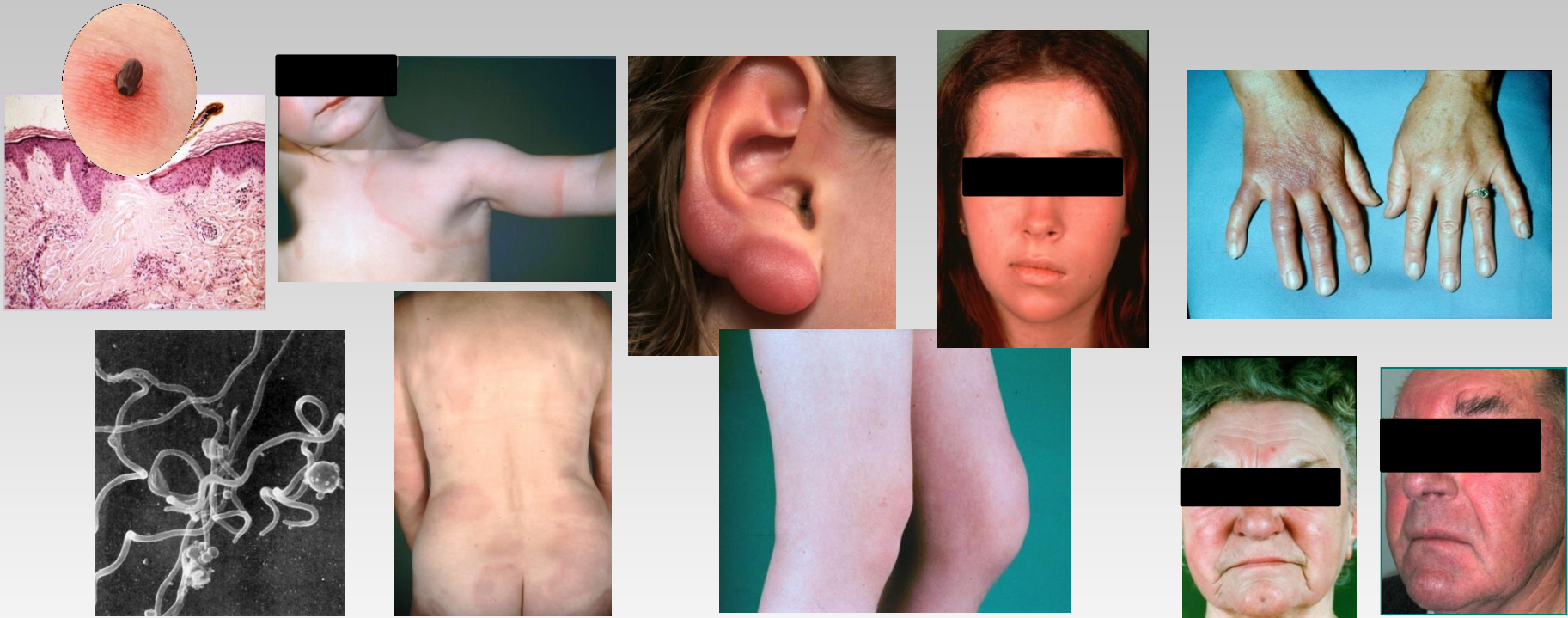


# Lyme Borreliose

## Therapie, Therapiedauer und Therapiekontrolle

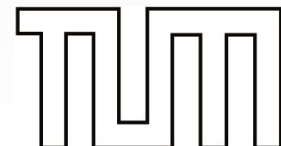


Heidelore Hofmann

Klinik und Poliklinik für

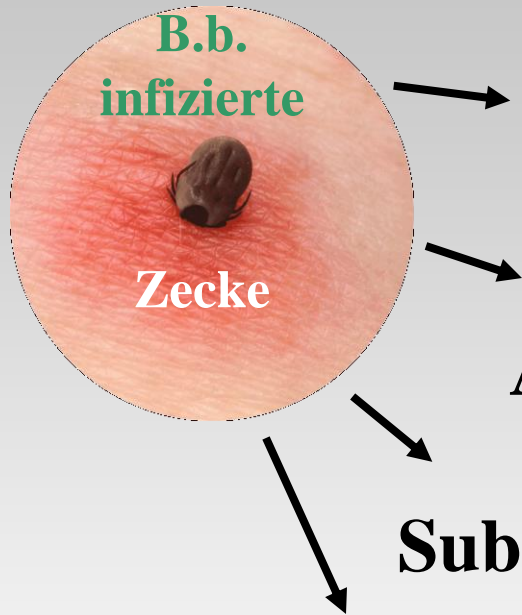
Dermatologie und Allergologie am Biederstein

Technische Universität München



# *Borrelia burgdorferi* Infektion

Keine Übertragung --- **Keine Infektion**



**Übertragung**

Angeborene Immunität  
Phagozytose,  
Komplement, TLR

Asymptomatisch

**B.b. spezif. B-Zell-  
und T-Zell- Immunität**

Subklinische Infektion

4-10 % **Erkrankung**

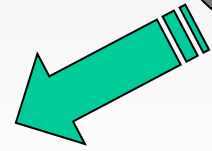
**Therapie**

**Heilung**

**Persistierende  
Infektion**

Früh ca. 95%  
Spät ca 70 %

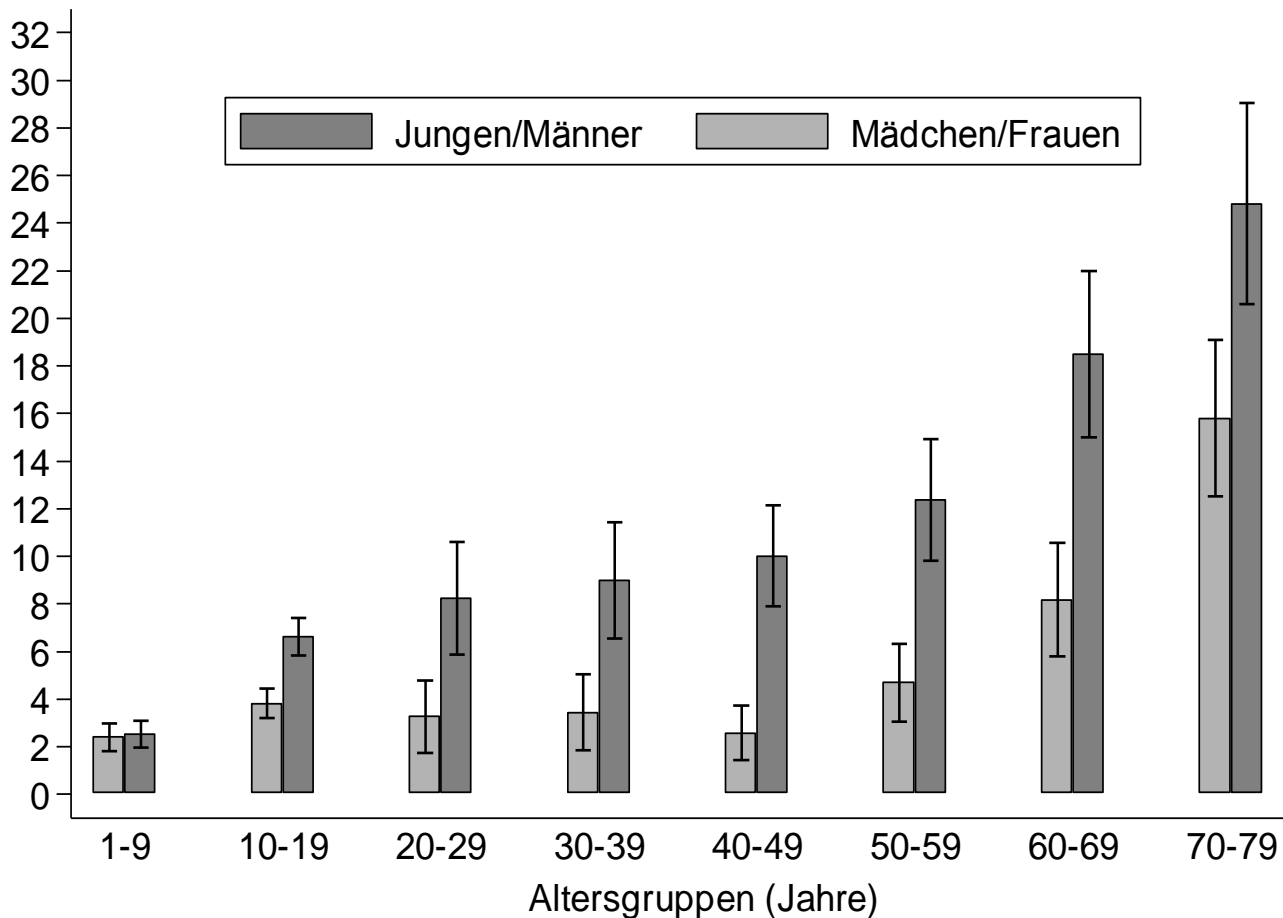
**Persistierende  
(Auto)Immunreaktion**



# Borrelia burgdorferi: Seroprävalenz in Deutschland

Wilking H, Fingerle V, Klier C, Thamm M, Stark K.

Prevalence of Antibodies to *Borrelia burgdorferi* sensu lato among children and adults in Germany. Emerg Inf Dis 2014 (In print)



# Lyme Borreliose im Raum Würzburg

Huppertz et al. 1999

Prospektive Populations-basierte Studie über 1 Jahr

313 Erkrankungen: **Inzidenz 111 / 100 000 Einwohner**

solitäres Erythema migrans	89 %
disseminiertes Erythema migrans	3%
Borrelien Lymphozytom	2%
Acrodermatitis chronica atrophicans	1%
Neuroborreliose Stadium II	3%
Karditis	0,3%
Arthritis	5%
Chronische Neuroborreliose (Stadium III)	Keine

# Lyme Borreliose in Deutschland

Fülöp and Poggensee, RKI 2008

**Meldepflicht nur in 6 östlichen Bundesländern (frühere DDR)  
2002 – 2006; n = 23 394 Fälle von Frühinfektionen**

2002: Inzidenz 17.8 / 10<sup>5</sup>

2006: Inzidenz 37.3 / 10<sup>5</sup>

Brandenburg:

77.6 / 10<sup>5</sup>

Berlin:

5.7 / 10<sup>5</sup>

Falldefinitionen nur für Erythema migrans, Frühe Neuroborreliosis

**Erythema migrans 90%**

**Early neuroborreliosis 3%**

**Other manifestations 7%**

**Problem: Systematischer Fehler der Meldepflicht  
(surveillance bias)**

# Klinisches Spektrum der Lyme Borreliose

## Lokalisierte Hautinfektion

### Erythema (chronicum) migrans

- Im Bereich eines vorausgegangenen Zeckenstiches
- nach einem freien Intervall von 3 Tagen bis zu mehreren Wochen
- wachsender roter bis blauroter Fleck
- oft mit zentraler Abblassung und
- typischerweise zunehmender ringförmiger Ausbreitung,
- oft intensiv gerötet, nicht besonders infiltriert
- **> 5 cm Durchmesser**



Keine Labordiagnostik erforderlich

**Problem:** Erkennung von **atypischen Varianten !!!**



# Erysipel-artiges Erythema chronicum migrans



- keine Cytose
- kein Schwellenrost,
- kein septisches Fieber



## Varianten des Erythema migrans



# Klinisches Spektrum der Lyme Borreliose

## Frühinfektion

**Lokalisiert  
(Stadium I)**

Typisches Erythema migrans  
Atypische Varianten des E.migrans  
Lymphozytom

**Disseminiert  
(Stadium II)**

Grippe-artige Symptomatik  
Myalgie, Arthralgie, Cephalgie,  
Müdigkeit, leichtes Fieber, LK ↑

**Multiple Erythemata migrantia**

**Frühe Neuroborreliose:** Kopfschmerzen!  
aseptische lymphozytäre Meningitis,  
Radikulitis, Hirnnervenparesen

**Akut intermittierende Lyme Arthritis**  
**Lyme Karditis**

Arnez et al 2002  
**Kinder mit MEM**  
in 26%  
CSF Pleocytose,  
in 10%  
neurolog.Symptome

# Multiple Erythemata migrantia bei disseminierter Lyme Borreliose



disseminierte  
homogene  
symptomlose  
ovaläre Erytheme

**Makulo-urtikarielles Exanthem  
Mit Krankheitsgefühl und Fieber**

**DD: Virus Exanthem  
Ringelröteln?**

Parvovirus B 19 Ak negativ

Zeckenstich vor 2 Monaten  
*B. burgdorferi* IgM-Antikörper  
ELISA und Immunoblot stark erhöht



**Disseminierte Lyme Borreliose**



# Algorithmus zur Diagnose und Therapie des Erythema migrans

**Solitäres typisches Erythem**

**Therapie**

**Abheilung**

Serologischer Nachweis  
nicht erforderlich

Nachkontrolle  
nicht erforderlich

**Solitäres atypisches Erythem**

Borrelien Serologie  
IgM und / oder IgG

negativ

positiv

PCR/  
Kultur

negativ

positiv

Differenzial-  
diagnosen

**Therapie**

**Therapie**

**Multiple Erytheme**

Borrelien Serologie  
IgM und /oder IgG

negativ

positiv

Differenzial  
diagnosen

**Therapie**

# 14 Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Lyme Borreliose

USA	IDSA 2006 (Infectious Diseases Society of Amerika ) Halperin et al , Neuro 2007 ILADS 2004 und 2014
Canada	Kuschak et al , 2007 (nur Diagnostik)
Frankreich	Chidiak et al, 2006 (7 Fachgesellschaften)
Niederlande	Steensma et al , 2004, 2014 (15 Fachgesellschaften)
Polen	Flisiak et al , 2008
Finnland	Oksi et al, 2008
Norwegen	Ljostad et al , 2009
Schweiz	Evison et al , 2006
EFNS	Mygland et al , 2010
ESCMID	Brouqui et al, 2004
<b>Deutschland</b>	<b>Hofmann et al, Kutane Lyme Borreliose 2009</b>
<b>AWMF</b>	<b>Rauer et al, Neuroborreliose 2008/ 2011</b>
	Deutsche Borreliose Gesellschaft 2011
<b>AWMF</b>	<b>Angemeldet Interdisziplinäre S3 LL Lyme Borreliose (24 Fachgesellschaften und Patienten SHG)</b>

# Lyme Borreliose

AWMF Leitlinie der DDG 2009 , Nr 013-044

**Frühinfektion –lokalisiert und disseminiert**

**Therapiedauer: 14 bis 21 Tage oral**

*Stupica D et al , Clin Infect Dis 2012 EM 10 Tage*

**Erwachsene**

**Doxycyclin 2 x 100 mg/d**

**Amoxicillin 4 x 500 mg/d**

**Cefuroximaxetil 2 x 500 mg/d**

**(Azithromycin 2 x 250 mg/d)**

# Therapie der Lyme-Borreliose bei Kindern

Empfehlung DG Pädiatrische Infektiologie 1999 und DDG 2009

## Frühinfektion

<b>Antibiotikum</b>	<b>Kinder Dosis /kg KG /Tag</b>	<b>Dauer</b>
<b>Doxycyclin ab 9.Lj</b>	<b>2-4 mg</b>	<b>14 -21 d</b>
<b>Amoxicillin</b>	<b>50 mg</b>	<b>14 -21 d</b>
<b>Cefuroximaxetil</b>	<b>20 - 30 mg</b>	<b>12 -21 d</b>
<b>Azithromycin</b>	<b>5 - 10 mg</b>	<b>5 - 10 d</b>
<b>Clarithromycin</b>	<b>15 mg</b>	

*Nicic 2012, Vergleich Amoxi/Clarithro 14d bei EM*



# Klinisches Spektrum der Lyme Borreliose

## Frühinfektion

lokalisiert

disseminiert

---

## Spätinfektion

**Arthritis**

**Acrodermatitis chronica (atrophicans)**

mit peripherer Neuropathie

**Chronische plasmazelluläre Dermatitis**

(Chronische Meningo-Myelo-Encephalitis)

(Chronische Kardiomyopathie)

## Postinfektiöses Syndrom

chronische Schmerzen

Arthralgie, Myalgie, Neuralgie

chronische Erschöpfung

depressive Stimmung

# Lyme Arthritis

-Akut intermittierend

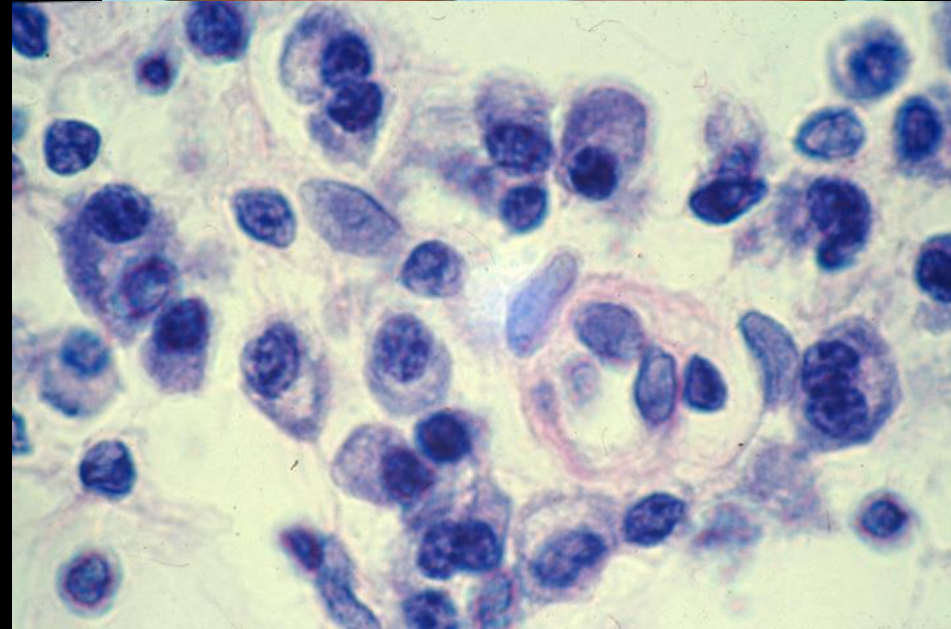




**DD. Lupus erythematoses**



**DD. Tiefe Beinvenenthrombose**



**Infiltrativ-oedematoses Stadium der späten Hautborreliose**

# Spätstadium der Hautborreliose

**Histologie:  
perivaskuläre  
Anreicherung von  
Plasmazellen**



# Acrodermatitis mit Sklerodermie oder fibroiden Knoten



**Serologie:**  
**Sehr hohe IgG**  
**„5-10 Banden“**  
**Immunoblot**

# Lyme Borreliose

AWMF DDG 2009 Leitlinie Nr. 013-044

## Spätinfektion ohne neurologische Symptome

Therapiedauer: 21-28 Tage oral

### Erwachsene

**Doxycyclin**                    **2 x 100 mg/d**

**Cefuroxim**                    **2 x 500 mg/d**

**Azithromycin**                **2 x 250 mg/d**

### Schwangere

**Amoxicillin**                    **4 x 500 mg/d**

# Therapie der Lyme-Borreliose bei Kindern

## Disseminierte und Spätinfektion

<b>Antibiotikum</b>	<b>Kinder</b>	<b>Dauer</b>
	<b>Dosis /kg KG /Tag</b>	
<b>Penicillin G</b>	<b>500 000 IE</b>	<b>21 d</b>
<b>Ceftriaxon</b>	<b>50 – (80) mg</b>	<b>21 d</b>
<b>Cefotaxim</b>	<b>200 mg</b>	<b>21 d</b>

## ohne neurologische Symptome

<b>Cefuroximaxetil</b>	<b>30 mg</b>	<b>21-30 d</b>
<b>Doxycyclin</b>	<b>ab 9. LJ</b>	<b>21-30 d</b>





**Frühe  
Neuroborreliose**  
(Bannwarth Syndrom)

**Lymphozytäre  
Meningitis**  
Kopfschmerzen

**Radikulitis**  
nächtliche Schmerzen!

**Hyper- oder Parästhesien**  
häufig einseitig

**Hirnnervenparese**  
N. facialis, N. abducens

# Neuroborreliose

AWMF Leitlinie der DGN 2011

**Neurologische Manifestationen (früh oder spät)**

**Therapiedauer: 14-21 Tage intravenös**

**Erwachsene**

**Ceftriaxon 1 x 2g /d**

**Cefotaxim 3 x 2g/d**

**Pencillin G 5 Mio E alle 4 Std/d**

**Doxycyclin 2-3 x 100 mg/d p.o. 30 d**

*Karlsson 1994, Ljostad 2008*

# Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, double-blind, randomised trial

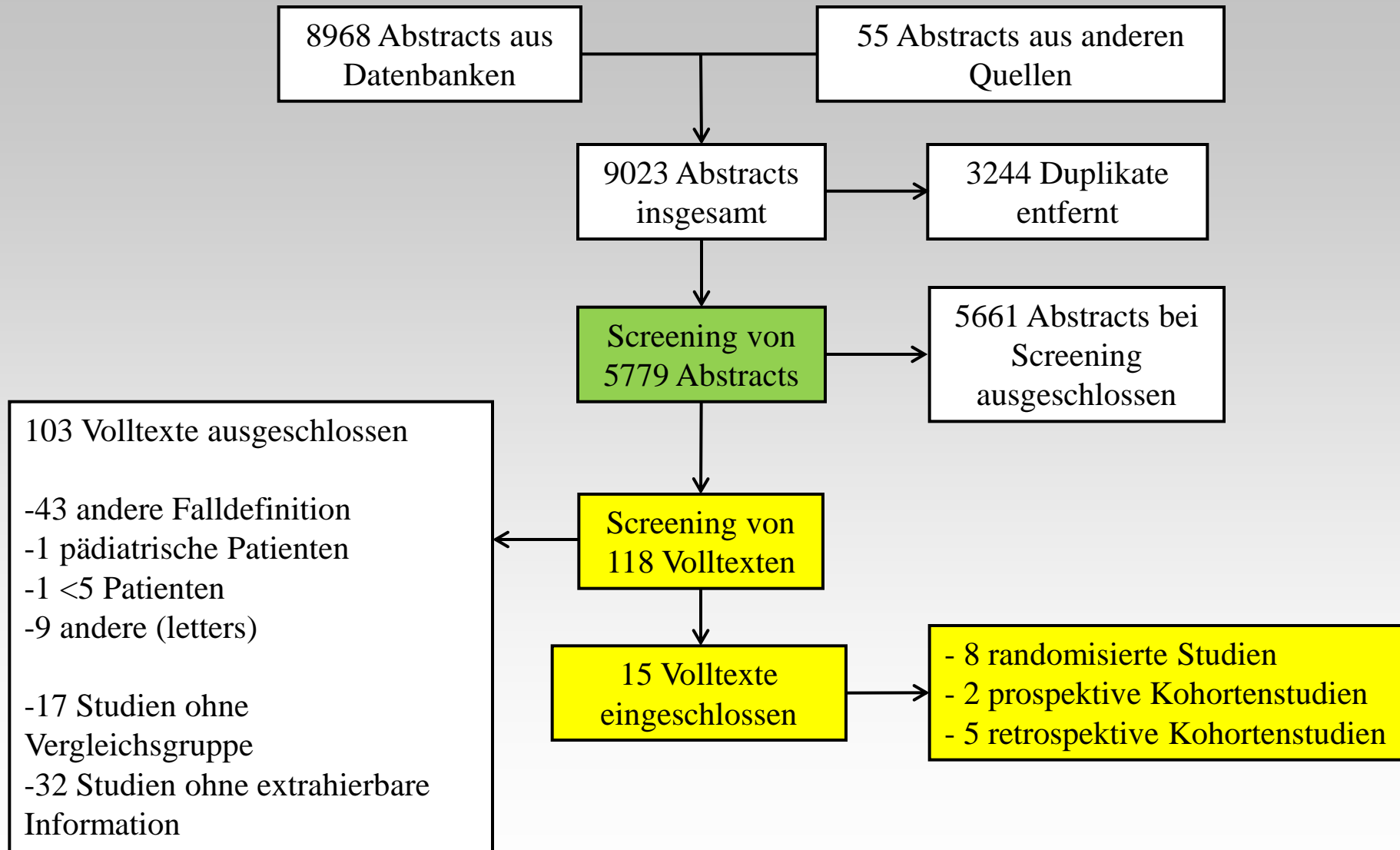
*Ljøstad U, et al , Neurology 2008*

- The primary outcome was reduction in clinical score at 4 months after the start of treatment
- Total recovery

Doxycycline oral	26 (48%)
Ceftriaxone i.v.	16 (33%)
- mean score improvement

Doxycycline (n=54)	4.5 points
Ceftriaxone (n=48)	4.4 points

# S3: Vorläufige Flow-Chart der eingeschlossenen Studien zur Therapie der Neuroborreliose



Quelle: Nick Dersch, Deutsches Cochrane Zentrum

# Risiken der Antibiotikatherapie

## **Doxycyclin**

**Durchfälle**

**Phototoxische Dermatitis**

## **Cefuroxim**

**ZNS-Symptomatik, Leukopenie**

## **Ceftriaxon**

**Arzneimittlexanthem**

**Hypersensitivitätssyndrom**

**Pseudomembranöse Colitis**

**Pankreatitis**

**Gallen-oder Nierenkoliken**

durch Konglomerate

bei hoher Dosierung



**Nicht überdosieren und nicht unnötig therapieren!!**

# Beurteilung des Therapieerfolges

- **Nach dem klinischem Befund**
- Serologische Nachkontrollen sind nicht erforderlich
- Ausnahme: bei persistierenden Beschwerden
- nur sinnvoll mit denselben Labormethoden

## **Bei erneutem starken Anstieg der IgM-Antikörper Verdacht auf nicht ausreichende Therapie**

- Unwirksames Antibiotikum
  - z.B. Cephalexin, Roxitromycin
- mangelnde Resorption von Doxycyclin
- mangelnde Compliance
  - Absetzen wegen Befundverschlechterung
  - z.B. Herxheimer Reaktion wird als „Antibiotikaallergie“ fehlinterpretiert

Patientin K.E.  
071155

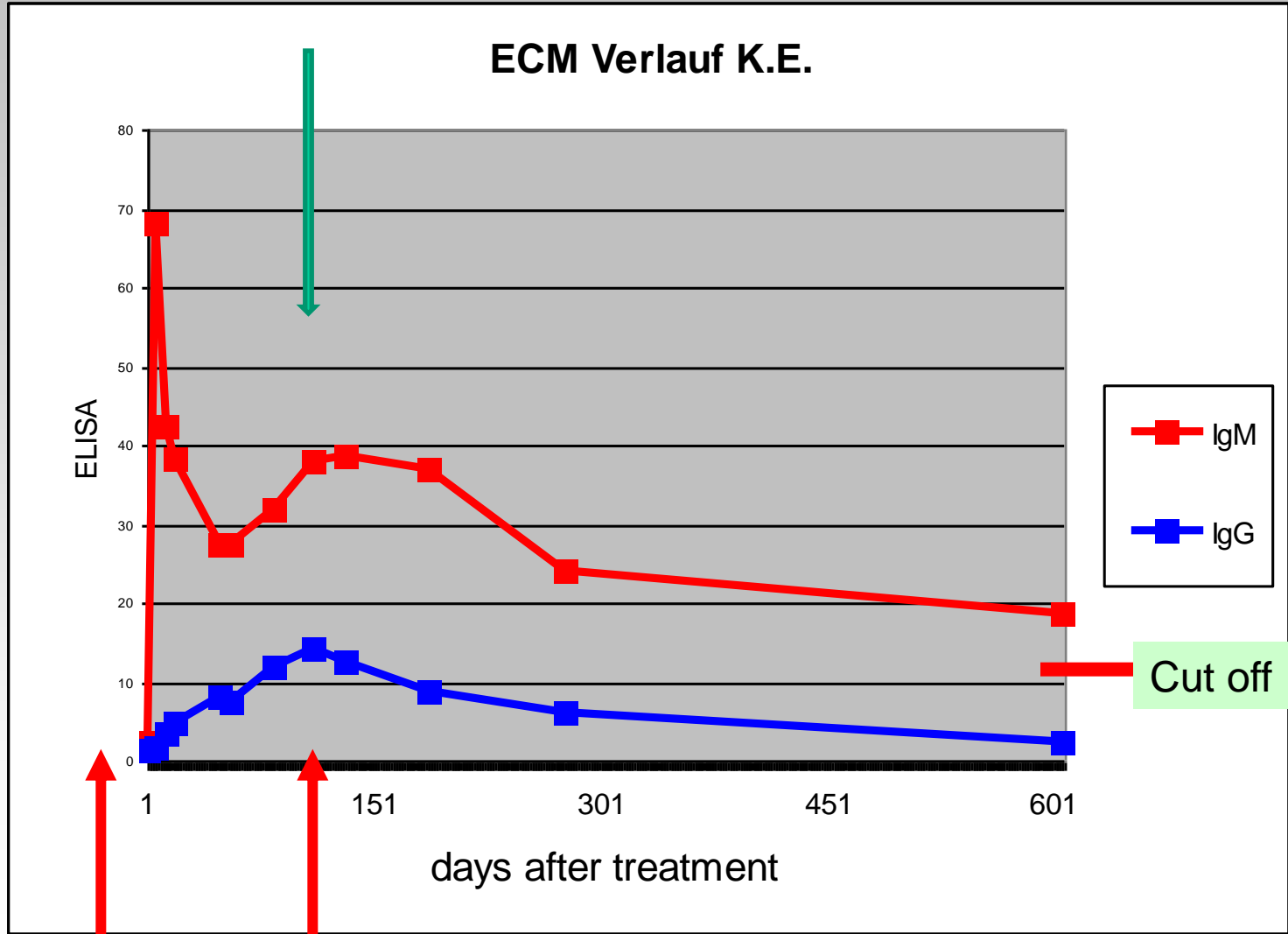
Stich am Unterschenkel  
nach 1 Woche Rötung  
Krankheitsgefühl

**Borrelienserologie  
negativ**



Erythema migrans  
linker Unterschenkel

Radikulitis  
linkes Bein

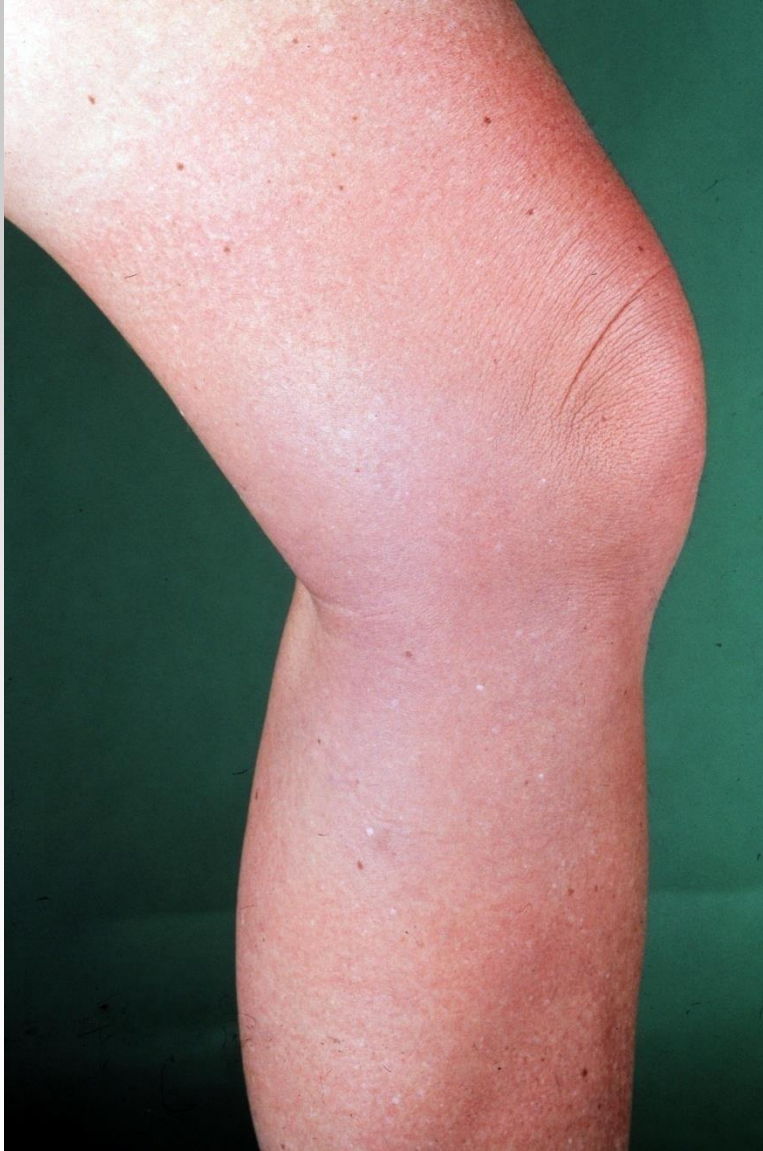


Doxycyclin  
200 mg p.o./3 Wochen

Cefriaxon 2 g i.v., 2 Wochen



T. P. 05051962

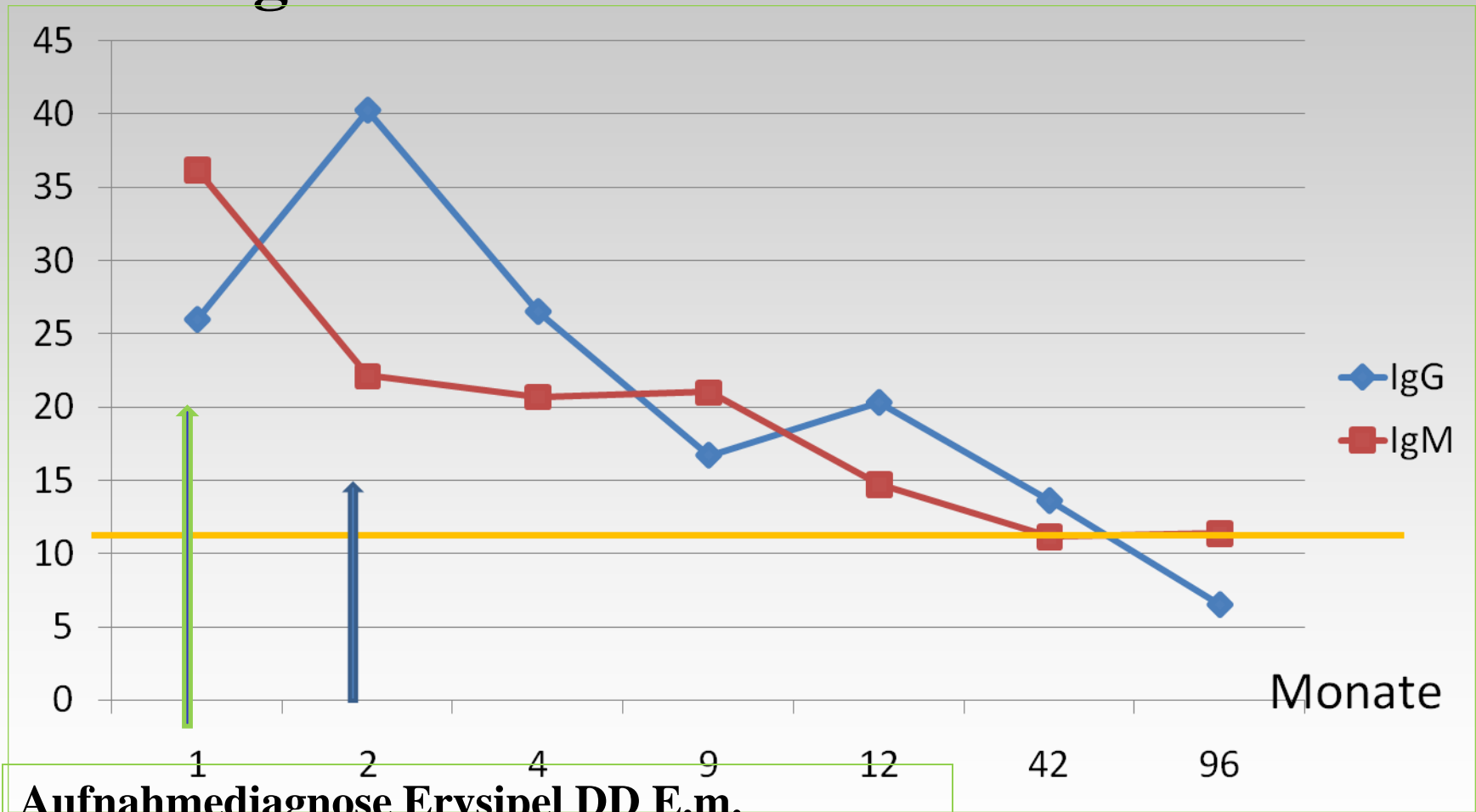


# Erythema migrans linker Unterschenkel

seit 2 Wochen progredient , mit Fieber, starker Cephalgie und Myalgie

Lymphadenitis li Leiste, leichte Facialisparesse links, Radikulitis Bein links

## Serologischer Verlauf von 6/2003 - 1/2012



Aufnahmediagnose Erysipel DD E.m.

Cefuroxim / Ceftriaxon 2g i.v. 21 Tage

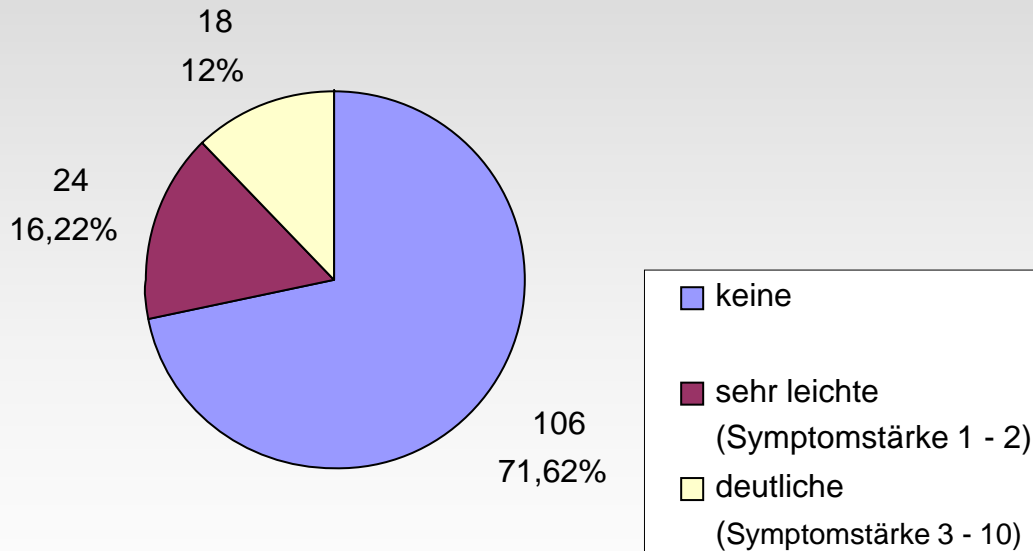
Gabapentin 900 mg 9 Monate

T, P 05051962

# Therapieerfolg bei 148 Patienten mit Lyme Borreliose im Früh- und Spätstadium

## Symptome 6 Monate nach Therapie

gesamt (n=148)

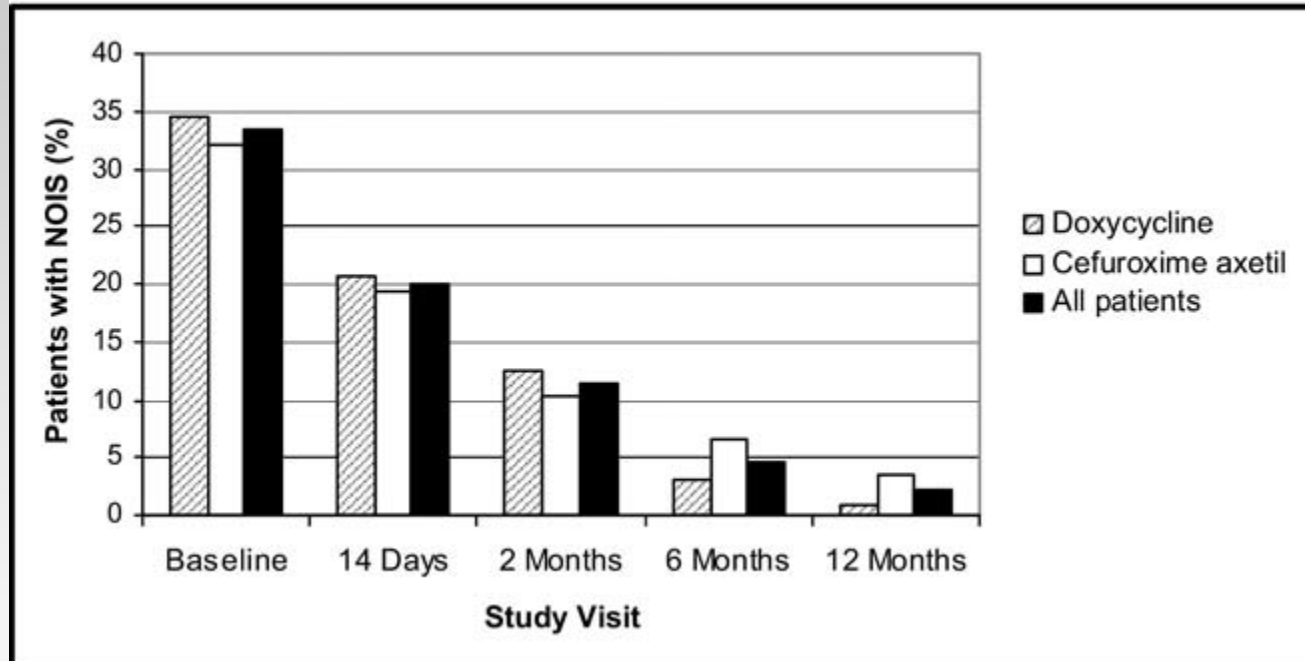


## Symptome

Muskel- und/oder  
Gelenkschmerzen  
Müdigkeit  
Antriebslosigkeit,

geistige und  
körperliche  
Leistungsminderung

# Symptome vor und nach Therapie des Erythema migrans mit Doxycyclin oder Cefuroxim



Patienten: Doxycyclin N= 145, Cefuroxim N= 140

Symptome: Müdigkeit, Arthralgien, Myalgien, Kopfschmerzen, Benommenheit, Parästhesien, Schwindel, Reizbarkeit

Cerar et al, 2010

# Subjective Symptoms after Treatment of Early Lyme Disease

Cerar, D,... Wormser G, Strle F

*The American Journal of Medicine (2010) 123, 79-86*

**Patienten mit Erythema migrans N 285**

**Kontrollpersonen (Partner oder Freund) N 269**

- 6 Monate nach Therapie war die Häufigkeit von 8 unspezifischen Symptomen in der Gruppe der therapierten Patienten und der Kontrollgruppe gleich.
- Die Autoren empfehlen den Einschluss einer statistisch vergleichbaren Kontrollgruppe in zukünftige Therapiekontrollstudien.

# **Nachweis von *Borrelia burgdorferi* -Antikörpern**

## **Kausalität oder Koinzidenz ?**

**Degenerative Gelenk- und Muskelerkrankungen**  
**Periphere Neuropathien**

**Rheumatische Erkrankungen**  
**Autoimmunerkrankungen**

**Fibromyalgie**  
**Chronisches Erschöpfungssyndrom**

**Larvierte Depressionen**  
**Somatoforme Störungen**  
**Angststörungen**

# Kontroverse

## Was ist eine chronische Lyme-Borreliose ?

**Spätmanifestationen der LB**  
**Definiertes Krankheitsbilder**  
**Selten, < 10% der LB**

- **ACA**
- **rezidivierende Lyme-Arthritis**
- **Chronische Neuroborreliose**

### *Diagnostik*

**Borrelien IgG-AK obligat positiv**

**Borrelien DNA nachweisbar**

**Histologie, Liquor**

### *Antibiotische Therapie*

**nach kontrollierten Studien**

**4 Wochen**

**Postinfektiöses Syndrom in 30%**

**antiphlogistisch, schmerzstillend**

**Chronische Erkrankung mit**  
**unspezifischen Symptomen,**  
**Häufig, 1- 2 Mio Erkrankte in der BRD**

- **Arthralgien, Myalgien,**
- **Chronische Müdigkeit**
- **Konzentrations-, Gedächtnisstörungen.**
- **Kopfschmerzen, Antriebslosigkeit**
- **Verdauungsbeschwerden**
- **Reziv. Krankheitsschübe, Koinfektionen**

### *Diagnostik :*

**LTT, CD57-NK-Zellen, EEG, VCS-  
Graustufentest,**

**NW von Borrelienantikörpern oder Borrelien  
nicht erforderlich,**

### *Antibiotikakuren über Monate*

**Keine kontrollierten Therapiestudien**

**Kombination mit Fluconazol und Quensyl  
und anderen ungeprüften Substanzen**

REVIEW ARTICLE

CURRENT CONCEPTS

A Critical Appraisal  
of “Chronic Lyme Disease”

Henry M. Feder, Jr., M.D., Barbara J.B. Johnson, Ph.D., Susan O’Connell, M.D.,  
Eugene D. Shapiro, M.D., Allen C. Steere, M.D., Gary P. Wormser, M.D.,  
and the Ad Hoc International Lyme Disease Group\*

N Engl J Medicine, 2007, Volume 357:1422-1430



**betrifft: Zecken-Krieg**

**Wie gefährlich ist die Borreliose?**

Dr. Patrick Hünerfeld

- 45- minütiger Fernsehfilm zur Kontroverse über die „chronische Borreliose“
- Sendung seit Mai 2012 bei SWR, ARTE, Phönix, ZDF
- Journalistenpreis 2012 der Deutschen Neurologischen Gesellschaft

# Interdisziplinäre AWMF Leitlinie Lyme Borreliose, Diagnostik und Therapie

Registernummer 013 – 080, Klassifikation S3

**Zusammenarbeit von 24 Fachgesellschaften und 2 Patienten SHG**

**Gründe für die Themenwahl:**

Unsicherheit und kontroverse Ansichten hinsichtlich klinischer Manifestationen und diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen

**Zielorientierung**

- Erarbeitung einer evidenzbasierten Diagnostik und Therapie für verschiedene klinische Manifestationen
- Verbesserung der Früherkennung
- Vermeidung von Fehldiagnosen

**Problem: Finanzierung**

**Keine Panik !**

