

Borrelien und Arthritis



Labor Lademannbogen

Gerrit Mohrmann

Labor Lademannbogen

Borreliose



Labor Lademannbogen

Erreger

Borrelia burgdorferi s.l.-Komplex
(verschiedene Genospezies)

Gesichert humanpathogen

- *B. garinii*
- *B. afzelii*
- *B. burgdorferi s.s.*
- *B. spielmanii*

Unklare Assoziation (Einzelfälle):

- *B. valaisiana*
- *B. lusitaniae*
- *B. bissettii*
- *B. bavariensis*

Vektor (Europa)

***Ixodes ricinus* (Holzbock)**

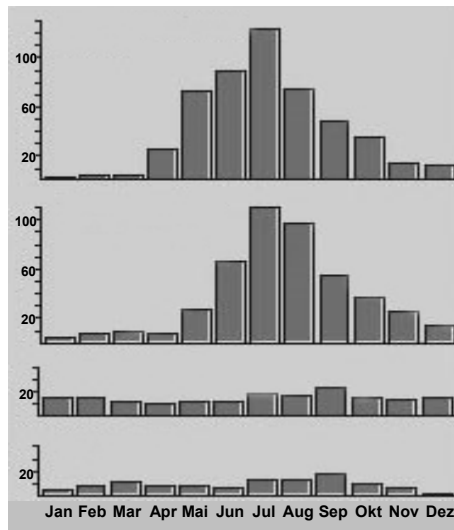
- Infektionsrisiko steigt mit Saugdauer
- Serokonversion nach Zeckenstich:
3-6% der Betroffenen
- Manifeste Erkrankung in 0,3-1,4%
der Fälle

Kamradt 1998, Nau 2009

Saisonale Prävalenz der Symptome



Labor Lademannbogen



Erythema migrans
n=436

Frühmanifestationen:
Am häufigsten im
Frühsommer bis Herbst

Neuroborreliose
n=453

Arthritis
n=166

Spätmanifestationen
ohne typische saisonale
Prävalenz

ACA
n=98

NRZ Borrelien

Assoziation zwischen Genospezies & Krankheitsbild



Labor Lademannbogen

Charakterisierung verschiedener Genospezies (OspA-Gen) in Europa

Species	OspA type	Ticks (%) (n = 90)	CSF (%) (n = 43)	Skin (%) (n = 68)*	Synovial fluid (%) (n = 20) [†]
<i>B. burgdorferi</i>	1	20	19	6	33
<i>B. sensu stricto</i>					
<i>B. afzelii</i>	2	9	12	84	29
<i>B. garinii</i> [†]	3-7	71	69	10	38

• Häufigster Nachweis von *B. garinii* in *Ixodes ricinus*



Organtropismus

B. afzelii, B. spielmanii: Haut
B. burgdorferi s.s.: Gelenke, (Liquor)
B. garinii: Liquor, (Gelenke)

Wilske 2007, NRZ Borrelien

Klinische Manifestationen nach Borrelien-Infektion



Labor Lademannbogen

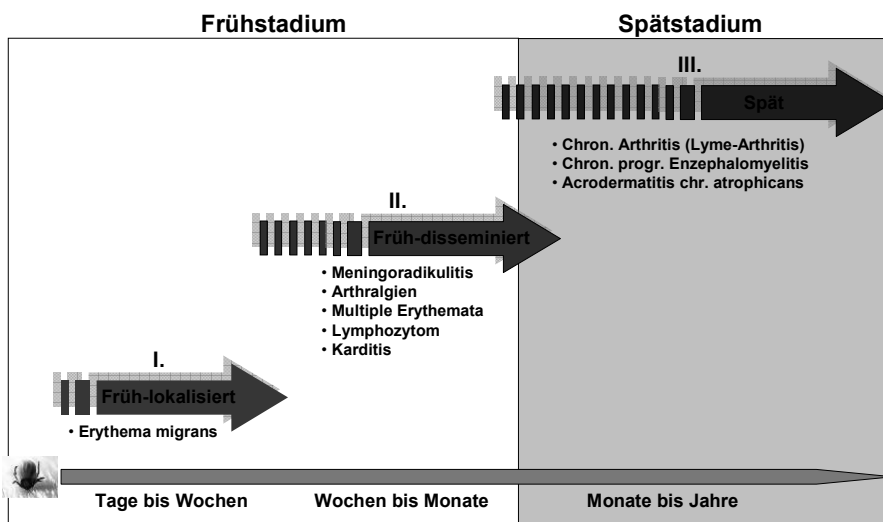
<u>Europa</u>	Erythema migrans (EM):	60-80%
	Neuroborreliose:	20%
	Lyme-Arthritis:	8-10% (Europa), 20-60% (USA)
	Lyme-Karditis:	<1%
	Chron. Neuroborreliose:	Einzelfälle
	Iridozyklitis:	Einzelfälle

Stanek und Strle 2003, EUCALB 2011

Zeitlicher Ablauf klinischer Manifestationen



Labor Lademannbogen



Frühstadium



Labor Lademannbogen

- Erythema migrans in etwa 50-70% der Fälle
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Vorübergehende „wandernde“ Arthralgien/Myalgien
- Auch kleine Gelenke betroffen
- Selten Gelenkschwellungen
- Beschwerdefreie Intervalle (Wochen bis Monate)
- (Akute Neuroborreliose)
- Spontane Ausheilung größtenteils im Frühstadium
- Auftreten mehrerer Hautläsionen → Streuung

Kamradt 1998, Steere 2004

Spätstadium: Lyme-Arthritis



Labor Lademannbogen

Frühinfektion  Spätstadium (Lyme-Arthritis)

- Mon- oder Oligoarthritis (teilw. nicht schmerzhaft)
- Schubweiser Verlauf
- Überwiegend große Gelenke der unteren Extremitäten
- Selten mehr als 3 Gelenke betroffen
- Symmetrischer Gelenkbefall untypisch
- Progression in chron.-persistierende Arthritis möglich
- Knorpel- und Knochenerosionen möglich
- Synovitis nicht in jedem Fall nachweisbar

Kamradt 1998, Steere 2004

Diagnostische Probleme



Labor Lademannbogen

- Frühstadien können symptomfrei durchlaufen werden
- Klin. Manifestation erstmals im Spätstadium (Monate bis Jahre nach ZS)
- Nur 1/3 der Patienten mit Lyme-Arthritis erinnern sich an einen Zeckstich oder EM
- Erhebliche Überschneidungen zwischen einzelnen Stadien möglich
- Hohe Seroprävalenz in der Bevölkerung (5-25%)

Nau 2009

Persistierende Gelenksbeschwerden nach Therapie



Labor Lademannbogen

Mögliche Gründe für persistierende Beschwerden

- Verzögerte Rückbildung der Beschwerden (Monate)
- Insuffiziente Primärtherapie
- Reinfektion
- Infektionsbedingte permanente Gewebeschädigung
- Andere Ursache

- Immunpathologie



Therapieresistente Lyme-Arthritis

Kamradt 1998, Steere 2001, 2011

Therapieresistente Lyme-Arthritis



Labor Lademannbogen

- 10% der Patienten mit Lyme-Arthritis entwickeln persistierende Gelenkbeschwerden nach Antibiose (USA)
- Anhaltende Beschwerden (Monate bis Jahre)
- Kein Ansprechen auf weitere antibiotische Therapien
- Nach Antibiose meist keine Borrelien-DNA in Synovia nachweisbar

Steere 2004, 2006

Therapiemöglichkeiten



Labor Lademannbogen

Lyme-Arthritis (Europa)

	Anwendung	Kinder	Erwachsene	Therapiedauer
Doxycyclin	oral	--	2x100 mg	21 Tage (14-30 Tage)
Amoxicillin	oral	25-50 mg/kg	3x500-1000 mg	21 Tage (14-30 Tage)
Ceftriaxon	i.v.	50-100 mg/kg	2g	21 Tage (14-30 Tage)

➔ Bei Nonrespondern: Ceftriaxon i.v.

Therapieresistente Lyme-Arthritis

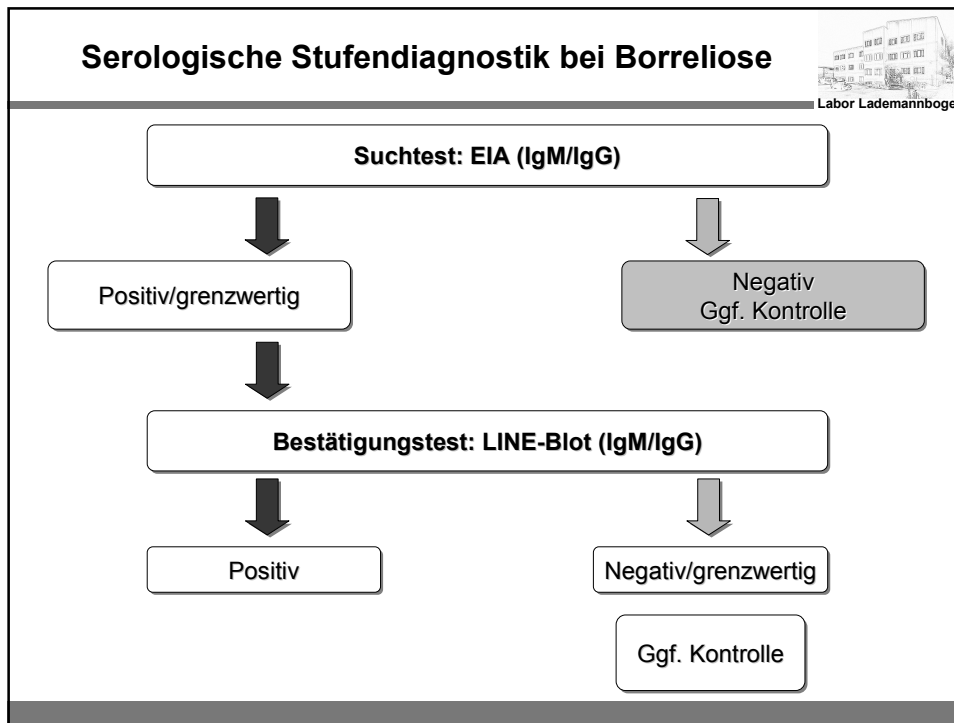
- Nichtsteroidale Antirheumatika
- Corticosteroide (nach Antibiose)
- Ggf. Synovialektomie

NRZ Borrelien, EUCALB.com, 2011

Serologische Stufendiagnostik bei Borreliose



Labor Lademannbogen

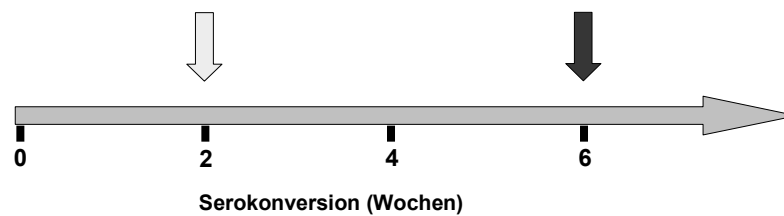


Diagnostisches Vorgehen nach Zeckenstich



Labor Lademannbogen


- Evtl. Abnahme 0-Wert
- Frühester Nachweis von IgM-Antikörpern nach ~2 Wochen
- Frühester Ausschluss nach ~6-8 Wochen möglich (IgG-AK)
- Ggf. Zeckenanalyse



Interpretationskriterien -Serologie-



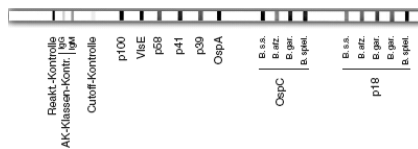
Labor Lademannbogen

IgM  **IgG**
IgG OspC VlsE, p41

- Insgesamt schwache IgG-Reaktion, untypisch für Lyme-Arthritis
- Frische Infektion möglich

IgM  **IgG**
IgG negativ p100, VlsE, p58, p41, p39, p18

- Stark ausgeprägte IgG-AK-Reaktion, vereinbar mit Spätstadium
- Abgelaufene Infektion möglich



Ggf. Gelenkpunktanalyse

- Zelluläre Infiltration (>1000 c/μl)
- Erhöhter Anteil neutrophiler Granulozyten

Bewertung der Borrelien-Serologie



Labor Lademannbogen

- AK-Nachweis in der Frühphase noch nicht zuverlässig (Sensitivität bei EM \leq 50%)
- Je unspezifischer die Symptome, desto geringer der prädiktive Wert einer positiven Serologie
- Bei Dauer der Infektion/Symptome >8 Wochen müssen spez. AK im Serum nachweisbar sein

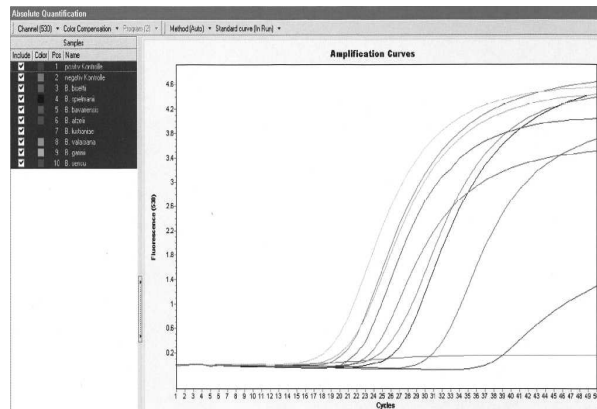
Nachweis von Borrelien-DNA



Labor Lademannbogen

Realtime-PCR (OspA-Gen) Nachweis von:

- *B. burgdorferi* s.s.
- *B. garinii*
- *B. afzelii*
- *B. spielmanii*
- *B. bavariensis*
- *B. valaisiana*
- *B. lusitanae*
- *B. bissettii*



Materialien

- Gelenkpunktat
- Hautbiopsie
- Ggf. Liquor

Nachweis von Borrelien in Hamburger Zecken



Labor Lademannbogen

Analysezeitraum	Anzahl analysierter Zecken	Häufigkeit positiver PCR-Befunde
1999-2002	119	22 (18%)
2003	34	4 (12%)
2004	73	10 (14%)
2005	116	25 (21%)
2006	135	21 (16%)
2007	131	25 (19%)
2008	200	39 (19,5%)
2009	232	70 (30%)
2010	243	46 (18%)

- Durchschnittliche Durchseuchung von *Ixodes ricinus* in Europa: 10-20%

Wertigkeit diagnostischer Testverfahren



Labor Lademannbogen

Serologie

<u>Stadium</u>	<u>Sensitivität</u>	<u>Antikörper</u>
• I (Früh lokalisiert)	20 - 50 %	IgM
• II (Früh disseminiert)	70 - 90 %	IgM, IgG
• III (Spät)	~100%	IgG, selten IgM

Direktnachweis

<u>Stadium/Untersuchungsmaterial</u>	<u>Sensitivität</u>
• Stadien I + III, Haut (EM, ACA):	50 - 70 % (PCR/Kultur)
• Stadium II, Liquor (Neuroborreliose):	10 - 30 % (PCR/Kultur)
• Stadium III, Gelenkpunktat (Arthritis):	50 - 70 % (PCR, Kultur selten pos.)
• Zecken:	Abhängig von Entwicklungsstadium/ Endemiegebiet (IF/PCR/Kultur)

Wilske 2007; RKI Epid. Bull. 2007