

Lyme-Borreliose

Burkhard F. Leeb

2020 Hollabrunn, Babogasse 20

Tel, FAX: +43/2952/5201

e.mail: leeb.rheuma@aon.at

www.leeb-rheuma.at

Christoph Deutsch



Lyme-Borreliose

- Häufigste durch Zecken (*Ixodes Rizinus*) übertragbare Infektionskrankheit in Europa
- Rate infizierter Zecken schwankt regional stark zwischen 10-30%
- Zeckenkontakt muss für ein Infektionsrisiko mind. 48 -96 Std (!) dauern.
- Statistisch ca. 36% Infektionsrisiko nach Zeckenkontakt länger 48 Std
- 10% der Bevölkerung pro Jahr von Zecken gebissen – 2% aller Zeckenbisse führen zur Erkrankung
- Grundsätzlich bei 5-25% der gesunden Erwachsenen Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* nachweisbar (abhängig von Alter, Region und beruflich bzw privat begründetem Expositionsrisko)

Erreger

- Es existieren **11 B.burgdoferi sensu lato** Genotypen
- 4 sind nachweislich humanpathogen: **Borrelia afzelii, Borrelia garinii, Borrelia burgdorferi sensu stricto, Borrelia spielmanii**
- Für Borrelia valaisiana, Borrelia lusitaniae und Borrelia bissettii ist die Humanpathogenität noch unklar
- Die verschiedenen Genospezies zeigen bei humanen Infektionen einen Organotropismus:
 - **B.afzelii** – ACA
 - **B.garinii** – neurologische Manifestationen
 - **B.burgdorferi sensu strictu** – Gelenke
 - **B.spielmanii** – Erythema migrans

Ätiopathogenese der Lyme-Borreliose (in Europa)

- Direkte Infektion mit (vitalen) B.burgdorferi
- Erregerpersistenz
- Erregerinduzierte Immunpathologie
- (einschließlich Autoimmunreaktion?)
- Verzögertes Ansprechen auf Antibiotika,
„antibiotikaresistente“ Lyme-Arthritis

Diagnostik der Lyme-Borreliose

1. Expositionsanamnese, Zeckenbiss
2. Pathognomonische Frühmanifestation
3. Typische Symptomatik
4. Positive Serologie, Serokonversion
5. Kultur, PCR
6. Ausschluss anderer Erkrankungen

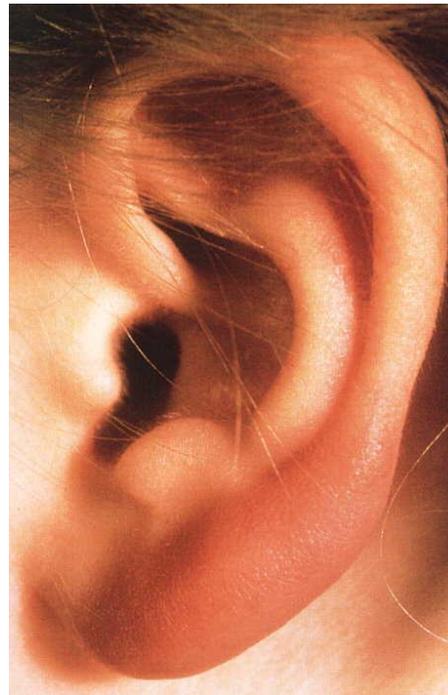
Klinische Symptomatik der Lyme-Borreliose in Europa



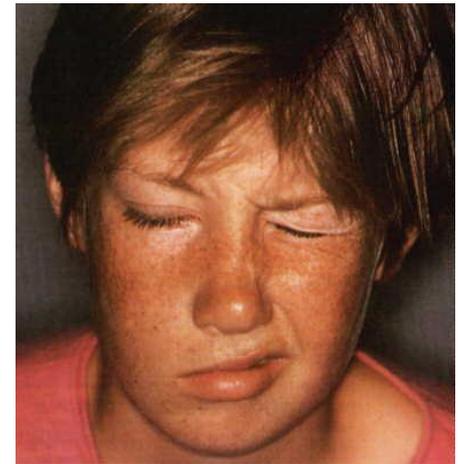
Früh: Erythema migrans



Spät: Acrodermatitis



Lymphozytom



Neuroborreliose

Lyme-Borreliose in Europa

- Aufgrund des „Organotropismus“ der *B. burgdorferi* – Spezies manifestiert sich die Lyme-Borreliose meist nur an einem (oder max. zwei) Organsystemen.
- Die frühere Stadieneinteilung der Lyme-Borreliose sollte verlassen werden, da sie (den Patienten) fälschlicherweise ein zwangsläufiges Durchlaufen der Erkrankungsstadien suggeriert.
- Die Einteilung in **frühe** (mit lokalisierter und disseminierter Infektion) und **späte** (mit persistierender Infektion) **Lyme-Borreliose** ist bezüglich Therapie und Prognose sinnvoll.

Möglicher Verlauf einer B. burgdorferi-Infektion



Keine Infektion

1-3%
(25%)

Lokale Infektion

Keine Symptome (>25%)
Heilung, Erregerpersistenz?

Erythema migrans

Heilung (40%)



Dissemination

Keine weiteren Manifestationen,
Heilung

Frühe Phase:
Neuroborreliosis, Karditis

Heilung



Späte Phase:
Arthritis, Acrodermatosis

Heilung



Persistierende Infektion (sehr selten):
Chronische Lyme Borreliose

Heilung



Klinische Symptomatik der Lyme-Borreliose in Europa

Allgemeinsymptome	Frühe Phase	Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, subfebrile Temperaturen, Lymphknotenschwellungen
Haut	Frühe Phase	Erythema migrans
		Lymphozytom
	Späte Phase	Acrodermatitis chron. atr.
Nervensystem	Frühe Phase	Bannwarth-Syndrom
		Facialis-Parese
	Späte Phase	Enzephalitis
		Periphere Neuropathie
Bewegungsapparat	Frühe Phase	(Arthralgien, Myalgien) Flüchtige Arthritis
	Späte Phase	Chron. Arthritis (Myositis, Bursitis, Enthesitis)
Herz	Frühe Phase	Perimyokarditis, höhergrad. AV-Blockierung
	Späte Phase	Dilatative Kardiomyopathie, ventrikuläre Extrasystolie
Andere	Frühe Phase	Konjunktivitis, Uveitis anterior und posterior Hepatomegalie, Hepatitis, Splenomegalie
	Späte Phase	Vaskulitis

Erythema migrans

- 2-30 Tage nach Zeckenbiss
- Zentrifugale Ausbreitung
- Ringförmig, flächig, knotig, vesikulös, ...
- Schmerzlos, nicht juckend
- Serologie oft negativ



Lymphozytom

- Borrelienlymphozytom:
 - meist solitär, bevorzugt bei Kindern an den Ohrläppchen, Mamillen und im Genitalbereich, es werden aber auch multiple gruppierte Lymphozytome beschrieben, auch im Ausbreitungsbereich eines EM möglich
 - zumeist Genospezies *B. afzelii*;
 - Histo: gemischt B und T lymphozytäre Infiltrat oder nur B Zell Infiltrate



Acrodermatitis chronica atrophicans

- Erst ödematöse Schwellung und allmählich livide Verfärbung
- Später Hautatrophie
- Ggf. PNP und Gelenkbefall mit Deformierungen im Bereich befallener Haut
- Juxtaartikuläre Knoten



Lyme-Arthritis

- Meist Monoarthritis, gelegentlich Oligoarthritis
- In Frühphase intermittierend, in Spätphase persistierend
- Befall überwiegend **große Gelenke der UExtr.**
(v.a.Kniegelenk, Sprunggelenk, Handgelenk, Ellenbogen)
- Meist einseitig/asymmetrisch
- Nicht erosiv
- Deutliche Schwellung und auch Überwärmung (mit unter Rötung)
- Schmerzen eher gering
(Ausnahme: entzündliche Mitbeteiligung der periartikulären Gewebe)
- **Achsenskelett praktisch nie betroffen**

Differentialdiagnose der Lyme-Arthritis

- Gicht
- Pseudogicht (Chondrokalzinose)
- Löfgrensyndrom
- Arthritis psoriatica
- Enteropatische Arthritiden
- Reaktive Arthritiden anderer Genese
- Rheumatoide Arthritis (atypischer Beginn)

Lyme-Arthritis

Gelenkspunktat:

- **serös gelblich, ev. trüb bei Zellreichtum**
- Zellzahl zwischen 5.000-30.000 /mm³
- Eiweiß ca. 30-80g/l
- **Keine Kristalle nachweisbar, neg. Rheumafaktor**
- **Bei bakteriologischen Routineuntersuchung (Kultur) steril**
(= fehlender bakt. Nachweis im Punktat)
- **PCR sehr sensitiv (40-80%), Spezifität 100%**
- IgG-Antikörpertiter aus Punktat nur aussagekräftig wenn gleich oder höher als Serum



Diagnosekriterien der Lyme-Arthritis:

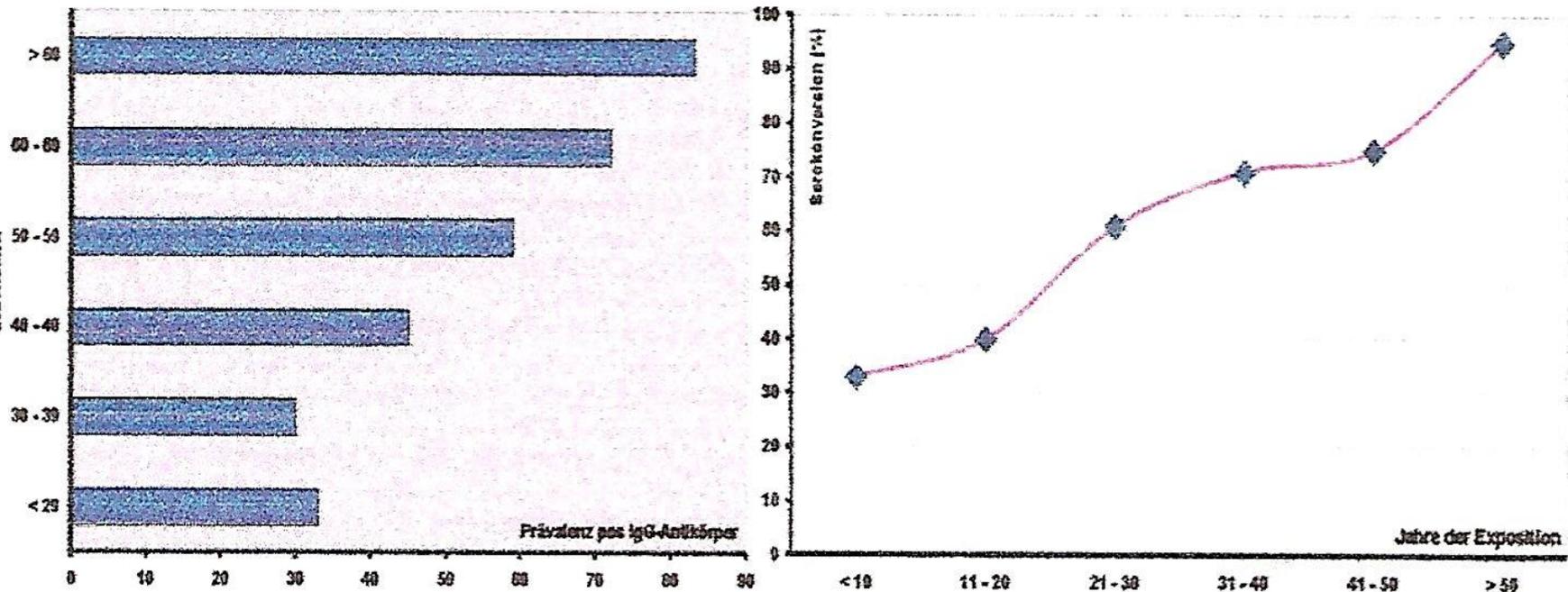
Klinische Kriterien		Laborkriterien	
obligat	unterstützend	obligat	unterstützend
<ul style="list-style-type: none">• Mono- od. Oligoarthritis großer Gelenke (v.a. Knie, Sprunggelenkt, Ellenbogen, Schulter),• Ausschluß anderer Ursachen,• Achsenskelett nicht betroffen	anamnestisch andere Manifestationen der Lyme-Borreliose, anamnestisch Zeckenstich, rezidivierende Arthritis	<ul style="list-style-type: none">• Eindeutiger Nachweis spezifischer IgG-Antikörper gegen B. burgdorferi im Serum (meist höhertitrig);• Gelenkerguss mit granulozytärer Pleozytose	Nachweis von B.burgdorferi aus Synovialis und/oder Synovia mittels Kultur oder PCR

Borrelien-Serologie



BORRELIOSE

Burgenland als Beispiel



54%-ige Gesamtseroprävalenz in asymptomatischen burgenländischen Jägern

54% der Jäger mit positivem und 46% der Jäger mit negativem Antikörper konnten sich an Zeckenstich erinnern.

42% mit positiver und 58% mit negativer Antikörperserologie hatten keinen erinnerlichen Zeckenstich.

Indikationen für Borrelien-Serologie:

- **Indiziert bei:**

- V.a. Benignes Lymphozytom
- V.a. Acrodermatitis chronica atrophicans
- periphere Fazialisparese
- akute oder chronische lymphozytäre Meningitis
 - lymphozytäre Meningoradikulitis mit oder ohne Mononeuritis multiplex, Myelomeningoradikulitis
- chronische progressive Enzephalomyelitis
- akute oder chronische Monoarthritis
- transienter AV-Block Grad II-III

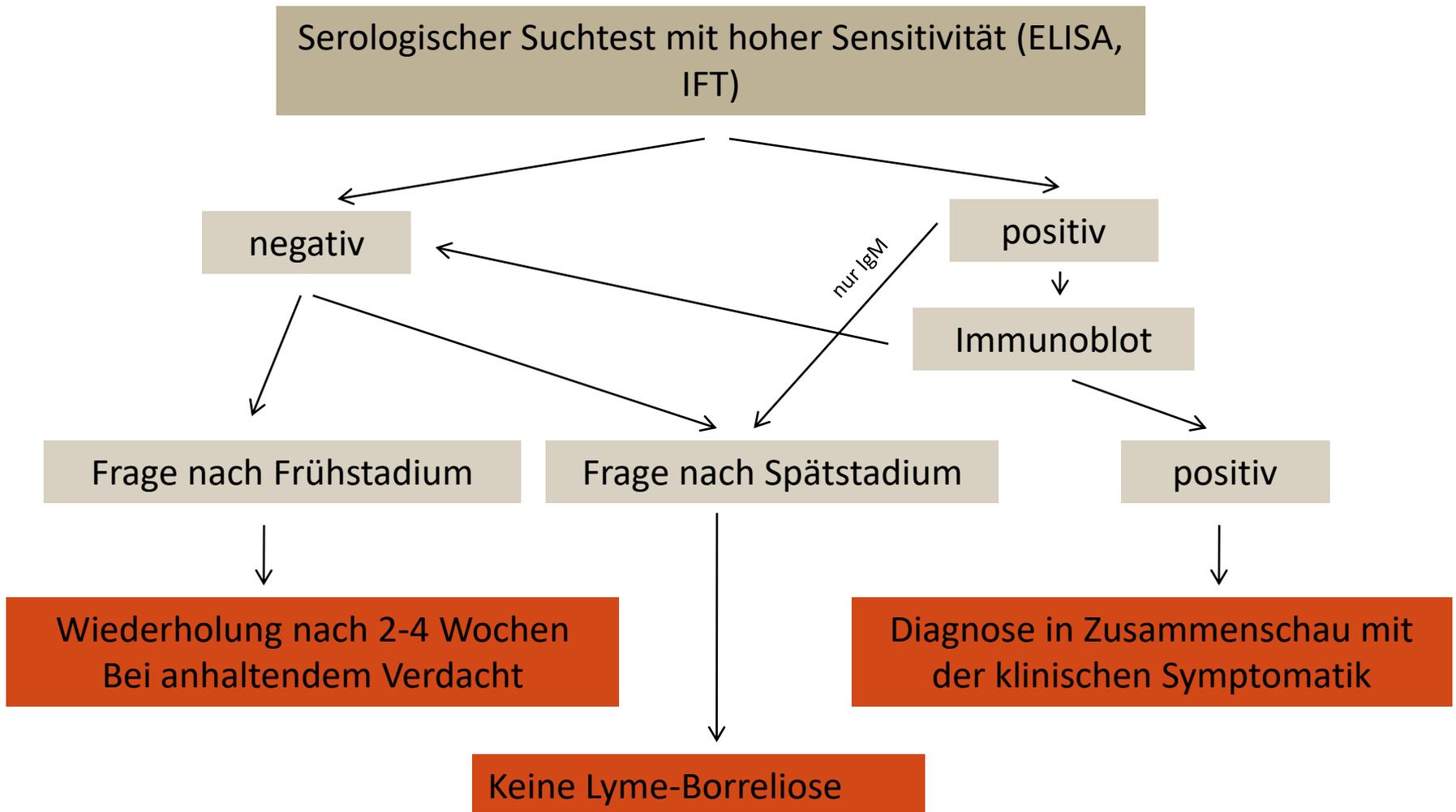
Keine Indikation:

- Erythema migrans (**zu früh!!!**)
- Chron. Müdigkeit
- Unspezifische Beschwerden
- Unklare neurologische Beschwerden ohne vorhergehende Symptome einer Borreliose

Antikörperverlauf und Testprozedere

- Serokonversion nach Infektion
 - IgM nach 3-5 Wochen
 - IgG nach 6-8 Wochen
- Testprozedere
 - 1. Schritt: sensitiver ELISA-Suchtest (IgM/IgG)
 - ❖ **Hohe Sensitivität , falsch-positive Befunde möglich**
 - 2. Schritt: Westernblot (Immunoblot) als Bestätigungstest

Serodiagnostik der Lyme-Borreliose



IgM pos., IgG neg.:

- Anfangsphase einer Borreliose (frische Infektion)
- Falsch positiv:
- andere Virusinfekte (EBV, Herpes...)
- Autoimmunerkrankungen (system. Lupus Erythematoses)

Kontrolle nach 6 Wochen

→ falls IgM anhaltend pos. und kein IgG = falsch pos.

IgM pos., IgG pos.:

- Länger bestehende Infektion
(IgM können persistieren aber auch fehlen)
- Mit oder ohne Behandlung überstandene Infektion
(IgM können vorhanden sein aber auch fehlen)
- Nochmalige Infektion/Reinfektion
 - **Borreliose kann man mehrmals bekommen!**
Reinfektion läuft oft ohne IgM ab.

IgM neg., IgG pos.:

- Länger bestehende Infektion
- Mit oder ohne Behandlung **überstandene Infektion**
- Nochmalige Infektion /Reinfektion
(läuft oft ohne IgM ab)

Ursachen einer falsch-positiven Lyme-Borrelien-Serologie

- **Infektionen**
 - Lues, Endokarditis, Rückfallfieber, andere Spirochäten (Bestandteil der oralen Flora)
- **Polyklonale Antikörperstimulation**
 - Mononukleose, Zytomegalie, HIV, Ehrlichiose, Rickettsiose
- **Autoimmunerkrankungen**
 - Lupus erythematodes, juvenile rheumatoide Arthritis, Sklerodermie
- **Vorhandensein von Immunkomplexen**

Serodiagnostik der Lyme-Borreliose

- **Frühmanifestationen sind meist seronegativ; keine Labordiagnostik notwendig**
- **Eine negative oder isolierte IgM-Serologie (meist Antikörper gegen p25/OspC) bei seit >8Wochen bestehender Symptomatik spricht gegen Lyme-Borreliose**
- Bei negativer Serologie kann eine Lyme-Borreliose ausgeschlossen werden **(der Hauptwert der Serologie liegt im Ausschuss einer Lyme-Borreliose)**
- **Der Einfluss einer Antibiotischen Therapie auf den serologischen Verlauf ist nicht vorhersehbar; keine Verlaufskontrollen**

**!! Positive Borrelien-Serologie alleine
- ohne typische Klinik –
KEINE INDIKATION zur Behandlung!!**

Weitere diagnostische Möglichkeiten

Histo :

von großer Bedeutung beim Borrelienlymphozytom und Acrodermatitis chronica atrophicans

Kultur:

aus Haut und Synovia, Stanzbiopsie aus dem Rand des EM gewinnen, Kultivierung im Barbour-Stoenner-Kelly Medium aus der Haut bei 34 Grad

PCR:

aus Haut, Serum und Urin

Direktnachweis von *Borrelia burgdorferi*

Kultur schwierig, zeitaufwendig, nur aus Hauptbiopsien bei EM und ACA akzeptable Sensitivität, für die klinische Diagnostik daher nicht geeignet.

PCR mit guter Sensitivität (50%-70%) und Spezifität zum DNA-Nachweis in Synovia, Synovialisbiopsie, Haut, deutlich geringere Sensitivität in Liquor und Urin (Angaben von 10%-50%);

Anwendung: unklare Arthritis großer Gelenke bei positiver B.b.-Serologie

Untersuchungen ohne Wert (aber mit Kosten)

- Labordiagnostik ohne ausreichenden klinischen Verdacht (prä-Test –Wahrscheinlichkeit <20%)
- Immunoblot bei negativem Suchtest
- Lymphozytentransformationstest
- CD3- CD57 + Lymphozyten
- Graustufentest

Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf Lyme-Borreliose

Verdachtsdiagnose	Antikörpernachweis (Serologie)	Sensitivität	Punktat od. Biopsie für PCR/Kultur	Sensitivität
Frühmanifestation				
Erythema migrans	Wenn typisch, nicht obligat, ggf. sofort (Nullwert) und Kontrolle	20-50%	Nur wenn atypisch: Biopsie aus verdächtigem Hautareal	50-70%
Borrelienlymphozytom	Obligatorisch, ggf. Kontrolluntersuchung im Verlauf	70-90%	Ggf. Biopsie aus verdächtigem Hautareal; auch für Histologie	?
Frühe Neuroborreliose (M. Bannwarth, Meningitis u.a.)	Obligatorisch Liquor-Serum-Paar vom selben Tag. Nachweis der intrahekalen Antikörperbildung (in Kombination mit Entzündungszeichen d. Liquors). Ggf. Verlaufskontrolle	70-90%	Liquor	10-20%
Spätmanifestation				
Lyme-Arthritis	Obligatorisch Nachweis von IgG-Antikörpern u. breitem Bandenspektrum im IgG-Immunoblot	90-100%	PCR aus Synovia oder Synovialis, Kultur extrem selten positiv; Punktatdiagnostik mit Zellzahl und -art	50-70% (nur mit PCR)
Acrodermatitis chronica atrophicans	Obligatorisch Nachweis von IgG-Antikörpern u. breitem Bandenspektrum im IgG-Immunoblot	90-100%	Ggf. Biopsie aus verdächtigem Hautareal; auch für Histologie	50-70%
Chronische Neuroborreliose	Obligatorisch Liquor-Serum-Paar vom selben Tag; Nachweis der intrahekalen IgG-Antikörperbildung (in Kombination mit Entzündungszeichen des Liquors und oligoklonalen Banden)	90-100%	PCR und Kultur aus Liquor typischerweise negativ	

Antibiotische Therapie der Lyme-Borreliose

- Gute Wirksamkeit von **Doxycyclin, Amoxicillin, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Penicillin**
- Makrolide sind schlechter wirksam, daher nur 2. Wahl
- Erworbene Resistenz gegen o.g. Antibiotika sind nicht bekannt
- *B. burgdorferi* ist u.a. resistent gegen Gyrasehemmer und Sulfonamide
- Hydroxychloroquin besitzt keine ausreichende antibiotische Wirksamkeit gegen *B. burgdorferi*

Antibiotische Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen

Manifestation	Präparat	Dosierung/Tag	Dauer	Empfehlungsgrad
Erythema migrans	Doxycyclin	1x 200mg oder 2x 100mg p.o.	10-21 Tage	A
	Amoxicillin	3-4x 500-1000mg	14-21 Tage	
	Azithromycin*	2x 500mg p.o. 500mg	1. Tag 2. – 5. Tag	
Neuroborreliose	Ceftriaxon	1x 2g i.v.	14-21 Tage	A
	Cefotaxim	3x 3g i.v.	14-21 Tage	
	Penicillin G	4x 5 Mio. E. i.v.	14-21 Tage	
	Doxycyclin	200-300mg p.o.	14-21 Tage	
Karditis	Ceftriaxon	1x 2g i.v.	14 Tage	D
	Cefotaxim	3x 2g i.v.	14 Tage	
	Penicillin G	4x 5 Mio. E. i.v.	14 Tage	
Arthritis, Akrodermatitis	Doxycyclin	1x 200mg oder 2x 100 p.o.	30 Tage	B
	Amoxicillin	3x 500-1000mg	30 Tage	
	Ceftriaxon	1x 2g i.v.	14-21 Tage	
	Cefotaxim	3x 2g i.v.	14-21 Tage	

Symptomatik nach adäquater Therapie

- Ende der Therapie (USA)
 - 30% d. Patienten partiell symptomatisch
 - (Allgemeinsymptome, Müdigkeit, musculoskelettale Beschwerden)
- Nach 3 Monaten Beobachtung: 10% symptomatisch
- Europa: seltener persistierender Allgemeinbeschwerden

Symptomatik nach adäquater Therapie einer disseminierten Borreliose

- 9 Monate nach Therapie:
 - Arthritis, Karditis: 27% mit residuellen Symptomen
 - Neuroborreliose: 14% mit residuellen Symptomen
 - 25% der Patienten mit Beschwerden

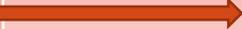
Alles klar, oder? Wo liegt das Problem?

- Angeblich viele unspezifische Symptome
„was man nicht erklären kann, sieht man als Borreliose an“
- Kein Beweis/kein Ausschluss einer Infektion
- Langsame Symptomrückbildung; kein Beweis für Heilung
- Z.n. Lyme-Borreliose und unspezifische Beschwerden;
Rezidiv?
- Unspezifische Beschwerden und pos. Serologie
- (unspezifische Beschwerden und neg. Serologie)

Was tun?

- Serodiagnostik nur bei ausreichendem klinischen Verdacht
- Erregerdirektnachweis, Liquordiagnostik anstreben
- Eingehende Diagnostik/Differentialdiagnostik
- Patient informieren, langsame Symptomrückbildung, eine antibiotisch anbehandelte Lyme-Borreliose weitet sich nicht aus
- Mehr als drei Antibiotikazyklen sind nicht sinnvoll/erfolgversprechend
- Cave: Reinfektionen sind möglich

Organstabilität

Akute Lyme-Borreliose (ehem. Lyme-Borreliose Stad. II)		Chronische Lyme-Borreliose (ehem. Lyme-Borreliose Stad. III)
Bewegungsapparat (Arthritis, Arthralgien, Myotendinitiden, etc.)	Organstabilität  	Bewegungsapparat (chron. Arthritis/Myositis/Tendinitis, Arthrose, Fibromyalgie, etc.)
Nervensystem (Meningitis, Encephalitis, Radiculitis, etc.)		Nervensystem (chron. Meningoencephalitis/Myelitis, Enzephalopathie, Polyneuropathie, etc.)
Haut (akut entz. Acrodermatitis chronica atrophicans)		Haut (chron. atrophe Acrodermatitis chronica atrophicans)

Postlyme-Syndrom

Definition:

- ❖ Ist ein eigenständiges, nicht infektiöses chron. Beschwerdebild, respektive eine Spätfolge (Stadium III) einer höchstens vor 6-12 Monaten durchgemachten Lyme-Borreliose Stadium I oder II, die spontan verlaufen ist, oder antibiotisch behandelt wurde.
- ❖ Die Symptome des Postlyme-Syndroms entsprechen nicht denjenigen die im durchgemachten Stadium I oder II vorhanden waren. Es hat ein sogenannter Symptom- und Organwandel stattgefunden.

Postlyme-Syndrom – Falldefinition erfordert alle Punkte

- Klinisch und labormässig dokumentierte frühere Borreliose (Falldefinition)
- Adäquate Therapie durchgeführt
- Keine Evidenz für aktive Infektion
- Persistierende Symptome – über 6 Monate – nach Abschluss einer Antibiotikatherapie
 - Müdigkeit, Arthralgien, Myalgien, kognitive Dysfunktion, radikuläre Beschwerden
- Beginn der Beschwerden plausibel
- Ausschluss anderer internistischer, neurologischer, rheumatologischer, psychiatrischer Krankheiten

Akute Lyme-Borreliose

(ehem. Lyme-Borreliose Stad. I oder II)

Bewegungsapparat

(Arthritis, Arthralgien, Myotendinitiden etc.)

Nervensystem

(Meningitis, Encephalitis, Radiculitis etc.)

Haut

(Erythema migrans, akut entz. Acrodermat. chron. Arthrop.)

Organ- u.
Symptomwandel

Postlyme-Syndrom

(ehem. Lyme-Borreliose Stad. III)

Unspez. Allgemeinsymptome

(Müdigkeit, funktionelle Beschwerden, Infektanfälligkeit etc.)

Muskuloskelettale Beschwerden

(Arthralgien, Myalgien, Tendinosen, etc.)

Neurologische Symptome

(Kopfschmerzen, Parästhesien, etc.)

Neurofunktionelle Beschwerden

(Konzentrationsstörungen,
Wortfindungsstörungen, etc.)

Psychische Störungen

(Depressive Störungen, emotionale Labilität,
etc.)

Postlyme-Syndrom

Empfohlenes Therapieschema:

- Symptomatische Therapie je nach Beschwerden
- Sofern bisher keine intravenöse antibiotische mit Ceftriaxon durchgeführt - Ceftriaxon 2g i.v. für 3-4 Wochen

Argumente gegen eine aktive Infektion bei Patienten mit Persistenz von Symptomen über 6 Monate

- Klinik
 - Keine objektivierbare klinische Zeichen für aktive Entzündung
 - Keine Progression der Beschwerden Richtung Krankheit oder Entzündung
 - Ähnliche Symptome auch bei Personen ohne vorhergehende Lyme-Krankheit

Argumente gegen eine aktive Infektion bei Patienten mit Persistenz von Symptomen über 6 Monate

- **Labortests**

- Persistenz der Symptome unabhängig von Serologie (ob positiv oder negativ)
- Negative mikrobiologische Befunde – Kultur oder PCR – aus klinischen Proben

- **Therapie**

- Keine messbare Besserung nach Antibiotika in kontrollierten klinischen Studien
- Keine Resistenz der Borrelien gegen Antibiotika
- Keine Risikofaktoren für Therapieversagen
- Immunschwäche, Fremdkörperabszess, Sequester, Abszess

Fazit aus den Studien

- Rekrutierung der Patienten sehr schwierig (nur wenige mit echter Postlyme-Krankheit)
- Antibiotikatherapie ohne fassbaren Nutzen
- Häufige und zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie (Anaphylaxie, biliäre Komplikationen mit konsekutiver Cholezystektomie, letale Candidämie bei Katheterinfektion)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

