

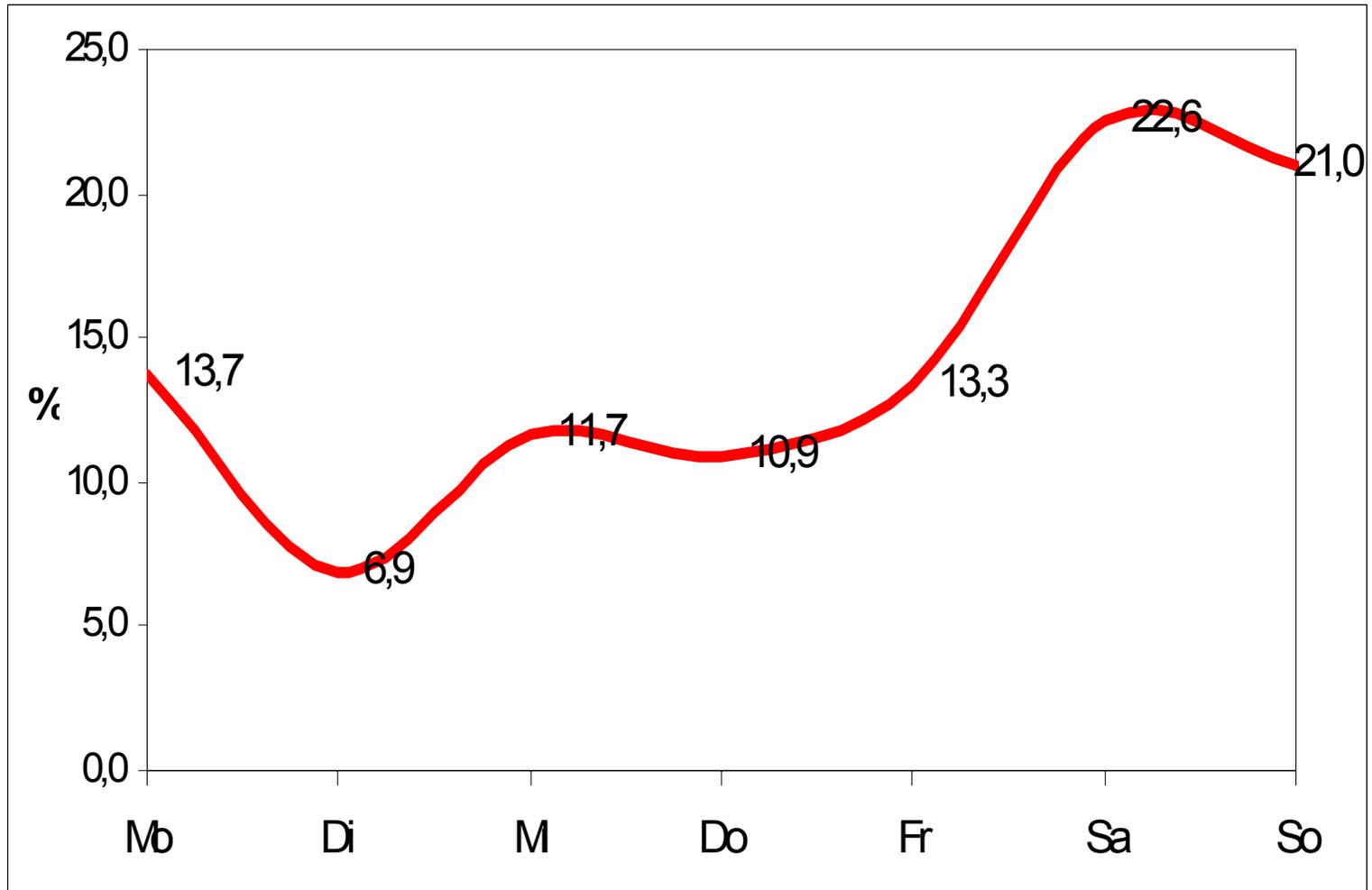
Erkrankungen nach Zeckenstich

Gerold Stanek

Medizinische Universität Wien
Klinisches Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie

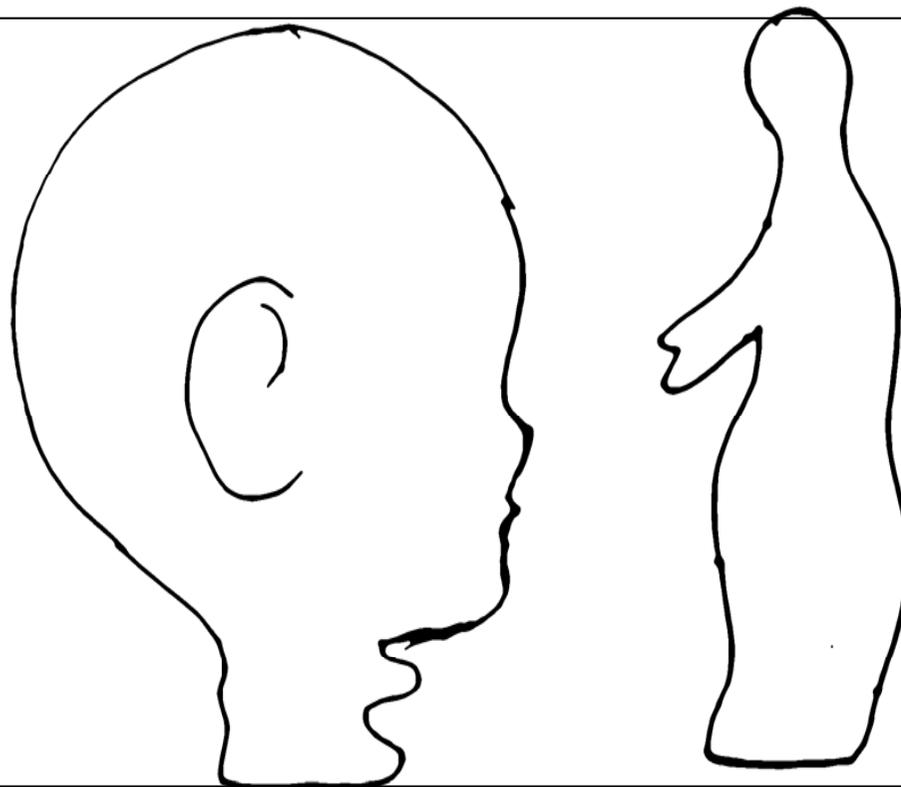


Wochentage & Zeckenstiche



Zeckenstichhomunkulus

75%



8
19
24
24
23

Erkrankungen

- **BORRELIOSE**
- **ANAPLASMOSE (HGA)**
- **BABESIOSE**
- **FSME**
- **RICKETTSIOSEN**
- **TULARÄMIE (HASENPEST)**

Schildzecken-BORRELIOSE

Krankheitserreger in Eurasien

Borrelia afzelii, *B garinii*, *B garinii Asian type*, *B burgdorferi ss*,
B bissettii, *B valaisiana*, (*B spielmani*)

Übertragung

Stich von Schildzecken der Gattung *Ixodes* (*I ricinus*, *I persulcatus*)
nur~ 60% erinnern Zeckenstich

Inkubationszeit

3-40 Tage: frühe lokale Infektionen

4 bis 16 Wochen: frühe disseminierte Infektionen

Klinik

inapparenter Verlauf % ?

Lokalisierte Infektionen

Frühe disseminierte Infektionen

Chronische Infektionen

Latente Infektion, Besiedelung ?

Lokalisierte Infektionen	E(C)M Erythema chronicum migrans	Hautinfektion mit sich rasch um die Stichstelle ausbreitendem rotem Fleck
	solitäres Borrelien-Lymphozytom (selten)	schmerzloser, blauroter Knoten od. Plaques an Ohrläppchen, Scrotum (Kinder), Brustwarze (Erwachsene)
frühe disseminierte Infektionen	multiples EM (selten)	
	frühe Neuroborreliose	aseptische Meningitis, ein- od. beidseitige Fazialisparese od. Neuritis anderer Hirnnerven, Meningo-Radikuloneuritis (bei Erw.) (Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom) mit od. ohne Fazialis-Lähmung od. Lähmung and. Hirnnerven
	Karditis	transiente Rhythmusstörungen u. Atrioventrikulärer Block 2. u. 3. Grades
chronische Infektionen	ACA	chronisch progressive, fibrosierende Hauterkrankung , teigige Hautschwellung od. blaurote Verfärbung, Atrophie, fleckige Pigmentierung
	Arthritis	Mono- od. Oligoarthritis große Gelenke (Knie)
	Periphere Neuropathien	treten bei lange bestehender ACA auf
	chronische Neuroborreliose (selten)	lange bestehende Enzephalitis, Enzephalomyelitis, Meningo-Enzephalitis od. Radikulomyelitis



Erythema
(chronicum)
migrans

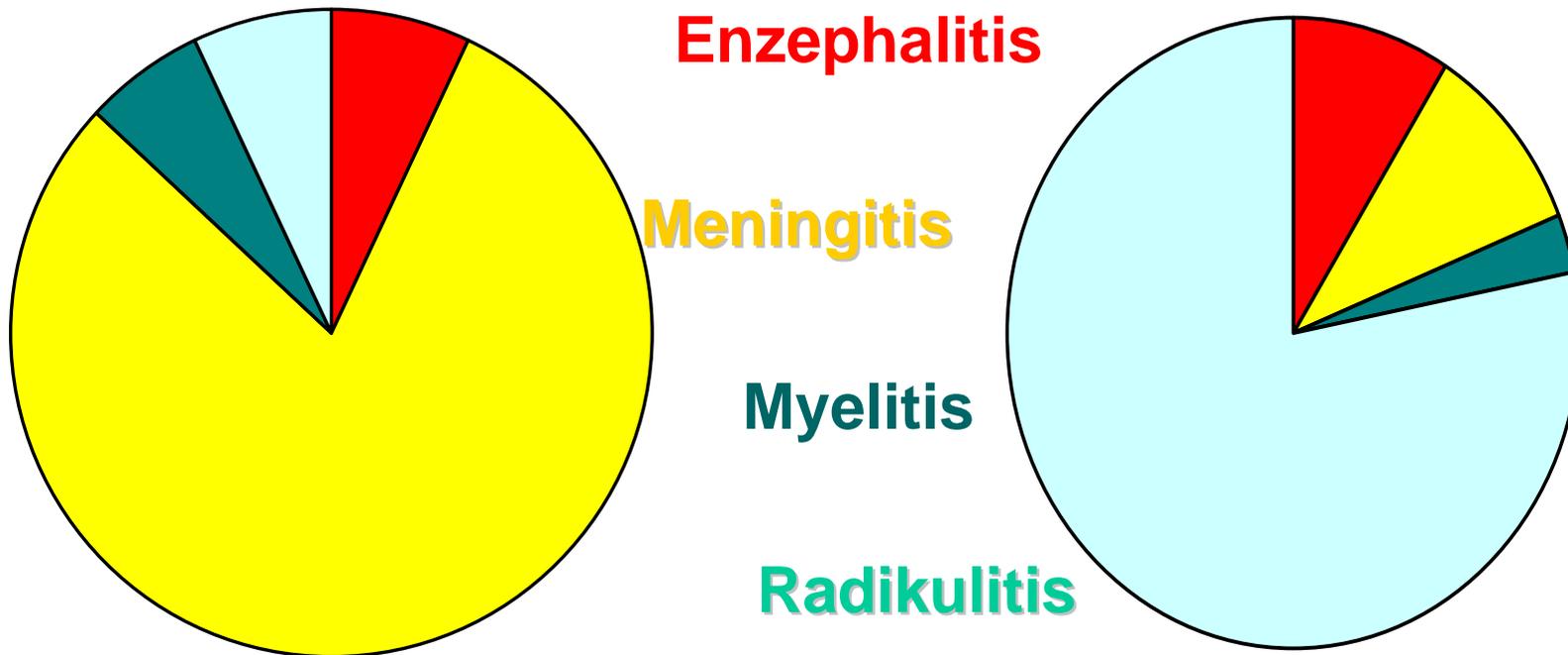


Borrelien-Lymphozytom
Brustwarze

Neuroborreliose Kinder-“Erwachsene“

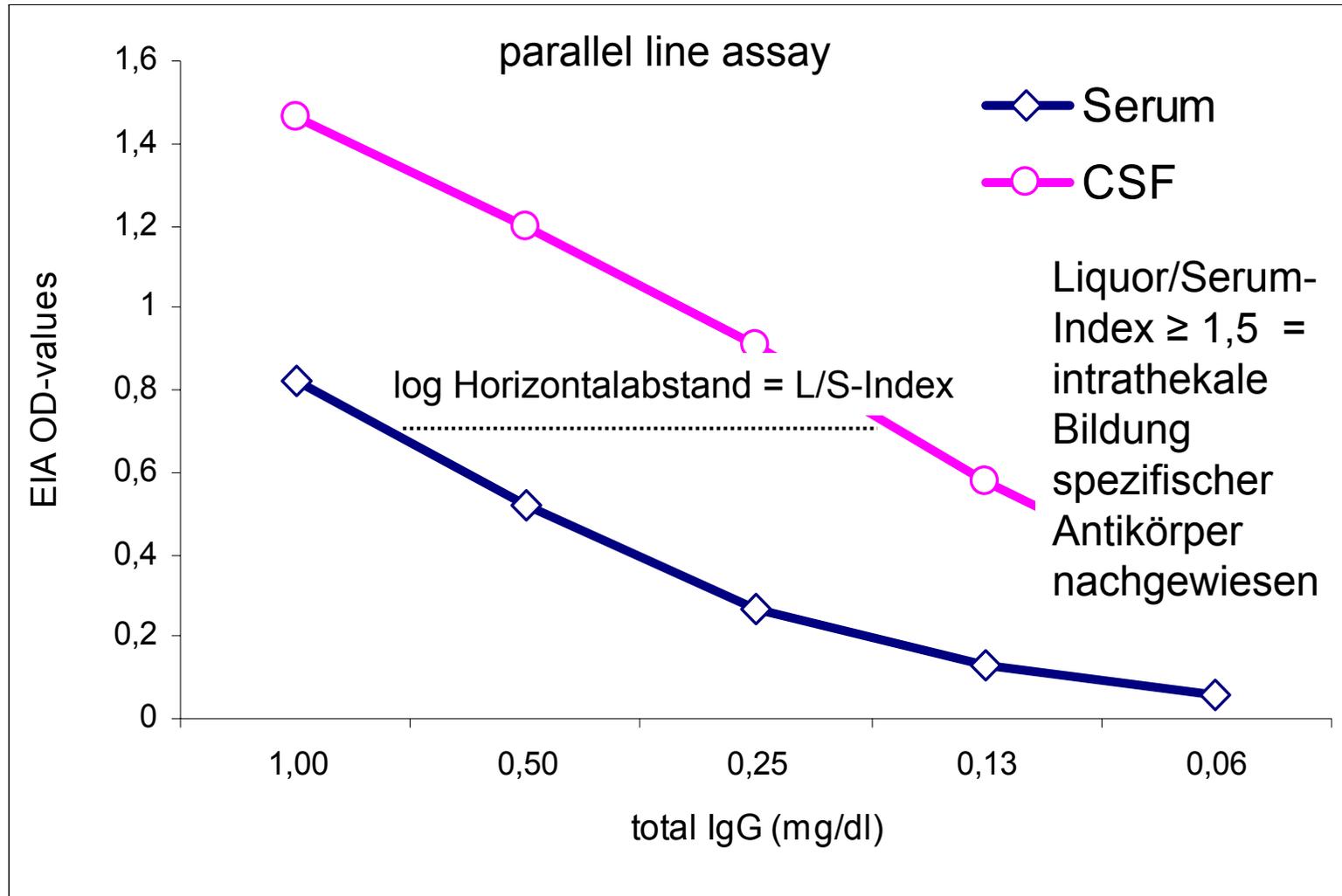
< 15 Jahre

> 15 Jahre



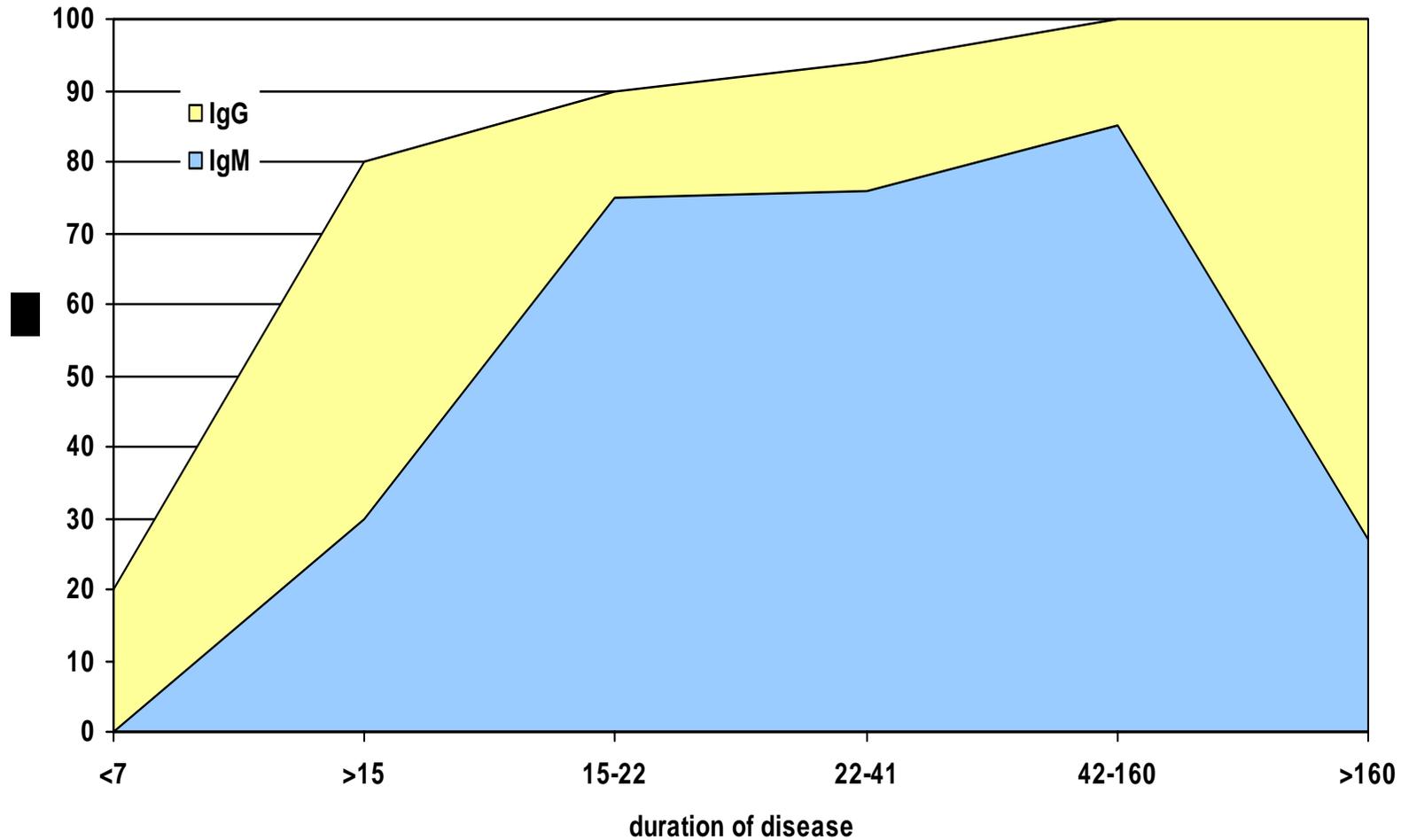
Pfister et al. 1986, Stiernstedt et al. 1986

spezifische intrathekale Antikörper



intrathekale Antikörper bei Neuroborreliose

(n = 100)**Hansen K. Acta Neurol Scand (1994) 1-44



Geeignetes Untersuchungsmaterial

Klinik	Serologie	Kultur & PCR
Erythema migrans	gepaarte Serumprobe 1. Probe: bei klin. Diagnose 2. Probe: 6-8 Wochen später IgM- & IgG-AK	Haut
Borrelien Lymphozytom	IgG-AK	Haut
ACA	IgG-AK	Haut
Frühe Neuroborreliose	IgG-AK intrathekal	Liquor cerebrospinalis
chronische Neuroborreliose	IgG-AK intrathekal	Liquor cerebrospinalis
Karditis	IgG-AK	Endomyokard-Biopsie
Arthritis	IgG-AK	Synovialflüssigkeit und/oder Synovia

.... zur Laboratoriums-Diagnostik

Serologie

zahlreiche Test-Systeme im Handel sowie selbstgemachte „in house“-Tests

– 2-Stufen-Testung

Ergebnisse mit „screening“-System (IFT; ELISA) werden mit Immunoblot / Westernblot auf Spezifität überprüft

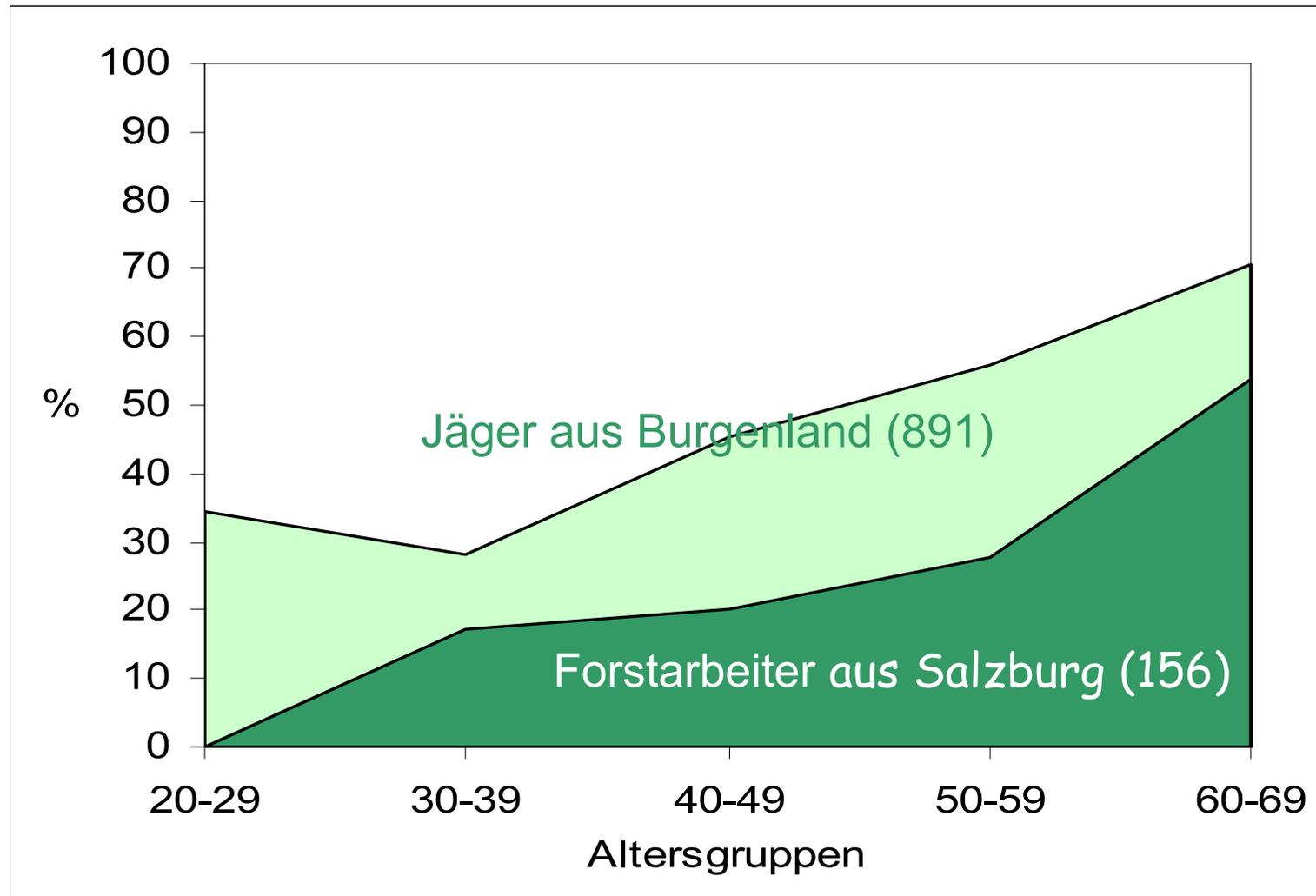
– Ergebnisse mit verschiedenen Tests **nicht**

vergleichbar → Änderung der Antikörper-Konzentration in Körperflüssigkeiten korrekt erfassbar nur durch gleichzeitiges Testen gepaarter Proben unter den selben Bedingungen

**!! Positive Borrelien-Serologie allein
KEINE INDIKATION zur Behandlung !!**

Seroprävalenz

Antikörper gegen Borrelien bei exponierten Personen



Beispiele für Serumantikörper-Konstellationen₁

- **IgM und IgG positiv**
ohne Klinik keine Indikation zur Behandlung;
Kontrolle 1-2 Monaten
- **IgM und IgG negativ**
Häufig bei Patienten mit Erythema migrans →

ABER ! Behandlung des Erythema migrans erforderlich

Später (nach ≥ 3 Monaten) können vereinzelt Serum-Antikörper nachweisbar werden; Kein Behandlungsfehler, keine Indikation für eine Nachbehandlung!!

Beispiele für Serumantikörper-Konstellationen₂

- **IgM positiv, IgG negativ**
ohne Klinik keine Behandlung; Kontrolle in 1 bis 2 Monaten; gleiches Ergebnis weist Problem mit IgM-Sensitivität & -Spezifität des Testsystems oder Grunderkrankung → Referenzlaboratorium
- **IgM negativ, IgG positiv**
zeigt – bei fehlender Klinik – eine durchgemachte Infektion an;
Teil-Immunität (?)

Antibiotika zur Behandlung der Borreliose

Erythema migrans und Borrelien-Lymphozytom

Penicillin V	Oral 3x1–1.5 Mio	[0.1– 0.15 Mio/kg]	14 Tage (10–21 Tage)
Amoxicillin	Oral 3x500–1000 mg	[25–50 mg/kg]	14 Tage (10–21 Tage)
Azithromycin	Oral 2x500 mg 1x500 mg	[20 mg/kg 10 mg/kg]	1. Tag nächste 4 Tage
Cefuroxim axetil	Oral 2x500 mg	[30–40 mg/kg]	14 Tage (10–21 Tage)
Doxycyclin	Oral 2x100 mg	[nicht für Kinder]	14 Tage (10–21 Tage)

Neuroborreliose

Ceftriaxon	Intravenös 2 g	[50–100 mg/kg]	14 Tage (10–30 Tage)
Penicillin G	Intravenös 20 Mio	[0.25–0.5 Mio/kg]	14 Tage (10–30 Tage)
Doxycycline	Oral 2x100 mg	[nicht für Kinder]	21 Tage (14–30 Tage)

Arthritis, Acrodermatitis chronica atrophicans, Kardioborreliose

Doxycyclin	Oral 2x100 mg	[nicht für Kinder]	21 Tage (14–30 Tage)
Amoxicillin	Oral 3x500–1000 mg	[25–50 mg/kg]	21 Tage (14–30 Tage)
Ceftriaxon	Intravenös 2 g	[50–100 mg/kg]	21 Tage (14–30 Tage)

Immunprophylaxe der Borreliose ?

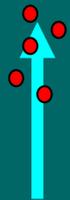
OspA Vaccine Efficacy: recombinant, monovalent OspA-vaccine (Glaxo SmithKline) Studies by AC Steere et al. & LH Sigal et al.

Steere AC et al. (1998) Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. N Engl J Med. 339:209-15.

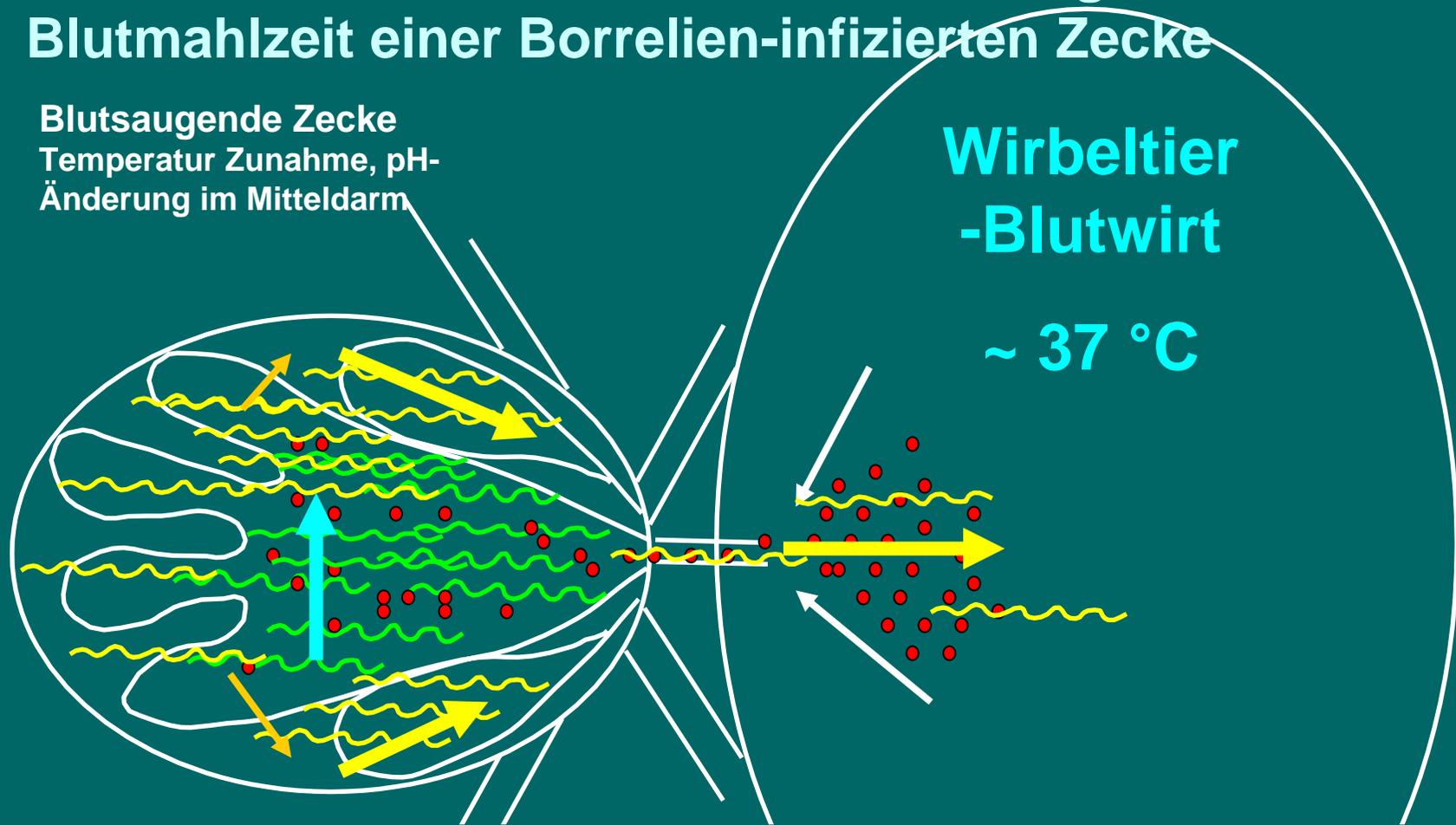
Sigal LH et al. (1998) A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A to prevent Lyme disease. Recombinant Outer-Surface Protein A Lyme Disease Vaccine Study Consortium. N Engl J Med. 339:216-22.

Der wirksame Impfstoff „Lymerix“ gegen die Lyme-Borreliose in Nordamerika (OspA Serovar 1) mit einer Schutzrate von 100% (rOSpA plus Adjuvans; Serokonversion inkludiert) bzw 92% (rOSpA ohne Adjuvans), für den die wissenschaftlichen Grundlagen aus Deutschland kamen (M Simon et al. Max-Planck-Institut für Immunologie Freiburg) wurde 2002 wegen voreiliger jedoch später vollständig widerlegter Behauptungen, dass der Impfstoff bei Personen mit dem Gewebsantigen HLA-DR4 eine Autoimmunkrankheit auslösen könnte, vom Markt genommen.

Variation von Borrelien-Oberflächenantigenen bei Blutmahlzeit einer Borrelien-infizierten Zecke



Blutsaugende Zecke
Temperatur Zunahme, pH-
Änderung im Mitteldarm

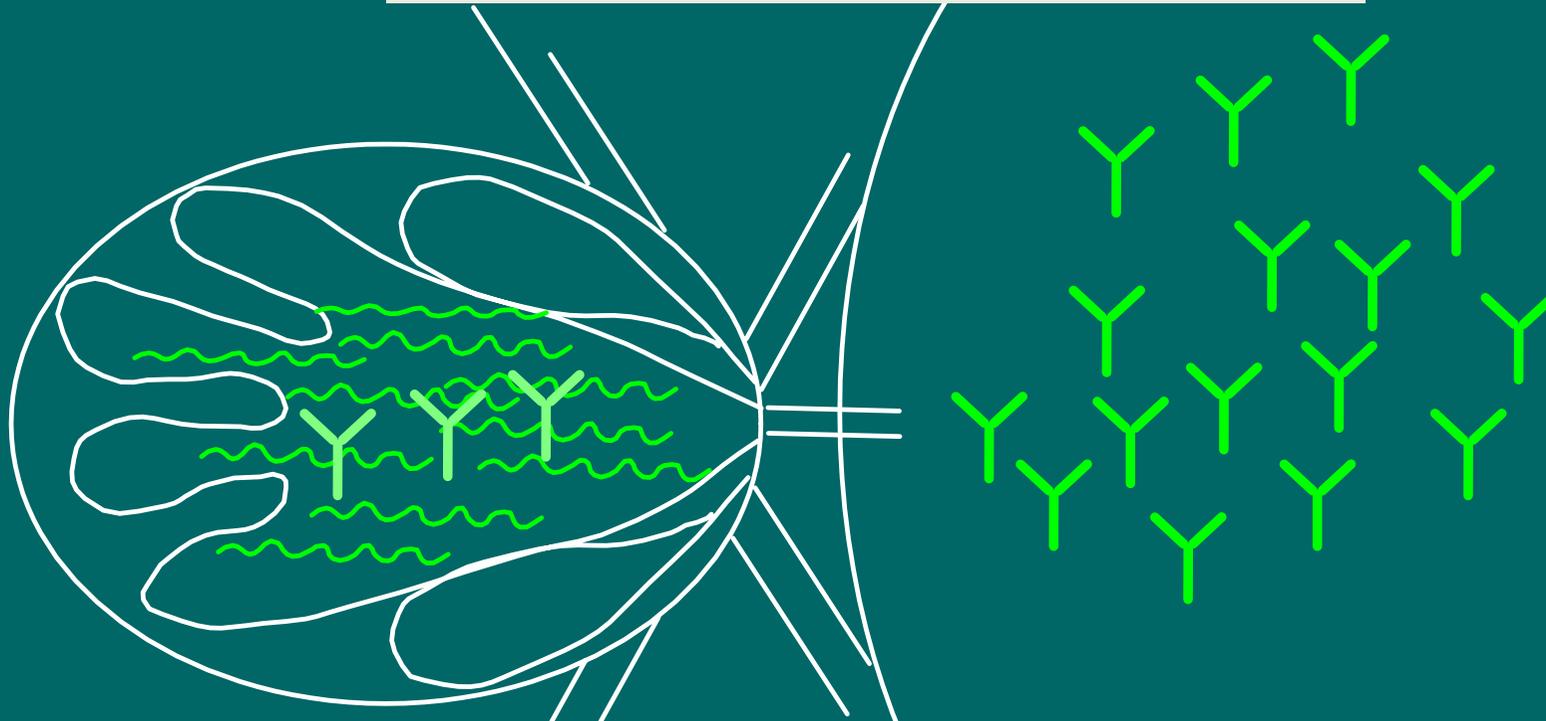


OspC wird von Borrelien bei Blutmahlzeit exprimiert, OspA herunter reguliert; mit OspC können Borrelien Mitteldarm verlassen, über Speicheldrüsen in Blutwirt gelangen = **Infektion**



OspA- exprimierende Borrelien in ungesaugener Zecke

Individuum mit mono-
valentem **rOspA** geimpft



Borrelien werden durch Antikörper des Blutwirts
in der Zecke zerstört

rOspA-Impfung schützt vor Infektion

unwirksam nach erfolgter Infektion

ANAPLASMOSE (HGA)

Humane Granulozytäre Anaplasiose

Symptome

HGA akut fieberhafte Erkrankung

Fieber 100%, Kopfschmerzen 96%

Müdigkeit 96%, Myalgie 79%

Schüttelfrost 71%, Arthralgie 58%, Übelkeit 54%,
Schwindel 33%, Erbrechen 29%, Husten 25%,
Durchfall 20%, Ausschlag 4%

Labor bei Erstuntersuchung

↑ CRP, progressive Leukozytopenie,

Thrombozytopenie, ↑ Leberwerte

Infektion von und Replikation in Granulozyten bzw. Monozyten

Diagnose

PCR, IIFT, ELISA, Blutaussstrich

BABESIOSE

- Krankheitserreger
Babesia spp. *B. microti*, *B. divergens*, *B.EU1* u.a.
- Inkubationszeit
1 bis 3 Wochen
- Krankheitsverlauf
unauffällig bis malariaähnlich; ca 30 Fallberichte aus Europa
~ alle mit Anamnese Splenektomie
Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbruch, Müdigkeit, Schwäche,
Myalgie, Hämaturie, Ikterus, Gewichtsverlust, Anämie,
Kopfschmerzen
**Im allgemeinen plötzlicher Krankheitsbeginn mit
Hämoglobinurie - aufgrund schwerer Hämolyse - gefolgt
von Ikterus**
- Diagnose
Blutausstrich, PCR, IIFT, ELISA

RICKETTSIOSEN

- **Krankheitserreger in Österreich**

R. helvetica (*R. slovacca*): Gram-negative
Kokkobazillen, obligat intrazellulär

1979 als „Swiss agent“ beschrieben,
gilt seit 1999 als human pathogen;

erstmalig 2006 aus *I. ricinus* in Österreich nachgewiesen

- **Reservoir:**

Wirbeltiere ? Zecken (transovariell)

- **Übertragung**

Zeckenstich: *Ixodes ricinus*, *Dermacentor marginatus*

RICKETTSIOSEN cont.

- **Krankheitsverlauf**

- *R. helvetica*; Fieber, Abgeschlagenheit, Muskel-, Kopfschmerzen
- *R. slovaca*; TIBOLA = tick-borne lymphadenopathy
Eschar in 95% am behaarten Kopf, zT schmerzhaft
regionale Lnn; IKZ Tage bis 2 Monate

- **Diagnose**

- (Kultur: Anzüchten aus Blutproben)
- PCR aus Blutproben
- (Serologie)

- **Therapie**

Doxycyclin



TIBOLA; cortesy Andras Lakos, Budapest

FSME

Früh-Sommer-Meningo-Enzephalitis

- **Krankheitserreger**
FSME-Virus

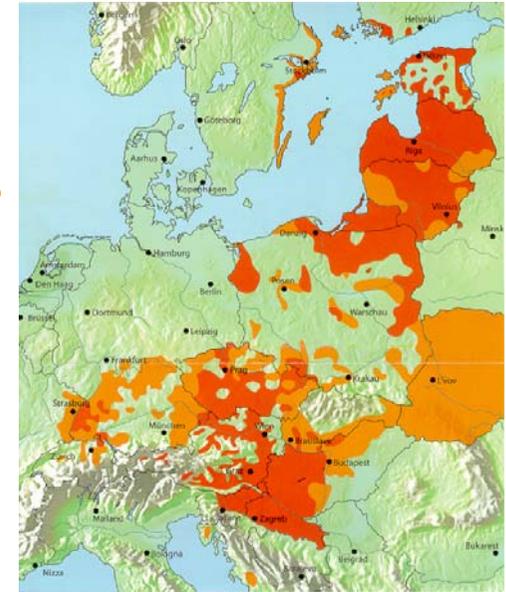
- **Übertragung**

- Zeckenstich (0,1-10% Zecken infiziert)
- Milch (primär Ziegen, Schafe) nicht pasteurisiert – selten

„endemisches Milchfieber“

- **Inkubationszeit**

4-14 Tage



FSME

Früh-Sommer-Meningo-Enzephalitis

- **Krankheitsverlauf meist biphasisch**
 - **~70% inapparent** oder nur 1. Phase
 - **1. Phase:** Grippeartige fieberhafte Erkrankung; symptomfreies Intervall (~1 Woche)
 - **2. Phase:** ~30%: Meningitis (45%), **Meningoenzephalitis (50%)**, Enzephalomyeloradikulitis (5%), 10% neurologische Komplikationen, 0,5-2% Letalität (in Ostländern ~20%)

FSME

Früh-Sommer-Meningo-Enzephalitis

- **Prävention**

Aktive Immunisierung mit Formalin-inaktivierter FSME-Ganzvirus-Vakzine (Baxter, Novartis Behring)

0,5 ml **FSME Impfstoff i.m.**, 0,25 ml Kinder; 1-16 bzw. 1-12

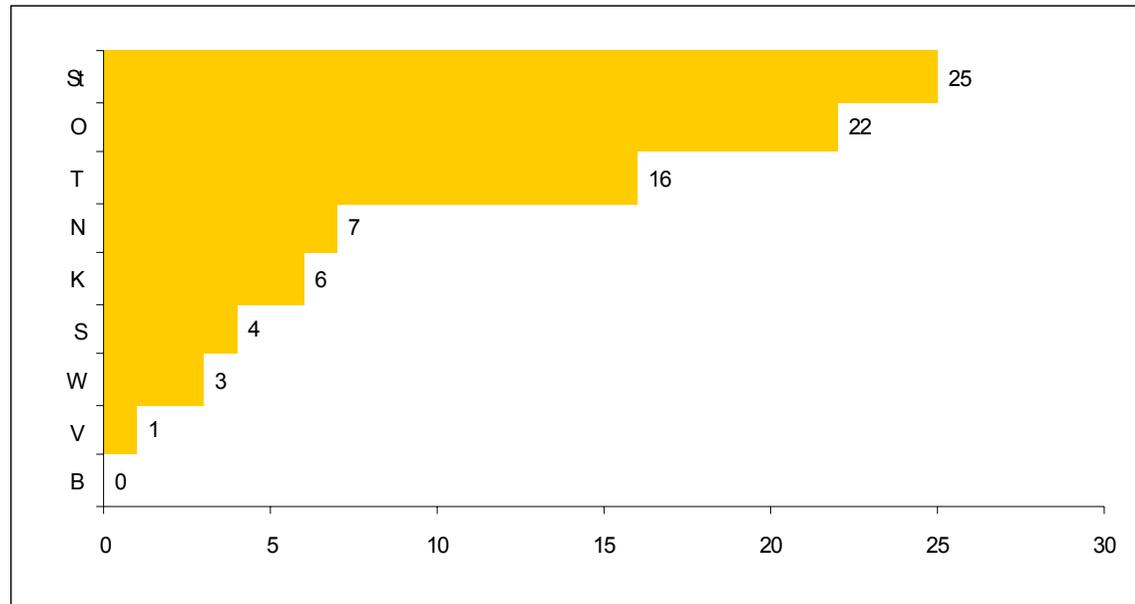
Grundimmunisierung 0-1-12 Monaten

Serokonversion 98-99%, Schutzrate >98%

Booster alle 3-5 Jahre

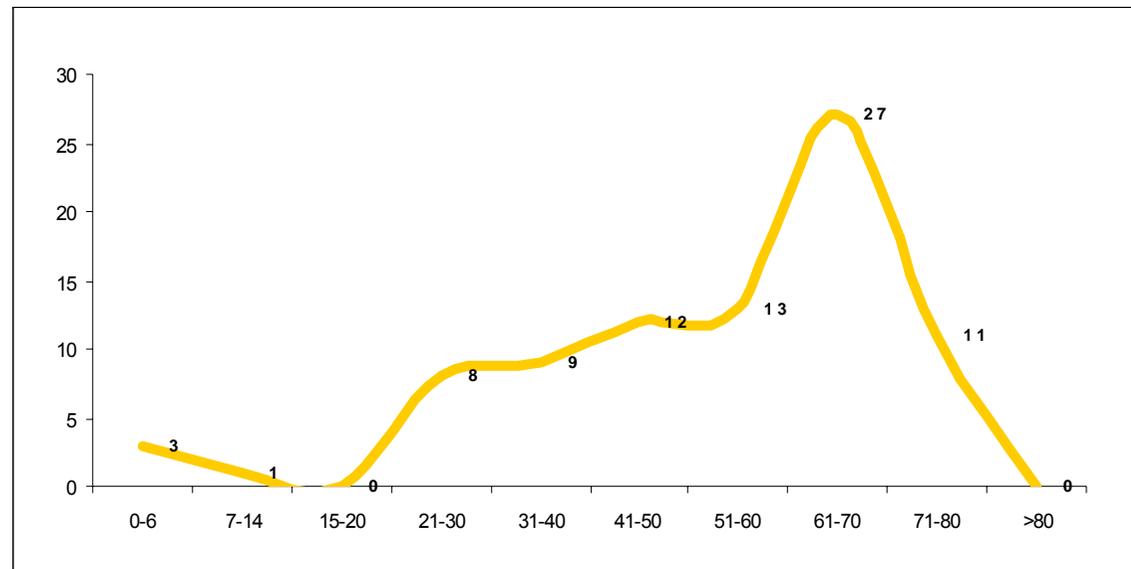
passive Immunisierung = obsolet

Bundesländer



FSME-Fälle im Jahr 2006 in Österreich

Altersverteilung



FSME

Impfung nach Zeckenstich*

FSME Impfanamnese

keine FSME
Impfung oder
= \leq 14 Tage nach
1. Teilimpfung

1. Teilimpfung

ab dem 15. Tag >1 Jahr
bis 1 Jahr

**nach 2
oder mehr**
Teil-Impfungen

Empfohlenes Vorgehen

Impfung
**4 Wochen nach
Zeckenstich**

**Bis 48 Stunden
nach Zeckenstich**
2. Teilimpfung Impfung

**>48 Stunden
nach Zeckenstich**
2. Teilimpfung Impfung

4 Wochen nach Zeckenstich

Impfung
falls nach
Impfschema
fällig oder
überfällig

* <http://www.bmgfj.gv.at>

TULARÄMIE

- **Krankheitserreger**
 - Gram-negatives Stäbchen-Bakterium
 - Reservoir: Nager, Hasen
 - Vektoren: *Dermacentor*- Zecken & *Ixodes ricinus* insb. von August bis Dezember
- **Übertragung**
 - Kontakt: verendete Tiere, „Abziehen“ v Hasen
 - Peroral: nicht durcherhitzte Nahrung /Fleisch, Milch
 - Zeckenstich-Übertragung ungewöhnlich (11%)
- **Krankheitsverlauf nach Zeckenstich**
 - Ausgestanztes Geschwür an Stichstelle; ≈ Fieber
 - Schwellung regionaler Lnn (ulzeroglandulär)
- **Diagnose**
 - Kultur: Anzüchten aus Blut, Geschwürabstrich, Lnn-Punktat
 - PCR aus selbem Material
 - Serologie
- **Therapie**
 - Doxycyclin kombiniert mit Streptomycin (1–2g tgl.); 14 Tage

Wie häufig sind Neuerkrankungen in Österreich durch diese...vor ?

Krankheitserreger	Erkrankung	Häufigkeit Neuerkrankungen/Jahr
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	humane, granulozytäre Anaplasmose	vereinzelt
<i>Babesia spp.</i> <i>B. microti, B. divergens, B.spp</i>	humane Babesiose	vereinzelt ?
<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato	Schildzecken-Borreliose (Lyme-Borreliose)	~ 75.000
<i>Francisella tularensis</i>	Tularämie, Hasenpest	vereinzelt
<i>Rickettsia spp.</i> <i>R. helvetica, R. slovacca</i>	TIBOLA = tick-borne lymphadenopathy	?
FSME-Virus	Früh-Sommer-Meningo-Enzephalitis	40-100 (Ungeimpfte)