

Differentiation of Reinfection from Relapse in Recurrent Lyme Disease

Robert B. Nadelman et al, NEJM (2012) 367;20:1883-1890

Hintergrund

Das Erythema migrans ist die häufigste klinische Manifestationsform der Lyme-Erkrankung (Infektion mit *Borrelia burgdorferi*). In unbehandelten Patienten heilt es meist spontan ab, wird sich jedoch erneut manifestieren. Auch nach korrekter Antibiotika-Behandlung zeigte sich in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren in 15% der Patienten ein Erythema migrans-Rezidiv (Nowakowski 2003). Aufgrund der bis jetzt zur Verfügung stehenden Datenlage gehen wir in diesen Fällen von einer Reinfektion aus und nicht von einem Relapse. Bis jetzt wurde dies aber nur in 2 Patienten nachgewiesen (Sequenzierung der Borrelien aus der Hautbiopsie-Kultur). Vom Oberflächenprotein ospC sind 19 Genotypen bekannt, die mit einer Erkrankung assoziiert sind. Deshalb eignet sich das ospC deshalb als Marker, ob eine Neuinfektion vorliegt. Nicht selten wird argumentiert, dass bei *B. burgdorferi* persistente Infektionen vorliegen und rekurrente Infektionen als Relapse und nicht als Reinfektionen zu interpretieren sind.

Studienart/-ziel

Systematische Analyse von Patienten mit Erythema migrans, die in einer Kohorte eingeschlossen wurden. In Patienten mit mind. 2 Episoden eines Erythema migrans mit positiver Kultur wurde der ospC-Genotypen bestimmt, zudem auch die 16S-23S rRNA und/oder eine multilocus Sequenzierung durchgeführt

Methoden

Case-Definition:

Patienten mit Erythema migrans, die in prospektiven Studien eingeschlossen wurden mit positiver *B. burgdorferi*-Kultur aus Haut-Biopsie und/oder Blut.

Therapie: Standard-Antibiotika-Behandlung, bei allen Restitutio ad integrum.

Typisierung:

- Genotyp-Bestimmung des ospC
- 16S-23S rRNA-Bestimmung und/oder multilocus Sequenzierung

Genotyp-Vergleich

Vergleich der ospC-Genotypen der Patienten bei erster und zweiter Erythema migrans-Episode. Bei mehr als 2 Episoden wurden die konsekutiven miteinander verglichen.

Statistik

Annahme, dass sowohl bei einer Reinfektion als auch bei einem Relapse die Kultur mit der gleichen Wahrscheinlichkeit positiv wird.

Resultate

- 24 konsekutive Episoden konnten identifiziert werden. 2 wurden ausgeschlossen, da die Isolate nicht vorhanden waren.
- 3 Patienten hatten 2 Episoden (d.h. 3 x ein Erythema migrans), 1 Patient hatte 3 Episoden (d.h. 4 x ein Erythema migrans).

- 9 Patienten, 6 Patientinnen, Alter 27 bis 80 Jahre (zum Zeitpunkt des ersten E. migrans), median 47 Jahre Lower Hudson Valley region (NewYork) als vermuteter Ort der Ansteckung

- Figur 1: die zweite Episode ereignete sich 1 – 15 Jahre nach der ersten (median 4 Jahre), in den Monaten April bis August (jedoch meist Juni/Juli).

- in 27% erinnerlicher Zeckenstich bis 30 Tage vor Erythema migrans.

Tabelle 1:

- Keine Kultur mit mehr als 1 ospC Genotyp, allerdings in 2 Episoden (Episode 1 und 8) differierte der Genotyp aus der Hautbiopsie und der Blutkultur
- In keiner Episode konnte zweimal der gleiche Genotyp nachgewiesen werden.

- Auch die Sequenzierung (mittels 16S-23S rRNA und/oder multilocus Sequenzierung) erbrachte immer einen anderen Genotyp ausser bei einem Patienten mit 3 konsekutiven Episoden (Episode 10-12, gleicher Genotyp in der ersten und dritten Episode: 5 Jahre dazwischen, Hautmanifestation an verschiedenen anatomischen Regionen, gemäss Figur 2 zudem klinische Zeichen eines möglichen Arthropodenbisses)

In dieser Studie wurden Patienten mit relativ schwere Episoden eingeschlossen. Systemische Beschwerden (Fieber, Arthralgien, Kopfschmerzen, Müdigkeit) waren in 82% aller Erst-Episoden vorhanden, positive Blutkulturen in 50% und multiple Hautmanifestationen in 36%.

Diskussion

- In keinem Episodenpaar liess sich der gleiche ospC-Genotyp nachweisen, auch die Genotypisierung wies jeweils einen anderen Typen nach.
- Die Autoren folgern, dass das zweite Erythema migrans auf einer Reinfektion beruht und nicht auf einem Relapse.
- klinisch war eine Reinfektion wahrscheinlich: mehr als ein Jahr bis zur zweiten Episode, zudem zeigte sich der Zeitpunkt der zweiten Episode vor allem in den Monaten Juni/Juli (Figur 1), parallel zum peak der Zeckenaktivität.
- In 2 Patienten war in der zweiten Episode die Kultur negativ; dort ist ein Rezidiv möglich.
- Nach einem Erythema migrans (mit korrekter Antibiotika-Behandlung) ist eine persistierende Infektion unwahrscheinlich (Kontroversen → siehe Korrespondenz: NEJM 368:11, 1063f)

Limitationen

- Kleine Fallzahl
- Monozentrierstudie
- Patientenselektion nicht beschrieben
- *B. burgdorferi sensu stricto* ist in Europa weniger verbreitet
- Ausschliesslich Patienten mit Erythema migrans und schwerer erkrankte eingeschlossen → Extrapolation auf Patienten mit anderen Stadien und Patienten mit weniger systemischen Beschwerden nicht möglich.