lyme-Borreliose

Die Diagnose wird in erster Linie aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes gestellt.¹ Die mikrobiologische Diagnostik ist nur bei klinischem Verdacht auf Lyme-Borreliose indiziert; bei Zeckenstichanamnese ohne klinische Symptomatik wird sie nicht allgemein empfohlen.

Erregernachweis: Der direkte mikroskopische Erregernachweis aus Gewebeproben und Punktaten führt bei der Lyme-Borreliose nicht zum Ziel. Dagegen können die Anzüchtung des Erregers in Kulturmedien oder die PCR bei diagnostisch unklaren Fällen (z. B. bei atypischen Hautmanifestationen, in der Differentialdiagnose der Lyme-Arthritis) eine wichtige Hilfestellung für die Diagnosefindung geben. Geeignet sind Haut- und Synovialis-Biopsiematerialien sowie Gelenkpunktate. Die PCR sollte nur in Speziallaboratorien durchgeführt werden, in denen die infrastrukturellen Voraussetzungen gegeben sind (DIN 58 967 Teil 60 und MIQ 1, Nukleinsäureamplifikationstechniken der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, DGHM) und in denen das befundende ärztliche Personal mit der Klinik und Diagnostik der Borreliose sowie den Möglichkeiten und Grenzen der Borrelien-PCR vertraut ist.² Da das Ergebnis der Borrelien-PCR im Liquor auch bei Patienten mit eindeutiger Neuroborreliose (typische Klinik, entzündlicher Liquor, intrathekale spezifische Antikörpersynthese) in Abhängigkeit von der Methode und dem Krankheitsstadium stark variiert, kann diese Methode nicht zur Klärung unspezifischer klinischer Symptome empfohlen werden. Die Ergebnisse der PCR sind in der Sensitivität mit denen der Kultur vergleichbar, mit Ausnahme der PCR aus Gelenkpunktat, bei der die PCR der Kultur weit überlegen ist (Tabelle 1).^{3,4}

Antikörpernachweis: Die serologische Diagnostik soll als **Stufendiagnostik** erfolgen: 1. Stufe ELISA, IFT oder Hämagglutinations-Test (HAT), wobei ELISA und IFT bereits die IgM- und IgG-Klassendifferenzierung erlauben. Bei reaktivem HAT soll ein klassenspezifischer ELISA oder IFT folgen. Der Immunoblot (IgG-, IgM-spezifisch) dient dann als Bestätigungstest und darf nicht primär als Screening-Test eingesetzt werden.⁴ Ein großes Problem der serologischen Diagnostik ist in der bislang fehlenden Standardisierung der Testverfahren zu sehen.

Diese Woche:

Lyme-Borreliose:
Empfehlungen zur
Diagnostik und Therapie

Ausschreibung des BMG:
Forschungsvorhaben
zur Prävalenz von
Hantavirus-Antikörpern
in Deutschland

5. Juni 1998

ROBERT KOCH
RKI
INSTITUT

Als Hauptgründe für die häufig unterschiedlichen Testergebnisse sind vor allem anzuführen: unterschiedliche serologische Techniken, unterschiedliche Borreliensämme als Testantigen, unterschiedliche Vorbehandlung der Seren und unterschiedliche Cut-off-Definitionen. Insbesondere der Immunoblot wird dem hohen Anspruch als Bestätigungstest in der Praxis vielfach nicht gerecht. Die kommerziell erhältlichen Testkits erlauben nur selten die zuverlässige Identifikation spezifischer Banden. Es fehlen auch allgemeinverbindliche Auswertekriterien. Die in den USA geltenden Kriterien sind auf die europäische Situation nicht übertragbar. Es wurde gezeigt, daß zuverlässige Auswertekriterien im Sonikat-Immunoblot nur stammspezifisch erarbeitet werden können.⁵ Derzeit wird in einer Immunoblot-Studie im Rahmen von EU-CALB (EU Concerted Action on Lyme Borreliosis) geprüft, ob diese Kriterien auch für das EU-CALB-Serum-Panel valide sind. Es ist für die Zukunft zu fordern, daß kommerzielle Anbieter ihre serologischen Tests entsprechenden Qualitätskontrollen unterziehen lassen müssen und eine Zulassungspflicht für Borrelienteste eingeführt wird. Für den Immunoblot ist zu fordern, daß die spezifischen diagnostischen Banden eindeutig identifiziert werden können.

Grundsätzlich sind die zu erwartenden serologischen Befunde in erheblichem Maße vom Stadium der Erkrankung und der Dauer der Symptome abhängig (Tabelle 1).⁴ Die klinische Diagnose eines Erythema migrans ist auch bei negativer Serologie eine klare Indikation für eine Antibiotikatherapie. In seltenen Fällen kann im Frühstadium der Neuroborreliose der Serum-Antikörpernachweis ebenfalls negativ sein. In den meisten Fällen sind aber bereits Antikörper im Liquor nachweisbar. Die Untersuchung eines Liquor/Serum-Paares ist bei Verdacht auf Neuroborreliose dringend zu empfehlen. Der positive Antikörpernachweis kann Ausdruck einer klinisch manifesten oder einer zurückliegenden, ausreichend behandelten bzw. spontan ausgeheilten Infektion sein. Mit einem signifikanten Rückgang des Antikörpertiters ist auch nach klinisch erfolgreicher Therapie erst im Verlauf von Monaten, eventuell auch erst nach Jahren zu rechnen. Hinweise auf eine aktive Infektion geben ein positiver IgM-Antikörpernachweis, ein signifikanter Antikörperanstieg oder eine Serokonversion und – bei der Neuroborreliose – die entzündlichen Veränderungen im Liquor (Pleozytose, Schrankenstörung). Aller-

dings können IgM-Antikörper auch bei klinisch erfolgreicher Therapie über Monate, eventuell sogar Jahre persistieren. Ein negativer serologischer Befund schließt das Vorliegen einer Spätmanifestation weitgehend aus. Auch ein isoliert positiver IgM-Befund spricht gegen das Vorliegen einer Spätmanifestation.

• Zu erwartende positive Ergebnisse beim Erregernachweis

Material	Nachweisrate	Methode
Haut (Erythema migrans, ACA)	50–70 %	Kultur oder PCR
Liquor (Neuroborreliose II)	10–20 %	Kultur oder PCR
Gelenkpunktat* (Lyme-Arthritis)	50–70 %	PCR (Kultur extrem selten positiv)

• Zu erwartende positive Ergebnisse beim Antikörpernachweis

Stadium	seropositiv	IgM versus IgG
I (lokalisierte Infektion)	20–50 %	vorwiegend IgM-Antikörper bei kurzer Krankheitsdauer
II (disseminierte Infektion)	70–90 %	vorwiegend IgG-Antikörper bei langer Krankheitsdauer
III (chronische Infektion)	99–100 %	in der Regel nur IgG

* höhere Sensitivität des Erregernachweises aus Synovialis-Biopsie

Tab. 1 Ergebnisse der Labordiagnostik der Lyme-Borreliose

Der Lymphozytenproliferationstest ist nur in wenigen Laboratorien verfügbar und verwendet als Antigen in der Regel ein Sonikat von *B. burgdorferi*. Da keine verbesserte Spezifität oder Sensitivität im Vergleich zu gängigen Testverfahren besteht, kann der Einsatz dieses aufwendigen Testes zur Diagnostik der Borreliose nicht empfohlen werden. – Richtlinien (MiQ) für die Lyme-Borreliose-Diagnostik sind in Bearbeitung.

Zur Therapie der Lyme-Borreliose

Nicht jede Infektion mit *B. burgdorferi* führt zu klinisch manifesten Symptomen.⁶ Ein positiver Antikörpernachweis oder eine Serokonversion (erstmaliger Nachweis von Borrelienantikörpern bei zuvor seronegativem Probanden) beim Gesunden sind keine zwingende Behandlungsindikation.

Für die Behandlung einer Borrelieninfektion stehen verschiedene Antibiotika zur Verfügung (Tabelle 2). Kurzfristige Bestimmungen der Antikörperkonzentrationen zur Kontrolle des Behandlungserfolges führen nicht zum Ziel und werden daher nicht empfohlen. Problematisch gestaltet sich die Indikation einer Antibiotikatherapie bei Patienten mit unspezifischen Allgemeinsymptomen und einem positiven Borrelienantikörpernachweis. Nach Meinung der Teilnehmer des Meetings könnte die differentialdiagnostische Abklärung in diesen Fällen durch eine probatorische Behandlung mit z. B. 200 mg Doxycyclin pro Tag über 2–3 Wochen ergänzt werden. Das Fehlen eines Therapieerfolges innerhalb von drei Monaten macht einen Kausalzusammenhang zwischen den Beschwerden

und den nachgewiesenen Borrelienantikörpern sehr unwahrscheinlich. Weitere Therapieversuche mit alternativen Antibiotika sind in solchen Fällen in der Regel nicht indiziert. Ein vorübergehendes Ansprechen unspezifischer Symptome auf Antibiotika ist kritisch zu beurteilen, da zahlreiche Antibiotika auch unspezifische antiphlogistische Effekte entfalten.

Zur Prognose: Das Erythema migrans und das Borrelien-Lymphozytom heilen unter Antibiotikatherapie in aller Regel folgenlos aus. Bei der fortgeschrittenen Acrodermatitis chronica atrophicans führt die Antibiotikatherapie allerdings meist nicht mehr zu einer vollständigen klinischen Restitution. Die Arthritis heilt nach Antibiotikatherapie bei ca. 80 % der Patienten innerhalb von 3 Monaten ab, bei den restlichen 20 % ist in zwei Dritteln der Fälle eine Heilung noch innerhalb von Jahren zu erwarten.^{6,7,8} – Bei ca. 5 % der Patienten mit einer Fazialisparese im Rahmen des Bannwarth-Syndroms werden Residuen beobachtet (kosmetisch beeinträchtigende Paresen, Synkinesien). Während sich die Schmerzen und Paresen

bei der akuten Neuroborreliose unter der Antibiotikatherapie relativ rasch und vollständig zurückbilden, bessern sich die Symptome bei der chronischen Neuroborreliose oft nur langsam (innerhalb von Monaten) und unvollständig. Einzelne Patienten entwickeln trotz erfolgreicher Antibiotikatherapie mit Beseitigung der ursprünglichen Symptome ein depressives Syndrom, ein *chronic fatigue syndrome* oder Beschwerden im Sinne einer Fibromyalgie, welche nicht auf eine erneute Anti-

biotikatherapie ansprechen. Hierbei handelt es sich in der Regel um keine typische Folgeerkrankung nach einer Borreliose, sondern um Reaktionen, die bei entsprechender Disposition auch nach anderen schwereren Erkrankungen beobachtet werden. Eine entsprechende differentialdiagnostische Abklärung ist zu empfehlen. Ein Teil der Patienten profitiert von einer Therapie mit trizyklischen Antidepressiva (z. B. Amitriptylin).

Erkrankung	Antibiotikum	Dosierung/die	Verabreichung	Dauer
Erythema migrans (EM) Borrelien-Lymphozytom	Doxycyclin*	1 x 200 mg	per os	2 Wochen
	Amoxicillin*	2 x 1.000 mg	per os	2 Wochen
	Cefuroxim*	2 x 500 mg, dann 1 x 500 mg	per os	1. Tag 2.-5. Tag
Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)	Amoxicillin*	2 x 1.000 mg	per os	3 Wochen
	Ceftriaxon*	1 x 2 g	intravenös	
	Cefotaxim*	3 x 2 g	intravenös	
	Doxycyclin*	1 x 200 mg	per os	
Karditis	Ceftriaxon*	1 x 2 g	intravenös	2 Wochen
	Cefotaxim*	3 x 2 g	intravenös	
Arthritis	Doxycyclin*	1 x 200 mg	per os	4 Wochen
	Ceftriaxon*	1 x 2 g	intravenös	2 Wochen
	Cefotaxim*	3 x 2 g	intravenös	2 Wochen
akute Neuroborreliose	Ceftriaxon*	1 x 2 g	intravenös	2 Wochen
	Cefotaxim*	3 x 2 g	intravenös	
chronische Neuroborreliose	Ceftriaxon*	1 x 2 g	intravenös	3 Wochen
	Cefotaxim*	3 x 2 g	intravenös	
EM in der Schwangerschaft und bei Kindern bis zu 14 Jahren (Dosis nach Körpergewicht)	Amoxicillin*	2 x 1.000 mg	per os	2 Wochen
	Ceftriaxon*	1 x 1 g	intravenös	5 Tage
	Cefuroxim*	2 x 500 mg, dann 1 x 500 mg	intravenös	1. Tag 2.-5. Tag

* jeweils alternativ

Tab. 2 Medikamentöse Therapie der Lyme-Borreliose

Hinweis auf Konsultationsmöglichkeiten: Beratung zu Fragen des Erregernachweises, zur serologischen Diagnostik und zur Antibiotikatherapie bietet u. a. das Konsiliarlaboratorium für *Borrelia burgdorferi* am Max-von-Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie (Lehrstuhl Bakteriologie) in München an. Ansprechpartnerin ist Frau PD Dr. B. Wilske (Tel.: 089/5160-5231; Fax: 089/5160-4757; E-Mail: Bettina.Wilske@mvp-bak.med.uni-muenchen.de). – Für die Beratung von Ärzten zur Therapie der Neuroborreliose steht Herr Prof. H.-W. Pfister, Klinik und Poliklinik für Neurologie und Psychiatrie der LMU München, zur Verfügung (Marchionistr. 15, 81377 München).

1. Stanek G, O'Connell S, et al.: European Union concerted action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1996; 108: 741–747
2. Roth H, Mauch E, Göbel U: MIQ 1. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Nukleinsäureamplifikationstechniken. Gustav Fischer Verlag 1997

3. Schmidt BL: PCR in laboratory diagnosis of human *Borrelia burgdorferi* infections. (Review). *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10: 185–201
4. Wilske B, Fingerle V, Hauser U, Rossler D: Borrelien. *Laboratoriums Medizin. Diagnostische Bibliothek* 1997; 1–12
5. Hauser U, Lehnert G, Lobentanzer R, Wilske B: Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35: 1433–1444
6. Heining U, Zimmermann T, Schoerner C, Brade V, Stehr K: Tick bite and Lyme borreliosis. An epidemiologic study in the Erlangen area. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 1993; 141: 874–877
7. Rose CD, Fawcett PT, et al.: Pediatric Lyme arthritis: clinical spectrum and outcome. *J. Pediatr. Orthop.* 1994; 14: 238–241
8. Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J: Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. *Infection* 1996; 24: 98–102

Ausschreibung: Vergabe eines Forschungsvorhabens zur Prävalenz von Hantavirus-Antikörpern in Deutschland

Im Bundesanzeiger Nr. 89 vom 14. Mai 1998 wurde eine öffentliche Ausschreibung des Bundesministeriums für Gesundheit zur Vergabe eines Forschungsvorhabens „Prävalenz von Hantavirus-Antikörpern in der deutschen Bevölkerung“ veröffentlicht, auf die auch an dieser Stelle aufmerksam gemacht werden soll. Bisher liegen für Deutschland zu wenig Daten über die Verbreitung der Hantaviren vor, die ausgehend von ihrem Reservoir in Nagetierpopulationen Infektionen des Menschen mit teilweise sehr schwerem Krankheitsverlauf bewirken können. Durch ein Forschungsprojekt sollen weitere Aussagen zur Prävalenz von Antikörpern gegen Hantaviren in besonders infektionsgefährdeten Gruppen sowie in der Allgemeinbevölkerung gewonnen werden, die klinische Relevanz der Infektionen überprüft und Testsysteme evaluiert werden. – Geeignete Institutionen und Forschungsgemeinschaften werden zur Abgabe von Angeboten aufgefordert, Einzelheiten dazu enthält die Veröffentlichung im Bundesanzeiger. **Angebote müssen bis zum 30. Juni 1998 beim Bundesministerium für Gesundheit, Ref. 325, 53108 Bonn, eingegangen sein.**