

Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V.



**Diagnostik und
Therapie der
Lyme-Borreliose**

2008

Diese Empfehlungen sind 2011 durch neue Leitlinien ersetzt worden, siehe deubo.de/Texte/Leitlinien.pdf .

Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose

Empfehlungen der Deutschen Borreliose-Gesellschaft

5. Mai 2008

Von einer Arbeitsgruppe der Deutschen Borreliose-Gesellschaft mit folgenden Mitgliedern verfasst:

R. von Baehr, W. Berghoff, H. Bennefeld,
H.-P. Gabel, F. Hartmann, W. Heesch, G. Herrmann,
P. Hopf-Seidel, B.-D. Huismans, W. Klemann,
U. Neubert, A. Roczinski, A. Schwarzbach,
B. Weitkus, C. Uebermuth, J. Viebahn, P. Voss

Diese Empfehlungen wurden im Rahmen der Jahresversammlungen 2006 und 2007 der Borreliose-Gesellschaft von Mitgliedern der Arbeitsgruppe vorgestellt. Kritische Hinweise und Ergänzungen wurden in diesen Empfehlungen berücksichtigt. Die vorliegende Fassung entspricht dem Stand der Diskussion vom Februar 2008. Diese Empfehlungen werden weiter diskutiert und aktualisiert werden.

Mit Borreliose ist im folgenden immer die Lyme-Borreliose gemeint.

Inhalt

Diagnostik der Borreliose

- 1 Die tägliche Praxis
- 2 Symptomatik der Lyme-Borreliose
 - 2.1 Symptome der Lyme-Borreliose im Frühstadium
 - 2.2 Symptome der chronischen Lyme-Borreliose
- 3 Labordiagnostik
 - 3.1 Direkte Nachweisverfahren
 - 3.2 Indirekte immunologische Nachweisverfahren

Therapie der Borreliose

- 4 Antibiotische Behandlung
 - 4.1 Monotherapie
 - 4.2 Kombinationstherapie
- 5 Gegen Borrelien wirksame Antibiotika

Literatur

Diagnostik der Borreliose

Zielstellung der Diagnostik ist die möglichst frühe Erkennung und Behandlung der Borreliose sowie die Kontrolle des Therapieerfolges.

1 Die tägliche Praxis

In der täglichen Praxis kommen in der Regel 3 verschiedene Situationen vor:

Situation 1

Der Patient kommt mit **festgesaugter Zecke** oder unmittelbar nach Entfernung einer Zecke in die Praxis. Es ergeben sich folgende notwendige Hinweise an ihn:

- Den Ort des Zeckenstiches mindestens 4 Wochen (maximal 6 Wo.) beobachten und bei Auftreten einer Rötung sofort wieder vorstellen !
- Das Gleiche gilt für das Auftreten von Fieber ohne Rötung (Erythem) !
- Für andere Symptome wie z.B. Cephalgien, Arthromyalgien, radikuläre Schmerzsyndrome u.a., die bei dem Patienten neu auftreten, gilt eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten. Da Erstmanifestationen einer Borreliose auch nach einem noch längeren Zeitraum auftreten können, ist bei einer „unklaren Erkrankung nach früherem Zeckenstich“ stets die Borreliose differentialdiagnostisch zu berücksichtigen.

Die Veranlassung einer sofortigen serologischen Untersuchung ist nur sinnvoll, wenn es sich um einen Zeckenstich während einer beruflichen Tätigkeit (Ausschluss einer bereits früher erfolgten Borrelien-Infektion) oder um Patienten mit Borrelioseanamnese handelt.

Falls die Zecke zur Verfügung steht, besteht die Möglichkeit, mittels Borrelien-PCR nachzuweisen, ob es sich um eine infizierte Zecke handelt. Eine unbedingte Notwendigkeit besteht für diese Untersuchung nicht, da auch ein negatives PCR-Ergebnis Borrelien nicht 100%ig ausschließt und bei einer positiven PCR eine Übertragung der Borrelien nicht erfolgt sein muss (11). Wenn der Arzt diese Untersuchung empfiehlt, wird er bei einem positiven Testergebnis nicht umhin können, eine antibiotische Behandlung wie bei einem manifesten Frühstadium der Borreliose zu verordnen, da eine Borrelieninfektion erfolgt sein könnte.

Situation 2

Der Patient schildert Symptome, die durch **Frühmanifestationen** einer Borrelieninfektion hervorgerufen sein könnten.

Ein Erythema migrans oder ähnliche Hautbefunde sind eine Indikation für eine sofortige Behandlung.

Sonst **Anamnese:** Kontakt mit Haus- oder Wildtieren¹? Aufenthalt im Hausgarten oder in der freien Natur? Zeckenstich²? Saugakt über welchen Zeitraum? Veränderungen der Einstichstelle (Juckreiz, Brennen, Rötung, Schwellung, kreisförmige Rötung³, tastbare Schwellung oder weitere Farb- oder Konsistenzveränderungen)?

Eine Frühborreliose kann bereits vermutet werden, wenn etwa 10 bis 14 Tage nach einem Zeckenstich grippeähnliche Symptome⁴, erhebliche Müdigkeits- oder Erschöpfungsgefühle eventuell mit migrierenden flüchtigen Arthromyalgien (neu) auftreten.

Die Körperstelle des Zeckenstichs ist wegen möglicher Folgen der Borrelieninfektion in unmittelbarer Nachbarschaft des Zeckenstiches wichtig:

- Kopf- und Halsregion > frühe neurologische Komplikationen.
- Bei Gelenknähe > arthritische Zeichen bzw. Schmerzen im betreffenden Gelenk.

Sprechen die Anamnese und Symptome für eine Frühmanifestation der Borreliose, ist eine Ganzkörperinspektion der Haut notwendig. Nur so sind diskrete multiple Erytheme oder ein Lymphozytom (besonders bei Kindern an Ohrläppchen, Mamillen und Genitalien) zu finden.

Bei Situation 2 ist eine Labordiagnostik (Borrelien IgG/IgM-ELISA und Immunoblot) der Borrelieninfektion immer indiziert. Bei klinischem Verdacht auf eine Neuroborreliose ist eine Liquorpunktion u.a. mit Untersuchung auf borrelienspezifische Antikörper indiziert.

Nur bei einem typischen Erythema migrans kann zunächst auf eine serologische Untersuchung verzichtet werden, diese sollte dann aber nach ca. 6 Wochen erfolgen, um einen Ausgangsbefund für den weiteren Verlauf zu erhalten.(Weiteres unter Labordiagnostik)

Für einige Berufsgruppen (u.a. Land- und Forstwirte, Tierärzte) sind die Folgen von Zeckenstichen in die Liste der entschädigungsfähigen Berufskrankheiten von den Berufsgenossenschaften aufgenommen worden. Für die Anerkennung solcher Leistungsansprüche ist eine besonders sorgfältige Dokumentation der Anamnese sowie klinischen und Laborbefunde durch den behandelnden Arzt sowie Tagebuchaufzeichnungen

gen und Fotos von Hautveränderungen durch die Betroffenen selbst dringend zu empfehlen.

Situation 3

Der Patient kommt mit Symptomen, die durch Spätmanifestationen einer Borrelieninfektion bedingt sein könnten.

Anamnese: Zeckenstiche, Risikoberuf, Erytheme, frühere und aktuelle Symptome.

Körperliche Untersuchung: unter anderem Hautveränderungen? Gelenkveränderungen? Neurologische Auffälligkeiten?

Bei Spätmanifestationen der Borreliose sind weniger häufig typische Symptome und Befunde zu erwarten. Diese sind:

- Acrodermatitis chronica atrophicans inkl. Vorstufen (pathognomisch für eine Borreliose)
- Morphaea
- Mono- oder assymmetrische Oligoarthritis der großen Gelenke
- Chronische Enthesitiden

Zeichen der chronischen Neuroborreliose sind:

- Periphere Neuropathien, diffuse Schmerzsyndrome
- Kognitionsstörungen, psychische Veränderungen
- Fokale Encephalitiden (sehr selten).

Uncharakteristische Allgemeinsymptome wie „Grippegefühl“, subfebrile Temperaturen, Müdigkeit und Erschöpfung, depressive Stimmungslage, diffuse Schmerzsyndrome können in allen Stadien der Borreliose vorhanden sein.

Bei Situation 3 ist eine serologische Labordiagnostik und bei Verdacht auf Neuroborreliose eine Liquoruntersuchung (Borrelien IgG- und IgM-ELISA; IgG- und IgM-Immunoblot) der Borrelieninfektion immer indiziert. Bei unklaren serologischen Befunden und als Ausgangsbefund für die Therapie-Verlaufkontrolle ist der LTT-Borrelien zu empfehlen. (Weiteres unter Labordiagnostik)

Besondere Probleme bereitet die Borreliose bei älteren Patienten, da differentialdiagnostisch oft zahlreiche andere Erkrankungen (Multimorbidität) mit Überschneidungen der Symptomatik zu beachten sind.

2 Symptome der Lyme-Borreliose

2.1 Symptome der Lyme-Borreliose im Frühstadium

Das Frühstadium ist charakterisiert durch das Erythema migrans, das in etwa 50% der Fälle beobachtet wird (12). Gleichzeitig kommt es oft zu einem grippeähnlichen Krankheitszustand. Auch können bereits im

Frühstadium folgenden Symptome bzw. Erkrankungen auftreten:

- Migrierende Arthromyalgien, flüchtige Arthritiden,
- Myositiden, Bursitiden,
- Enthesitiden
- Radikuläre Schmerzsyndrome
- Cephalgie
- Erkrankung von Hirnnerven (insbes. Facialisparesie)
- Sensibilitätsstörungen
- Herzrhythmusstörungen: AV-Überleitungsstörungen, ventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen (RSB, LSB)

2.2 Symptome der chronischen Borreliose

Die Borreliose ist eine Multiorganerkrankung. Deshalb kann die Untersuchung auf nur einem Fachgebiet zu Fehlern bei der Diagnosestellung führen. Dieser Gefahr kann nur durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit bei der Erfassung möglichst vieler Informationen und deren diagnostische Analyse entsprechend einer Multiorganerkrankung begegnet werden.

Patienten mit chronischer Borreliose geben meist folgende Hauptbeschwerden an: Gesteigerte Müdigkeit und Erschöpfung, „wandernde“ muskulo-skelettale Schmerzen, Cephalgie, Hirnleistungsstörungen und psychische Veränderungen.

Folgende Symptome können bei einer chronischen Borreliose auftreten (meist mehrere aus verschiedenen Organgruppen gleichzeitig) (21).

Vegetative Symptome

- Müdigkeit, Erschöpfbarkeit (Fatigue)
- Schweißausbrüche, v.a. nachts und ohne körperliche Anstrengung sowie Hitzewallungen
- Frösteln und Frieren
- Lymphknotenschwellungen, v.a. axillär und inguinal, oft auch in der Nähe der Primärinfektion
- Fieberschübe
- geringe körperliche Belastbarkeit, diffuses Krankheitsgefühl (sich nie mehr richtig fit fühlen)
- Neue Nahrungsmittel- (und Alkohol)unverträglichkeiten

Kardiale Symptome

- Herzrhythmusstörungen (v.a. nächtliche Tachykardien, Palpitationen, Extrasystolen)
- Erregungsleitungsstörungen mit passagerem AV-Block I. bis III. Grades, Linksschenkel- und Rechtsschenkelblock
- Myo- und/oder Perikarditis
- Dilatative Kardiomyopathie

Magen-Darm-Symptome

- Übelkeit, Magendruck und Magenschmerzen, Aufstoßen.
- Diffuse Bauchschmerzen mit Blähungen.
- Häufig Durchfälle, selten Verstopfung.

Muskulo-skelettale Beschwerden

- Gelenkschmerzen, meist in den großen Gelenken mit wechselnder Lokalisation
- Muskelschmerzen wie bei Muskelkater oder plötzlich einschießende messerstichartige Schmerzen
- Steifheitsgefühle der Muskulatur
- Schienbein- oder Fersenschmerzen im Liegen
- Nacken- und/oder Kopfschmerzen mit Ausstrahlung in die Schulterregion
- Sehnenschmerzen mit und ohne Schwellungen, v.a. der Achillessehnen, Symptome wie bei Karpaltunnel-Syndrom, Fußsohlenschmerz durch Plantarfasziitis
- Rezidivierende Schwellungen der Finger, Zehen, Hände
- Epicondylopathie („Tennisarm“) und Bicipstendinopathie („Schulter-Arm-Syndrom“)
- Atemabhängige Brustkorbschmerzen, v.a. verursacht durch schmerzhafte Rippen-Brustbeingelenke
- Nachts betonte LWS/BWS-Schmerzen
- Kiefergelenksschmerzen, Kiefergelenkssknacken

Neurologische Symptome

Erkrankung der Hirnnerven:

- Geruchsveränderungen (N.olfactorius)
- Sehstörungen mit Verschwommensehen oder Gesichtsfeldeinschränkungen (N. opticus); Cave: MS
- Pupillenstörungen auf Licht mit Mydriasis und Anisokorie, schmerzhafte Augenbewegungen, Doppelbilder (N. oculomotorius, N. abducens, N. trochlearis)
- „Zahnschmerzen“ und Zungenbrennen sowie Sensibilitätsstörungen des Gesichtes durch Irritationen im Versorgungsgebiet des N. trigeminus
- Gesichts- und Lidschlusslähmungen, meist einseitig, sehr selten auch beidseitig, Ohrenscherzen, Geräuschüberempfindlichkeit, Augentrockenheit durch Tränensekretionsstörung, Geschmacksstörung für süß, salzig und sauer (N. facialis)
- Tinnitus, Hörsturz, Schwindel (N.stato-acusticus)
- Geschmacksstörungen, Schluckstörungen, einseitige Halsschmerzen, Zungengrundscherzen (N. glossopharyngeus)
- Heiserkeit, Stimmlosigkeit, Schluckstörung und parasympathische Symptome wie Bradykardie (N.vagus)
- Schulterhebung und Kopfdrehung beeinträchtigt (N. accessorius)
- Zungenbeweglichkeitsstörung mit Phonationsstörung (N.hypoglossus)

Störungen des zentralen Nervensystems

- Nackenschmerzen und -steife
- Häufige und heftige Kopfschmerzen, diffus oder halbseitig auch stirnbetont, die kaum auf Analgetika ansprechen
- Störungen des Gedächtnisses, der Konzentration, der Auffassungsgabe, des Lesens, Lernens, Sprechens mit häufigen Versprechern und Wortfindungsstörungen
- Schlafstörungen
- Stimmungsschwankungen, Depressionen, Gereiztheit, Aggressivität
- Panikattacken und diffuse Angstgefühle
- ADS-Symptomatik, Tics, v.a. bei Kindern

Periphere Nervenstörungen

- Kribbelparästhesien, Brennschmerzen, „Elektrisieren“ oder stichartige Schmerzzustände, meist in den Extremitäten, gelegentlich am Rumpf
- einhergehend mit Veränderungen der Oberflächensensibilität (meist Hyperpathien /Hyperalgesien)
- Rückenschmerzen und Ischialgien/Brachialgien nachts betont (Bannwarth-Syndrom)
- Schmerzen der Kopfhaut und der Haarwurzeln (Schmerzen beim Kämmen, sog. Haarwurzelkatarrh)
- Unwillkürliche Muskelzuckungen, teilweise auch Tonuserhöhungen der Muskulatur mit Steifheitsgefühlen beim Gehen
- Plötzlicher Kraftverlust eines Beines mit Abknicken im Kniegelenk und dadurch Fallneigung mit Sturzgefahr

Urogenitale Symptome

- Blasenbrennen und Druck auf der Blase mit Pollakiurie
- Blasenentleerungsstörungen, Inkontinenz
- Sexuelle Beeinträchtigungen, Libidoverlust
- Potenzstörungen
- Rezidivierende Schmerzsyndrome (Prostata, Hoden, Ovar, Blase, Vagina).

Augen-Symptome

- Sehverschlechterung, Metamorphopsien (Verzerrtsehen), Gesichtsfeldverlust/Skotome, Störung des Farbsehens, Augenschmerzen, Störungen der Okulomotorik mit binokularen (beidäugigen) Doppelbildern, schmerzhafte Augenbewegungen, Schielen unklarer Genese.
- Rezidivierende Entzündungen aller Abschnitte des Auges (Konjunktivitis, stromale Keratitis, Iritis, Uveitis, Zyklitis, Retinitis, Papillitis, Neuritis nervi optici und Retrobulbärneuritis), retinale Gefässentzündung und Glaskörper-Netzhautentzündungen unterschiedlicher Lokalisation und Lage (Vitritis, retinale Vaskulitis, Periphleptitis, Chorioiditis, Chorioretinitis, Retinochorioiditis) mit/oder ohne Maculabeteiligung

- Pseudotumor orbitae, Periorbitale Ödeme und Hautveränderungen
- Augendruck erhöhungen als Folge eines entzündlichen Sekundärglaukoms

Hautsymptome

- Erythema migrans und Borrelien-Lymphozytom, multiple Erytheme, Erythemrezidive
- Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) als typische, bei längerem Bestehen in ein atrophisches Stadium übergehende entzündliche Hautveränderung
- Fleckförmige atrophische Hautpartien (Anetodermien) als Residuen einer Dermatitis atrophicans maculosa.

Aufgrund einzelner kasuistischer Mitteilungen über kulturell oder molekularbiologisch gelungene Erregernachweise oder serologische Befunde an größeren Patientenkollektiven ist im Einzelfall ein ätiologischer Zusammenhang mit einer Borrelieninfektion bei folgenden Dermatosen in Betracht zu ziehen:

- Roseoläres Exanthem
- Niedrig-malignes kutanes B-Zell-Lymphom
- Zirkumskripte Sklerodermien (Syn.: Morphaea)
- Lichen sclerosus et atrophicus
- Dermatomyositis
- Noduläre Pannikulitis
- Granuloma anulare

Bemerkung: Unter der Vielzahl der aufgeführten seltenen und häufigeren Symptome gelten nur das Erythema migrans, das Borrelien-Lymphozytom und die Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) als krankheitsbeweisend (pathognomisch).

3 Labordiagnostik

Eine rationale und gezielte Labordiagnostik ist immer dann indiziert, wenn von Patienten Symptome und Beschwerden angegeben oder klinische Anzeichen gefunden werden, die durch eine Borreliose hervorgerufen sein könnten.

3.1 Direkte Nachweisverfahren

Die Borreliose ist eine Infektionskrankheit. Unter streng wissenschaftlichen Kriterien (gilt besonders für Studien als Grundlage für wissenschaftliche Publikationen) ist deshalb nur **der kulturelle Nachweis** von Borrelien beweisend für eine aktive Borrelieninfektion. Die Sensitivität dieser Methode ist jedoch für die tägliche Praxis zu gering.

Der Nachweis von Borrelien-DNA mittels Polymerasekettenreaktion (**PCR-Borrelien**) ist zwar kein 100%iger Beweis für das Vorhandensein *vitaler* Borrelien, dennoch von hoher Beweiskraft für eine aktive Borrelieninfektion. Die Sensitivität der Borrelien-PCR

ist besonders bei Spätmanifestationen der Borreliose verhältnismäßig gering. Dennoch sollten bei Vorhandensein von Liquor bei Verdacht auf Neuroborreliose, bei verdächtigen Hautbefunden aus der Hautbiopsie und bei sonstigen Biopsien und Punktaten immer Untersuchungen zum Erregernachweis erfolgen.

Hinweis:

Bei Patienten mit Spätmanifestationen bzw. persistierender Borreliose, besonders vor anstehenden Gutachten, sollte mehr als bisher versucht werden, den Erregernachweis zu führen: **Borrelien-PCR und Kultur aus Biopsien der Haut und anderer betroffener Gewebe.**

Die Borrelien-PCR ist zur Zeit noch keine EBM-Leistung. Der kulturelle Nachweis von Borrelien ist eine EBM-Leistung.

Die Sensitivität dieser Methoden ist zwar relativ gering, die Spezifität und damit Beweiskraft für eine aktive Borrelieninfektion ist jedoch sehr hoch, was bei den bekannten Schwierigkeiten im Rahmen von Begutachtungen sehr wichtig sein kann.

3.2 Indirekte immunologische Nachweisverfahren für eine Borrelieninfektion

Nachweis von Antikörpern gegen Borrelien (Borrelien-Serologie)

Die Borrelienserologie ist die Basisdiagnostik für die Frage, ob eine Borrelieninfektion vorliegen könnte.

Bei der großen Anzahl auf dem Markt befindlicher Testbestecks verschiedener Hersteller besteht für alle Testmethoden (ELISA, Immunfluoreszenz, Immunoblot) eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Befunde unterschiedlicher Labore. Deshalb sollten im Untersuchungsbefund die verwendete Methode und der Hersteller des entsprechenden Testsystems angegeben werden.

Die Untersuchung auf das Vorhandensein von *borrelienspezifischen Antikörpern* ist nur mittels *Immunoblot* möglich. Deshalb sollte bei klinischem Verdacht auf eine Borrelieninfektion in jedem Fall der *Immunoblot-Borrelien* angefordert werden.

Auf dem Überweisungsschein für das Labor sollte die Anforderung lauten:

Borrelienserologie *inkl.* Immunoblot-Borrelien
VD: Borreliose

Das vom RKI empfohlene und von der KV vorgeschriebene Vorgehen, nur bei auffälligem Enzymimmunoassay (oder anderen sog. Suchtesten) den Immunoblot als Bestätigungstest durchzuführen (sog. Stufendiagnostik), ist abzulehnen, da auf diese Weise bis

zu 15% der Patienten serologisch falsch negativ eingestuft werden können. Ursache dafür ist, dass das im Immunoblot vorhandene Antigenspektrum meist nicht identisch im ELISA-Suchtest enthalten ist. Der Immunoblot ist das spezifischere und sensitivere Nachweisverfahren für Antikörper gegen Borrelien.

Die Qualität der Borrelienserologie ist durch die Einführung rekombinanter Antigene zweifellos verbessert worden. Zu kritisieren ist jedoch,

- dass es bisher keine verbindlichen Vorgaben für die Hersteller von entsprechenden Diagnostika gibt, welche spezifischen Borrelienantigene im Testbesteck vorhanden sein müssen und
- dass gegenwärtig noch keine Prüfungen der Testchargen mittels eines geeigneten Serumpanels vor einer Freigabe durch eine staatlich legitimierte unabhängige Prüfeinrichtung durchgeführt werden.

Ein negativer serologischer Befund kann, besonders bei frühen Manifestationen der Borrelieninfektion, eine Borreliose nicht ausschließen.

Ein positiver serologischer Befund sagt aus, dass der Patient zu irgendeinem Zeitpunkt eine Borrelieninfektion erworben hat. Es ist jedoch nicht möglich zu entscheiden, ob diese Infektion zum gegebenen Zeitpunkt noch aktiv oder bereits ausgeheilt ist. Diese Entscheidung kann nur der behandelnde Arzt auf der Grundlage der bei seinem Patienten bestehenden Symptome und Beschwerden treffen. Der Begriff „Serumnarbe“ in Verbindung mit einem positiven serologischen Befund sollte ohne Kenntnis der jeweiligen Klinik nicht verwendet werden.

Liquoruntersuchungen

Bei klinischem Verdacht auf Manifestationen der Borreliose im Bereich des zentralen Nervensystems ist eine Liquoruntersuchung vor und ggf. nach antibiotischer Behandlung (Therapiekontrolle) indiziert. Eine Pleozytose, Erhöhung des Eiweißgehaltes und der Nachweis einer intrathekalen Synthese von borrelienspezifischen Antikörpern (dafür muss immer eine gleichzeitig gewonnene Blutprobe eingeschickt werden) werden als beweisend für eine akute Neuroborreliose angesehen. Bei einer neurologischen Symptomatik im Verlauf der chronischen Borreliose können diese typischen Liquorbefunde sehr viel diskreter sein bzw. gänzlich fehlen. Trotz der relativ geringen Sensitivität sollte immer eine PCR-Borrelien-Untersuchung des Liquors angefordert werden.

Lymphozytentransformationstest (LTT-Borrelien)

In zahlreichen Publikationen wird die Notwendigkeit zellulär immunologischer Methoden für die Diagnostik und Verlaufsbeobachtung der Borreliose bestritten. Seit mehr als 20 Jahren wird jedoch der LTT als Me-

thode zum Nachweis antigenspezifischer T-Helfergedächtniszellen, auch bei Patienten mit Borreliose, eingesetzt. Erst kürzlich sind dazu zwei Arbeiten erschienen (6, 23).

Für die Notwendigkeit zellulär immunologischer Methoden im Bereich der Labordiagnostik der Borreliose sprechen folgende Argumente:

1. Die Sensitivität von Methoden zum Erregernachweis sind für die tägliche Praxis zu gering.

2. Ein positiver serologischer Befund ist allein kein Beweis für eine aktive Borreliose, da frühe Manifestationen spontan ausheilen oder durch antibiotische Behandlungen beseitigt sein können. Sowohl IgM-, besonders aber IgG-Antikörper können über Jahre persistieren. Andererseits ist ein negativer serologischer Befund kein sicherer Ausschluss einer bestehenden aktiven Borrelieninfektion, ganz besonders bei frühen Manifestationen der Borreliose.

Falls kein positives Ergebnis der Borrelien-Kultur oder der Borrelien-PCR vorliegt, kann mit dem LTT-Borrelien ein Hinweis dafür gewonnen werden, ob im konkreten Fall eine aktuell aktive Borreliose vorliegen könnte. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass ein positives Ergebnis des LTT-Borrelien zwar sehr verdächtig, aber nicht beweisend (das ist nur der positive Erregernachweis) für eine aktive Borrelieninfektion ist. Voraussetzung für einen solchen hohen Stellenwert des LTT-Borrelien ist jedoch, dass das ausführende Labor die dafür notwendige hohe Testsensitivität und -spezifität gewährleistet. Der LTT-Borrelien ist bereits im frühen Stadium der Borrelieninfektion (auch bei *E. migrans*) deutlich positiv und wird in der Regel 4 bis 6 Wochen nach Abschluss einer erfolgreichen antibiotischen Behandlung negativ, zumindest aber deutlich rückläufig sein. Die Indikationen für den LTT-Borrelien sind:

- Nachweis einer aktiven Borrelieninfektion bei vieldeutiger Klinik
- Zur Therapiekontrolle 4 bis 6 Wochen nach Beendigung der antibiotischen Behandlung
- Zur Verlaufskontrolle bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv der Borrelieninfektion.

Von einigen Laboren werden für die Beantwortung dieser Fragestellungen andere Methoden zum Nachweis einer borrelienspezifischen Aktivierung von T-Lymphozyten wie z.B. der ELISPOT-Test angeboten. Dabei wird die Induktion der Zytokinsynthese auf zellulärer Ebene gemessen. (24) Der Vorteil dieses Testes würde darin bestehen, dass ein Untersuchungsergebnis bereits nach 2 Tagen (beim LTT sind es 6 Tage) vorliegt. Die Borreliose-Gesellschaft kann jedoch diesen Test gegenwärtig noch nicht bewerten, da ihr im Unterschied zum LTT-Borrelien, von den ent-

sprechenden Laboren noch keine Daten über die Spezifität und Sensitivität sowie Verlaufsuntersuchungen zur Kenntnis gegeben wurden. Es wird außerdem empfohlen, Paralleluntersuchungen mit Immunoblot, ELISPOT- und LT-Test durchzuführen.

CD57⁺ NK-Zellen ?

CD57⁺ NK-Zellen sind eine Subpopulation der NK-Zellen. Nach (22) sind insbesondere bei Patienten mit Neuroborreliose die CD57⁺ NK-Zellen im Blut signifikant vermindert. Nach dieser Studie ist ein Anstieg dieser Zellen als Laborparameter für eine erfolgreiche antibiotische Therapie anzusehen. Eine besondere biologische Funktion dieser NK-Zellen für die Immunabwehr von Borrelien ist bisher nicht bekannt.

Eine abschließende Bewertung der CD57⁺ NK-Zellen als Basis-Labordiagnostikum einer Borreliose kann derzeit aufgrund einer unzureichenden Datenlage nicht erfolgen.

3.3 Forderungen der Borreliose-Gesellschaft zur Labordiagnostik der Borreliose

- Die bisher für gesetzlich Versicherte obligate Stufendiagnostik der Borrelienserologie sollte aufgegeben werden.
- Der LTT-Borrelien sollte als Methode zum indirekten Nachweis einer aktiven Borreliose auch von gesetzlichen Krankenkassen vergütet werden.
- Die Borrelien-PCR sollte in den EBM aufgenommen werden.

Therapie der Borreliose

4 Antibiotische Behandlung

Monotherapie

Zur chronischen Borreliose und deren antibiotischen Behandlung liegen bisher keine evidenzbasierten Studien vor. Es kann lediglich auf (10, 14, 15, 16, 17) verwiesen werden mit limitierten Behandlungsdauern und widersprüchlichen Ergebnissen.

Die Leitlinien Innere Medizin 2007/2008, Abschnitt „Lyme-Borreliose“, führen das Krankheitsbild der chronischen Lyme-Borreliose mit Ausnahme der chronischen Neuroborreliose nicht auf. Daraus folgt, dass jede, also auch antibiotische Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose einen Off-Label-Use darstellt, wenn diese Leitlinien zugrunde gelegt werden. Andererseits belegen zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten die Existenz der chronischen Lyme-Borreliose, siehe z. B. (1, 2, 7, 9, 8, 13, 20). Über den Off-Label-Use *muss* der Patient informiert werden.

Borreliose im Frühstadium	
Minocyclin	2 × 100 mg tägl.
Doxycyclin	400 mg tägl.
Azithromycin	500 mg tägl.
Amoxicillin	3000 mg tägl.
Cefuroxim	500 mg tägl.
Clarithromycin	2 × 500 mg tägl.
Dauer: Abhängig vom klinischen Verlauf, mind. 4 Wochen, bei fehlender Effizienz des Antibiotikums hinsichtlich EM höchstens 2 Wochen (dann wechseln)	

Chronische Borreliose	
Cefotaxim	3 × 4 g
Ceftriaxon	2-4 g
Benzathin-Penicillin G	1,2 Mio 2 × wöchtl.
Minocyclin	2 × 100 mg tägl.
Doxycyclin	400 mg tägl.
Azithromycin	500 mg tägl.
Clarithromycin	2 × 500 mg tägl.
Metronidazol	1,2 g
Hydroxychloroquin	200 mg
Dauer 3-6 Monate abhängig vom klinischen Verlauf, bei Unwirksamkeit Antibiotikum wechseln, frühestens nach 6 Wochen, spätestens nach 8 Wochen.	
Metronidazol maximal 10 Tage	

Bei Kindern und untergewichtigen Patienten sollte die Dosis der Antibiotika gewichtsadaptiert erfolgen.

Die Behandlung mit Cephalosporinen der dritten Generation ist nach einer zunächst kontinuierlichen Therapie (anschließend) auch in Form der gepulsten Therapie sinnvoll; dabei werden die Medikamente an drei bis vier Tagen der Woche eingesetzt, Ceftriaxon 2-4g / Tag, Cefotaxim 2-3 x 4 g / Tag.

Der Einsatz von Cephalosporinen wird von einigen Ärzten der Gesellschaft kritisch gesehen, da die Begünstigung des intrazellulären Aufenthaltes von Bb und der Zystenbildung durch Betalaktame befürchtet wird (19, 18). Metronidazol und Hydroxychloroquin sind in vitro auf Zystenformen wirksam (3, 4, 5).

Wöchentliche Kontrolle von kleinem Blutbild, GPT und Kreatinin, im weiteren Verlauf alle zwei bis drei Wochen. Bei Ceftriaxon sonographische Kontrolle der Gallenblase alle drei Wochen, bei Makroliden EKG alle zwei Wochen.

Bei jeder antibiotischen Behandlung der Borreliose unabhängig vom Stadium ist die Gefahr einer Herx-

heimer Reaktion zu beachten. Dabei sollten Kortikoi-
de notfallmäßig (nicht prophylaktisch) parenteral in Abhängigkeit von der Ausprägung der Reaktion appliziert werden.

Bei antibiotischer Behandlung der Lyme-Borreliose, insbesondere bei längeren Behandlungszeiten und synchroner Kombinationstherapie sollte zum Schutz der Darmflora und zur Unterstützung des Immunsystems mikrobiologisch behandelt werden (z.B. Perenterol 250, Mutaflor, Omniflora). Bei Auftreten einer gastrointestinalen Mykose sollte über den gesamten Behandlungszeitraum und darüber hinaus für etwa einen Monat antimykotisch behandelt werden. Bei der oralen und genitalen Mykose sollten die üblichen antimykotischen Medikamente zum Einsatz kommen.

Kombinationstherapie

Bei der Auswahl von Antibiotika-Kombinationen zur Behandlung einer chronischen Borreliose sollten die Plasmahalbwertszeit, intrazelluläre Wirksamkeit, Wirksamkeit auf zystische Formen und die Liquorgängigkeit beachtet werden, siehe Abschnitt 5. In der Wirksamkeit ergänzen sich Cephalosporine der 3. Generation mit Minocyclin (liquorgängig) oder Doxycyclin, alternativ Minocyclin (oder Doxycyclin) mit Makroliden unter gleichzeitigem Einsatz von Hydroxychloroquin.

Metronidazol sollte möglichst für 10 Tage und zwar zu Ende der antibiotischen Behandlung parenteral appliziert werden.

Betalaktame		Dauer: generell 2 bis 3 Monate, Metroni- dazol ≤10 Tage
Ceftriaxon	2-4 g tägl.	
Cefotaxim	2-3 × 4 g tägl.	
Tetracycline		
Minocyclin	2 × 100 mg tägl.	
Doxycyclin	400 mg tägl.	
Makrolide		
Azithromycin	500 mg tägl.	
Clarithromycin	2 × 500 mg tägl.	
Telithromycin	400 mg tägl.	
Sonstige		
Metronidazol	1,2 g tägl. (möglichst parenteral)	
Hydroxychloroquin	200 mg tägl.	

5 Gegen Borrelien wirksame Antibiotika

Gegen Borrelien wirksame Antibiotika unter Angabe der Wirkdauer (Plasmahalbwertszeit), der Liquorgängigkeit, der intrazellulären Wirkung und der Wirkung auf zystische Formen. Liquorgängigkeit: Liquor / Serum-Konzentration in Prozent:

Antibiotikum	Intrazellulär wirksam	liquorgängig	wirksam auf zystische Formen	Plasma-halbwertszeit
Betalactame				
Ceftriaxon	-	17%	-	8 Std
Cefotaxim	-	+	-	1 Std
Cefuroxim-Axetil	-	-	-	1 Std
(Benzylpenicillin, Penicillin G)	-	+	-	40 Min
(Benzathin-Penicillin G)	-	+	-	3 Tage
(Phenoxymethylpenicillin)	-	-	-	30 Min
Amoxicillin	-	-	-	1 Std
Imipenem	-	-	-	1 Std
Tetracycline				
Doxycyclin	+	(14%)	-	15 Std
Minocyclin	+	40%	-	15 Std
Makrolide				
Clarithromycin	+	- 2-5%	-	4 Std
Azithromycin	+	-	-	68 Std Gewebs- halb- wertszeit
Telithromycin	+	-	-	2-3 Std
Roxithromycin (n. Gasser (3))	+	-	-	10 Std
Gyrase-Hemmer				
Gemifloxacin ⁵	+	20%	-	>12 Std
Metronidazol	+	+	+	
Hydroxychloroquin	+	+	+	

Anmerkungen

¹ Die Zeckenbesiedlung von Wildtieren insbesondere Ratten und Rehe ist immens (bis zu 1.000 Zecken/Reh) und die Gefahr besteht beim Berühren toter Tiere (Jäger beim aus der Decke Schlagen!) durch das Überlaufen vom Tier auf den Menschen von z.B. kleinen Nymphen, die kaum gesehen werden können. Dasselbe gilt für Haustiere, die draußen frei herumlaufen dürfen und mit denen geschmust wird (Kinder!). Jeder Aufenthalt „im Grünen“ birgt Kontakt Risiken, besonders aber bei Graswuchs und Büschen.

² Die häufigste Infektion erfolgt durch die 8–beinigen, im ungesogenen Zustand 1,2-2mm großen durchsichtigen Nymphen, am zweithäufigsten durch die erwachsenen (adulten) Weibchen mit rotem Hinterleib (Männchen sind ganz schwarz durch ihren Körperbedeckenden Chitinpanzer)

³ Ein Erythema migrans (EM) d.h. wandernde Rötung wird oft auch Wanderröte genannt, da es sich typischerweise mit der Zeit im Durchmesser vergrößert und im Zentrum abblasst, aber es wird so nur bei 40-60 % aller Borreliose-Patienten beobachtet (12). Auch kann seine Form stark variieren je nach dem Ort des EM. So ist es am Haaransatz, zwischen den Zehen, unter der Achsel oder in der Leiste meist nicht kreisrund. Das Erythem oder der wandernde Randsaum können livide verfärbt sein oder auch so blass, dass sie kaum sichtbar sind. Ein umschriebenes, stärker gerötetes Knötchen („Zeckenstichlymphozytom“) kann im Zentrum des anulären Erythemrings verbleiben. Gelegentlich wurden hier auch Bläschen oder eine kleine Nekrose beobachtet. Brennschmerz oder Juckreiz können Vorzeichen eines sich entwickelnden EM sein. Die Rötung kann aber auch die einzige für den Patienten wahrnehmbare Lokalreaktion darstellen.

Ein Borrelien-Lymphozytom kann sich statt eines EM, aber auch im Zusammenhang mit diesem oder einer Acrodermatitis chronica atrophicans entwickeln. Es besteht aus einer knotigen Ansammlung von Lymphozyten in einem weichen Gewebe wie z.B. dem Ohr läppchen bei Kindern (sehr typisch), der Mamille oder dem Hodensack, aber auch an anderen Körperstellen wie den Oberschenkelinnen-seiten oder am Nacken wurde es schon festgestellt.

⁴ Typischerweise tritt innerhalb von 10-14 Tagen nach der erfolgten Borrelieninfektion eine sogenannte „Borreliose-Grippe“ auf mit allen Symptomen eine Grippe außer der üblichen Infektzeichen wie Rhinitis oder Husten. Fieber kann, muss aber nicht mit dabei sein. Meist besteht ein diffuses Krankheitsgefühl mit beeinträchtigtem Allgemeinbefinden, ohne dass eine Krankheit richtig fassbar wird. Auch Darmsymptome sind nicht selten und werden dann als Sommerdarmgrippe diagnostiziert, ohne dass der Zusammenhang zur Borrelieninfektion hergestellt wird. Dies gilt vor allem für die Fälle, die kein EM entwickeln. Ab dem Zeitpunkt der Borrelieninfektion werden auch Impfungen, Narkosen oder banale Infekte deutlich schlechter vertragen

⁵ Von den Chinolonen kommt lediglich Gemifloxacin in Betracht. Allerdings ist es in Deutschland nicht zugelassen, jedoch importierbar. Auch in den USA ist die die Substanz nicht für die Behandlung der Borreliose zugelassen.

Literatur

- gebiet. Antikörperprävalenz und klinisches Spektrum. Dtsch med Wschr 117 (1992) 767-774.
- (1) E **Aberer**, F Koszik, M Silberer. Why is chronic lyme borreliosis chronic? Clin.Inf. Dis. 25 Suppl. 1 (1997) 64-70.
 - (2) ES **Asch**, DI Bujak, M Weiss, MG Peterson, A Weinstein. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol. 1994 (3):454-61.
 - (3) Ø **Brorson**, SH Brorson. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. APMIS. 1999 Jun; 107(6):566-76.
 - (4) Ø **Brorson**, SH Brorson. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. Int Microbiol. 2002 Mar; 5(1):25-31.
 - (5) Ø **Brorson**, SH Brorson. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to tinidazole. Int Microbiol. 2004 Jun; 7(2):139-42.
 - (6) V **von Baehr**, Ch Liebenthal, B Gaida, F-P Schmidt, R von Baehr, H-D Volk. Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes bei Patienten mit Borreliose. J Lab Med 31(3) (2007)149–158.
 - (7) B **Binder**, H Kerl und RR Müllegger. Differentialdiagnose der Acrodermatitis chronica atrophicans unter besonderer Berücksichtigung der chronisch-venösen Insuffizienz; Phlebologie 6 (2004) 191-198.
 - (8) R **Dinser**, M Jendro, S Schnarr, and H Zeidler. Antibiotic treatment of Lyme borreliosis: what is the evidence? Ann Rheum Dis. 64(4) (2005)519-523.
 - (9) S **Donta**. Late and chronic lyme disease. Medical Clinics of North America 86(2) (2002) 341-349.
 - (10) BA **Fallon**, JG Keilp, KM Corbera KM, E Petkova, CB Britton, E Dwyer, I Slavov, J Cheng, J Dobkin, DR Nelson, HA Sackeim. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neurology. 2008 Mar 25;70(13):992-1003.
 - (11) V **Fingerle**, B Wilske. Abschlußbericht zur im Jahr 2004 durchgeführten Studie "Epidemiologische Aspekte zckenübertragener Erkrankungen in Bayern: Lyme-Borreliose" im Rahmen der "Gesundheitsinitiative: Bayern aktiv". Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz, München Dez. (2005) <http://www.stmugv.bayern.de/gesundheit/vorsorge/doc/borreliose.pdf>
 - (12) D **Hassler**, I Zöller, M Haude, HD Hufnagel, HG Sonntag. Lyme-Borreliose in einem europäischen Endemiegebiet. Antikörperprävalenz und klinisches Spektrum. Dtsch med Wschr 117 (1992) 767-774.
 - (13) RA **Kalish**, RF Kaplan, E Taylor, L Jones-Woodward, K Workman, AC Steere. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J. Infect. Dis. 2001, 183: 453-460.
 - (14) RF **Kaplan**, RP Trevino, GM Johnson, L Levy, R Dornbush, LT Hu, J Evans, A Weinstein, CH Schmid, MS Klempner MS, Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neurology. 2003 Jun 24;60(12):1916-22.
 - (15) MS **Klempner**, LT Hu, J Evans, CH Schmid, GM Johnson, RP Trevino, D Norton, L Levy, D Wall, J McCall, M Kosinski, A Weinstein. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med. 345(2) (2001) 85-92.
 - (16) LB **Krupp**, LG Hyman, R Grimson, PK Coyle, P Melville, S Ahnn, R Dattwyler, B Chandler. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neurology. 2003 Jun 24; 60(12):1923-30.
 - (17) EL **Logigian**, RF Kaplan, AC Steere. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis. (1999);180(2):377-83.
 - (18) LH **Mattman**. Cell Wall Deficient Forms: Stealth pathogens. CRC Press Inc 3rd ed. (2000)
 - (19) V **Preac-Mursic**, G Wanner, S Reinhardt, U. Busch, W. Maget. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. Infection 24 (1996) 218-226.
 - (20) V **Preac-Mursic**, K Weber, HW Pfister, B Wilske, B Gross, A Baumann, J Prokop. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. Infection 17(6) (1989) 355-9.
 - (21) J **Rubel**. Lyme disease, symptoms and characteristics: a compilation of peer-reviewed literature reports. (2006) <http://www.lymeinfo.net/medical/LDSymptoms.pdf>
 - (22) RB **Stricker**, EE Winger. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. Immunol Lett.76(1) (2001) 43-8.
 - (23) E **Valentine-Thona**, K Ilsemann, M Sandkamp.. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA®) for Lyme borreliosis. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, Volume 57, Issue 1 (2006) 27-34
 - (24) M **Widhe**, S Jarefors, C Ekerfelt, M.Vrethem, S Bergstrom, P Forsberg, J Ernerudh. Borrelia-specific Interferon-gamma and Interleukin-4 Secretion in Cerebrospinal Fluid and Blood during Lyme Borreliosis in Humans: Association with Clinical Outcome, The Journal of Infectious Diseases 189 (2004) 1881-91.

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe

Prof. Dr. med. Rüdiger von Baehr
FA für Innere Medizin
Institut für medizinische Diagnostik, Berlin

PD Dr. med. Walter Berghoff
FA für Innere Medizin, Rheinbach

Dr. med. Harald Bennefeld
FA für Neurochirurgie, Sportmedizin, Heinrich Mann Klinik Bad Liebenstein

Hans-Peter Gabel
FA für Allgemeinmedizin, Wolfenbüttel

Prof. Dr. med. Fred Hartmann
FA für Innere Medizin, Chefarzt a. D., Ansbach

Dr. med. Wolfgang Heesch
FA für Innere Medizin, Vellmar

Dr. med. Gabriele Herrmann
FÄ für Orthopädie, Berlin

Dr. med. Petra Hopf-Seidel
FÄ für Neurologie und Psychiatrie sowie
FÄ für Allgemeinmedizin, Ansbach

Dr. med. Bernd-Dieter Huismans
FA für Innere Medizin, Umweltmedizin, Crailsheim

Dr. med. Wolfgang Klemann
FA für Innere Medizin, Pforzheim

Dr. med. Uwe Neubert
FA für Dermatologie, Dermatologische Klinik LMU München, Akad. Direktor i. R.

Dr. med. Andrea Roczinski
FÄ für Allgemeinmedizin, Königslutter

Dr. med. Armin Schwarzbach
FA für Laboratoriumsmedizin, Augsburg

Dr. med. Barbara Weitkus
FÄ für Kinderheilkunde, Berlin

Cord Uebermuth
FA für Augenheilkunde, Düsseldorf

Dr. med. Jochen Viebahn
FA für Allgemeinmedizin, Gummersbach

Dr. med. Peter Voss
FA für Allgemeinmedizin, Ulm

Diese Empfehlungen sind 2011 durch neue Leitlinien ersetzt worden, siehe deubo.de/Texte/Leitlinien.pdf .

Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose

Inhalt

Diagnostik der Borreliose

1 Die tägliche Praxis	1
2 Symptomatik der Lyme-Borreliose	2
2.1 Symptome der Lyme-Borreliose im Frühstadium	
2.2 Symptome der chronischen Lyme-Borreliose	
3 Labordiagnostik	4
3.1 Direkte Nachweisverfahren	
3.2 Indirekte immunologische Nachweisverfahren	

Therapie der Borreliose

4 Antibiotische Behandlung	6
4.1 Monotherapie	
4.2 Kombinationstherapie	
5 Gegen Borrelien wirksame Antibiotika	8

Literatur