

30 JAHRE BORRELIOSE- PROJEKT KRAICHTAL: EIN FAZIT

PD DR. DIETER HASSLER, INFEKTIologe DGI

UNIVERSITÄT HEIDELBERG

WWW.DRHASSLER.COM

DIETER.HASSLER@T-ONLINE.DE

MITWIRKENDE

- HYGIENE-INSTITUT HEIDELBERG: LOTHAR ZÖLLER, MATTHIAS MAIWALD, TREVOR PETNEY
- PETTENKOFER-INST. MÜNCHEN: VERA PREAC MURSIC (BORRELIENANZUCHT)
- LANDESGESUNDHEITSAMT: PETER KIMMIG, RAINER OEHME (EPIDEMIOLOGIE, PCR, ZECKEN)
- LABOR ENDERS STUTTGART: RÜDIGER BRAUN (VIROLOGIE)
- LABOR SEELIG/VOLKMANN: HANS EHRFELD, ELKE MÜLLER (SEROLOGIE)
- LANDESSAMMLUNGEN KA: MONIKA BRAUN (SÄUGETIERE), TREVOR PETNEY (ZECKEN)
- TIERARZT BRUCHSAL: EBERHARD BEICHEL (PRÄP. MÄUSEBLASEN, IGELETC.)
- KREISJÄGERSCHAFT BRUCHSAL: JAGDBARES WILD

DAS LANGZEITPROJEKT KRAICHTAL

- 1986 REIHENUNTERSUCHUNG IN KRAICHTAL (IN ZUSAMMENARBEIT MIT HYGIENE-INSTITUT UNI HD, L. ZÖLLER, M. MAIWALD, HG SONNTAG)
- 3688 UNTERSUCHTE (4-87 JAHRE): 16,9% SEROPOSITIV
- DIVERSE FOLGEPROJEKTE:
 - UNTERSUCHUNGEN AN MÄUSEN UND ZECKEN (MAIWALD ET AL 1995, PETNEY ET AL J CLIN MICROBIOL 1996)
 - PROSPEKTIVE ERFASSUNG VON NEUERKRANKUNGEN (INZIDENZ 504/100000 x JAHR)
 - THERAPIESTUDIE CEFOTAXIM BEI CHRONISCHER BORRELIOSE (HASSLER ET AL, INFECTION 1990)
 - LANGZEITPROJEKT KRAICHTAL 1986 BIS HEUTE (HABILITATION 1998)

SCHILDZECKEN: ÜBERTRÄGER VON BORRELIEN + FSME

- *IXODES RICINUS* HAT VIER STADIEN: EI, LARVE, NYMPHE, ADULTES TIER
- VOR JEDER HÄUTUNG MUß EINE BLUTMAHLZEIT ERFOLGEN
- FSME: 0,2-2%
- BORRELIEN: LARVEN SIND ZU 1% INFIZIERT, NACH DEM ERSTEN SAUGEN AUF DER MAUS UND HÄÜTUNG ZUR NYMPHE ZU 15-25%
- ADULTE 30% BIS 70% POSITIV
- NYMPHEN SAUGEN AM HÄUFIGSTEN AM MENSCHEN

Foto: Dr. Michael Bechtel



TRANSMISSIONSRISIKO BEI BORRELIOSE

- UNTER 5000 AN MENSCHEN GEFUNDENEN ZECKEN WAREN 80% NYMPHEN (MAIWALD, OEHME, HASSLER ET.AL. 1998)
- 15% WAREN BORRELIENINFIZIERT
- INSGESAMT FÜHRTEN 4% ALLER ZECKENSTICHE ZUR ÜBERTRAGUNG
- 25% DER BORRELIENHALTIGEN ZECKEN FÜHREN ZUR INFEKTION
- BEI FSME STETS ÜBERTRAGUNG



ERGEBNISSE 1: PRÄVENTION DURCH INTELLIGENTE ENTFERNUNG DER ZECKE

- ZECKE DARF NICHT GEQUETSCHT WERDEN
- ALLE PINZETTEN/ZECKENZANGEN SIND UNGEEIGNET
- SKALPELLETHODE IST IDEAL (SIEHE BILD)
- INZIDENZ SEIT EINFÜHRUNG DIESER METHODE VON 500/100000 AUF 80/100000 GESENKT, DAHER DRAMATISCH WENIGER NEUERKRANKUNGEN



LYME-BORRELIOSE: ERYTHEMA MIGRANS

- SO BEGINNT EIN ERYTHEMA MIGRANS!
- DIFFERENTIAL-DIAGNOSTISCH WICHTIG: MEIST KEIN SCHMERZ, KEINE VERÄNDERUNG DER EPIDERMIS, KEINE SCHUPPUNG DER HAUT, LEDIGLICH VERFÄRBUNG



LYME-BORRELIOSE: ERYTHEMA MIGRANS



- NICHT IMMER IST DAS EM RINGFÖRMIG AUSGEBILDET, AUCH FLÄCHIGE VARIANTEN KOMMEN VOR!

ERGEBNISSE 2: ERYTHEMA MIGRANS

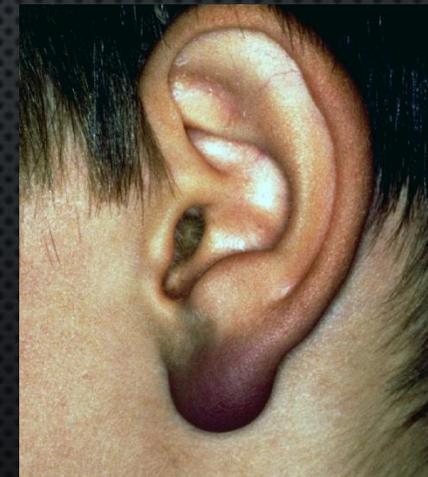
ERKENNEN UND SOFORT THERAPIEREN!

- DAS ERYTHEMA MIGRANS TRITT FRÜHESTENS NACH SIEBEN TAGEN AUF (ZELLULÄRE IMMUNANTWORT!)
- ES IST BEIM ERSCHEINEN MINDESTENS 4 CM GROß
- DIE EPIDERMIS IST NICHT BETEILIGT
- **SEROLOGIE BEIM EM IST OBSOLET!**
- THERAPIE IMMER 20 TAGE!
- GEEIGNET: DOXYCYCLIN, CEFUROXIM, AMOXICILLIN, AZITHROMYCIN (10 TAGE)
- SEIT 1996 KEIN THERAPIEVERSAGER!



SONDERFALL: DAS LYMPHOZYTOM

- BL IST LEDIGLICH EINE SONDERFORM DES EM (HISTOLOGISCH UND PATHOPHYSIOLOGISCH VÖLLIG IDENTISCH)
- OFT AN OHRLÄPPCHEN, MAMILLE



LYME-BORRELIOSE: ARTHRITIS

- ZWEI FORMEN:
 - AKUTE ARTHRITIS
 - CHRONISCHE ARTHRITIS
- BEFALL MEIST DER GROßEN GELENKE
- OFT MISCHBILD MIT ARTHRALGIEN
- CHARAKTERISTISCH FÜR CHRONISCHE FORM SIND PERIARTIKULÄRE ENTKALKUNGEN
- ERREGER SIND AM EHESTEN IN DER SYNOVIA NACHWEISBAR
- THERAPIE: IV-CEPHALOSPORINE



LYME-BORRELIOSE: ACRODERMATITIS CHRONICA ATROPHICANS

- ERSTBESCHREIBUNG BUCHWALD 1883
- „ZIGARETTENPAPIERARTIGE ATROPHIE“ DER EPIDERMIS (POSPELOW 1886)
- DIE ACA ENTSTEHT DURCH PERSISTENTE BORRELIEN-INFESTION, MEIST MIT *B. AFZELII*
- WACHSTUM BEI 32-34°C OPTIMAL (AKREN!)
- HISTOLOGISCH DEGENERATION DES KOLLAGEN, ATROPHIE DER EPIDERMIS
- OFT KOMBINATION MIT NEUROPATHIE, OSTEOPATHIE UND FIBROIDEN KNOTEN
- KULTURELLER NACHWEIS MÖGLICH



ERGEBNISSE 3: DIE CHRONISCHE BORRELIOSE

- BEI DER PRIMÄREN STICHPROBE 16,9% SEROPOSITIV
- VON DIESEN 30% ZUNÄCHST SYMPTOMFREI
- NACH SPÄTESTENS 8 JAHREN ALLE SEROPOSITIVEN SYMPTOMATISCH
- IDENTISCHE ERGEBNISSE BEI LANGZEITSTUDIE IN DEN USA
 - **PETERSEN ET AL.: EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF 1,149 PERSONS WITH LYME DISEASE IDENTIFIED BY LABORATORY-BASED SURVEILLANCE IN CONNECTICUT. YALE J BIOL MED 1989 MAY-JUN;62(3):253-62**
 - **HASSLER, D. LANGZEITBEOBACHTUNGEN ZUR DIAGNOSTIK, KLINIK UND THERAPIE DER LYME-BORRELIOSE, HABILITATIONSSCHRIFT HEIDELBERG 1998**

Ergebnisse 3:

Was macht die chronische Borreliose?

- Nachtschweiß, nächtliches Herzklopfen, Abgeschlagenheit
- wandernde Gliederschmerzen, Myalgien und Arthralgien
- Muskelkrämpfe nach Belastung
- Herzrhythmusstörungen
- Gefühlsstörungen (Ameisenlaufen, Kältegefühl, Hitzegefühl, brennende Schmerzen)
- Gelenkentzündungen, vor allem in den großen Gelenken



BORRELIOSE:

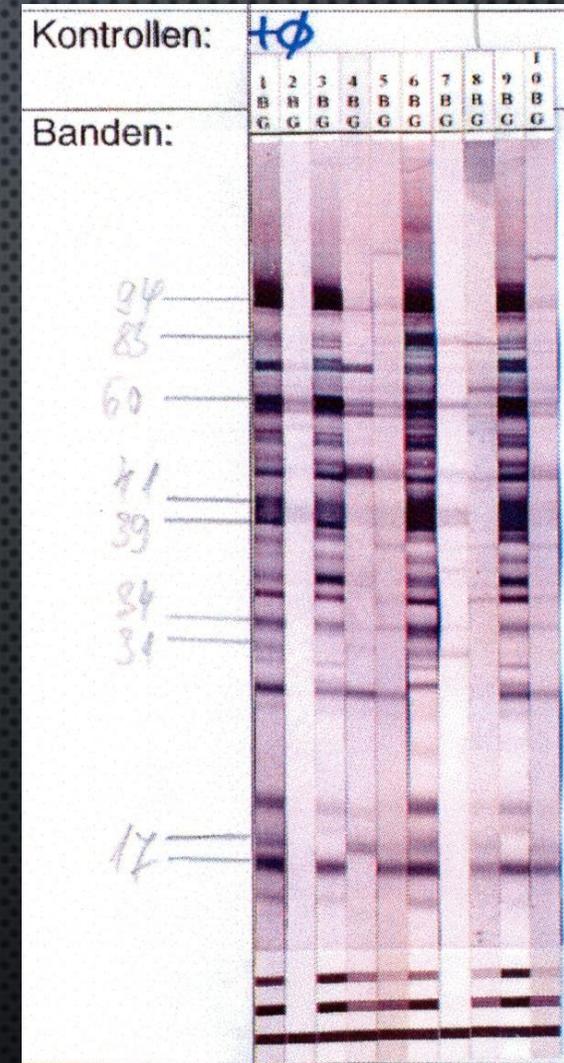
EINE PRIMÄR CHRONISCHE INFektion

ERKENNTNISSE AUS DER KRAICHTALER BORRELIOSE-STUDIE 1986-2006

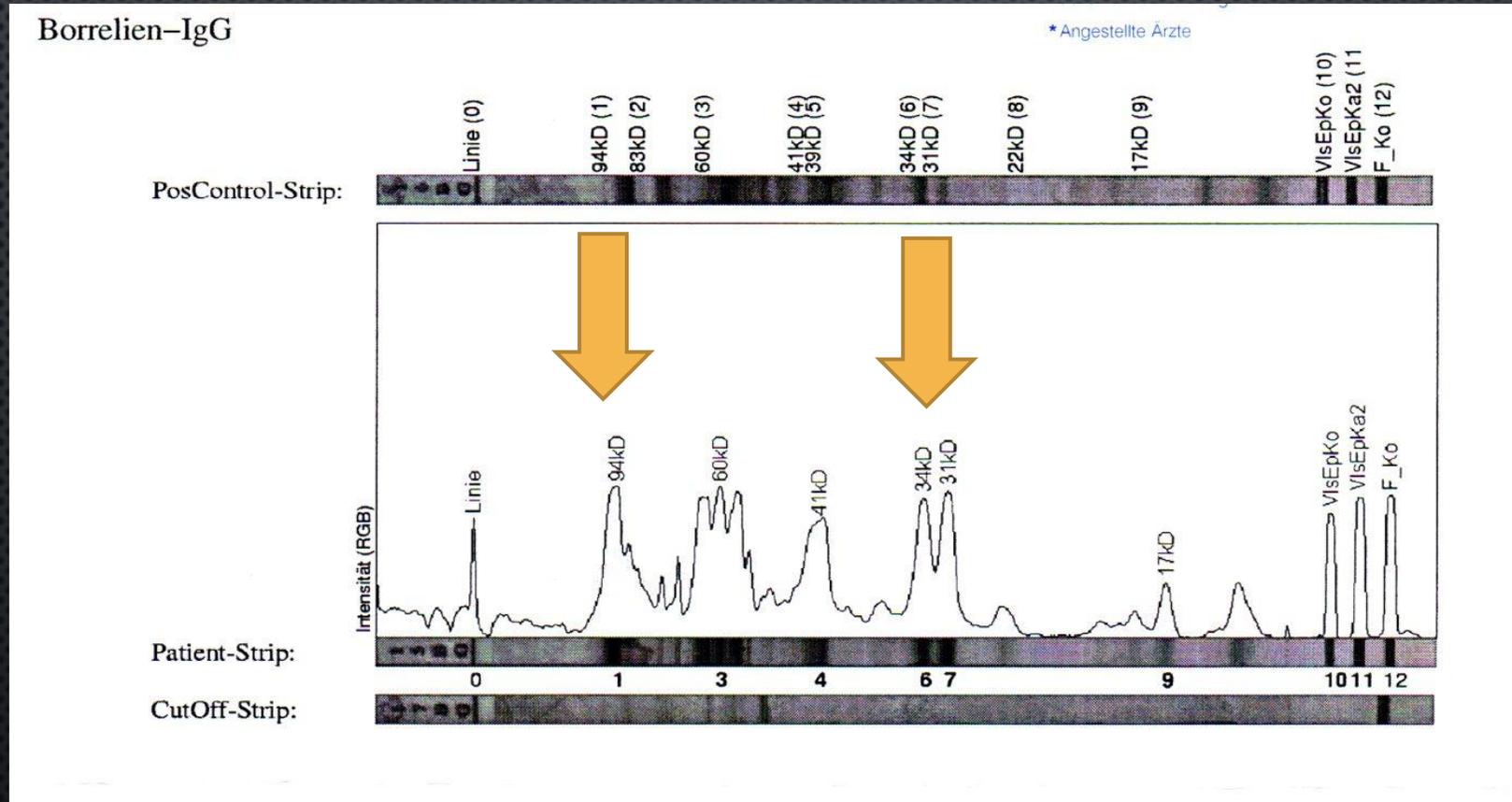
- BORRELIENINFektionen HEILEN NICHT SPONTAN AUS!
- ES GIBT ZWAR MANCHMAL JAHRELANGE SYMPTOMFREIE INTERVALLE (ANALOGIE ZUR SYPHILIS!), ABER JEDER SEROPOSITIVE WIRD IRGENDWANN SYMPTOMATISCH.
- AUCH ALLE URSPRÜNGLICH ASYMPTOMATISCHEN SEROPOSITIVEN SIND ERKRANKT
- IN JEDEM STADIUM DER ERKRANKUNG IST ZUMINDEST IN EINZELFÄLLEN DIE ERREGERANZUCHT MÖGLICH
- JEDES STADIUM KANN ERFOLGREICH ANTIBIOTISCH BEHANDELT WERDEN
- UNBEHANDELTE PATIENTEN BLEIBEN LEBENSLANG SEROPOSITIV, BEHANDELTE VERLIEREN NACH 1-8 JAHREN WIEDER DIE **SPEZIFISCHE** IMMUNANTWORT
 - HASSLER D, SCHNAUFFER M, EHRFELD H, MÜLLER E.:
 - **DISAPPEARANCE OF SPECIFIC IMMUNE RESPONSE AFTER SUCCESSFUL THERAPY OF CHRONIC LYME BORRELIOSIS. INT J MED MICROBIOL. 2004 APR;293 SUPPL 37:161-4.**
- **DAHER IST DIE HYPOTHESE EINES „DURCHSEUCHUNGSTITERS“ FALSCH**

UNVERZICHTBARE DIAGNOSTIK: DER WESTERNBLOT

- WIR TRENNEN DIE BORRELIENPROTEINE MITTELS ELEKTROPHORESE AUF
- DANN KOMMT DAS PATIENTENSERUM HINZU
- EINE FARBREAKTION MACHT DIE IMMUNANTWORT SICHTBAR
- WIR UNTERSCHIEDEN DIE UNSPEZIFISCHE IMMUNANTWORT (P41, P60 ETC.) VON DER SPEZIFISCHEN (P31/34, P94/100)



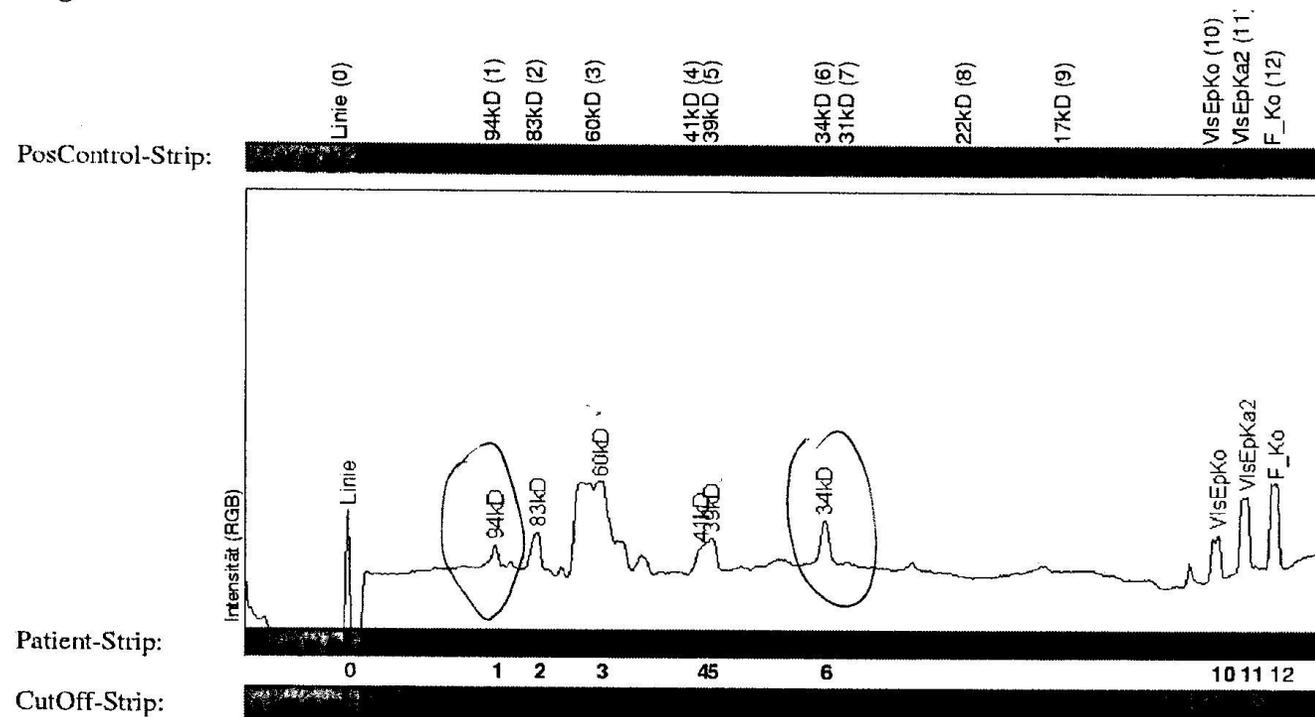
DER WESTERNBLOT



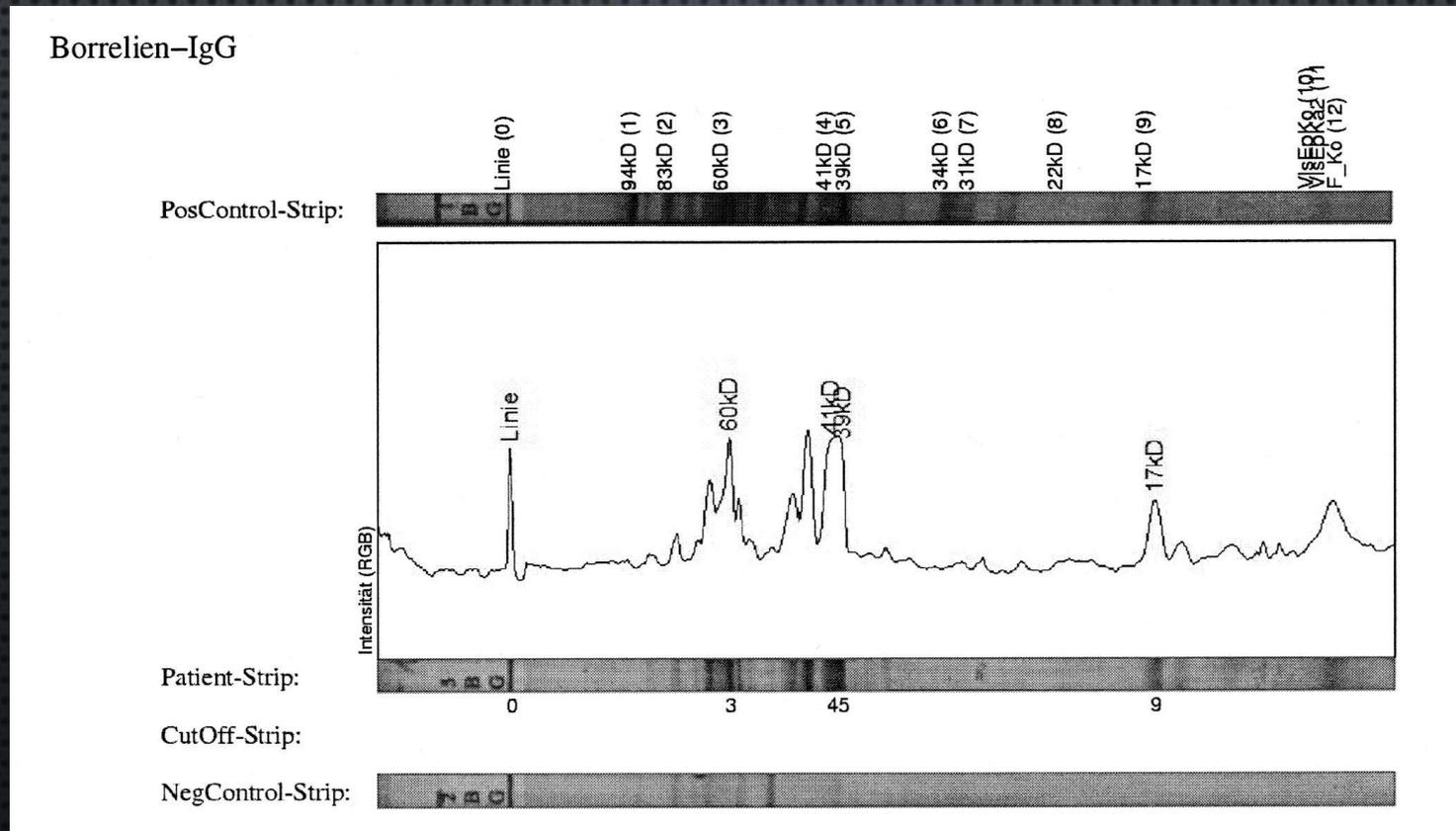
Die Banden bei 31/34 und bei 94 kD (Pfeile) sind hochspezifisch!

DER WESTERNBLOT NACH THERAPIE

Borrelien-IgG



DER WESTERNBLOT 2: UNSPECIFISCHER BEFUND

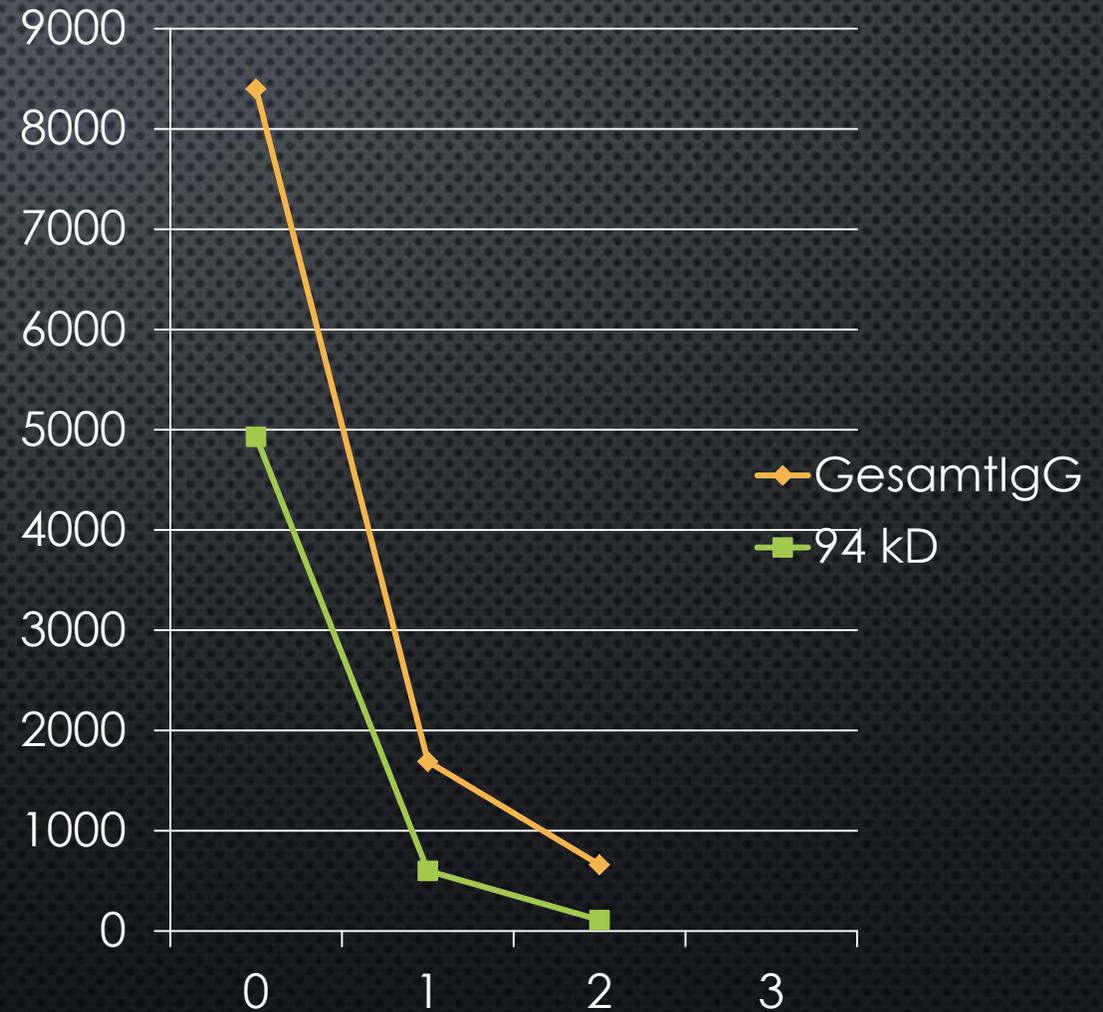


STANDARDISIERTE THERAPIE DER CHRONISCHEN BORRELIOSE

- CEFOTAXIM 2X3G/DIE ÜBER 15 TAGE IV
- VOR DER ERSTEN INFUSION EINMALIG 250 MG SOLU-DECORTIN
- ERGEBNISSE:
 - BEI CA 2600 THERAPIEN 94% SANIERUNG IN EINEM ZYKLUS
 - 6% HABEN EINE ZWEITE THERAPIE BENÖTIGT
 - <1% HABEN EINE DRITTE THERAPIE BENÖTIGT
- NACHSORGE: 4X KLINIK/SEROLOGIE IN 6-MONATIGEN ANSTÄNDEN

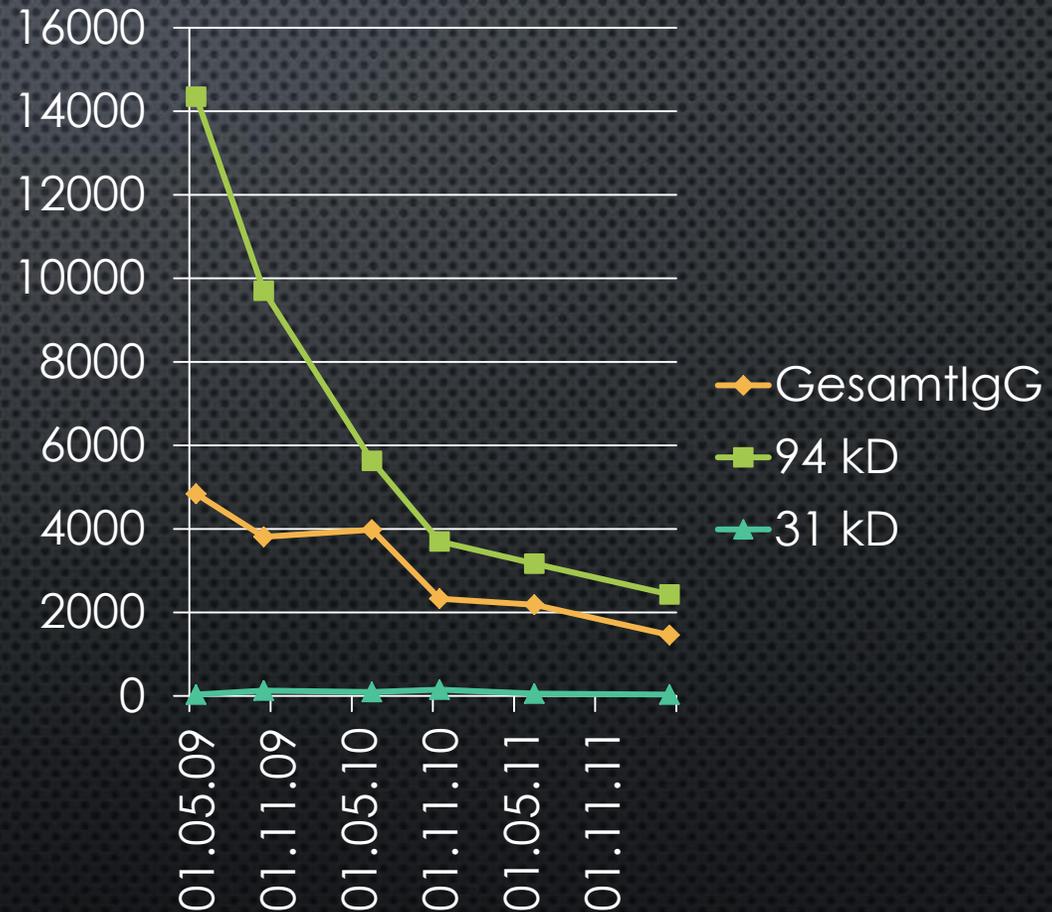
VERLAUF NACH THERAPIE

- PAT KEI.E. GEB. 71
- CHRONISCHE BORRELIOSE MIT MYALGIEN, ARTHRITIS KNIE, NACHTSCHWEIß
- THERAPIE CEFOTAXIM
- BESCHWERDEFREI



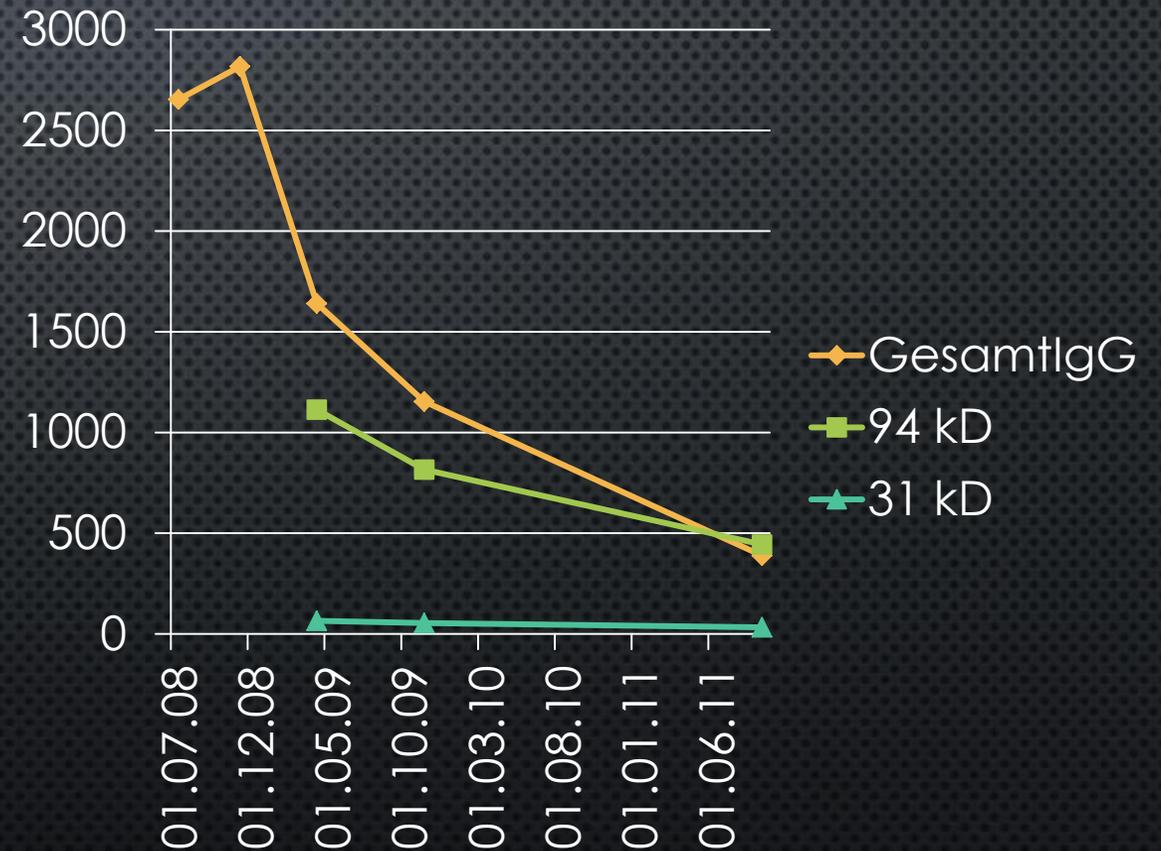
VERLAUF NACH THERAPIE

- PAT DRO.M. GEB. 72
- CHRONISCHE BORRELIOSE MIT MYALGIEN, ARTHRALGIEN, NACHTSCHWEIß
- THERAPIE CEFOTAXIM 2x3G/20D MAI 09
- KLINISCH SEITHER BESCHWERDEFREI, ABER RENTENBEGEHREN



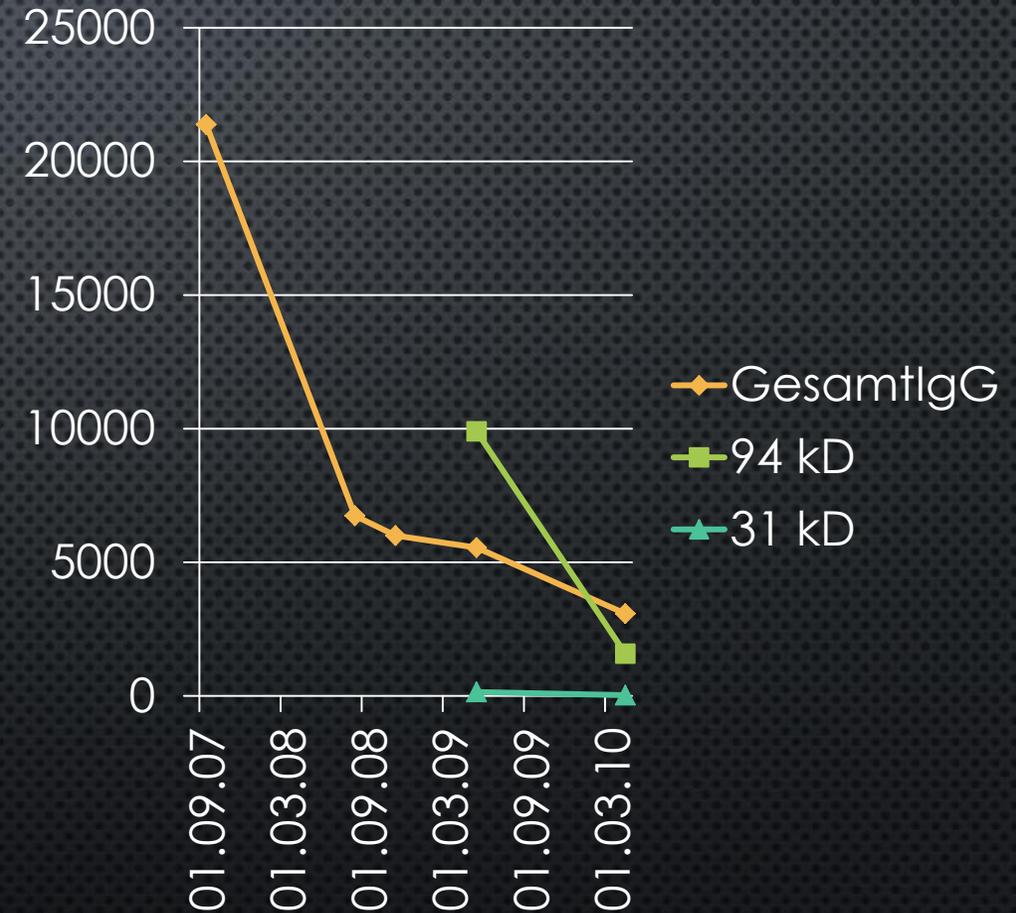
VERLAUF NACH THERAPIE

- PAT ZA.T. GEB. 58
- CHRONISCHE BORRELIÖSE MIT MYALGIEN, ARTHRALGIEN, NACHTSCHWEIß
- 1. THERAPIE CTX 2x3G/15D JULI 08
- 2. THERAPIE CTX 20 NOV 08



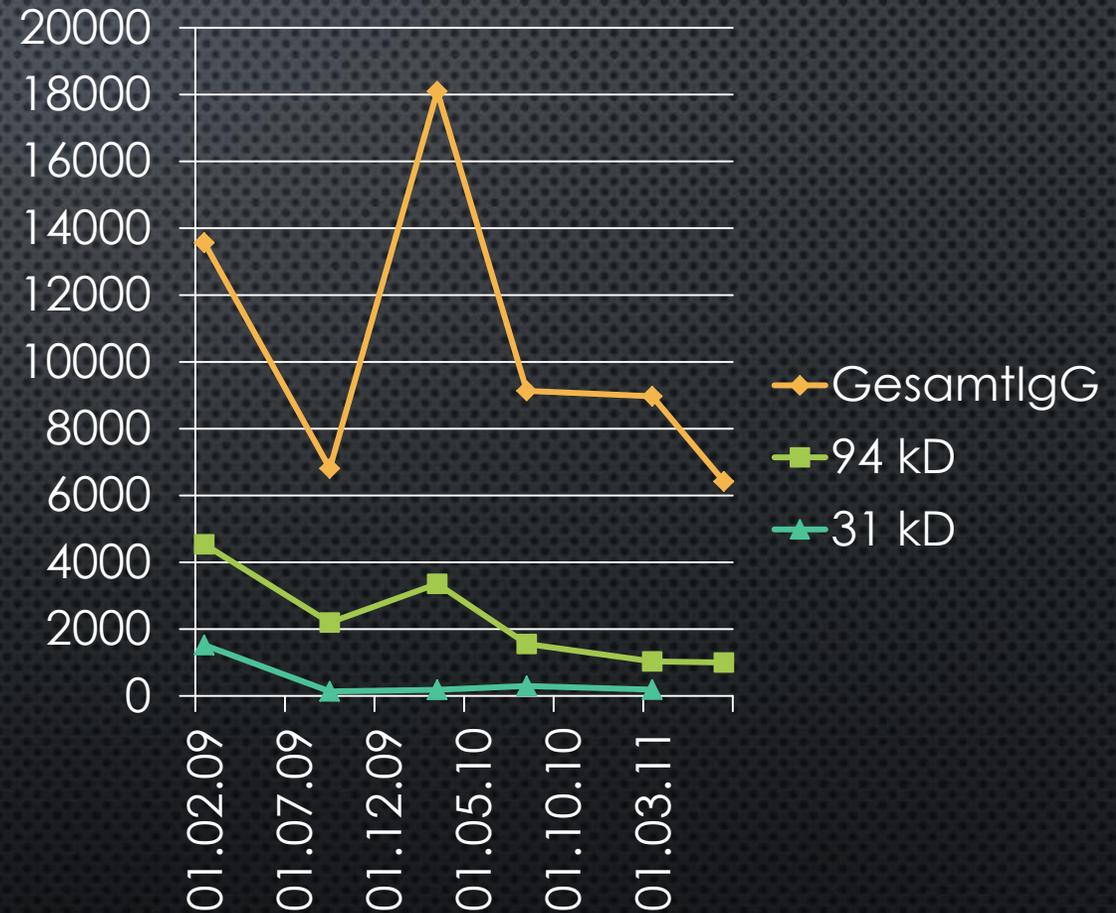
VERLAUF NACH THERAPIE

- PAT EN.B. GEB. 53
- CHRONISCHE BORRELIOSE MIT MYALGIEN, ARTHRALGIEN, NACHTSCHWEIß
- THERAPIE CEFOTAXIM 2x3G/15D NOV 07
- SEITHER NUR UNSPEZIFISCHER SCHWINDEL



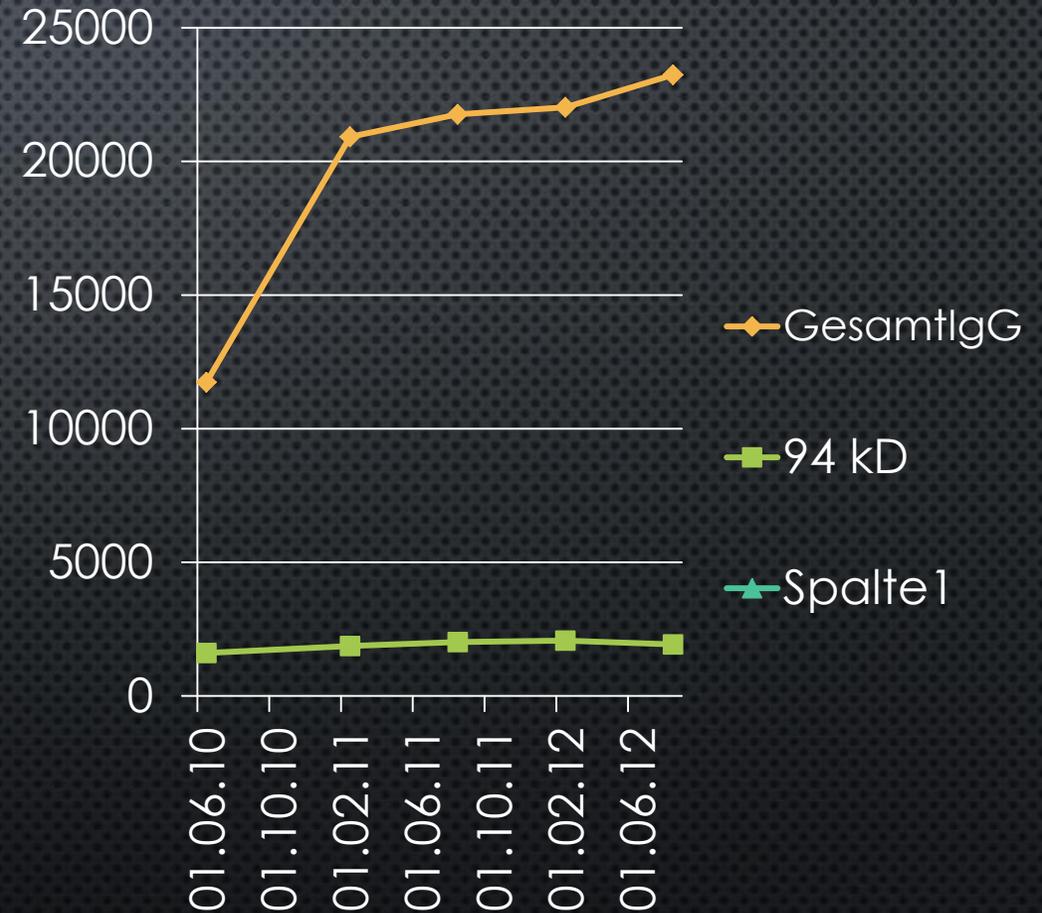
VERLAUF NACH THERAPIE: REZIDIV

- PAT GR.S. GEB. 68
- CHRONISCHE BORRELIOSE MIT MYALGIEN, ARTHRALGIEN, NACHTSCHWEIß
- 1. THERAPIE CEFTRIAXON 2G/20D NOV 08
- KLINISCH REZIDIV 12/09
- 2. THERAPIE 1/10 CTX



VERLAUF NACH THERAPIE: THERAPIEVERSAGER

- PAT ALB.P. GEB. 60
- CHRONISCHE BORRELIOSE, SEIT 2010 BEKANNT
- 1. THERAPIE CEFOTAXIM 2G/15D JULI 10
- 2. THERAPIE CEFOTAXIM 2X3G/20D FEB 12
- KLINISCH KEINE BESSERUNG



STANDARDPROZEDUR BEI CHRONISCHER BORRELIOSE

- ERKRANKUNGSBEGINN?
- AKTIVITÄTSMARKER (NACHTSCHWEIß, ABGESCHLAGENHEIT, PALPITATIONEN, HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN, MYALGIEN, ARTHRALGIEN?)
- PASST DIE SEROLOGIE?
 - BEI CHRONISCHER BORRELIOSE IMMER IGG +++ MIT TYPISCHEM WESTERNBLOT
- KONKURRIERENDE URSACHEN AUSGESCHLOSSEN?
 - POLYMYALGIA RHEUMATICA (BKS, CRP)
 - RHEUMATOIDE ARTHRITIS (CCP)
 - CHLAMYDIEN/YERSINIEN-INFESTION
- FALLS KLINISCH INAKTIV, ABER SEROLOGISCH SICHER: ABWARTEN!
- ERST WENN KRANKHEITSAKTIVITÄT: IV-THERAPIE

STANDARDNACHSORGE NACH THERAPIE

- BEI THERAPIE EINES ERYTHEMA MIGRANS:
 - EINMALIGE KONTROLLE DER SEROLOGIE 3 MONATE NACH THERAPIEENDE.
 - WENN DANN KEINE IGG-ANTIKÖRPER NACHWEISBAR: AUSGEHEILT!
 - REST-IGM DARF NOCH NACHWEISBAR SEIN
- BEI THERAPIE EINER CHRONISCHEN BORRELIOSE
 - VIER KONTROLLEN IN 6-MONATIGEN ABSTÄNDEN (KLINISCH/SEROLOGIE)
 - NACHTSCHWEIß/ABGESCHLAGENHEIT SOLLTEN VERSCHWUNDEN SEIN
 - ARTHRALGIEN SOLLTEN GEBESSERT SEIN
 - IGG GEHT LANGSAM ZURÜCK (QUALITÄT DER LABORTESTS SCHWANKT!)
 - WENN ÜBERHAUPT KEINE BESSERUNG: DIAGNOSE KRITISCH PRÜFEN!

ERGEBNISSE DES LANGZEITPROJEKTES KRAICHTAL

- DIE PRÄVALENZ KONNTE BIS 2016 VON 16,9% AUF UNTER 2% GESENKT WERDEN
- DIE INZIDENZ KONNTE VON 500/100000 AUF 80/100000 GESENKT WERDEN
- WIR HABEN STANDARDVERFAHREN FÜR DIAGNOSTIK UND THERAPIE ETABLIERT
- 100% ALLER ERYTHEMA MIGRANS PATIENTEN SEIT 1996 SANIERT
- 99,2% DER CHRONISCHEN BORRELIOSE-FÄLLE KLINISCH SANIERT
- **BORRELIOSE IST HEUTE EIGENTLICH KEIN PROBLEM MEHR!**

REZIDIV ODER RE-INFEKTION?

- BORRELIEN HINTERLASSEN KEINE SCHÜTZENDE IMMUNITÄT
- DAHER JEDERZEIT ERNEUTE INFEKTION MÖGLICH
- REZIDIVE GEHEN VON ALTEN INFEKTIONSHERDEN IM KOLLAGEN AUS
- RE-INFEKTIONEN LAUFEN WIE ERSTINFEKTIONEN

**Der Fall:
Nur ein Hautausschlag?**

Zeckenstich re. US August 98 in der
Toskana

14 Tage später zeigt sich ein
eruptives Exanthem

Borrelienantikörper IgM negativ, IgG
negativ, im WB keine Banden

Ihre Interpretation?

Welche Laborwerte werden
veranlaßt?

Was tun Sie sonst noch?



ALTWELTZECKENFIEBER (FIEVRE BOUTONNEUSE, MSF)

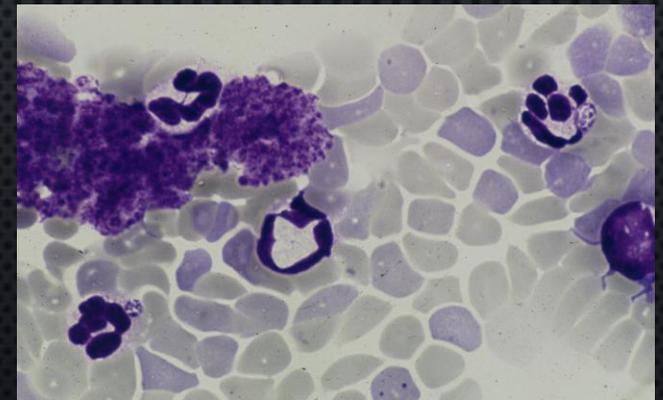
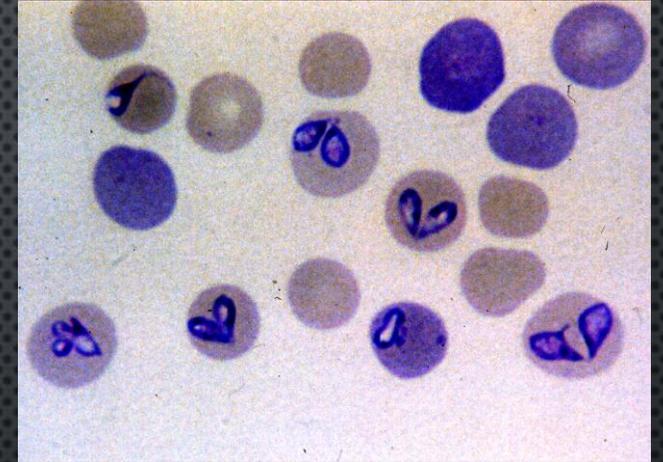
- VEKTOR: *RHIPICEPHALUS SANG.*
- ZUNÄCHST ENTWICKELT SICH EIN KLEINES, OFT DUNKLES ULCUS AN DER ZECKENSTICHSTELLE („TACHE NOIRE“)
- DANN FOLGT EIN ERUPTIVES EXANTHEM
- SCHLIEßLICH GRIPPEARTIGE SYMPTOME MIT HOHEM FIEBER UND GENERALIS. EXANTHEM
- CA. 5% SCHWERE VERLÄUFE, TEILS MIT RENALER BETEILIGUNG
- 2% LETALE VERLÄUFE (RAOULT)
- THERAPIE: DOXYCYCLIN

Typischer Hautbefund bei frischer *Rickettsia conori*-Infektion. Rund um die Zeckenstichstelle hat sich ein Exanthem entwickelt
(Abb. D. Hassler)



WAS IST MIT CO-INFESTIONEN??

- EHRLICHIOSE UND ANAPLASMOSE-ERREGER WURDEN IN ZECKEN AUCH BEI UNS NACHGEWIESEN.
- BISHER KEIN EINZIGER KLINISCHER KRANKHEITSFALL!
- BABESIOSE-ERREGER IN ZECKEN NACHGEWIESEN
- KLINISCH ERKRANKEN NUR SPLENEKTOMIERTE!
- **CO-INFESTIONEN SPIELN KEINE ROLLE!**



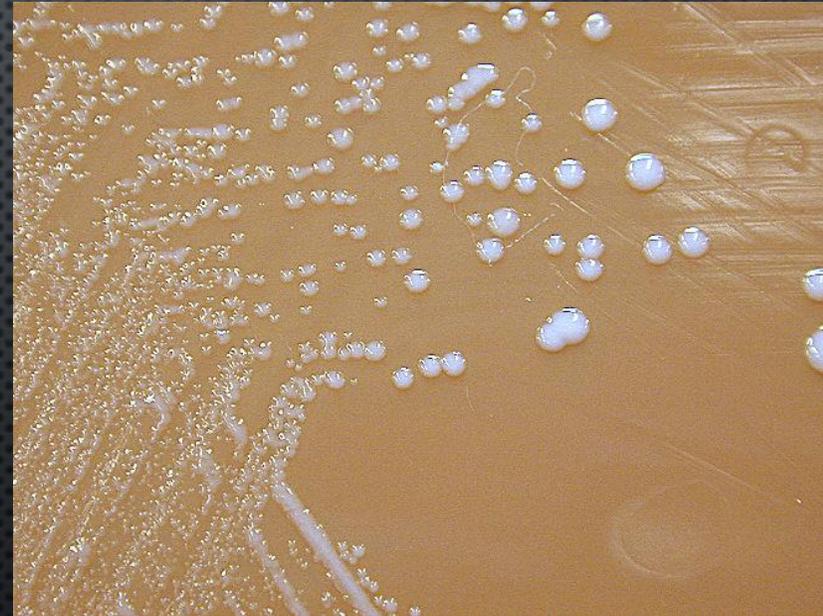
EXANTHEM NACH ZECKENSTICH

- AM 31.7. ZECKENSTICH RE BECKENKAMM
- 14 TAGE SPÄTER LOKALES EXANTHEM
- DANN LK-SCHWELLUNG LEISTE
- VOM HA CEFUROXIM ORAL
- KEINE BESSERUNG, HOHES FIEBER, SEPTISCHES BILD
- STATIONÄR CEFTRIAXON IV, KEIN EFFEKT
- WAS TUN?



WEITERE DIAGNOSTIK

- BORRELIENSEROLOGIE 20.8. 2012:
NEGATIV
- RICKETTSIENSEROLOGIE EBENFALLS
NEGATIV
- DEM PATIENTEN GEHT ES ZUNEHMEND
SCHLECHTER
- WAS TUN SIE?



TULARAEMIE: ERREGER UND RESERVOIRE

- ERREGER: *FRANCISELLA TULARENSIS* IST EIN GRAMNEGATIVES STÄBCHENBAKTERIUM
- BENANNT WURDE DER ERREGER NACH TULARE COUNTY IN KALIFORNIEN, WO DIE ERKRANKUNG ERSTMALS BESCHRIEBEN WURDE
- ZWEI VARIANTEN DES ERREGERS KOMMEN VOR:
 - TYP A IN AMERIKA, TYP B IN EURASIEN
- RESERVOIR SIND VERSCHIEDENE NAGETIERARTEN UND HASEN
 - NUR FELDHASEN SPIELEN PRAKTISCH EINE ROLLE, DA DIE ANDEREN POTENTIELL INFIZIERTEN NAGER NICHT GEJAGT WERDEN,
 - BISAMRATTE EBENFALLS ALS RESERVOIR BEKANNT
- ÜBERTRAGUNG DURCH ZECKEN KOMMT ANGENBLICH EXTREM SELTEN VOR

TULARAEMIE: ÜBERTRAGUNGSWEGE

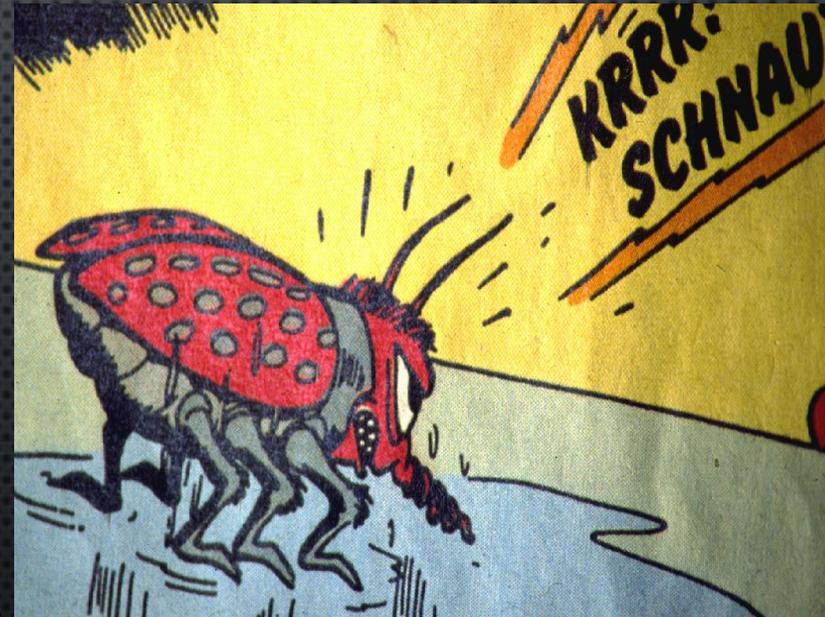
- STICH VON ZECKEN UND BREMSEN
- VERLETZUNGEN BEI SCHLACHTEN VON INFIZIERTEN TIEREN
- EINREIBEN VON SEKRETEN INFIZIERTER TIERE IN DIE AUGEN
- GENUSS UNZUREICHEND GEGARTEN HASENFLEISCHES
- INHALATION ERREGERHALTIGER AEROSOLE (HEUSCHOBER!)
- ÜBERTRAGUNG VON MENSCH ZU MENSCH NICHT MÖGLICH!



LETZTE FRAGE:
RECHTS- ODER LINKSDREHEND
ENTFERNEN???

DER RECHTSWENDIGE GURKENMURKSER (*DEFLATOR DEXTROSPIRILLUS* BARKS 1957)

- EINZIGES TIER MIT AUSGEPRÄGTEM GEWINDE AM STECHAPPARAT
- BEFÄLLT NORMALERWEISE NUR GURKEN. SCHADBILD TYPISCH (PLATTSUCHT)
- GROßE SCHÄDEN IN ENTENHAUSEN 1957
- NATÜRLICHER FEIND: GEMEINE PESTWESPE
- NUR LINKSDREHEND ENTFERNEN!!!



SIE WAREN EIN
GEDULDIGES PUBLIKUM,
DAFÜR DANKE ICH
IHNEN!



Wenn Sie morgen etwas vergessen haben
sollten: kein Problem!

Sie können alles nachlesen unter
www.drhassler.com