

LYME-BORRELIOSE CO-INFEKTIONEN

Literaturübersicht Stand 2010

1. Bjöersdorff, A., Human granulocytic ehrlichiosis as a common cause of tick-associated fever in Southeast Sweden: report from a prospective clinical study, *Scand J Infect Dis.*, 34(3):187-91, 2002

Schweden, von 27 Patienten 12 LB, 4 HGE, Rest unklar

2. Cinco M. et al, Detection of HGE agent-like Ehrlichia in Ixodes ricinus ticks in northern Italy by PCR, *Wien Klin Wochenschr.*, 110(24):898-900, 1998

Italien, 24% der Zecken enthalten HGE und zwar 2 verschiedene Typen: *E. phagocytophila* bzw. HGE-like Ehrlichia

3. Elfving, K. et al, Seroprevalence of Rickettsia spp. Infection among tick-bitten patients and blood donors in Sweden, *Scand J Infect Dis.*, 40(1):74-7, 2008

Schweden, 236 Patienten, 137 LB. Bei Kontrollen (Blutspende) 2,6% serologisch positive auf *R. Helvetica*. Rickettsiose kann eine Coinfektion von LB sein.

4. Eskow, E. et al, Concurrent infection of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* and *Bartonella henselae*: evidence for a novel tick-borne disease complex, *Arch Neurol.*, 58(9):1357-63, 2001

Bartonella henselae von Zecken übertragen, insgesamt 4 Patienten, keiner hatte cat-scratch-disease im Liquor *B. henselae* und *B.b.-DNA*. – *B. henselae* macht möglicherweise Beschwerden wie bei LNB

5. Grab, DJ. et al, *Anaplasma phagocytophilum*-*Borrelia burgdorferi* coinfection enhances chemokine, cytokine, and matrix metalloprotease expression by human brain microvascular endothelial cells, *Clin Vaccine Immunol.*, 14(11):1420-4, 2007

Coinfektion mit HGE reduziert den transendothelialen elektrischen Widerstand und erhöht Metalloproteasen, Zytokine, Chemokine und begünstigt die vaskuläre Permeabilität und den Entzündungsprozess

6. Hildebrandt, A. et al, Prevalence of four species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and coinfection with *Anaplasma phagocytophila* in *Ixodes ricinus* ticks in central Germany, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 22(6):354-7, 2003

Thüringen, Untersuchung von *I. ricinus* 11% B.b., 2-3% HGA

7. Hongo, I., Bloch, KC., Ehrlichia infection of the central nervous system, *Curr Treat Options Neurol.*, 8(3):179-83, 2006

HGE (*E. chaffeensis*, *I. ewingii*, *A. phagocytophilum*) machen neurologische Manifestationen, Kopfschmerz, Meningo-Encephalitis. – Doxycyclin wirksam trotz geringer Liquorgängigkeit

8. Levin, ML., Fish, D., Acquisition of coinfection and simultaneous transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* ticks, *Infect Immun.*, 68(4):2183-6, 2000

Experimente an Mäusen, bei Infektion erkrankten 51 an HGE und 85% an LB

9. Meer-Scherrer, L. et al, *Babesia microti* infection in Europe, *Curr Microbiol.*, 48(6):435-7, 1996

Babesia. In Europa *B. divergens* und *B. bovis* lebensgefährlich. – *B. microti* möglicherweise als Coinfektion bei LB

10. Mitchell, PD. et al, Immunoserologic evidence of coinfection with *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti*, and human granulocytic *Ehrlichia* species in residents of Wisconsin and Minnesota, *J Clin Microbiol.*, 34(3):724-7, 1996

96 Patienten mit LB, 5,2% Coinfektion HGE, 2% Coinfektion *B. microti*.
Möglicherweise führt Coinfektion zu einer Variation der klinischen Manifestationen

11. Oleson, CV. et al, Transverse myelitis secondary to coexistent Lyme disease and babesiosis, *J Spinal Cord Med.*, 26(2):168-71, 2003

Nachweis von B.b. und B. microti. Tetraplegie Zeckenstich zwei Wochen vorher. B. microti möglicherweise Coinfektion, die LB verstärkt

12. Owen, DC., Is Lyme disease always poly-microbial?—The jigsaw hypothesis, *Med Hypotheses.*, 67(4):860-4, 2006

Für LB Coinfektion und Wirtsfaktoren wichtiger als B.b.-Subspezies

13. Rahn, DW., Felz, MW., Lyme disease update. Current approach to early, disseminated, and late disease, *Postgrad Med.*, 103(51-4), 1998

14. Shoemaker RC. et al, Atovaquone plus cholestyramine in patients infected with Babesia microti and Borrelia burgdorferi refractory to other treatment, *Adv Ther.*, 23(1):1-11, 2006

USA, 10% Coinfektion B. microti, Langzeitbehandlung mit Atovaquone und Cholestyramin könnte von Vorteil sein

15. Stricker, RB., Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with Lyme disease, *Clin Infect Dis.*, 45(2):149-57, 2007

Langzeitbehandlung bei chronischer LB möglicherweise von Vorteil, Coinfektion kann die Ausprägung und die Dauer von LB verstärken

16. Swanson SJ. et al, Coinfections acquired from ixodes ticks, *Clin Microbiol Rev.*, 19(4):708-27, 2006

Keine klinische Studie über Coinfektion. Tierversuche zeigen, dass Coinfektion die Immunantwort moduliert

17. Thomas, V. et al, Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis alters murine immune responses, pathogen burden, and severity of Lyme arthritis, *Infect Immun.*, 69(5):3359-71, 2001

Tierversuch (Mäuse) Coinfektion mit HGE führt bei B.b.-Arthritis zu einer Verstärkung, zudem Verminderung von Interleukin 12, Interferon gamma, IFN-Gammarezeptor der Makrophagen. – HGE moduliert Immunantwort

18. Výrosteková, V. et al, Prevalence of coinfection with *Francisella tularensis* in reservoir animals of *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Wien Klin Wochenschr.*, 114(13-14):482-8, 2002

Österreich / Slowakei, Turalämie. *Francisella tularensis* in den Zecken von August bis Dezember, *Borrelia* von Mai bis Januar

19. Wormser, GP. et al, Positive Lyme disease serology in patients with clinical and laboratory evidence of human granulocytic ehrlichiosis, *Am J Clin Pathol.*, 107(2):142-7, 1997

USA, bei 10 Patienten mit HGE nahezu immer auch LB

20. Zeidner, NS. et al, Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis suppresses IL-2 and IFN gamma production and promotes an IL-4 response in C3H/HeJ mice, *Parasite Immunol.*, 22(11):581-8, 2000

Bb unterdrückt IL-2 und IFN-gamma und begünstigt IL-4 in Mäusen. Coinfektion verstärkt die Ausbreitung von T-Zellen, CD4-Lymphozyten und B-Zellen, während CD8-T-Zellen vermindert werden. Zudem wird IL-2 und IFN gamma unterdrückt und IL-4 begünstigt. Das Antigen von Bb, das hierfür verantwortlich ist, ist unbekannt

21. Zaleznik, DF und Vallejo JG, *Mycoplasma pneumoniae* infection in children, *UpToDate*, 2007

Extrapulmonale Manifestation:

Hämolyse

Erythemata, Stevens Johnson Syndrom
 Erkrankung des zentralen Nervensystems
 (Meningitis, Meningoencephalitis, Polyneuropathie, Myelitis,
 Hirnnervenerkrankungen, cerebellare Ataxie)
 Gastrointestinale Symptome
 (Pankreatitis)
 Muskelskeletterkrankungen
 (Arthritis, Arthralgien)
 Kardiale Erkrankungen
 (Herzinsuffizienz, thorakale Schmerzen, Erregungsüberleitungsstörungen,
 Myokarditis)
 Niere
 (Glomerulonephritis)
 PCR (Rachenabstrich) hochsensitiv

Behandlung:

Makrolide

Tetracycline

Bei ZNS-Erkrankungen reicht Behandlung von 10 Tagen aus, danach persistierende Krankheitsmanifestationen werden hypothetisch auf einen immunvermittelten Mechanismus zurückgeführt (also ähnliche Situation, wie LNB, Anm. Dr. Berghoff)

22. Spach, DH, Basic biology of Bartonella species, UpToDate, 2007

3 entscheidende Spezies:

B. bacilliformis

B. quintana

B. henselae

Reservoir Ratten, Mäuse, Hunde, Katzen

(möglicherweise Menschen, B. quintana)

Persistierende Infektion bei Obdachlosen

23. Spach, DH und Kaplan, SL, Microbiology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of cat scratch disease, UpToDate, 2008

Hautentzündung

Lymphadenopathie

Leber und Milz

Fieber (FUO)

Abdominelle Beschwerden

BSG, CRP stark erhöht

Augenerkrankungen

(occulo glanduläre Erkrankung, Konjunktivitis, Neuroretinitis, Papillitis, Opticus Neuritis, Retino-Choroiditis)

Neuroretinitis

Neurologische Manifestationen:

Encephalopathie

Myelitis

Radiculitis

Cerebellare Ataxie

Muskelskelettbeschwerden

Myalgie

Arthritis

Arthralgien

Tendinitis

Osteomyelitis

Neuralgie

Knocheninfektionen

Sonstige Manifestationen:

Hypercalciämie

Phlegmone im Nackenbereich

Endokarditis

Pneumonie

Pleuraerguss

Septischer Schock

Thrombozytopenische Purpura

Fatigue

Bei älteren Patienten:

Endokarditis

Encephalitis

Lymphadenitis (Hallmark), bei älteren seltener

Leitsymptom (Hallmark): Lymphadenopathie

Bakteriologische Differentialdiagnose:

Staphylokokken

Atypische Mykobakterien

LB

Lymphadenopathie durch Viren:

Zytomegalie, EBV

Toxoplasmose

Diagnose:

Katzen- oder Flohkontakt

PCR aus infizierter Haut oder Lymphknoten, histologischer Erregernachweis
(Warthin-Starry-Färbung)

PCR aus Gewebe oder Blut

Behandlung:

Azithromycin

Alternativ: Rifampicin

Trimetoprim-Sulfametoxazol

Ciprofloxacin

Autorenempfehlung:

Doxycyclin + Rifampicin (2 x 300 mg)

24. Zaleznik, DF, Pneumonia caused by Chlamydophila (Chlamydia) species in adults, UpToDate, 2007

Krankheitsmanifestationen: Pneumonie

Extrapulmonal:

Meningoencephalitis, Guillain-Barré-Syndrom

Reaktive Arthritis

Myokarditis

Diagnose:

Direkte Immunofluoreszenz (DFA), Serologie, PCR (Rachenabstrich)

Behandlung:

Doxycyclin (erste Wahl)

Makrolide

(Azithromycin!)

Ciprofloxacin (weniger Wirksam als Tetracycline und Makrolide)

Chlamydia psittaci

(Psittacose)

Bronchopneumonie

Extrapulmonal:

Endokarditis, Perikarditis, Myokarditis

Encephalitis, Meningitis, cerebrale Anfälle

Glomerulonephritis, Pankreatitis, Hämolyse, Thyreoeditis

Behandlung:

Wie bei Chlamydia pneumoniae

25. Sexton, DJ, Human ehrlichiosis, UpToDate, 2008

Krankheitsmanifestationen:

- Fieber
- Übelkeit, Erbrechen
- Arthralgien
- Husten
- Hautausschlag
- Neurologische Symptome, Meningitis

Laborbefunde:

Leukopenie, Thrombozytopenie, erhöhte Transaminasen, später relative

Lymphozytose

CSF:

Pleozytose, erhöhtes Protein

Komplikationen:

Cerebrale Anfälle

Koma

Nierenversagen

Respiratorisches Versagen

Herzinsuffizienz

Myokarditis

Perikarditis

Labordiagnostik:

Serologie

Blutausstrich

PCR im Blut

(immunhistochemische Untersuchungen aus Punktaten oder Biopaten (Lymphknoten, Leber, Lunge))

Behandlung:

Doxycyclin (auch bei Kindern)

Rifampicin und Levofloxacin noch nicht als Alternativen eindeutig dokumentiert

26. Ostroff, SM. Clinical features and diagnosis of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* infection, UpToDate 2010

Erreger: *Y. enterocolitica*

Nordamerika: *Y. pseudotuberculosis*

Übertragung: Oral

Symptomatik: Akute Gastroenteritis, Pseudoappendizitis, mesenteriale Adenitis.

(Kardinalsymptome: Gastroenteritis, Schmerzen im rechten Unterbauch).

Vorausgehend Halsbeschwerden. Später Erreger-Ausscheider.

Komplikationen: Infektionen in verschiedenen Organen hervorgerufen durch den Erreger, also bakterielle Infektion (vgl. Abschnitt „Other manifestations“).

Spätfolgen: Erythema nodosum, reaktive Arthritis. Die Spätkomplikationen treten einige Wochen nach Krankheitsbeginn auf und dauern über Monate, mitunter über viele Jahre.

Spätfolgen: Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Sacroileitis, reaktive Arthritis, insbesondere in Knie- und Hüftgelenken.

Diagnose, Kultur, Serologie.

27. Jordan J.A., Clinical manifestations and pathogenesis of human Paro-virus B19 infection, UpToDate 2009.

Klinik: Grippeähnliches Krankheitsbild, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.

Haut: Erythema infectiosum.

Gelenke: Arthralgie und Arthritis in kleinen und großen Gelenken verbunden mit Unterschenkelödemen.

Fötaler Tod.

Sonstige Manifestationen: Arthritis, Vaskulitis, Myokarditis, Nephritis, Lymphadenitis, thrombozytopenische Purpura, hämorrhagisches Syndrom.

Krankheitsmanifestationen in Verbindung mit Paro-Virus B19:

- Myokarditis
- Perikarditis
- Papuläre Purpura an Händen und Füßen
- Vaskuläre Purpura
- Sensibilitätsstörungen
- Meningitis, Encephalopathie
- Cerebrale Anfälle
- Konjunktivitis
- Ophthalmoplegie
- Niereninsuffizienz
- Erythema nodosum
- Erythema multiforme
- Livedo reticularis
- Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie
- Juvenile rheumatoide Arthritis

- Hepatitis
- Pneumonie
- Pleuritis
- Rheumatoide Arthritis
- SLE
- Vaskulitis

28. Sexton DJ, Other spotted fever group rickettsial infections, UpToDate 2009

Zahlreiche Krankheitserreger in verschiedenen Regionen der Welt.

Übertragung durch Zecken.

Ausnahme: Rickettsien-Pocken (rickettsial pox) übertragen durch Mausmilben.

Rickettsia felis übertragen von Katzenflöhen.

Rickettsien-Pocken in Slowenien.

Klinik: Papel an der Stichstelle, nachfolgend Hautausschlag, Fieber, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, maculopapulärer Ausschlag, folglich oft Fehldiagnose Windpocken.

Mediterranes Fleckfieber, Klinik wie oben beschrieben. 9% tödlich. Bei *R. cronorii israelensis* Mortalität 29%.

„Primäraffekt“ Tache noire (schwarzer Fleck).

Labor: Serologie, PCR.

Behandlung: Doxycyclin 200 mg.

28.a Sexton DJ, Clinical manifestations and diagnosis of Rocky-Mountain-spotted fever, UpToDate 2009

Klinik: Schwere grippeähnliche Erkrankung mit Gastroenteritis. – Maculopapulärer Hautausschlag. Nachfolgend petechial oder primär petechialer Hautausschlag.

Sonstige Symptome: Husten, Blutungen, Ödeme, Verwirrtheit, neurologische Defizite, cerebrale Anfälle, retinale Erkrankungen, EKG-Veränderungen.

29. Yu DT, Reactive Arthritis (formerly Reiter syndrome).

- Typische Erreger:
 - Chlamydia trachomatis
 - Yersinia
 - Salmonella
 - Shigella
 - Campylobacter
- Möglicherweise:
 - Chlostridium difficile
 - Chlamydia pneumonia
- Beginn der Arthritis: Einige Wochen, gelegentlich wenige Tage nach Infektionsbeginn.
- Arthritis vorwiegend in den unteren Extremitäten.
- Akute reaktive Arthritis (Dauer unter 6 Monaten).
- Chronische reaktive Arthritis (Dauer über 6 Monate).

Bei reaktiver Arthritis auch Enthesitis (Sehnenentzündung).

Arthritis oft in den unteren Extremitäten, jedoch in 50% (auch) Arthritis in den oberen Extremitäten und bei einigen Patienten Arthritis der kleinen Gelenke.

Extraartikuläre Symptome:

- Urogenitale Symptome
- Konjunktivitis
- Uveitis
- Aphthen

- Hyperkeratotische Hautveränderungen im Bereich der Fußsohle und Handteller
- Nagelveränderungen wie bei Psoriasis
- Genitale Läsionen z.B. Ballanitis

Labordiagnostik:

- Serologisch
- Kultur im Stuhl
- Ligase Reaktion im Urin
- Serologie: Yersinia, Salmonella, Campylobacter, Chlamydia.

Anamnestischer Hinweis:

- Chlamydia trochomatis-Infektion (mit und ohne symptomatische Infektion)
- Enteritis

Differentialdiagnose: Lyme-Arthritis.

Sonstige Ursachen für Durchfall und Arthritis:

- Whipple-Krankheit
- M. Crohn
- Colitis ulcerosa
- M. Behcet
- Cöliacale Sprue
- Parasitäre Darmerkrankungen
- Pseudomembranöse Colitis
- Blindschlingensyndrom

Enterovirusinfektion:

- Virale Gastroenteritis
- Arthritis
- Muskelschmerzen

- Hautausschlag
- Allgemeinsymptome, Fieber
- Erkrankung großer und kleiner Gelenke
- Halsschmerzen
- Pleuraschmerzen
- Myokarditis

(Wichtigste Enteroviren: Coxsackie-Viren, Echovirus).

Sonstige Ursachen für Arthritis:

- Undifferenzierte Spondylarthritis
- Gonokokken-Infektion
- BCG-Behandlung bei Blasenkarzinom
- Rheumatisches Fieber

Verlauf der reaktiven Arthritis:

Spontane Heilung meistens innerhalb von 6 Monaten.

Chronisch persistierende reaktive Arthritis dauert länger als 6 Monate, kommt jedoch relativ selten vor.

Behandlung:

- NSAR
- Keine Antibiotika
- Intraartikuläre Corticosteroidinjektionen
(selbst wenn Erreger im Gelenk nachweisbar ist)
- ggfs. Einsatz von DMARD (disease modifying anti rheumatic drugs), z.B. Sulfasalazin
- Wirksam: Infliximab

Sofortige antibiotische Behandlung der Chlamydien mindert das Risiko einer reaktiven Arthritis.

Fazit: Prompte Behandlung der Chlamydien-Infektion mindert das Risiko der reaktiven Arthritis. Langzeit-Antibiose ist unwirksam.

31. Raoult D, Microbiology and epidemiology of Q fever

Übertragung:

- Zecken
- Inhalation
- Orale Übertragung

Reservoir:

- Haus- und Wildtiere
- Schmutzige Gewässer
- Sonstiger Kontakt mit infiziertem Material

32. Raoult D, Clinical features, diagnosis, treatment and prevention of Q fever

Krankheitsmanifestationen:

- Grippeähnlicher Zustand
- Pneumonie
- Hepatitis
- Endokarditis
- Makulopapulärer oder erythematöser Hautausschlag
- Perikarditis
- Myokarditis
- Kopfschmerzen
- Meningitis
- Encephalitis

Chronischer Verlauf: Dauer über 6 Monate. Beginn mitunter Monate oder Jahre nach der akuten Erkrankung.

C. burnetii betrifft vor allem:

- Herz
- Arterien
- Knochen
- Leber

Labordiagnostik:

- Serologie
- PCR

Behandlung:

- Doxycyclin
- Makrolide möglicherweise gute Alternative
- Fluorochinolone wirksam

In der Schwangerschaft Behandlung mit Cotrimoxazol.

Kombination Doxycyclin mit Hydroxychloroquin wird empfohlen.

33. Everett ED, Microbiology, pathogenesis and epidemiology of Tularemia

Erreger: *Francisella tularensis*

Vorkommen: Auch nördliche Hemisphäre. Auch in Europa.

Reservoir: Wild- und Haustiere.

Vektoren: Zecken, Mücken, Bremsen, Flöhe, Läuse.

Sonstige Übertragung: Rohes Fleisch, verdorbenes Wasser, Katzenkratzer oder –
bisse. Eindringen über das Auge, Inhalation.

Übertragung durch Zecken in Amerika überwiegender Infektionsweg.

Europa: Meistens Mückenstiche, jedoch auch Zecken, z.B. Tschechische Republik.

34. Everett E.D., Clinical Manifestations, diagnosis and treatment of Tularemia, UpToDate 2009

Klinische Manifestationen:

- Ulceroglandular
(Ulcerative Hautläsion mit Lymphknotenschwellung)
- Glandular
(Singuläre oder multiple Lymphknotenschwellung)
- Typhoidal
(Pneumonie, Sepsis)
- Pneumonie
- Oro-pharyngeal
(Pharyngitis mit cervikalen Lymphknotenschwellung)
- Occuloglandular
(Konjunktivitis, regionale Lymphknotenschwellung)

Labordiagnostik:

- Serologie
- PCR steht kaum zur Verfügung

Behandlung:

- Streptomycin
- Gentamycin
- Tetracyclin
- Chloramphenicol
- Ciprofloxacin + Doxycyclin
- Betalactame unwirksam