

Problemfelder und Meinungsdifferenzen bei Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose

PD Dr. med. Walter Berghoff

Versorgungsprobleme bei Lyme-Borreliose (LB)

Situation

Medizinischer Wissenszuwachs
Bb-Infektion

Problembewältigung

Aktuelle Problemsituation

Folge

Spezialisierung (Fachgebiete)
Multiorgan- und –
systemerkrankung (LB, LNB)

durch medizinische
„Generalisten“
interdisziplinäre Kooperation
erfordert Koordination durch
Generalisten

geringe Anzahl von Generalisten
Ausbildung auf vielen
Fachgebieten schwierig und teuer
Mangelnde Ausbildung auf dem
Gebiet der LB
(Information durch Lehrbücher,
Nachschlagewerke und
Weiterbildungsmaßnahmen
insuffizient)

Häufigkeit der LB in der BRD

Sogenannter Standard: **Würzburger-Studie** (Huppertz et al):
Neuerkrankung / Jahr 0,1% der Bevölkerung = **80.000 neuerkrankte**
Patienten **pro Jahr** in **BRD**

Erstautor	Inzidenz (Neuerkr./Jahr)	Zeitraum	Gebiet
Steere	1,5-5%	1979-1983	Massachusetts/USA
Huppertz	0,1%	1996-1997	Würzburg/BRD
Hassler	0,5%	1984-1987	Kraichtal/BRD

Häufigkeit der LB in der BRD

Sogenannter Standard: **Würzburger-Studie** (Huppertz et al):
Neuerkrankung / Jahr 0,1% der Bevölkerung = **80.000 neuerkrankte**
Patienten **pro Jahr** in **BRD**

Erstautor	Prävalenz (Neuer- krankungen + chron. LB)	Zeitraum	Gebiet
Steere	8%	1979-1983	Massachussettes/USA
Hassler (Berghoff)	8%	1989-1990	Kraichtal/BRD
unveröffentl.	8%	2008	Rheinbach/BRD

**Folgerung: Anzahl behandlungsbedürftiger LB-Patienten in der BRD
ständig mindestens 1 Million**

Hauptproblemfelder der kontroversen Diskussion der LB

Diagnostik der chronischen LB

Therapie der chronischen LB

Problemfelder bei der kontroversen Diskussion der Lyme-Borreliose (LB) und der Lyme-Neuroborreliose (LNB)

Existenz und Häufigkeit einer chronischen LB durch persistierende Infektion

Fehldiagnose bei unspezifischen Beschwerden und positiver Serologie
unzureichende differentialdiagnostische Analyse

Negierung chronische LB ohne vorausgehendes Stadium I und II

Hypothese des Post-Lyme-Syndroms (PLS)

Sogenannte adäquate antibiotische Behandlung nach Standard
(vermeintlich kurativ, nach IDSA)

Antibiotische Langzeitbehandlung

Angebliche Fehldiagnose einer LB aufgrund „unspezifischer
Beschwerden bei positiver Serologie“ und unzureichender
differentialdiagnostischer Analyse

Probatorische antibiotische Behandlung

(fehlende Wirkung spricht vermeintlich gegen LB)

Seronegativität bei chronischer LB

Sogenannte Seronarbe

LTT (diagnostische Wertigkeit)

Chronische LB mit Erregernachweis

Maßgebliche Publikationen:

Autor (Erstautor)	Jahr der Publikation
------------------------------	-----------------------------

Johnson	1989
---------	------

Asbrink	1985
---------	------

Preac-Mursic	1986
--------------	------

Nadelmann	1990
-----------	------

Koning	1986
--------	------

Koning	1989
--------	------

Stanek	1990
--------	------

Schmidli	1988
----------	------

Preac-Mursic	1989
--------------	------

Häupl	1993
-------	------

Johnston	1985
----------	------

Weber	1988
-------	------

Phillips	1998
----------	------

Kleemann	in Vorbereitung
----------	-----------------

Anmerkung: Persistenz des Erregers auch nach intensiver antibiotischer Behandlung

Seronegativität bei chronischer Lyme-Borreliose

Erstautor	Jahr der Publikation	Häufigkeit der Seronegativität (%)
Kalish	2001	38
Klempner	2001	51
Deijmkova	2002	
Tylewska-Wierzbanowska	2002	
Breier	2001	
Wang	2001	
Grignolo	2001	50
Honegr	2001	65
Eldoen	2001	56
Wilke	2000	
Bertrand	1999	
Oksi	1999	
Aberer	1996	
Luft	1996	57
Mursic	1996	
Coyle	1995	20
Häupl	1993	
Nadelmann	1990	
Lomholt	2000	41

„Minor signs and symptoms“ nach Steere (1983)

- Kopfschmerz
- Nackensteifigkeit
- Erschöpfung und Krankheitsgefühl (Fatigue)
- Supraventrikuläre Tachykardie
- Arthralgien
- Myalgien
- (musculo-skeletale Schmerzen)
- Arthritiden (Dauer weniger als 2 Wochen)
- Periphere Facialisparese

Major signs:

- Meningitis
- Meningoencephalitis
- Myokarditis
- Rezidivierende Arthritis

Post-Lyme-Syndrom (Bujak DI et al (1996)) (PLS)

Synonyma:

Post-Lyme-Disease-Syndrom (PLDS)

Post-Treatment-Chronic-Lyme-Disease
(PTCLD)

Diagnostik der chronischen LB und LNB

Anamnese

Einbeziehung von Vorbefunden

Körperliche Untersuchung (allgemeinmedizinisch, neurologisch)

Laboruntersuchungen (Serologie, LTT)

Liquoruntersuchung (bei klinischem Hinweis auf eine Entzündung im ZNS)

CCT

Hirn-MRT und SPECT

Elektrophysiologische Untersuchungen

Skelettszintigraphie

Augenärztliche Untersuchung

HNO-ärztliche Untersuchung

Hautärztliche Untersuchung (histologisch, mikrobiologisch)

Neuropsychologische Tests

Differentialdiagnostische Analyse

Diagnostische Wertigkeit des Lymphozytentransformationstests

Erstautor	Jahr der Publikation	diagnostische Wertigkeit
Sigal	1984	(+)
Dattwyler	1986	+
Sigal	1986	+
Dattwyler	1988	+
Dressler	1991	+
Krause	1991	+
Zoschke	1991	(+/-)
Schempp	1993	+
Horowitz	1994	(+/-)
Breier	1995	+
Huppertz	1996	(+)
Rutkowski	1997	+
Pohl-Koppe	2001	+
Vaz	2001	+
Valentine-Thon	2007	+
von Baehr	2007	+

Lymphozytentransformationstest (LTT) Sensivität, Spezifität

Erstautor	Jahr der Publikation	Sensivität (%)	Spezifität (%)
Sigal	1984	100*	
Dattwyler	1986	85	
Sigal	1986		
Dattwyler	1988		
Dressler	1991	45	95
Krause	1991	83	72
Zoschke	1991	90	schlecht (LTT positiv bei 8/12 gesunden Kontrollen)
Schempp	1993		
Horowitz	1994		
Breier	1995	40	
Buechner	1995	30	
Huppertz	1996	77	78
Rutkowski	1997	100**	
Pohl-Koppe	2001		
Vaz	2001		
Valentine-Thon	2007	37	97
von Baehr	2007	91	94

*bei disseminiertem EM und bei Arthritis

**bei LA

Borrelia burgdorferi LTT / Serologie

	n	%
Kontrollen	43	
LB Patienten	112	
Serologie neg. / LTT neg.	10	9
Serologie pos. / LTT pos.	46	41
Serologie pos. / LTT neg.	37	33
Serologie neg. / LTT pos.	19	17

Aktuelle Behandlungsempfehlungen IDSA 2006

<u>Krankheitssituation</u>	<u>Antibiotikum</u>	<u>Dosis</u>	<u>Behandlungsdauer</u>
Erythema migrans	Doxycyclin	200 mg täglich	10-20 Tage
	oder Amoxicillin	1,5 g	3 Wochen
	oder Cefuroxim Axetil	1 g	2-3 Wochen
LNB			
Facialisparese	Doxycyclin	200 mg	2-4 Wochen
Schwere LNB (ZNS, Stadium II, III)	Ceftriaxon	2 g	4 Wochen (Bereich 10-28 Tage)
Karditis	Doxycyclin	200 mg	3 Wochen (Bereich 2-3 Wochen)
AVB I	Amoxicillin	1,5 g	3 Wochen (Bereich 2-3 Wochen)
	oder Cefuroxim Axetil	1 g	3 Wochen (Bereich 2-3 Wochen)
AVB II, III	Ceftriaxon	2 g	3 Wochen
Arthritis	Doxycyclin	200 mg	4 Wochen
Arthritis ohne LNB	Amoxicillin	1,5 g	4 Wochen
Arthritis mit LNB	Ceftriaxon	2 g	4 Wochen
Rezidivierende Arthritis (trotz antibiotischer Vorbehandlung)	Ceftriaxon	2 g	2-4 Wochen
	oder Doxycyclin	200 mg	4 Wochen
	oder Amoxicillin	1,5 g	4 Wochen

Anmerkungen der IDSA zu aktueller Therapieempfehlung (2006)

- Therapieerfolg mit zeitlicher Verzögerung nach antibiotischer Behandlung
- Rezidive nach allen angegebenen Behandlungsformen möglich
- Bei Rezidiv erneute Behandlung
- Antibiotische Alternativen:
 - Azithromycin 500 mg täglich
 - Erythromycin 2 g täglich
 - Doxycyclin wirksam gegen HGA und Bartonella henselae, nicht jedoch gegen Babesia microti
- Im Spätstadium kann Therapieerfolg erst Wochen oder Monate nach Behandlung eintreten
- Alternativen zu Ceftriaxon
 - Cefotaxim 3 x 2 g, 2-4 Wochen
 - G-Penicillin 24 ME, 2-4 Wochen
- Bei Unverträglichkeit von Betalactamen:
 - Doxycyclin 2-400 mg, oral oder iv
- Bei Karditis stationär parenterale Antibiose, nach Entlassung Fortsetzung mit oralen Antibiotika
- Cefuroxim bei rezidivierender Arthritis. Bei Unverträglichkeit von Doxycyclin und Amoxicillin, Wirksamkeit klinisch nicht belegt

Table 1. Characteristics of Patients Seropositive and Seronegative for Chronic Lyme Disease.

	SEROPOSITIVE PATIENTS (N = 18)	SERONEGATIVE PATIENTS (N = 17)
Mean age (yr)	36.6 (16-72)	38.0 (10-65)
Sex (M/F)	9/9	11/6
History of ECM	14	15
Initial influenza-like illness	17	17
Initial treatment		
Tetracycline	1	12
Penicillin	1	4
Cephalexin	1	—
Erythromycin	—	1
Duration of illness (mo)*	8.4±2.5 (1-24)	17.6±5.4 (8-72)
Clinical manifestations		
Arthritis	15	12†
Peripheral neuropathy	7	9
Symptoms‡	18	17

*Period (mean ±SD) from initial illness to diagnosis of chronic Lyme disease.

†Three other patients had a history of arthritis.

‡Includes headaches, fatigue, arthralgia, and cognitive dysfunction.