

# Borreliose – wann abklären, wann therapieren?

*22. Grazer Fortbildungstage*

*Graz, 7. Oktober 2011*

C. Doberauer

Klinik für Innere Medizin

Evangelische Kliniken  
Gelsenkirchen



Akademisches Lehrkrankenhaus  
der Universität Duisburg-Essen

# Borreliose

---

## Epidemiologie

- Häufigste durch Zecken als Vektor übertragene Infektionskrankheit in der nördlichen Hemisphäre:  
Zunahme der Neuerkrankungen bis 2006  
(37/100.000 Einwohner/Jahr in Ostdeutschland)
- *Borrelia burgdorferi* sensu lato Komplex: bisher 18 verschiedene Genospezies, drei relevante humanpathogene Spezies *B. burgdorferi* sensu strictu, *B. afzelii* und *B. garinii*, drei weitere Spezies wahrscheinlich humanpathogen *B. spielmanii*, *B. bissettii* und *B. valaisiana*
- Erreger-Wirtsbindung: *B. afzelii* mit Nagetieren, *B. garinii* mit Vögeln, *B. burgdorferi* s. s. mit Nagetieren und Vögeln

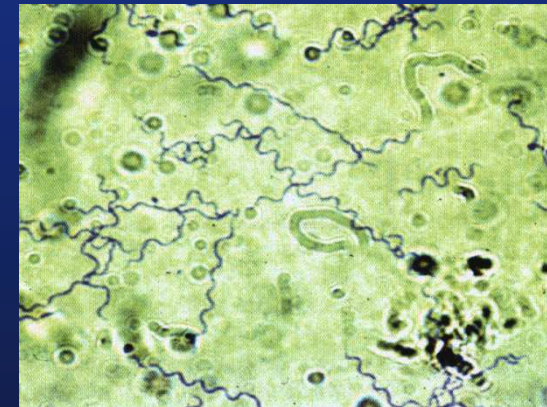


# Borreliose

---

## Epidemiologie

- Durchseuchung von Zecken mit gram-negativen spiralförmigen Borrelien: 5–35 %
- Serokonversion nach Zeckenstich: 3-6 %
- Manifeste Erkrankung: 0,3-1,4 %
- Seroprävalenz in Deutschland: 5 %, bei exponierten Personen: 30 %
- Keine Immunität
- Immun-Escape-Strategien: intrazelluläre Lage, Zystenformen in bradytrophen Geweben, Komplementresistenz durch Abbindung von Regulatorproteinen



# Borreliose

---

## Klinik

- Stadium I: Erythema migrans, Borrelienlymphozytom
- Stadium II: Neuroborreliose mit Meningoradikulitis mit Schmerzen, Parästhesien und/oder Nervenlähmungen, Meningitis, Neuritis, Enzephalitis, Myelitis, zerebrale Vaskulitis; Lyme-Karditis mit Herzrhythmusstörungen, Endomyokarditis, Perikarditis; Ophthalmoborreliose mit Konjunktivitis, Uveitis, Keratitis, Episkleritis
- Stadium III: Lyme-Arthritis mono- oder oligoartikulär; Acrodermatitis atrophicans; chronische Kardiomyopathie; chronisch-progrediente Enzephalomyelitis

# Klinische Falldefinitionen

Bezeichnung	Klinische Falldefinition	Essentielle Laborbefunde	Unterstützende Hinweise
Erythema migrans	Sich ausdehnende rote oder bläulich-rote Läsion (> 5 cm) mit oder ohne zentrale Aufhellung. Äußerer Rand typischer Weise scharf begrenzt mit intensiver Verfärbung, nicht deutlich erhaben	Keine	Positive PCR oder Kultur aus Hautbiopsie
Lyme-Neuroborreliose	Bei Erwachsenen meist Meningoradikulitis, Meningitis; selten Enzephalitis, Myelitis; sehr selten zerebrale Vaskulitis. Bei Kindern meist Meningitis und Fazialisparese	Liquor-Pleozytose, intrathekale spezifische Antikörper	Positive PCR oder Kultur aus Liquor. Intrathekale IgM- und/ IgG- und/oder IgA-Synthese. Antikörper im Serum. Kürzliches Erythema migrans

*European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB)  
Stanek et al, Clin Microbiol Infect 2011*

# Klinische Falldefinitionen

<b>Bezeichnung</b>	<b>Klinische Falldefinition</b>	<b>Essentielle Laborbefunde</b>	<b>Unterstützende Hinweise</b>
Lyme-Arthritis	Wiederkehrende Attacken oder persistierende Schwellung eines oder weniger großer Gelenke. Ausschluss anderer Ursachen	Hohe IgG-Antikörper im Serum	Analyse Gelenk-punktat. Positive PCR oder Kultur aus Synovialflüssigkeit oder Synoviagewebe

*European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB)  
Stanek et al, Clin Microbiol Infect 2011*

# Befunde bei Lyme-Borreliose



*aus Lyme Borreliose, Krause, A. und G. Burmester, Thieme 1999*

# Borreliose

---

## Direkter Erregernachweis

- Kulturverfahren: schwierig, langwierig (Generationszeit 12-24 h), aber beweisend für aktive Infektion
  - Hautstanze ++
  - Liquor +
  - Gelenkpunktat (+)
- Polymerasekettenreaktion: schneller, aber von Erregerdichte je nach Stadium abhängig und ohne Bezug zur Vitalität der Erreger
  - Haut-(Synovia)-Biopsie +++ (Sensitivität 50-85 %)
  - Gelenkpunktat ++ (Sensitivität 50-70 %)
  - Liquor + (Sensitivität 10-30 %)

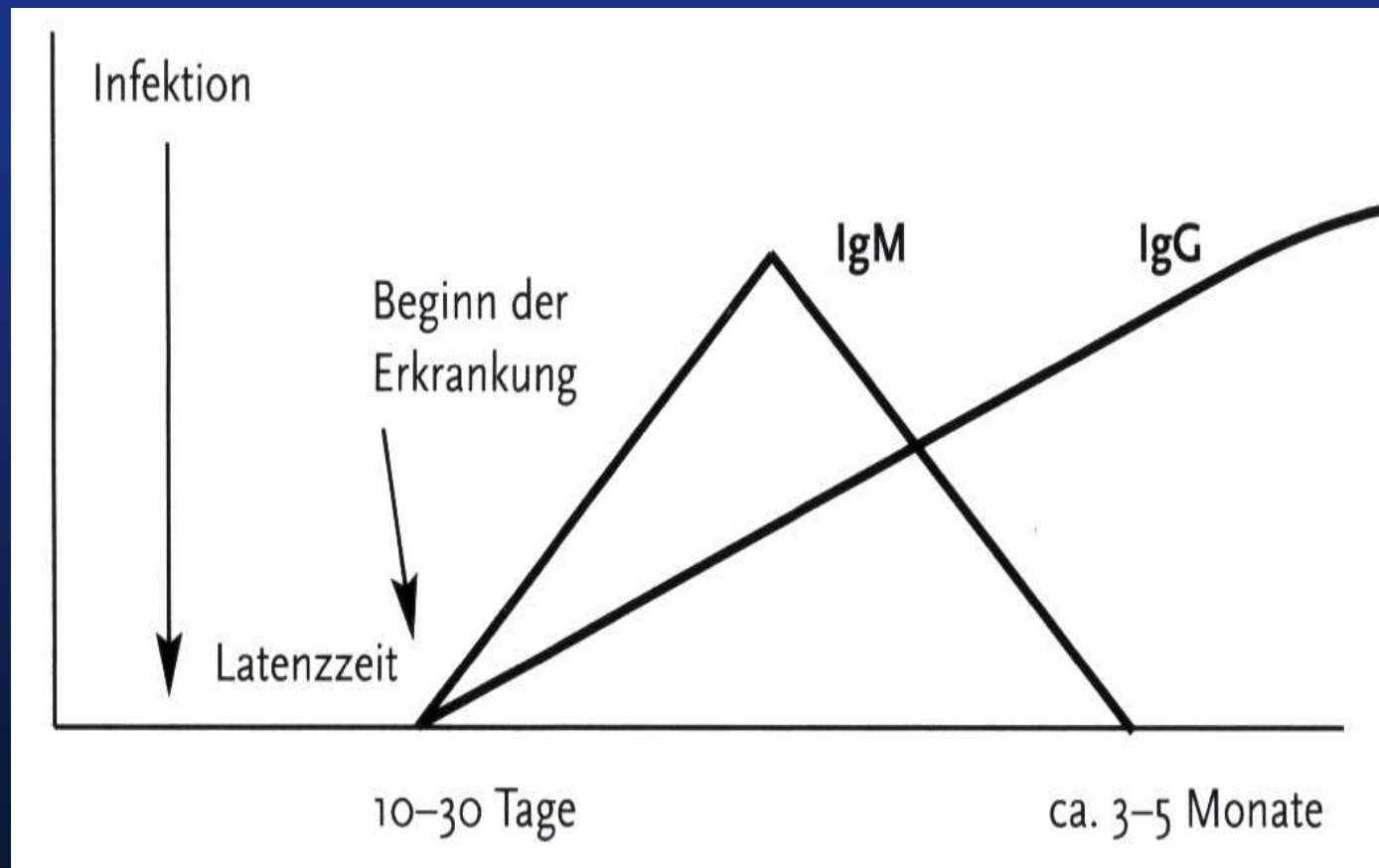
# Borreliose

---

## Indirekter Infektionsnachweis

- Antikörperbestimmung (ELISA): Suchtest
  - borrelienspezifische IgM-Ak erst 2-4 Wo und IgG-Ak in der Regel erst 4-8 Wo nach Infektion (IgM-Ak positiv < 50 % Patienten mit Erythema migrans)
  - Kreuzreaktion mit anderen Bakterien möglich (z. B. Treponema pallidum)
  - Ausbleiben einer IgM- und insbesondere IgG-Antwort bei früher Antibiose (bei bestimmten HLA-DR-Subtypen?)
  - falsch positive IgM-Befunde in bis zu 15 % (z. B. bei Immunstimulation im Rahmen einer EBV-Infektion)
  - falsch negative IgM-Befunde in bis zu 10 % (z. B. bei Vorliegen anderer, nicht getesteter Antigene)
  - bei Neuroborreliose mit autochtoner intrathekaler Antikörperbildung  
Berechnung des Liquor-Serum-Antikörper-Index notwendig (positiv  $\geq 2$ , bei kurzer Krankheitsdauer intrathekale Immunantwort vor Serum-Immunantwort, Liquorpleozytose als Kriterium für die Entzündungsaktivität)

# Enzym-Immuno-Assay



# Borreliose

---

## Indirekter Infektionsnachweis

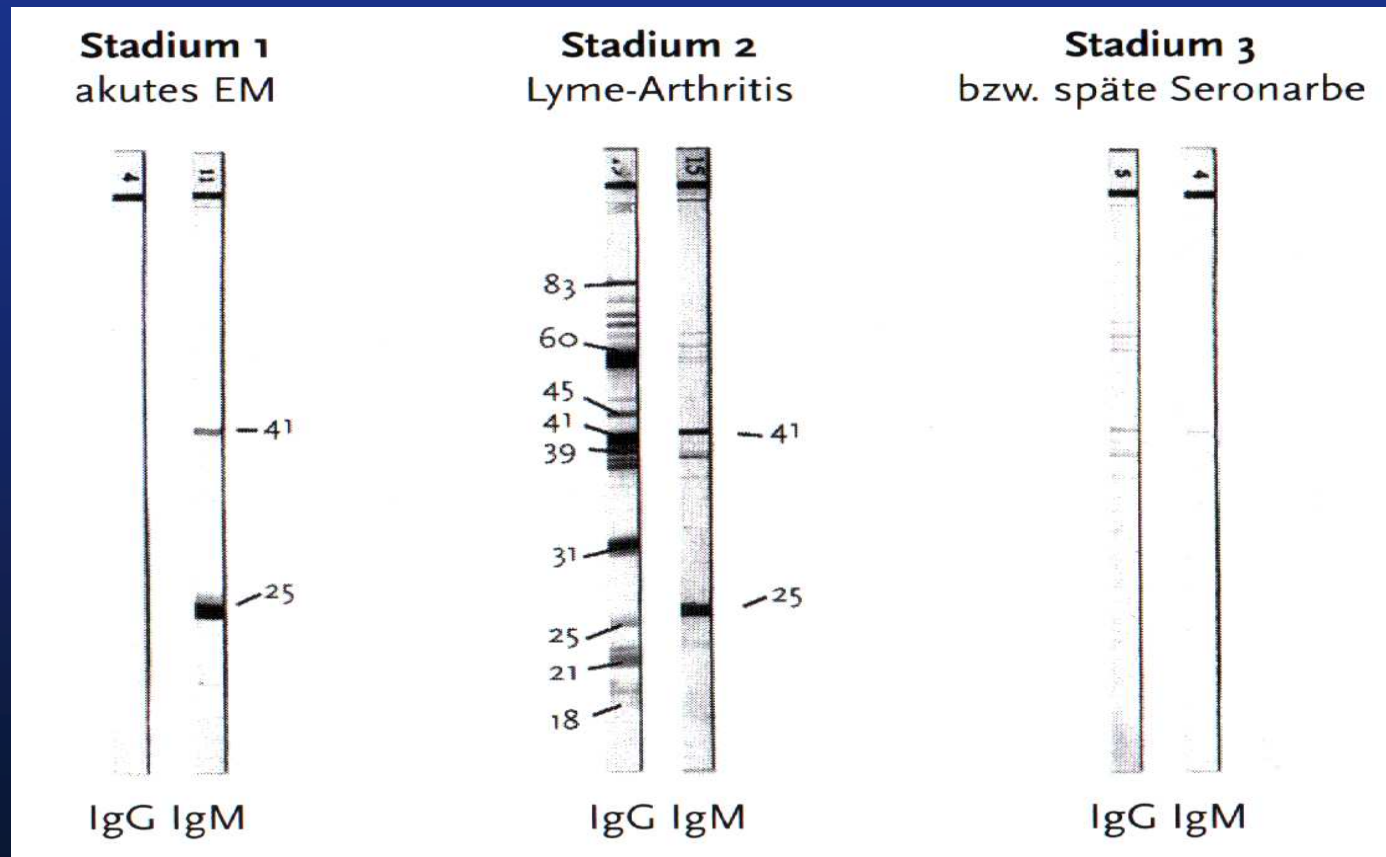
- Erweiterte Antikörperbestimmung (Immunoblot bzw. Line-Assay):  
Bestätigungstest
  - Notwendigkeit der Bestätigung eines positiven Befundes durch Immunoblot oder Line-Assay (ggf. auch bei negativem Befund und fortbestehendem klinischem Verdacht auf eine Infektion)
  - IgM- und IgG-Ak gegen spezifische Borrelien-Proteinantigene (hohe Spezifität)
  - bei frischer Infektion häufig positive IgM-Ak-Banden OspC (spezifisch) und p41 (bedingt spezifisch), Minimum 1 positive spezifische IgM-Ak-Bande
  - bei stattgehabter oder (selten) chronischer Infektion zumindest 2 positive spezifische IgG-Ak-Banden
  - Antikörpernachweis ohne Bezug zu Krankheitsaktivität oder Therapieerfolg

# Hoch spezifische Borrelienantigene

- VlsE (Variable major protein like sequence Expressed) wird erst im Wirt exprimiert
- p 83/100 im späteren Infektionsstadium
- p 58
- p 39 (Borrelia membrane protein A) im frühen Infektionsstadium
- p 34 (Outer surface protein B) im späteren Infektionsstadium
- p 31 (Outer surface protein A) 7 verschiedene OspA-Typen
- p 29 (Outer surface protein D) im frühen Infektionsstadium,
- p 25-22 (Outer surface protein C) 13 verschiedene OspC-Typen
- p 21 (Decorin binding protein A) Bindung an Decorin der Wirtszelle
- p 18/14



# Immunoblot bei Lyme-Borreliose



# Borreliose

---

## Weitere Labordiagnostik

- Lymphozytentransformationstest (LTT; Nukleinsäuresynthese während der letzten 12 Stunden nach fünftägiger antigenspezifischer Lymphozytenkultur): Hinweis auf stattgehabte Infektion, als Aktivitätsmarker zu unspezifisch
- T-Cell-Spot (Induktion der Zytokinsynthese in T-Helfer-Zellen binnen zweitägiger Antigenstimulation): noch nicht validiert, kein Aktivitätsmarker
- CD 57-Lymphozyten-Subpopulation (Verminderung dieser Subpopulation der natürlichen Killerzellen bei chronischer Neuroborreliose): nicht validiert, eher unspezifisch

# Borreliose

---

## Differentialdiagnosen

- Hautmanifestationen: akut lokale Reaktion auf Zeckenstich, Kontaktekzem, Erysipel, zirkumskripte Sklerodermie, maligne Infiltrate der Haut;  
chronisch Durchblutungsstörungen
- Augenmanifestationen: Augenbeteiligung bei anderen bakteriellen oder viralen Erkrankungen, Sarkoidose
- Herzmanifestationen: Herzmuskelentzündungen durch andere Infektionserreger (z. B. Chlamydien, *Corynebacterium diphtheriae*, Rickettsien)

# Borreliose

---

## Differentialdiagnosen

- Manifestationen am Bewegungsapparat: andere infektassoziierte Arthritiden nach oder während einer primär extraartikulären Infektion (z. B. Streptokokken, Yersinien, Salmonellen, Chlamydien, Campylobacter, Hepatitis-Viren, Röteln- und Parvo-B-19-Viren); septische Arthritiden; seronegative Spondarthritiden (Morbus Bechterew, Psoriasis-Arthritis, intestinale Arthropathien bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Zöliakie, Morbus Whipple, pseudomembranöse Kolitis); chronische Polyarthritis; aktivierte Arthrosen; Kristallarthropathien (z. B. Gichtarthritis)

# Borreliose

---

## Differentialdiagnosen

- Neurologische Manifestationen: andere erregerbedingte Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen (Multiple Sklerose, Lupus erythematodes), toxische Nervenschädigungen

# 339 Patienten mit Verdacht auf Lyme-Borreliose

- Geschlecht 210 Frauen, 129 Männer
- Alter Median 46 J (14 – 79 J)
  
- Kein Anhalt für Borrelieninfection 107 (32 %)
- Zustand nach Borrelieninfection 97 (29 %)
- Lyme-Borreliose Stadium I 5 (1 %)
- Lyme-Borreliose Stadium II 52 (15 %)
- Lyme-Borreliose Stadium II-III 4 (1 %)
- Lyme-Borreliose Stadium III 74 (22 %)

# 107 Patienten ohne Anhalt für eine Lyme-Borreliose

- Bereits mit Antibiotika vorbehandelt 56 Pat., Antibiotika-assoziierte Komplikationen 3 Pat.
- Häufigste Differentialdiagnosen:
  - Andere Infekte mit oder ohne infektassoziierte Arthritiden
  - Schlafbezogene Atmungsstörungen
  - Aktivierte Athrosen
  - Depressive/somatoforme Störungen
  - Autoimmunerkrankungen
  - Chronic multisystem illness
  - Primär neurologische Erkrankungen
  - Maligne Tumorerkrankungen

# 97 Patienten mit Zustand nach Lyme-Borreliose

- Bereits mit Antibiotika vorbehandelt 72 Pat., Antibiotika-assoziierte Komplikationen 4 Pat.
- Häufigste Differentialdiagnosen:
  - Autoimmunerkrankungen
  - Andere Infekte mit oder ohne infektassoziierte Arthritiden
  - Aktivierte Arthrosen
  - Schlafbezogene Atmungsstörungen
  - Primär neurologische Erkrankungen
  - Depressive/somatoforme Störungen
  - Chronic multisystem illness
  - Maligne Tumorerkrankungen

# 135 Patienten mit Lyme-Borreliose

- Erythema migrans erinnerlich bei 76 Pat.,  
Zustand nach peripherer Facialisparesis bei 7 Pat.
- Häufige zusätzliche Diagnosen (Mischbilder):
  - Schlafbezogene Atmungsstörungen
  - Andere infektassoziierte Arthritiden
- Wiederholt pathologische Belastungs-EKG-Untersuchungen mit  
Normalisierung nach antibiotischer Therapie (Vaskulitis?)

# Borreliose

---

## Verlauf

- 55 Patienten mit unbehandeltem Erythema migrans:
  - nach 8 Wochen 18 % Arthralgien
  - innerhalb von 2 Jahren 51 % limitierte Arthritis und 11 % chronische Synovitis

*Steere et al, Ann Intern Med 1987*

# Borreliose

---

## Therapie

- Stadium 1 (Lokalinfektion):  
Doxicyclin 2-3 x 100 mg po über 2 Wochen,  
Amoxicillin 3 x 750-1000 mg po über 2 Wochen,  
Cefuroxim 2 x 500 mg po über 2 Wochen
- Stadium 2 (Generalisationsphase):  
wie bei Stadium I über 2 Wochen oral oder  
Ceftriaxon 1 x 2 g iv über 2 Wochen,  
Cefotaxim 2 x 3 g iv über 2 Wochen,  
Penicillin G 4 x 5 Millionen U iv über 2 Wochen
- Stadium 3 (Spätmanifestationen):  
wie bei Stadium I/II, nur über 3 Wochen oral oder  
wie bei Stadium II, nur über 3 Wochen intravenös

# Therapie der Lyme-Borreliose Stadium I/II

- 180 Patienten mit Erythema migrans ohne/mit Hinweisen auf eine Dissemination:
  - Gruppe 1: 1 x 2 g Ceftriaxon iv und 2 x 100 mg Doxycyclin oral 10 d
  - Gruppe 2: 2 x 100 mg Doxycyclin oral 10 d
  - Gruppe 3: 2 x 100 mg Doxycyclin oral 20 d
- Ergebnisse:
  - nach 20 d: Symptommfreiheit 64 - 71 %
  - nach 30 Monaten: Symptommfreiheit 84 - 90 %
  - kein Unterschied zwischen den Gruppen

*Wormser et al, Ann Intern Med 2003*

# Therapie der Lyme-Neuroborreliose

## Klinische Manifestation

## Therapie

## Dauer

### *Frühe Neuroborreliose (Symptome < 6 Mo)*

Peripheres Nervensystem (Hirnnerven, Nervenwurzeln, periphere Nerven oder Meningitis)

Doxicyclin 200 mg/d po

14 d

Ceftriaxon 2 g/d iv

Penicillin 20 Mio E/d iv

Cefotaxim 3 x 2 g/d iv

Zentrales Nervensystem (Myelitis, Enzephalitis, zerebrale Vaskulitis)

Ceftriaxon 2 g/d iv

14 d

*European Federation of Neurological Societies  
Mygland et al, Eur J Neurol 2010*

# Therapie der Lyme-Neuroborreliose

## Klinische Manifestation

## Therapie

## Dauer

### *Späte Neuroborreliose (Symptome $\geq$ 6 Mo)*

Peripheres Nervensystem (Polyneuropathie mit Acrodermatitis atrophicans)

Doxicyclin 200 mg/d po  
Ceftriaxon 2 g/d iv

21 d

Zentrales Nervensystem (Myelitis, Enzephalitis, zerebrale Vaskulitis)

Ceftriaxon 2 g/d iv

21 d

*European Federation of Neurological Societies  
Mygland et al, Eur J Neurol 2010*

# Borreliose

---

## Therapeutische Sonderfälle

- Therapierefraktäre Fälle:  
Gepulste Therapie nicht gesichert
- Persistierende Beschwerden über > 6 Monate nach adäquater antibiotischer Therapie einer Lyme-Borreliose („Post-Borreliose-Syndrom“):  
Wert einer antibiotischen Therapie nicht gesichert;  
symptomatische Therapie
- Defektheilungen:  
Symptomatische Therapie

*Klempner et al, N Engl J Med 2001*  
*Seltzer et al, JAMA 2000*

# Borreliose

---

## Vorgehensweisen

- Frischer Zeckenstich ohne Erythem oder Fieber: Beobachtung über 6 Wochen: Serologie nur bei beruflicher Exposition oder bereits früherer Borrelieninfektion (Ausgangstatus)
- Symptome und/oder Befunde einer frühen Borrelieninfektion mit oder ohne erinnerlichen Zeckenstich: Serologie und ggf. Liquordiagnostik; antibiotische Therapie
- Symptome und/oder Befunde einer späten Borrelieninfektion mit oder ohne erinnerlichen Zeckenstich: Serologie und ggf. Liquordiagnostik; antibiotische Therapie erst nach Differentialdiagnostik (Ausschluss anderer Erkrankungen) und nicht bei therapierefraktären Fällen oder „Post-Borreliose-Syndrom“

# Borreliose

---

## Schlussfolgerungen

- Borrelienserologie bei frühen klinischen Manifestationen häufig noch negativ
- Positive Borrelienserologie bei klinisch unspezifischem Krankheitsbild noch kein Beweis für eine aktive und damit behandlungsbedürftige Infektion
- Stufendiagnostik mit zunächst Antikörpersuchtest (ELISA) und bei positivem oder grenzwertigem Befund sowie klinisch dringendem Verdacht Durchführung eines Bestätigungstestes (Immunoblot oder Line-Assay)

# Borreliose

---

## Schlussfolgerungen

- Persistenz von Antikörpern kein Beweis für noch vorhandene Krankheitsaktivität (z. B. chronische Infektion) oder Erfolg bzw. Misserfolg einer antibiotischen Therapie
- Beachtung der klinischen Falldefinitionen mit ggf. differentialdiagnostischen Untersuchungen
- Bei eindeutiger oder wahrscheinlicher Diagnose einer Lyme-Borreliose konsequente antibiotische Therapie über 2 bzw. 3 Wochen

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

