

Leserfrage

Frage: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds
Antwort: Christoph Aebi, Bern

Frage

In einem Übersichtsartikel* schlagen Hayes et coll. die Verabreichung einer Einzeldosis von 200 mg Doxycyclin vor, innerhalb 72 Stunden nach dem Entdecken einer mit Blut gesättigten Zecke. Es müssen 12 Personen auf diese Weise behandelt werden, um einen Fall von Erythema migrans zu vermeiden. Kein einziger Fall von Erythema migrans wurde beobachtet, wenn die Zecke vor der Blutmahlzeit entfernt wurde. Brechreiz und Erbrechen waren die einzige (wenn auch relativ häufig) festgestellte Nebenwirkung. Die Autoren ziehen den Schluss, dass es sich um eine einfache, billige, sichere und wirksame Strategie handelt.

Soll diese auch in der Schweiz angewendet werden? Kann bei Kindern, da Tetracycline nicht angewendet werden dürfen, ein anderes Antibiotikum (welches?) verwendet werden?

Antwort

Je nach Region sind 25 bis 50% der Zeckenpopulation in der Schweiz von Borrelien befallen¹⁾. Die Borreliose ist denn auch eine häufige Infektionskrankheit. Der Kinderarzt sieht neben dem Erythema migrans (EM) vor allem die frühe Neuroborreliose, die sich als mononukleäre Meningitis mit oder ohne Hirnnervenparese manifestiert, seltener das Lymphozytom und die Lyme Arthritis. Allein an der Berner Kinderklinik werden jährlich 20–30 Fälle von Neuroborreliose diagnostiziert und behandelt. Hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung der Schweiz entspricht dies einer Inzidenz von 100 bis 200 Fällen bei Kindern pro Jahr. Wirksame Instrumente zur Prävention der Borreliose wären also sehr willkommen, zumal die Diagnostik aufwendig, komplex und manchmal schwer interpretierbar ist und die Behandlung fortgeschrittener Stadien langwierig ist.

Die hier zur Diskussion stehende wichtige Frage bezieht sich auf eine kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie, in der unter-

sucht wurde, ob bei Erwachsenen die Verabreichung einer Einzeldosis von 200 mg Doxycyclin innert 72 Stunden nach Entfernung einer Zecke das Risiko der Entwicklung eines EM vermindert^{2),3)}. Das Beobachtungsintervall für klinische Manifestationen und unerwünschte Wirkungen betrug 6 Wochen. Hauptresultat war, dass Doxycyclin das Risiko für ein EM von 3,2% auf 0,4% reduzierte (absolute Risikoreduktion 2,8%, 95% Vertrauensintervall 0,5–5,2; relative Risikoreduktion 87%, 95% Vertrauensintervall 14–160)⁴⁾. Analysierte man nur Patienten, die von einer Nymphe (d.h. einer kleinen Juniorzecke) befallen waren, die zum Zeitpunkt der Entfernung bereits sichtbar Blut gesaugt hatte, so erzielte Doxycyclin eine Risikoreduktion von 9,9% auf 1,3%. Unerwünschte Wirkungen vorwiegend gastrointestinaler Art wurden in der Doxycyclin-Gruppe bei 30,1%, in der Placebogruppe bei 11,1% beobachtet ($p < 0,001$).

Die Studie weist also nach, dass eine Einzeldosis von 200 mg Doxycyclin das EM in einer für *Borrelia burgdorferi* hyperendemischen Region im Bundesstaat New York wirksam verhindern kann. Dieser Präventionsansatz ist bestechend. Versucht man aber, diese Daten auf den Praxisalltag eines Pädiaters in der Schweiz zu übertragen, so stösst man auf folgende Schwierigkeiten:

- *Es gibt Borrelien und Borrelien:* Im Gegensatz zur Studiengegend in den USA, in der nur *B. burgdorferi* sensu stricto vorkommt, existieren in der Schweiz zusätzlich andere Borrelienspezies. Die wichtigsten sind *Borrelia afzelii* und *Borrelia garinii*¹⁾. Das Verhalten dieser Spezies gegenüber einer Einzeldosis von Doxycyclin ist nicht bekannt. Dies ist besonders relevant für die Spezies *B. garinii*, von der angenommen wird, dass sie häufiger zu neurologischen Manifestation führt als *B. burgdorferi* sensu stricto.
- *Es gibt Zecken und Zecken:* Die Wirksamkeit von Doxycyclin konnte nur für Nymphenstiche nachgewiesen werden. Kein einziges Adulttier verursachte ein EM²⁾. Es ist also möglich, dass die Prophylaxe nach Stichen durch adulte Ze-

* E. Hayes et al.: How can we prevent lyme disease. N Engl J Med, 2003; 348: 2424–2430

cken nicht wirksam, nicht nötig oder sehr viel weniger kosteneffizient wäre. Die Unterscheidung zwischen Nymphe und Adulttier ist für den Nicht-Entomologen kaum zuverlässig möglich. Die studierte Zeckenspezies *Ixodes scapularis*²⁾ ist zudem nicht mit der in der Schweiz vorherrschenden Spezies *Ixodes ricinus* identisch. Es gibt beispielsweise Hinweise dafür, dass die Übertragung von *B. afzelii* durch *Ixodes ricinus* rascher erfolgen kann als diejenige von *B. burgdorferi sensu stricto*⁵⁾.

- *Es gibt Antibiotika und Antibiotika:* Es wurde ausschliesslich eine Einmaldosis von 200 mg Doxycyclin untersucht. Die Ergebnisse dürfen nicht im Analogieschluss auf andere Substanzen (z.B. Amoxicillin) und andere Dosierungen übertragen werden, weil sich unterschiedliche Antibiotika durch unterschiedliche Pharmakokinetik und Aktivität gegenüber Borrelien auszeichnen. Für Kinder unter 8 Jahren, bei denen Doxycyclin kontraindiziert ist, kann also nicht einfach ein anderes Antibiotikum substituiert werden.
- *Es gibt Borreliosen und Borreliosen:* Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit von 6 Wochen²⁾ konnte nicht evaluiert werden, ob mit einer Einmaldosis Doxycyclin auch das Risiko einer disseminierten Borreliose beeinflusst wurde. Diese Frage ist besonders bei Kindern relevant, bei denen die frühe Neuroborreliose häufig ist und nach einer Inkubationszeit von 4 bis 10 Wochen auftreten kann. Es ist denkbar, dass eine Einmaldosis Doxycyclin zwar die klinischen Manifestationen eines EM verhindert, den Erreger aber nicht eliminiert. Das Risiko einer disseminierten Borreliose könnte also erhöht werden, weil das Stadium I nicht adäquat therapiert wurde.
- *Aufwand der Prävention vs. Aufwand der Therapie:* Basierend auf den erwähnten Studienresultaten würde eine Prophylaxe mehr kosten und mehr Antibiotika verbrauchen als die recht einfache Therapie von Patienten mit EM. Beispiel: Von 100 nicht prophylaktisch behandelten Personen erlitten ~3 ein EM²⁾. Diese hätten mit 20000 mg Doxycyclin (je 200 mg für 100 Personen) grösstensteils verhindert werden können. Die Behandlung des EM bei 3 Patienten hingegen erfordert nur 6000 mg (je 2 x 100 mg pro Tag für 10 Tage). Die Angabe, dass nur 12 Per-

sonen behandelt werden müssten, um ein EM zu verhindern, ist nur gültig, wenn diejenigen Patienten betrachtet werden, die von einer Nymphe gestochen wurden, die bereits Blut gesaugt hat²⁾. Diese Spezifizierung ist, wie bereits erwähnt, in der Praxis kaum möglich. Wenn man die gleiche Berechnung für alle erfolgten Zeckenstiche anstellt, so müssten 36 Patienten behandelt werden, um ein EM zu verhindern⁴⁾.

- *Es gibt Zeckenstiche, die man bemerkt, und andere...:* Mehr als die Hälfte aller Zeckenstiche werden nicht bemerkt. Besonders bei Kindern, die häufig am behaarten Kopf befallen werden, entgeht der Zeckenstich oft dem Auge der Eltern. Eine substantielle Reduktion der Inzidenz der Borreliose im Kindesalter wäre demnach auch bei breiter Anwendung der Doxycyclin-Prophylaxe nicht zu erwarten. Gerade häufigen Waldgängern, deren Risiko, unbemerkt gestochen zu werden, hoch ist, würde die Doxycyclin-Prophylaxe zudem eine falsche Sicherheit vermitteln.

Die erwähnten Argumente illustrieren, dass die routinemässige Prophylaxe des EM mit einer Einmaldosis von 200 mg Doxycyclin grundsätzlich problematisch und für die Verhältnisse in der Schweiz beim aktuellen Wissensstand ungeeignet ist. Für Kinder unter 8 Jahren kommt Doxycyclin a priori nicht in Frage. Weiter ist festzuhalten, dass es nicht sinnvoll ist, nach einem Zeckenstich eine Borrelienserologie zu veranlassen. Die Gründe dafür sind, dass es 4–6 Wochen dauert, bis spezifische IgM im Serum erscheinen, dass ein asymptomatischer seropositiver Status nicht behandelt wird (nur ein sehr kleiner Teil aller Seropositiven erkrankt je an einer Borreliose) und dass Titerverläufe nicht zum Therapiemonitoring herangezogen werden können. Die gleiche Feststellung gilt im Übrigen für das EM. Aufgrund der kurzen Inkubation von üblicherweise 7–14 Tagen ist eine Serologie zur erhofften Diagnosebestätigung meist noch negativ und bei frühzeitiger Therapie kann die Serokonversion ganz ausbleiben. Das EM ist eine klinische Diagnose, die durch das rasche Ansprechen auf die antibiotische Therapie bestätigt wird.

Die Prophylaxe der Lyme Borreliose beschränkt sich also weiterhin auf das konsequente Absuchen des Körpers (inklusive Kopfhaar und Beugefalten) nach Exposi-

tionsituationen und die rasche Entfernung von Zecken möglichst innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Blutmahlzeit. Geschlossene Kleidung und der Einsatz von Repellentien⁶⁾ können ebenfalls zur Prävention beitragen.

Referenzen

- 1) Jouda F et al: Density of questing *Ixodes ricinus* nymphs and adults infected with *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Switzerland: spatio-temporal pattern at a regional scale. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2004; 4: 23–32
- 2) Nadelman RB et al: Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med*, 2001; 345: 79–84
- 3) Hayes EB: How can we prevent Lyme disease? *N Engl J Med*, 2003; 348: 2424–2430
- 4) Gonzalez U: Antibiotic prophylaxis for Lyme disease: How the way of reporting a clinical trial can alter the perception of effectiveness. *Arch Dermatol*, 2003; 139: 373–375
- 5) Crippa M et al: Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2002; 2: 3–9
- 6) Staub D et al: Effectiveness of a repellent containing DEET and EBAAP for preventing tick bites. *Wilderness Environ Med*, 2002; 13: 12–20