

22.2 Serologie im Spätstadium

In verschiedenen Meinungspublikationen wird behauptet, dass bei der Lyme-Borreliose im Stadium III (Spätstadium) grundsätzlich Antikörper nachweisbar seien, d.h. bei einer Lyme-Borreliose III bestünde stets Seropositivität.

Andererseits belegen zahlreiche Publikationen und Fallstudien, dass bei der Lyme-Borreliose im Stadium III bis zu 50% der Patienten keine Antikörper aufweisen, es besteht also bei der Hälfte der Patienten Seronegativität (1-18).

Repräsentativ für die Behauptung, dass bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium stets Seropositivität vorläge, ist die Arbeit von Wilske et al aus 2007 (19). In dieser Publikation heißt es: „In der Spätphase der Lyme-Borreliose (Akrodermatitis, Arthritis) sind AK bei allen Patienten nachweisbar (Hansen und Asbrink, 1989, Wilske et al, 1993).

Diese beiden Publikationen werden epikritisch dargestellt und kommentiert.

Hansen K, Asbrink E 1989 (20)

Die Publikation aus 1989 vergleicht die Sensivität von zwei ELISA-Tests:

- sonic extract ELISA
- flagellum ELISA

Der flagellum ELISA ist sensitiver als der sonic extract ELISA.

Bei Erythema migrans (EM) liegt die Sensivität des flagellum ELISA bei 36%, für IgM bei 45%. Bei Dauer des EM von einem Monat oder länger beträgt die IgG Sensivität 50%.

Bei Patienten mit ACA waren in allen Fällen IgG AK nachweisbar.

IgM AK stellt einen unspezifischen Befund bei Patienten mit ACA dar.

Flagellum ELISA ist von Bedeutung bei der wachsenden Routineserologie bei LB.

Kommentierung

Im Hinblick auf den Aspekt Serologie bei Lyme-Borreliose Stadium III ist also zu beachten, dass eine positive Serologie nur bei Patienten mit ACA regelmäßig nachweisbar war, während ohne diese Hautmanifestation Seronegativität häufig beschrieben wird. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit ACA immunologisch anders reagieren, als Patienten mit Lyme-Borreliose Stadium III ohne ACA. In den oben genannten Publikationen über Seronegativität bei Lyme-Borreliose Stadium III wurde häufig der Krankheitserreger nachgewiesen. Da sowohl ACA als auch Erregernachweis als Beweis für die Lyme-Borreliose im Stadium III gelten, können folglich nur zwei Schlussfolgerungen resultieren:

- Bei ACA Seropositivität
- Bei Lyme-Borreliose Stadium III ohne ACA häufig Seronegativität

Die Gleichsetzung von ACA und Lyme-Borreliose Stadium III ohne ACA lässt sich literarisch nicht belegen.

In diesem Zusammenhang ist auch das Verhältnis eines länger dauernden Erythema migrans / Serologie von Bedeutung. Auch das Erythema migrans gilt als krankheitsbeweisend. In der Arbeit von Hansen und Asbrink (1989) war das EM von einem Monat oder länger jedoch nur in 50% der Fälle mit einem pathologischen Befund für IgG AK verbunden.

Wilske B et al, 1993 (21)

Die Publikation vergleicht Immunoblot / IFA bzw. ELISA.

Immunoblot: Antigene: p100, Flagellin, internes Flagellin, OspA, OspC.

Vergleich mit folgenden Suchtests:

IFA-ABS

Flagellin ELISA

ELISA (OGP-ELISA)

Die Publikation schließt 24 Patienten mit Lyme-Arthritis (Arthritis im Spätstadium) und 19 Patienten mit ACA ein. Bei all diesen Patienten waren IgG-ELISA und p100 (Immunoblot) positiv (vgl. Tab. 1).

Tab. 1

Serologie bei ACA bzw. Lyme-Arthritis

ACA:

IgG ELISA 100%

p100 100%

OspA 11%

OspC 21%

41/i 46%

Arthritis:

ELISA IgG 100%

p100 100%

p41 100%

OspA 4%

OspC 13%

P31/i 46%

Blutspener:

IgG ELISA 5%

p100 9%

24 Patienten mit Lyme-Arthritis, 19 Patienten mit ACA.

Kommentierung

Neben der Arbeit von Hansen, K, Asbrink, E (1989) (20) und Wilske et al (1993) (21) enthält die Literatur auch einige andere Publikationen, die eine Beurteilung der Serologie bei Lyme-Borreliose im Stadium III erlauben.

In der Arbeit von Asch et al (22) waren die 4 Patienten mit intermittierender Arthritis alle seropositiv, dagegen bestand bei den übrigen 119 Patienten mit Lyme-Borreliose im Spätstadium Seronegativität in 69% der Fälle. In der Arbeit von Tylewska-Wierzbanowska und Chmielewski (4) wurden bei 11 Patienten mit Lyme-Arthritis nur in etwa 30% der Fälle spezifische Banden im Immunoblot IgG nachgewiesen. Hassler (23) fand bei der Lyme-Arthritis Seronegativität, allerdings war die Seropositivität bei Vorliegen einer Lyme-Arthritis achtmal größer (23). – Andererseits berichtet Hassler über 166 Patienten, die im Laufe von drei Jahren mindestens einmal eine Episode einer Lyme-Arthritis aufwiesen. Von diesen Patienten waren 95 seronegativ und 71 seropositiv. Dies entspricht 55% seronegativ und 45% seropositiv (vgl. 23). – Klemann und Huismans untersuchten 105 Patienten, bei denen die Diagnose Lyme-Borreliose Stadium III durch Erregernachweis gesichert wurde; dabei ergaben sich positive Befunde für IgG ELISA in 47% und IgG Westernblot in 58%. Für IgM betrug die Werte 12% bzw. 15%; in über 40% der Fälle lag also Seronegativität vor (24).

Fazit:

Die Behauptung von Wilske et al (19), dass bei einer Lyme-Borreliose im Stadium III stets Seropositivität vorläge, stützt sich also ausschließlich auf die Arbeit von Hansen und Asbrink (20) und Wilske et al (21). Die Literatur enthält jedoch

zahlreiche andere Publikationen, die der Ansicht von Wilske entgegenstehen und belegen, dass bei der Lyme-Borreliose Stadium III Seronegativität häufig vorkommt.

Literaturverzeichnis

1. [46] Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6):780-5.
2. Klempner MS, Hu LT, Evans J *et al.* Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345(2):85-92.
3. Dejmková H, Hulínska D, Tegzová D, Pavelka K, Gatterová J, Vavřík P. Seronegative Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*. *Clin Rheumatol* 2002; 21(4):330-4.
4. Tylewska-Wierzbanowska S, Chmielewski T. Limitation of serological testing for Lyme borreliosis: evaluation of ELISA and western blot in comparison with PCR and culture methods. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(13-14):601-5.
5. Breier F, Khanakah G, Stanek G *et al.* Isolation and polymerase chain reaction typing of *Borrelia afzelii* from a skin lesion in a seronegative patient with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol* 2001; 144(2):387-92.
6. Wang P, Hilton E. Contribution of HLA alleles in the regulation of antibody production in Lyme disease. *Front Biosci* 2001; 6:B10-6.
7. Grignolo MC, Buffrini L, Monteforte P, Rovetta G. [Reliability of a polymerase chain reaction (PCR) technique in the diagnosis of Lyme borreliosis]. [Article in Italian]. *Minerva Med* 2001; 92(1):29-33.
8. Honegr K, Hulínská D, Dostál V *et al.* [Persistence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in patients with Lyme borreliosis]. [Article in Czech]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2001; 50(1):10-6.
9. Eldøen G, Vik IS, Vik E, Midgard R. [Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal]. [Article in Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121(17):2008-11.
10. Wilke M, Eiffert H, Christen HJ, Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch Dis Child* 2000; 83(1):67-71.

11. Bertrand E, Szpak GM, Piłkowska E *et al.* Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases. *Folia Neuropathol* 1999; 37(1):43-51.
12. Oksi J, Marjamäki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med* 1999; 31(3):225-32.
13. Aberer E, Kersten A, Klade H, Poitschek C, Jurecka W. Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin. *Am J Dermatopathol* 1996; 18(6):571-9.
14. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC *et al.* Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124(9):785-91.
15. Mursic VP, Wanner G, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 1996; 24(3):218-26.
16. Coyle PK, Schutzer SE, Deng Z *et al.* Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. *Neurology* 1995; 45(11):2010-5.
17. Häupl T, Hahn G, Rittig M *et al.* Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36(11):1621-6.
18. Nadelman RB, Pavia CS, Magnarelli LA, Wormser GP. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease. *Am J Med* 1990; 88(1):21-6.
19. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 49:13-21.
20. Hansen K, Asbrink E. Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the *Borrelia burgdorferi* flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1989, 27(3):545-41.
21. Wilske B, Fingerle V, Herzer P, Hofmann A, Lehnert G, Peters H, Pfister HW, Preac-Mursic V, Soutschek E, Weber K. Recombinant immunoblot in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. Comparison with indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assay. *Med Microbiol Immun* 1993, 182(5):255-70.
22. Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MGE, Weinstein A. Lyme Disease: An Infectious and Postinfectious Syndrome. *The Journal of Rheumatology* 1994; 21:3.
23. Hassler D. Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet: Daten zur Vektorökologie, Epidemiologie, Serologie

und Klinik, Therapie und Therapiekontrolle. Hygiene-Institut der Universität Heidelberg, 1997.

24. Klemann W, Huisman BD. Patienten mit Erreger-Direktnachweis bei chronischer Lyme-Borreliose: Klinik, Labordiagnostik, Antibiotika-Therapie und Krankheitsverlauf; Umwelt-Medizin-Gesellschaft; 22. Jahrgang, 2/2009, S. 132-138.