

## **Zunehmende Bedeutung der Co-Infektionen bei Borreliose-Patienten** - entweder parallel zu einer Borrelien Infektion oder auch anstatt -

*Ein Fachbeitrag von Dr. med. Armin Schwarzbach, Facharzt für Laboratoriumsmedizin*

Bei den Fachkongressen der vergangenen Monate ist auffällig, dass den Co-Infektionen bzw. sämtlichen durch Zecken übertragene oder reaktivierte Erkrankungen eine zunehmende Bedeutung für eine sinnvolle Labordiagnostik und nachfolgende Therapie-Entscheidung eingeräumt wird.

So berichtete u.a. Prof. Sievers bei der Jahrestagung des Deutschen Borreliose- und FSME-Bundes, dass nach einer aktuellen Untersuchung in der Schweiz bei Zecken 42% Rickettsien, aber „nur“ 34% Borrelien und 1% Ehrlichien/Anaplasmen vorgefunden wurden. Ca. 16% sämtlicher Borreliose-Kranker leiden nach seinen Angaben aufgrund des hohen Verseuchungsgrades der Zecken mit Rickettsien in der Schweiz klinisch zusätzlich an einer Rickettsiose (mit Herzbeutelentzündungen und Muskelbeschwerden).

In Deutschland sind nach Angaben von Herrn Dr. Lindauer, Zecken-Labor Weiden ca. 6 % aller Zecken mit Ehrlichien und Babesien verseucht. Auch in den USA rücken die Babesiose und die Anaplasmoose sowie die weiteren Co-Infektionen zunehmend ins Rampenlicht der Diagnostik und Therapie (Vortrag Burrascano „What's new!“ vom Sept. 2008).

Im Borreliose Centrum Augsburg (**BCA**) erfolgt bei Borreliose-Patienten auf Grund des klinischen Befunds und bei entsprechendem Verdacht auch eine diagnostische Abklärung der Co-Infektionen. Hier ist zu betonen, dass zahlreiche Symptome der Co-Erreger die gleichen Symptome eines Borreliose-Kranken überlagernd darstellen. Deshalb kann ohne eine exakte Kenntnis der möglichen Co-Infektionen eines Patienten keine richtige antibiotische Therapie-Entscheidung vom Therapeuten gefällt werden. Denn nicht alle Co-Erreger sind auf alle bei Borreliose-Therapien gängigen Antibiotika empfindlich. Die Abprüfung möglicher Co-Infektionen kann zwar erhebliche Zusatzlaborkosten verursachen (bis zu 724 €). Diese rechtfertigen sich jedoch über die zusätzliche Sicherheit in der Diagnostik und insbesondere durch die richtige Antibiotika-Auswahl, d.h. mehr Erfolg versprechende antibiotische Therapien sowie i.d.R. günstigeren Medikamentenkosten im Rahmen der Antibiose (vs. der „klassischen“ Antibiose bei chronischen Borreliosen).

Es ist zu betonen, dass inzwischen schon zelluläre Aktivitätstestungen neben dem LTT gegen Borrelien auch gegen Ehrlichien/Anaplasmen, Chlamydia pneumoniae und Chlamydia trachomatis sowie in Kürze auch gegen Babesien entwickelt wurden bzw. werden und mittels Elispot-LTT-Technik gemessen werden können. Und - durch diese neuen Elispot-LTT wurden im BCA zahlreiche Aktivitäten bei Chlamydien und Anaplasmen gefunden! Parallel erfolgt selbstverständlich eine Antikörper-Untersuchung im Serum auf die Co-Erreger hin. Hier gibt es inzwischen gut standardisierte Antikörper-Untersuchungen auf Chlamydien, Mykoplasmen, Ehrlichien, Bartonellen, Rickettsien, Babesien, Yersinien usw. Und auch hier gilt wie beim Borrelien-LTT: Die Antikörper alleine können nichts über die Aktivität einer Erkrankung als Einzeluntersuchung aussagen - der Elispot-LTT aber sehr wohl, da er die jeweilige Interferon-Freisetzung gegen den jeweiligen Co-Erreger im Blut dokumentiert.

Zu beachten ist, dass der Co-Erreger sogar in einigen Fällen der für die Beschwerden tatsächlich verantwortliche Erreger ist und nicht das Vorliegen einer Borrelien-Infektion: So ver-

ursachen z.B. Chlamydien Beschwerdebilder wie Morbus Alzheimer, Multiple Sklerose, Fibromyalgie, chronisches Müdigkeits-Syndrom (CFS), Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Gefäßentzündungen, Sehstörungen.

Die Borrelien-Infektion kann ja durchaus schon antibiotisch erfolgreich behandelt worden sein, allerdings wurde der Co-Erreger noch nicht durch das Antibiotikum vernichtet. Hierzu gehört im Therapieverlauf eine exakte anamnestische Dokumentation der Symptome vor, während und nach einer Borrelien-Infektion.

**Denn nicht alles ist Borreliose, wenn Beschwerden nach einer Antibiose zurückbleiben, sondern diese können durch einen der Co-Erreger weiterhin verursacht werden!**

Die Infektiologie wird – u.a. wegen des Klimawandels – eine deutliche Dominanz in der gesamten Medizin erhalten, und das nicht nur bei den Zeckenübertragenen Erkrankungen.

Exkurs: Durchseuchung der Zecken in der Schweiz (aktuelle Datenlage)

- 25 % Erreger-frei
- 32 % Borrelien:
  - 16 % Borrelia afzelii
  - 11 % Borrelia garinii
  - 5 % Borrelia sensu stricto
- 1 % Ehrlichien
- 42 % Rickettsia helvetica !!!  
(verursacht Myalgien, Perikarditis)

17 % der Borrelien-verseuchten Zecken haben zusätzlich Rickettsien!

Von 113 Borreliose-Patienten haben 14 Patienten zusätzlich Rickettsiosen!

Quelle: Vortrag Prof. Sievers, Hochschule Wädenswil, 5.4.2008 Bad Soden-Salmünster

### Übersicht der häufigsten Co-Infektionen bei Borreliose

– Ehrlichien – Babesien – Bartonellen – Rickettsien – Chlamydien – Mykoplasmen –

#### Ehrlichia/Anaplasma

Erreger: Anaplasma phagocytophilum (gramnegativ, obligat intrazellulär in Granulozyten)

Übertragung: Ixodes ricinus

Wirtsspektrum: Wild-, Haus-, Nutztiere, Mensch

Klinik (Inkubationszeit: Tage bis 4 Wochen): Grippeähnlicher Verlauf mit Fieber, „stechende, oft hinter den Augen befindliche“ Kopf- und Muskelschmerzen, neurologische Beschwerden (Dauer 1 bis 60 Tage) bis hin zu letalem Ausgang, selten diffuse Hautrötungen auch auf den Handflächen und Fußsohlen

Risikofaktoren: alte Menschen, schwere Grunderkrankungen, Immunsuppression

Diagnostik:

- Aktivitätsbestimmung: Elispot®-LTT (Lymphozyten-Transformationstest)
- Ehrlichien-PCR im Vollblut (EDTA-Blut): Direktnachweis
- Erreger-Nachweis im Giemsa-Blutausstrich
- Antikörper auf Ehrlichien-IgM und Ehrlichien-IgG: indirekter Nachweis – Verlaufskontrollen!
- Leukopenie / Thrombozytopenie / Anämie
- Transaminasen-Erhöhung

### Therapie:

- Makrolide (Azithromycin, Clarythromycin)
- Tetracycline (Doxycyclin, Minocyclin)
- Gyrasehemmer (Ciprofloxacin, Levofloxacin)
- Rifampicin (Schwangere!)

## **Babesiose**

Erreger: Babesia microti, Babesia divergens

Übertragung: Ixodes ricinus, Bluttransfusionen

Wirtsspektrum: Wild-, Haus-, Nutztiere, Mensch

Klinik (Inkubationszeit 5 Tage – 9 Wochen): Schwitzen, Nackensteifigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Schwächegefühl, permanente Erschöpfung noch verstärkt bei Anstrengungen, hämolytische Anämie, Hämoglobinurie, Fieber bis 40° C, Schüttelfrost, selten Hepatosplenomegalie, Muskelschmerzen, „schraubstockartige“ Kopfschmerzen, Schwindel, Gerinnungsstörungen (Hyperkoagulopathien), Bauchschmerzen, emotionale Labilität, „Stumpfsinnigkeit“, Nierenversagen, Dyspnoe, Influenza-ähnliche Symptome bis lebensbedrohlich !

Risikofaktoren: Splenektomie, HIV, Immunsuppression, Organtransplantation, alte Menschen

### Diagnostik:

- Babesien-PCR im Vollblut (EDTA-Blut): Direktnachweis
- Blutausstrich: Direktnachweis
- Antikörper auf Babesien-IgM und Babesien-IgG: indirekter Nachweis – Verlaufskontrollen

### Selten:

- Hämolytische Anämie (Erythrozyten, Haptoglobin)
- Thrombozytopenie
- Leukozytose
- Erhöhung der Leberwerte (sGOT, sGPT, sGGT)
- Kreatinin-Harnstoff-Erhöhung
- Hämoglobinurie

### Therapie:

- Clindmycin
- Malarone 250/200 mg 1x/die
- Malarone junior 65/25 mg 1x/die
- Atovaquon 750 mg 2x/die
- Lariam 250 mg

### **Bartonellose**

Erreger: Bartonella henselae (gram-negativ, fakultativ intrazellulär in Endothelzellen / Erythrozyten) und/oder BLO = Bartonella like organisms

Übertragung: Katzen-Kratzwunden, Ixodes ricinus

Klinik (Inkubationszeit 3 – 38 Tage): Kopfschmerzen (80%), Müdigkeit (100%), Muskelzittern, Muskelzuckungen und Muskelkrämpfe, Schüttelfrost, morgendliches Fieber (30%, in Schüben bis zu 6 Wochen, sonst 1-3 Wochen), Lymphknotenschwellungen, Arthralgie (häufig), Myalgie, Schlaflosigkeit, Depressionen, Wutausbrüche, Verwirrtheit, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, Schwindel, Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, Gastritis, Darmbeschwerden, schmerzhafte Fußsohlen (besonders morgens!), subkutane Hautknoten an den Extremitäten, Keine oder nur minimale Gelenkbeschwerden (Wichtig nach JJ. Burrascano)!

Schwere Verläufe: Endokarditis, Retinitis, Epileptische Anfälle, aseptische Meningitis, Hepatosplenomegalie

Risikofaktoren: Immunsuppression

Diagnostik:

- PCR auf Bartonellen im Vollblut (EDTA-Blut): Direktnachweis
- Histologie (Hämangiome/Lymphadenitis)
- Antikörper auf Bartonella henselae-IgM und Bartonella henselae-IgG: indirekter Nachweis – Verlaufskontrollen !
- Elevated vascular endothelial growth factor (VEGF) nur selten erhöht, aber dann Aktivitätsmarker für Monitoring

Therapie:

- Makrolide (Azithromycin, Clarythromycin)
- Tetracycline/Doxycyclin
- Gyrasehemmer (Ciprofloxacin, Levofloxacin)
- Rifampicin
- Cephalosporine/Cefotaxim
- Chinolone

### **Rickettsiosen**

Erreger: Rickettsia conorii, R. rickettsii, R. helvetica, R. slovaca, R. prowazekii (nicht gramfärbbar, obligat intrazellulär in Endothelzellen)

Übertragung/Wirtsspektrum: Nagetiere, Hunde, Mensch, Ixodes ricinus

Klinik (Inkubationszeit 5 - 7 Tage): Fieber, Lymphadenitis, Exanthem (roseolär bis makulopapulös)

Komplikationen (ca. 13%): Peri-/Myocarditis, Niereninsuffizienz, Pneumonie, Enzephalitis, gastrointestinale Blutungen, Anämie, Hepatitis, Myalgie

Diagnostik:

- PCR auf Rickettsien im Vollblut (EDTA-Blut): Direktnachweis
- Antikörper auf Rickettsia-IgM und -IgG: indirekter Nachweis - Verlaufskontrollen!

Therapie:

- Doxycylin/Tetrazyklin
- Ciprofloxacin
- Chloramphenicol
- Erythromycin (Kinder)

### **Chlamydia pneumoniae**

Erreger: Chlamydophila pneumoniae (gram-negativ, intrazellulär)

Übertragung: Tröpfcheninfektion (aerogen), Mensch-zu-Mensch, Befall von Epithelzellen der Atemwege

Klinik: Leichte Halsschmerzen, Heiserkeit, Sinusitiden, atypische Pneumonie, Meningoenzephalitis, Bronchiolitis obliterans, Myocarditis, Guillain-Barre-Syndrom

Postinfektiös(4-6 Wochen): Arthritis, Tendovaginitis

Assoziationen: u.a. Morbus Alzheimer, Multiple Sklerose, Fibromyalgie, chronisches Müdigkeits-Syndrom (CFS), Prostataprobleme, Myokardinfarkte, Apoplektischer Insult, Arteriosklerose

Risikofaktoren: Immunsuppression

#### Diagnostik:

- Aktivitäts-Bestimmung: Elispot-LTT (Lymphozyten-Transformationstest)
- PCR auf Chlamydia pneumoniae im Sputum/Sekret Rachenraum: Direktnachweis
- Antikörper auf Chlamydia pneumoniae-IgA und Chlamydia pneumoniae-IgG: indirekter Nachweis – Verlaufskontrollen !

#### Therapie:

- Makrolide (Azithromycin, Clarythromycin)
- Doxycylin
- Levofloxacin

### **Chlamydia trachomatis**

Erreger: Chlamydophila trachomatis (gram-negativ, intrazellulär)

Übertragung: sexuell, Mensch-zu-Mensch

Klinik: Zervizitis, Sterilität, Urethritis, Trachom (Tropen), akute Konjunktivitis („Schwimmbadkonjunktivitis“), Lymphogranuloma venereum

Postinfektiös(4-6 Wochen): Arthritis, Tendovaginitis

Risikofaktoren: Immunsuppression

#### Diagnostik:

- Aktivitäts-Bestimmung: Elispot-LTT (Lymphozyten-Transformationstest)
- PCR auf Chlamydia trachomatis im Urin/Urogenital-Abstrich: Direktnachweis
- Antikörper auf Chlamydia trachomatis-IgA und Chlamydia trachomatis-IgG: indirekter Nachweis – Verlaufskontrollen !

#### Therapie:

- Makrolide (Azithromycin, Clarythromycin)

- Doxycyclin
- Tetrazykline
- Levofloxacin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin

### Mykoplasmen

Erreger: Mycoplasma pneumoniae/fermentans (gram-positiv, intrazellulär)

Übertragung: Tröpfcheninfektion (aerogen), Mensch-zu-Mensch

Klinik: Müdigkeit (100%), Fieber, Gelenkschmerzen, Gelenkschwellung, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit, emotionale Labilität, Konzentrations-, Aufmerksamkeits-, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit

Risikofaktoren: Immunsuppression (u.a. AIDS), Chronic Fatigue Syndrome (CFS), „Gulf War syndrome“

#### Diagnostik:

- Kultur auf Spezialnährböden
- PCR auf Chlamydia pneumoniae im Sputum/Sekret/Blut Rachenraum: Direktnachweis
- Antikörper auf Mykoplasma pneumoniae-IgM, Mykoplasma pneumoniae-IgA und Mykoplasma pneumoniae-IgG: indirekter Nachweis – Verlaufskontrollen !

#### Therapie:

- Makrolide (Azithromycin, Clarythromycin)
- Doxycyclin
- Levofloxacin, Ciprofloxacin

### Weitere mögliche Co-Erreger

- Yersinia enterocolitica
- Herpes simplex Virus Typ I/II
- Cytomegalie-Virus
- Toxoplasmose
- Epstein-Barr-Virus
- Borna-Virus
- Hepatitis C-Virus
- HIV-Virus