

# Lyme-Borreliose: Die wichtigsten Fakten

Christoph Baerwald, Bernhard R. Ruf

## Einleitung

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Erkrankung in Europa. Sie ist in ganz Deutschland endemisch. Der Vektor, die Zeckenspezies *Ixodes ricinus*, kommt in ganz Deutschland vor; etwa 5 bis 35 Prozent der Zecken sind mit Borrelien befallen, wobei adulte Zecken im Durchschnitt 20 Prozent, Nymphen zu 10 Prozent und Larven nur zu etwa 1 Prozent infiziert sind. In Deutschland ist nach bisherigen Daten nach einem Zeckenstich bei 1,5 bis 6 Prozent der Betroffenen mit einer Infektion und bei 0,3 bis 1,4 Prozent mit einer manifesten Erkrankung zu rechnen. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei ca. 22 Erkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei es große regionale Schwankungen gibt. Die „Saison“ der Borreliose reicht von März bis Oktober, mit einem Gipfel in den Monaten Juni und Juli. Ca. 89 Prozent der Patienten erkranken mit einem Erythema migrans, 5 Prozent mit einer Lyme-Arthritis und ca. 3 Prozent mit einer Neuroborreliose. Die Seroprävalenz in Deutschland schwankt zwischen 3 und 17 Prozent.

Im Folgenden soll schwerpunktmäßig auf die Klinik, Diagnostik und Therapie eingegangen werden.

## Klinik der Borreliose

Die klinischen Manifestationen der Borreliose können in drei Phasen eingeteilt werden, wobei der Ablauf der Phasen nicht chronologisch ist, sondern auch eine spätere Phase ohne die vorhergehenden auftreten kann.

In der frühen oder lokalisierten Phase kommt es zu dem Erythema migrans (EM) mit seinen Begleiterscheinungen (Tabelle 1). Nur ca. 30 Prozent der Patienten können sich an einen Zeckenstich erinnern, der dem EM bis zu vier Wochen vorausgeht. Ein EM (Abb. 1) hat typischerweise folgende Charakteristika:

- Es ist häufig in der Axilla, der Inguinalregion, der Kniekehle oder der Gürtellinie lokalisiert, wo die Zecken auf Grund der Wärme und Feuchtigkeit stechen.
- Meistens ist es asymptomatisch, es kann jedoch auch brennen, jucken oder schmerzhaft sein.
- Es erfolgt eine Ausbreitung über mehrere Tage, oft mit einer zentralen Aufhellung, gelegentlich jedoch auch mit zentralen Nekrosen oder Bläschenbildung.

Es kommt bei einem EM oft zu einer Spirochätämie, deren klinische Relevanz jedoch unklar ist. Allerdings dient dies als Erklärung für Patienten mit multiplen EM. In dieser Phase können auch Allgemeinsymptome wie bei einem Virusinfekt auftreten. Dazu gehören Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien und eine Lymphadenopathie, die sowohl lokal als auch generalisiert auftreten kann. In der Abwesenheit eines EM sind diese Symptome nicht diagnostisch für eine Borreliose, denn selbst in Gegenden mit einer hohen Borreliose-Prävalenz sind die überwiegende Mehrzahl dieser Allgemeinsymptome nicht durch Borrelien bedingt.

Die frühe disseminierte Phase tritt nach Tagen bis Monaten nach einem Zeckenstich auf und ist gekennzeichnet durch neurologische, kardiale und rheumatologische Manifestationen (Tabelle 2). Diese Phase kann auch ohne vorhergehendes EM auftreten und somit die Erstmanifestation einer Borreliose darstellen. Die kardialen Manifestationen können



Abbildung 1: Erythema migrans am linken Unterschenkel 2 Wochen nach einem Zeckenstich.

jedwede Form eines Blockbildes einnehmen oder eine milde Perimyokarditis darstellen. Häufigste Symptome im Rahmen einer kardialen Manifestation einer Borreliose sind Palpitationen. Oft befinden sich die kardialen Symptome schon vor Einleitung der antibiotischen Therapie in Rückbildung. Eine kongestive Herzinsuffizienz oder eine chronische Kardiomyopathie ist in einzelnen Fällen in Europa im Rahmen einer Borreliose beschrieben worden, während dies in USA keine Rolle zu spielen scheint. Neurologische Veränderungen in dieser Phase sind sehr vielschichtig. Es kann zu einer lymphozytären Meningitis, Hirnnervenlähmungen (vor allem N. facialis, auch beidseitig) oder einer Radikuloneuritis kommen, in Europa

Tabelle 1:

Symptome der lokalen Infektion, Tage bis wenige Wochen nach Infektion

1. typisch: Erythema migrans: 50 – 70 % der Patienten bei Kindern bis 90 %, Dauer ~ 4 Wochen
2. fakultativ: wandernde Arthralgien, Myalgien, Krankheitsgefühl, Fieber, Milz-, Leber- o. LK - Schwellung

Tabelle 2:

Symptome der disseminierten oder frühen Infektion, wenige Wochen nach Infektion

1. Lymphadenosis cutis benigna
2. wandernde Arthralgien, Myositis
3. Facialisparesie (klassisch)
4. AV-Block, milde Perimyokarditis, Linksventrikuläre Dysfunktion
5. Abgeschlagenheit, LK – Schwellung, Augenbeteiligung



Abbildung 2: Lymphadenosis cutis benigna am 2. Zeh des linken Fußes vor (oberes Bild) und vier Wochen nach antibiotischer Therapie (unteres Bild).



ist dieser Symptomenkomplex (Meningopolyradikuloneuritis, M. Bannwarth) die zweithäufigste Manifestation nach dem EM (5). Die genannten Symptome können sowohl gemeinsam als auch einzeln auftreten. In dieser Phase der Erkrankung kann auch als eine dermatologische Manifestation ein Lymphozytom

Tabelle 3: Symptome der späten Infektion, Wochen bis Monate (Jahre) nach Infektion

1. Acrodermatitis atrophicans
2. Arthritis: intermittierender Verlauf, Mon- o. Oligoarthritis
3. Polyneuropathie, Enzephalomyelitis
4. Kardiomyopathie
5. Allgemeinsymptome, Keratitis

(Lymphadenosis cutis benigna) auftreten, das ebenfalls nur in Europa beobachtet wurde (Abbildung 2). Eine rheumatologische Manifestation im Sinne von Arthralgien oder Myalgien kann prinzipiell in jeder Phase der Erkrankung auftreten, jedoch ist eine Arthritis am häufigsten der dritten Phase zuzuordnen.

Die späte Phase der Erkrankung tritt Monate bis Jahre nach der Infektion auf und kann sich auch ohne vorhergehende Symptome manifestieren (Tabelle 3). Sehr häufig kommt es zu muskuloskelettalen Beschwerden, aber auch neurologische, dermatologische und unspezifische Symptome können auftreten. Eine Arthritis im Rahmen einer Borreliose betrifft typischerweise als mono- oder oligoartikulären Befall die untere Extremität, wobei fast regelhaft ein oder beide Kniegelenke betroffen sind. Sehr selten können auch symmetrische Arthritiden der kleinen Gelenke auftreten, dabei ist jedoch zunächst die differentialdiagnostische Abklärung bezüglich einer Autoimmunerkrankung vordringlich (z.B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematoses). Die neurologischen Manifestationen in der späten Phase werden auch „tertiäre Neuroborreliose“ genannt, bei der es zu einer Enzephalopathie, neurokognitiven Dysfunktio-

nen und einer peripheren Neuropathie kommen kann. Als typisches Symptom an der Haut kann sich eine Acrodermatitis atrophicans entwickeln mit einem weitgehenden Verlust von Binde- und Unterhautfettgewebe. Typischerweise kommt es zu einer einseitigen Manifestation mit Verlust der Körperbehaarung.

**Diagnostik**

Bezüglich der serologischen Diagnostik gilt, dass keine serologischen Untersuchungen bei Patienten ohne klinische Zeichen einer Borreliose durchgeführt werden sollen (kein Screening der Bevölkerung), denn die Diagnose Borreliose gründet sich nie ausschließlich auf einen positiven Laborbefund. Auch wird eine Titerverlaufskontrolle nicht empfohlen (außer bei erneuten typischen Symptomen einer Borreliose bzw. einer Verschlechterung des klinischen Bildes), da Antikörper häufig lebenslang positiv bleiben. Andere Labortests außer ELISA und Western Blot werden nicht empfohlen, da andere Tests derzeit noch nicht standardisiert sind (zum Beispiel T-Lymphozyten Proliferationstest, Urinantigen). Eine PCR auf Borrelien wird in wissenschaftlichen Studien durchgeführt, hat jedoch für den klinischen Gebrauch noch keine allgemeingül-

Tabelle 4: Diagnostisches Procedere bei Verdacht auf eine Borreliose

Manifestation der Erkrankung	Diagnostische Maßnahmen
<p><b>Lokale Infektion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Erythema migrans, sollte 5 cm Ø haben</li> </ul>	Blickdiagnose, keine Serologie notwendig
<p><b>Disseminierte oder frühe Infektion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– lymphozytäre Meningitis, Hirnnerven- bzw. periphere Neuritis, Enzephalomyelitis</li> <li>– akuter AV-Block II° – III°, selten Myokarditis</li> </ul>	<p><b>Serologie positiv</b></p> <p>Labor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– zunächst empfindlicher ELISA</li> <li>– dann Western Blot als Bestätigung</li> <li>– Ein Monat nach Infektion sollte nur noch IgG zur Diagnostik heran gezogen werden, IgM nach dieser Zeit wahrscheinlich falsch positiv.</li> </ul>
<p><b>Späte Infektion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Arthritis, rezidivierend, untere Extremität, selten chronifizierend</li> </ul>	

tige Bedeutung. Bei Verdacht auf eine ZNS-Beteiligung wird immer auch eine Liquoranalyse durchgeführt, die unter anderem eine intrathekale Antikörperproduktion gegen *B. burgdorferi* zeigt. Analog dazu können bei einer Arthritis die Antikörper in der Synovia mittels ELISA und Western Blot untersucht werden. Ein kultureller Direktnachweis ist zwar beweisend für eine Borrelieninfektion, ist aber problematisch und steht nicht routinemäßig überall zur Verfügung.

Zusammenfassend ist nach der Literatur zu sagen, dass die Borreliose typische klinische Erscheinungen verursacht, die vielgestaltig sein können, jedoch durch entsprechende klinische Symptome zusammen mit einer positiven Serologie eine Diagnose gestellt werden kann (Tabelle 4).

### Therapie

Die Therapie ist umso erfolgreicher, je früher sie begonnen wird. Ein verzögerter Therapiebeginn ist mit einem schlechteren Ansprechen auf die antibiotische Therapie assoziiert. Wegen des langen Generationszyklus von *Borrelia burgdorferi* S.L. wird eine Therapiedauer von mindestens zwei Wochen empfohlen.

Im frühen Stadium (Erythema migrans) ist eine orale Therapie über zwei Wochen ausreichend. Empfohlene Substanzen sind Doxycyclin (2 x 100 mg oral/d), Amoxicillin (3 x 1000 mg oral/d) oder Cefuroxim (2 x 500 mg oral/d). Eine längere Therapiedauer als zwei Wochen ist nach Studienlage nicht notwendig. Bei Unverträglichkeiten der genannten Substanzen können neuere Makrolide eingesetzt werden, wobei Azithromycin (500 mg oral/d) der Vorzug gegeben wird.

Die akute Neuroborreliose und akute kardiale Manifestationen sollten intravenös über zwei Wochen behandelt werden, und Ceftriaxon (2g 1 x täglich) ist die Therapie der ersten Wahl. Die parenterale Therapie mit Cefotaxim (3 x 2 g/d) oder Penicillin (4 x 5 Millionen IE/d) sind gleichwertige Alternativen. Für Patienten, die gegenüber Betalaktamantibiotika

intolerant sind, ist nach Studienlage Doxycyclin (2 x 100 mg/d) ebenfalls gleichwertig. Doxycyclin wird intestinal gut absorbiert, so dass eine intravenöse Gabe nur selten notwendig ist.

Spätmanifestationen der Lyme-Borreliose (Arthritis und Acrodermatitis chronica atrophicans) sollten länger behandelt werden (3 bis 6 Wochen). Hier stehen die zuvor genannten oral oder intravenös zu verabreichenden Substanzen zur Verfügung, wobei die intravenöse Gabe keine Vorteile gegenüber der oralen Medikation hat. Bestehen bei Patienten in späteren Stadien jedoch Hinweise für eine neurologische Beteiligung, ist die intravenöse Behandlung mit Ceftriaxon, alternativ Cefotaxim oder Penicillin, der oralen Gabe vorzuziehen.

Bei Persistenz oder Wiederauftreten klinischer Zeichen einer Arthritis nach einer primären Standardtherapie wird eine Wiederholungsbehandlung über vier Wochen mit den gleichen Substanzen empfohlen. Dies gilt auch für Patienten, bei denen es zu einer Besserung, jedoch nicht vollständigen Rückbildung des klinischen Befundes kommt. Im letzteren Fall sollte jedoch ausreichend Zeit zwischen den beiden Behandlungszyklen liegen, da sich die klinischen Zeichen der Lyme-Arthritis verzögert zurückbilden können.

### Antibiotika-refraktäre Lyme-Arthritis

Die Prognose der antibiotisch behandelten frühen Lyme-Borreliose ist

sehr gut. Jedoch sprechen bis zu 20% der Patienten mit einer Lyme-Arthritis nicht auf die antibiotische Behandlung an. In solchen Fällen ist es nicht sinnvoll, mehr als 2 bis 3 der empfohlenen Therapieregime in einem Abstand von sechs Wochen durchzuführen. Langfristige Antibiotikagaben haben keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf, hingegen können klassische antirheumatische Behandlungsstrategien die Beschwerden lindern. Bis auf wenige Ausnahmen konnte in keinem dieser Fälle lebende Borrelien und Borrelien-DNA nachgewiesen werden. Daher werden verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel Autoimmunphänomene, Hypersensitivitätsreaktionen auf geringe Mengen von Erregerantigenen und unspezifische Immunreaktionen als Ursache der chronischen Lyme-Arthritis diskutiert. Ausgehend von einer infektionsinduzierten Arthritis entwickelt sich diese im Verlauf zu einer von der ursprünglichen Infektion unabhängigen Erkrankung, die aufgrund immunpathologischer Mechanismen chronifizieren kann.

### Post-Lyme-Borreliose-Syndrom

Wenige Patienten klagen trotz erfolgreicher antibiotischer Therapie gemessen am Rückgang aller klinischen Manifestationen über chronische Beschwerden wie zum Beispiel Müdigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen, Cephalgien und Leistungsschwäche. Der Vergleich von Patienten mit einer erfolgreich behandelten Borreliose und einer alters-

entsprechenden Kontrollgruppe zeigte keine Unterschiede in der Häufigkeit dieser unspezifischen Beschwerden. Oft sind solche Beschwerden nach einer durchgemachten Borreliose nur vorübergehender Natur.

Hinweise für eine persistierende Infektion als Ursache dieser Beschwerden fehlen. Plazebokontrollierte Studien zeigen keinen Einfluss einer insgesamt drei-monatigen antibiotischen Therapie (Ceftriaxon gefolgt von Doxycyclin) gegenüber der Placebogruppe, wobei beide Gruppen hinsichtlich ihrer Anamnese und Beschwerdesymptomatik vergleichbar waren.

In einer unlängst publizierten randomisierten und plazebokontrollierten Studie bei Patienten mit einer Lyme-Enzephalopathie fand sich nach einer 10-wöchigen Behandlung mit Ceftriaxon (2 g i.v./d) kein Unterschied in den kognitiven Leistungen im Vergleich zur Placebogruppe.

Diese eindeutigen Studienergebnisse unterstreichen noch einmal die Fragwürdigkeit langfristiger antibiotischer Therapien bei solchen Patienten.

### Prävention

Grundlage der Prävention sind Informationen, Aufklärung über die Risiken der Übertragung und vorbeugende Maßnahmen. Durch entsprechende Kleidung und Repellents ist eine Vermeidung von Zeckenstichen prinzipiell möglich, jedoch kaum konsequent durchführbar. Bei

Zeckenbefall muss die Zecke umgehend entfernt werden, wobei Quetschungen des Zeckenkörpers vermieden werden sollen. Vorschläge zu einer prophylaktischen einmaligen Gabe eines Antibiotikums nach Zeckenstich werden intensiv diskutiert, jedoch mehrheitlich abgelehnt. Zu viele Patienten müssten behandelt werden, um eine Erkrankung an einer gut behandelbaren Infektion zu verhindern. Auch die Nebenwirkungen einer antibiotischen Therapie, die Problematik einer Einmalgabe auf die Resistenzepidemiologie von Borrelien und anderen humanpathogenen Bakterien und ein mitigierter bzw. verzögerter Krankheitsbeginn oder -verlauf sprechen gegen eine Antibiotikaprophylaxe.

Empfehlungen zu einer prophylaktischen Therapie sind auch deshalb zweifelhaft, da die meisten Zeckenstiche nicht bemerkt werden (bis zu 75 Prozent der Patienten mit einem Erythema migrans können sich nicht an einen Zeckenstich erinnern).

Eine antibiotische Primärprophylaxe mittels einer Einmalgabe ist in hyperendemischen Regionen und dokumentierten Zeckenstich mit Infestation der Zecke länger als 48 h möglicherweise vorteilhaft. Zecken müssen sich mindestens 24 bis 48 h mit Blut ernähren, bevor eine Transmission von Borrelien stattfindet.

Ein Impfstoff, der alle in Europa vorkommenden humanpathogenen Borrelienspezies umfasst und eine pro-

tektive Immunantwort vermittelt, ist nicht verfügbar. Ein Impfstoff aus Nordamerika musste wieder vom Markt genommen werden. Eine passive Immunisierung ist nicht verfügbar.

Aufgrund fehlender Daten, nachgewiesener Unwirksamkeit oder möglicher Nebenwirkungen sind Patienten mit einer Lyme-Borreliose folgende Behandlungen nicht zu empfehlen: Erstgenerations-Cephalosporine, Fluorquinolone, Peneme, Vancomycin, Co-trimoxazol, Fluconazol, antibiotische Kombinationstherapien oder Pulstherapien, langfristige antibiotische Therapie, hyperbare Behandlungsmaßnahmen, Ozontherapie, intravenöse Immunglobuline und andere.

Literatur bei den Verfassern  
Prof. Dr. med. Ch. Baerwald  
Universitätsklinikum  
Sektion Rheumatologie/Gerontologie  
Medizinische Klinik und Poliklinik II  
Liebigstraße 22  
04103 Leipzig

Tel.: 0341 9 72-47 10  
Fax: 0341 9 72-47 09  
E-Mail: christoph.baerwald@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. med. Bernhard R. Ruf  
Klinikum St. Georg gGmbH  
2. Klinik für Innere Medizin  
Delitzscher Str. 141  
04129 Leipzig

Tel.: 0341/9 09-26 01  
Fax: 0341 9 09-26 30  
E-Mail: ruf@sanktgeorg.de