

## **Diagnostische Wertigkeit des Lymphozytentransformationstests (LTT) bei Lyme-Borreliose**

**Kontroverse von Baehr, 2014 und Dessau et al, 2014**

**von**

**W. Berghoff**

Der Problematik liegen drei Publikationen zu Grunde:

- von Baehr et al. The lymphocyte transformation test for borrelia detects active lyme borreliosis and verifies effective antibiotic treatment. Open Neurol. J. 2012; 6:104-12.
- Dessau et al. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis has currently not been shown to be clinically useful. Clin Microbiol Infect. 2014 Feb 13.
- V. von Baehr. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis could fill a gap in the difficult diagnostics of borreliosis. Clin Microbiol Infect 2014 @el.

In der vorliegenden Übersicht werden die wesentlichen Kritikpunkte von Dessau et al und die Stellungnahme von von Baehr in deutscher Sprache epikritisch zusammengefasst. Die einzelnen Kritikpunkte von Dessau et al werden zitiert (Zitat) und jeweils anschließend kommentiert (Stellungnahme). Die Stellungnahmen enthalten die Inhalte der Publikation von von Baehr, 2014 und weitere Erläuterungen von W. Berghoff, die von Baehr zur Kenntnis gebracht wurden. Die Publikation von von Baehr et al, 2012 wird im vorliegenden Text als „Studie“ bezeichnet.

### **1.**

#### **Zitat**

Bei 94 Patienten mit LB III keine klare Definition bei Beachtung von Einschlusskriterien.

#### **Stellungnahme**

Die Diagnose wurde den Krankenakten entnommen. Dieses Vorgehen war vertretbar, da das primäre Ziel der Studie nicht die Überprüfung der Sensivität sondern der Spezifität war. Einschlusskriterien für die Lyme-Borreliose liegen in der internationalen Literatur bisher nicht vor. Es werden lediglich Falldefinitionen von verschiedenen Institutionen vorgeschlagen (CDC, EUCALB, EFNS, Deutsche Neurologische Gesellschaft). Im Übrigen stützen sich die klinischen Daten in vielen Publikationen üblicherweise auf die Krankenakten; das Vorgehen von von Baehr et al, 2012 bei der Selektion von Patienten mit LB III ist also literaturüblich.

## **2.**

### **Zitat**

6 Patienten mit Bannwarth: Keine Angabe über Pleozytose und positivem AI.

### **Stellungnahme**

Siehe Ziffer 1; im Übrigen liegen keine Studien über Art und Häufigkeit von Liquorveränderungen beim M. Bannwarth vor.

## **3.**

### **Zitat**

Alle Kontrollen waren seronegativ. Da Serologie und LTT korrelieren, könnte der Ausschluss von seropositiven Kontrollen zu einer Überschätzung der LTT-Spezifität führen.

### **Stellungnahme**

Tatsächlich enthält die Studie eine seropositive Kontrollgruppe (N=48). Die Spezifität in der seronegativen Kontrollgruppe betrug 98,7 %, in der seropositiven Kontrollgruppe 91,6 %. Dieser Befund kommt in der Studie eindeutig zur Darstellung.

**4.**

**Zitat**

Die klinische Diagnose „Verdacht auf LB“ wird nicht klar definiert. Das klinische Spektrum, d.h. die Symptomatik wird nicht beschrieben.

**Stellungnahme**

Siehe Ziffer 1.

**5.**

**Zitat**

Der Cut-Off kann bei unter 5 oder unter 3 liegen.

**Stellungnahme**

Der Cut-Off von 3 ist üblich. Bei diesem Wert kann ausgeschlossen werden, dass die biologische Variabilität der Zellproliferation größer ist als das Dreifache der Negativkontrolle. Das LTT-Ergebnis bei einem Cut-Off über 3 spiegelt die Antigen-spezifisch induzierte Zellproliferation wieder und nicht die klinische (!) Bedeutung des Resultates.

**6.**

**Zitat**

Keine strenge Übereinstimmung der eingeschlossenen Fälle in den Tabellen 2-5.

**Stellungnahme**

In Tabelle 2 weisen von den 1.480 Probanden 266 die Konstellation LTT positiv / seronegativ bzw. 32 die Konstellation LTT negativ / seropositiv auf. Bei den 1.480 Patienten, die in die Studie einbezogen wurden, handelte es sich um Fälle mit „vermuteter Borreliose“.

In der Tabelle 3 wurde eine Subgruppe von 340 Patienten analysiert, um die Häufigkeit einer positiven Reaktion im LTT auf die vier eingesetzten Antigene zu prüfen.

Die Tabelle 4 betrifft eine Subgruppe von Patienten, bei denen klinisch / anamnestisch eine Zuordnung zu einer frühen oder späten Infektionsphase erfolgen konnte.

Eine Übereinstimmung von Tabelle 2a und 2b liegt nicht vor, da es sich um die Analyse zwei verschiedener Subgruppen handelt.

## 7.

### **Zitat**

40 % der 1.480 Patienten mit vermuteter LB waren LTT positiv, 63 waren seropositiv.

### **Stellungnahme**

Bei Patienten mit ausgeheilter LB kann der LTT negativ sein, während die Serologie (noch) positiv ist (so genannte Seronarbe).

Die Diskussion über die „Durchseuchung der Bevölkerung mit Bb“ ist für die vorliegende Problematik irrelevant. Die höhere Seropositivität im Vergleich zu den durchschnittlichen Werten in der Literatur beruht auf der Tatsache, dass in der Studie Patienten mit anamnestischem oder klinischem Hinweis auf eine Borreliose einbezogen wurden.

**8.****Zitat**

Es fehlt der Beweis, dass ein positiver LTT eine aktive Bb-Infektion belegt. In diesem Zusammenhang fehlen klinische Daten und Erregernachweise.

**Stellungnahme**

Vorrangiges Ziel der Studie war die Überprüfung der Spezifität des LTT. Die Studie zeigt, dass der LTT bei seronegativen Kontrollen in 98,7 % der Fälle negativ ist. Bei seropositiven gesunden Probanden war der LTT in 91,6 % der Fälle negativ. Dies beweist zwar nicht, dass LTT-positive Patienten an einer aktiven Borreliose leiden, ein positiver LTT macht jedoch die Diagnose einer floriden Borreliose wahrscheinlicher. Der LTT ist (nur) ein Baustein in der Diagnostik der LB.

**9.****Zitat**

Unbegründet ist die Behauptung, dass der LTT zur Feststellung einer persistierenden Infektion und zur Indikation einer (erneuten) antibiotischen Behandlung genutzt werden kann.

**Stellungnahme**

Die Diagnose einer persistierenden Infektion beruht auf klinischen Daten (Beschwerdesymptomatik, Krankheitssituation, Krankheitsverlauf). Der LTT trägt als diagnostisches Hilfsmittel dazu bei, die Wahrscheinlichkeit einer persistierenden Infektion zu beurteilen. Ein pathologischer LTT indiziert die immunologische Auseinandersetzung der Immunzellen mit *Borrelia burgdorferi* zum Zeitpunkt der Blutentnahme. Ein pathologischer LTT weist die stattgehabte und wahrscheinlich anhaltende Infektion mit *Borrelia burgdorferi* nach, lässt jedoch keine Aussage über Existenz und Ausmaß der Krankheit (Lyme-Borreliose) zu. Ein pathologischer LTT-Befund bei Beschwerdefreiheit ist für die Lyme-Borreliose nicht krankheitsbeweisend.

Unabhängig davon wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen, dass eine antibiotische Behandlung zur Abnahme der LTT-Werte führt. Dieser Rückgang ist ein weiteres Indiz für die Spezifität des LTT.

## **10.**

### **Zitat**

Nach EFNS wird der LTT wegen niedriger Spezifität nicht empfohlen.

### **Stellungnahme**

Die EFNS bezieht sich ausschließlich auf die Lyme-Neuroborreliose und nicht auf die Lyme-Borreliose im Allgemeinen (systemische, generalisierte LB). Bei der Stellungnahme zur diagnostischen Wertigkeit des LTT beziehen sich die Leitlinien der EFNS auf folgende Publikationen: Dressler et al, 1991, Huppertz et al, 1996, Krause et al, 1991, Krüger et al, 1990, Valentine-Thon et al, 2007. Abgesehen von der Arbeit von Valentine-Thon et al handelt es sich um alte Studien, bei denen erhebliche methodische Bedenken bestehen und bei Weitem nicht das Niveau eines LTT nach modernem Standard haben; dies gilt insbesondere auch im Hinblick auf die in der Studie von von Baehr eingesetzte Methode. Darüber hinaus bleibt unerwähnt, dass selbst in diesen alten methodisch fragwürdigen Studien die Werte für die Spezifität 95 % (Dressler et al), 72 % (Krause et al), 78 % (Huppertz et al) betragen. Die moderne Studie von Valentine-Thon et al datiert aus dem Jahr 2007 und weist bei hohem methodischem Standard (MELISA) eine Spezifität von 97 % auf. In der gleichen Größenordnung wird die Spezifität in der Studie von von Baehr benannt.

## **11.**

### **Zitat**

ELISPOT Borrelien nicht nützlich, da die Spezifität nur 82 % beträgt.

## **Stellungnahme**

Diese Passage hat für die vorliegende Problematik, die sich mit der Spezifität des LTT befasst, keine Bedeutung. ELISPOT und LTT können aus methodischen Gründen nicht gleichgesetzt werden. Der ELISPOT macht lediglich eine Aussage zur immunologischen Gedächtniszellantwort, während der LTT zur Beurteilung der Aktivität einer Borrelieninfektion beiträgt.

## **12.**

### **Zitat**

In der Arbeit von von Baehr wird der klinische Wert des LTT zum Nachweis einer aktiven Lyme-Borreliose nicht ausreichend belegt.

## **Stellungnahme**

Für den „Nachweis einer aktiven Lyme-Borreliose“ ist die klinische Beurteilung vorrangig. Allein anhand des LTT kann keine Diagnose gestellt und keine Therapieentscheidung getroffen werden. Die Serologie trägt lediglich zum Nachweis der stattgehabten Infektion bei, macht jedoch keine Aussage über Existenz und Ausmaß der Krankheit. Ein positiver serologischer Befund ist selbstverständlich für die Krankheit nicht beweisend. Der LTT ist ein diagnostisches Werkzeug, dessen Resultat als Indiz zu Diagnosefindung und Einschätzung der Krankheitssituation beiträgt.