

M.Gaubitz, F. Dressler, H.I. Huppertz, A. Krause und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh

Empfehlungen der DGRh zur

Therapie der Lyme-Borreliose, speziell des Erythema migrans sowie der Lyme-Arthritis

Diese Empfehlungen wurden auf der Basis einer aktuellen Pub-med-Literaturrecherche sowie eines Konsensus-Prozesses unter den Autoren und den Mitgliedern der Kommission Pharmakotherapie der DGRh erstellt.

Einführung:

Als Lyme-Borreliose wird eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi* mit möglichen Manifestationen an Haut, Nervensystem, Herz, Bewegungsapparat und anderen Organen bezeichnet. Die verschiedenen Krankheitserscheinungen sind gut charakterisiert und können in Früh- und Spätmanifestationen unterteilt werden. Die vorliegenden Therapieempfehlungen beziehen sich auf eine gesicherte Infektion mit *Borrelia burgdorferi* und ihre spezifischen Krankheitsfolgen. Im Alltag des Rheumatologen ist die Situation nicht selten, dass unspezifische und ätiologisch unklare Symptome fälschlich als Lyme-Borreliose diagnostiziert werden (1).

Definition und Epidemiologie

Die Lyme-Borreliose ist eine endemische Infektionskrankheit, die durch *Borrelia burgdorferi* sensu lato ausgelöst wird. Dieser Erreger wird durch Zecken übertragen. Eher unsichere epidemiologische Daten zeigen eine unterschiedliche jährliche Inzidenz der Lyme-Borreliose in Deutschland zwischen 25 und über 100 Fällen pro 100.000 Einwohner; es ist mit einer Zahl von 20.000 bis über 80.000 Erkrankungen pro Jahr in Deutschland zu rechnen (9). Bei etwa 5 bis 25% der gesunden Erwachsenen lassen sich hier Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* nachweisen. Die Rate infizierter Zecken schwankt regional stark und liegt zwischen 10 und mehr als 30%. (15) Das Infektionsrisiko nach einem Zeckenstich mit *Borrelia burgdorferi* beträgt in Deutschland durchschnittlich 1 bis 3% (14).

Daten aus den USA dokumentieren, dass sich bei 60 bis 90% der Betroffenen ein Erythema migrans findet, welches in 40% der Fälle ohne antibiotische Therapie und ohne weitere Organmanifestationen ausheilt. Demnach käme es bei 60% zu einer Erregerdissemination mit weiteren Manifestationen, falls keine antibiotische Therapie durchgeführt wird. Ob diese Daten aus den USA auf Europa übertragen werden können, ist jedoch fraglich.

Da die antibiotische Therapie des Erythema migrans das Fortschreiten der Infektion verhindert, erkranken wenige Patienten an Neuroborreliose und Lyme-Arthritis, meist ohne erinnerliches Erythema migrans; eine Herzbeteiligung und die Akrodermatitis chronica atrophicans sind sehr selten (12).

Klinik

Grundsätzlich werden Manifestationen der frühen und der späten Phase einer Infektion unterschieden. Diese Stellungnahme beschränkt sich auf die Manifestationen, mit denen der Rheumatologe häufiger konfrontiert wird, also das Erythema migrans sowie die Lyme-

Arthritis. Über diese beiden Manifestationen hinaus kann eine Lyme-Borreliose vielfältige Symptome verursachen. In der frühen Phase sind die Symptome vieldeutig (Malaise, Kopfschmerzen, subfebrile Temperaturen, Lymphknotenschwellungen, Arthralgien, Myalgien), in den späten Phasen der Infektion oft spezifischer. Als typische Symptome der späten Phase seien die Akrodermatitis atrophicans der Haut, eine Meningitis, Myelitis oder Enzephalitis sowie periphere Neuropathie am Nervensystem, eine Entzündung der Augen, eine dilatative Kardiomyopathie am Herzen und auch eine Vaskulitis genannt. Meist befällt die Lyme-Borreliose aber schwerpunktmäßig ein Organsystem; das parallele Auftreten mehrerer der oben genannten Symptome ist selten (12).

Erythema migrans

Das Erythema migrans ist die mit Abstand häufigste klinische Manifestation der Lyme-Borreliose (19). Es zeigt sich am Ort des Zeckenstiches mit einer mittleren Latenz von 7 bis 14 Tagen nach dem Stich als rötlich-livides, nur selten juckendes, schmerzloses Erythem. Durch zentrale Abblassung kann nach einigen Tagen bis wenigen Wochen die charakteristische Ringform mit zentraler Einstichstelle entstehen. Das Erythem kann unterschiedlich lange bestehen und eine erhebliche Größe erreichen, bildet sich aber auch ohne Therapie immer wieder zurück. Selten treten mehrere Erytheme parallel auf (als Ausdruck der frühen Erregerdissemination). Eine mögliche weitere Manifestation an der Haut in der frühen Krankheitsphase ist das Borrelienlymphozytom (auch Lymphadenosis cutis benigna genannt); hierbei handelt es sich um eine schmerzlose, typischerweise an Ohrläppchen, Brustwarze oder Skrotum lokalisierte noduläre Hautläsion (12).

Lyme-Arthritis

Rheumatologische Symptome können relativ früh im Krankheitsverlauf auftreten. Innerhalb weniger Wochen nach Infektion überwiegen Arthralgien und Myalgien. Das typische Korrelat der Lyme-Arthritis manifestiert sich in der späten Krankheitsphase, also mehrere Wochen bis Monate (bis 2 Jahre?) nach Erregerübertragung, in der Regel als Mon- oder Oligoarthritis. In 85% der Fälle ist mindestens ein Kniegelenk betroffen. Sprung- und Ellbogengelenke können seltener involviert sein, ein Befall der Fingergelenke, besonders in Form einer Polyarthritis, wird praktisch nicht beobachtet (12). Die Lyme-Arthritis verläuft meist episodisch, das heißt mit wiederkehrenden Entzündungsschüben, die von symptomarmen oder -freien Intervallen unterbrochen werden. Erosive Veränderungen wurden nicht beobachtet. In der Synoviaanalyse zeigt sich bei akuter Arthritis eine deutlich erhöhte Zellzahl mit bis zu 50.000/µl, Neutrophile Granulozyten überwiegen. Im weiteren Verlauf stehen mononukleäre Zellen im Vordergrund. Histologische Befunde der Synovialmembran lassen eine Differenzierung von anderen Arthritiden nicht zu. Weiter kommen Bursitiden und Tenosynovialitiden vor, jedoch nicht ein Befall des Achsenskeletts, zum Beispiel in Form einer Sakroiliitis.

Diagnostik

Das Erythema migrans ist meist pathognomonisch und bedarf keiner weiteren Diagnostik. Eine spezifische Diagnostik auf das Vorliegen einer Lyme-Borreliose sollte nur bei ausreichendem klinischem Verdacht, das heißt bei einer typischen Symptomatik erfolgen. Eine solche Situation ist bei Vorliegen einer anders nicht einzuordnenden Arthritis in Form einer Mon- oder Oligoarthritis, ganz überwiegend mit Befall eines oder beider Kniegelenke gegeben (11). Nicht sinnvoll ist die Durchführung der Borreliendiagnostik bei einer Polyarthritis mit Beteiligung der kleinen Gelenke oder bei länger bestehenden muskuloskelettalen Beschwerden ohne objektivierte Arthritis (8).

Die serologische Diagnostik folgt dem Prinzip der Stufendiagnostik. Ein serologischer Suchtest in Form eines ELISA stellt die erste Stufe dar, bei positivem Ergebnis wird eine stattgehabte, ausgeheilte oder floride Infektion durch einen spezifischen Immunoblot bestätigt. Betont werden soll, dass eine positive serologische Untersuchung ohne typische Klinik keine behandlungsbedürftige Erkrankung anzeigt. Auch kann mit hoher Sicherheit davon ausgegangen werden, dass bei unauffälligem Befund in der Antikörperdiagnostik eine Spätform einer klinisch relevanten Lyme-Borreliose nicht vorliegt (18). Ebenso kann keinesfalls ein isolierter IgM-Antikörper-Nachweis langjährige Beschwerden (z. B. eine Lyme-Arthritis) erklären.

Therapie

Eine antibiotische Behandlung der Lyme-Borreliose sollte möglichst rasch nach Diagnosestellung eingeleitet werden. So kann der Erkrankungsverlauf abgekürzt werden und zudem die Entwicklung weiterer Manifestationen verhindert werden (16). Die Therapie erfolgt stadien- und symptomorientiert, Doxycyclin, Amoxicillin und Ceftriaxon sind die Mittel der Wahl. Resistenzentwicklungen gegen diese Antibiotika wurden bisher nicht belegt (25).

Die von allen europäischen Fachgesellschaften genannte Ersttherapie des Erythema migrans stellt Doxycyclin in einer Dosis von 200 mg tgl. dar. Die Dauer dieser Therapie sollte bei 10 bis 21 Tagen liegen. Alternativ kommt eine Behandlung mit Amoxicillin (500 mg, in einigen Empfehlungen 1000 mg) dreimal täglich zur Anwendung, Dauer ebenfalls 10 bis 21 Tage. Cefuroxim, 500 mg zweimal täglich über 10 bis 21 Tage, und Azithromax, 500 mg einmal täglich über 5 bis 10 Tage, stellen weitere Alternativen dar. Grundsätzlich ist das Erythema migrans mit einer oralen antibiotischen Therapie ausreichend behandelbar.

Für Kinder unter 9 Jahren wird Amoxicillin in einer Dosierung von 50 mg/kg in 3 Dosen empfohlen (maximal 3x500 mg/Tag), ab 9 Jahre kann Doxycyclin 4 mg/kg eingesetzt werden (maximal 200 mg/Tag) (6, 10).

Therapie der Lyme-Arthritis

Auch bei der Behandlung der Lyme-Arthritis ist eine orale Therapie meist ausreichend. Die Erfolgsquote der Ersttherapie liegt bei über 80%. Bei der Lyme-Arthritis ist die Gabe von Doxycyclin, 1 x 200 oder 2 x 100 mg täglich über 30 Tage, die übliche Option (2, 24). Als oral applizierbare Alternative kommt das Amoxicillin, 3 x 500 bis 1000 mg, in Frage, ebenfalls über 30 Tage. Die pädiatrischen Dosierungen sind analog denen bei Erythema migrans empfohlen. Zusätzlich können antiphlogistische Maßnahmen (in erster Linie NSAR) eingesetzt werden (7). Vor dem Abschluss der ersten Antibiotika-Therapie wird von einer zusätzlichen intraartikulären Glukokortikoid-Therapie abgeraten. (4). Sind Patienten auch mehrere Wochen nach Therapie nicht beschwerdefrei, wird ein Therapieversuch mit einem parenteralen Antibiotikum empfohlen. Hierbei ist unverändert Ceftriaxon in einer Dosis von 2 g einmal täglich als Infusion, gegeben über 14 bis 21 Tage, das am häufigsten angewandte Antibiotikum (5). Die pädiatrische Dosierung ist 50 mg/kg mit einer Maximaldosis von 2 g/Tag. Cefotaxim, dreimal täglich intravenös gegeben, ebenfalls über 14 bis 21 Tage, stellt eine Alternative dar.

Weitere Therapiezyklen, Langzeittherapien über Monate, Pulstherapien, Einsatz alternativer Antibiotika, Kombinationstherapien mit mehreren Antibiotika oder Kombinationen mit Hydroxychloroquin haben sich als ineffektiv erwiesen oder wurden nicht in kontrollierten

wissenschaftlichen Studien untersucht (1,15). Daher sollten diese Therapieformen nicht eingesetzt werden.

Ältere in den USA durchgeführte Studien zeigten, dass die Lyme-Arthritis auch bei Patienten mit langfristigem Verlauf noch in etwa 10% pro Jahr spontan ausheilt; in Einzelfällen war auch eine viele Jahre nach Erkrankungsbeginn durchgeführte orale Antibiotika-Therapie bei Patienten, die zuvor keine antibiotische Therapie erhalten hatten, wirksam (21). Bei persistierenden Arthritiden sollte zunächst die Diagnose überprüft werden. Eine therapierefraktäre Lyme-Arthritis ist selten. In diesem Fall empfiehlt sich eine symptomorientierte Behandlung.

Die Prognose der Lyme-Arthritis ist gut (20, 23)

Tabelle 1: Antibiotische Therapie bei Erythema chronicum migrans und Lyme-Arthritis

Manifestation	Präparat	Dosierung/Tag	Dauer
Erythema migrans	Doxycyclin	1 x 200 oder 2 x 100 mg per os Pädiatrie ab 9 Jahre: 4 mg/kg, max. 200 mg/Tag	10-21 Tage
	Amoxicillin	3-4 x 500-1000 mg Pädiatrie 50 mg/kg, max. 3x500 mg/Tag	10-21 Tage
	Azithromycin	2x500 mg per os am ersten Tag; dann 1x500 mg Pädiatrie 10 mg/kg, max. 500 mg/Tag	5 Tage
	Cefuroxim	2 x 500 mg per os Pädiatrie 30 mg/kg in 2 Dosen, max. 2x500 mg/Tag	10-21 Tage
Arthritis	Doxycyclin	1 x 200 oder 2 x 100 mg per os Pädiatrie s. oben	30 Tage
	Amoxicillin	3x500-1000 mg Pädiatrie s. oben	30 Tage
	Ceftriaxon	1x2 g i.v. Pädiatrie 50 mg/kg, max. 2 g/Tag	14-21 Tage
	Cefotaxim	3x2 g i.v. Pädiatrie 100 mg/kg in 3 Dosen, max. 3x2 g/Tag	14-21 Tage

Prophylaxe

Die Vermeidung von Zeckenstichen ist die einzige Möglichkeit, eine Lyme-Borreliose sicher zu verhindern. Daher sollten zeckendurchseuchte Gebiete gemieden werden. Es empfiehlt sich, helle, geschlossene Kleidung zu tragen, nach dem Aufenthalt im Freien nach Zecken auf

der Haut zu suchen, eventuell auch ein Repellent wie DEET [N,N-diethyl-3-m-toluamid] anzuwenden, das auf Kleidung oder Haut aufgebracht Zecken vertreibt (3).

Nach Zeckenstich ist es wichtig, die Zecke so schnell wie möglich zu entfernen. Hierzu wird die Zecke mit einer stabilen, spitzen Pinzette (Zeckenzange) möglichst flach über der Haut gefasst und langsam, ggf. mit Hinundherdrehen, herausgezogen. Nach Entfernung der Zecke sollte die Wunde desinfiziert werden; ein kleiner Rest in der Wunde entspricht meist dem Stechapparat und kann ohne Steigerung des Infektionsrisikos entfernt oder belassen werden. Eine Antibiotikaprophylaxe nach Zeckenstich wird nicht empfohlen.

Literatur

1. Auwaerter PG, Bakken JS, Dattwyler RJ et al. Antiscience and ethical concerns associated with advocacy of Lyme Disease. *Lancet Infect Dis* 2011;11:713-719.
2. Bernardino ALF, Kaushal D, Philipp MT. The antibiotics doxycycline and minocycline inhibit the inflammatory responses to the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis* 2009;199:1379-1388.
3. Bate C, Schwartz A. Lyme disease. Part II. Management and prevention. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:639-653.
4. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis - randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; 1(8596): 1191-1194
5. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:393-7.5.
6. Dressler F, Huppertz HI: Lyme-Arthritis bei Kindern und Jugendlichen. *Arthritis + Rheuma* 2011;31:129-34.
7. Girschick HJ, Morbach H, Tappe D. Treatment of Lyme borreliosis. *Arthritis Research Ther* 2009;11:258.
8. Hanses F, Audebert FX, Glück T, Salzberger B, Ehrenstein BP. Verdacht auf Borreliose – was hat der Patient? *Dtsch Med Wochenschr* 2011;136:1652-1655.
9. Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme Borreliosis in the Würzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:697-703.
10. Huppertz HI, Dressler F: Lyme disease. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds.): *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2010; pp. 579-90.
11. Krause A, Herzer P. Frühdiagnostik der Lyme-Arthritis. *Z Rheumatol* 2005;64:531-537.
12. Krause A, Fingerle V. Lyme-Borreliose. *Z Rheumatol* 2009;68:239-254.
13. Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet neurol* 2008;8:675.
14. Maiwald M, Oehme R, March O et al. Transmission risk of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from *Ixodes ricinus* ticks to humans in southwest Germany.
15. Nau R, Christen HJ, Eiffert H. Lyme disease – current state of knowledge. *Dtsch Ärztebl Int* 2009;106(5):72-82.
16. O'Connell S. Lyme borreliosis: current issues in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:231-235.
17. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. Published online September 7, 2011.
18. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP et al. Lyme-Borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:69-79.

19. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis: a European perspective on diagnosis and clinical management. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22:450-454.
20. Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme Arthritis. Strategy for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3079-3086.
21. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725-731.
22. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum*.1994; 37:878-88
23. Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP. Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort. *J Rheumatol* 2010;37:1049-1055.
24. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice guidelines by the Infectious diseases Society of America. *Clinical Infect Dis* 2006;43:1089-1134.
25. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J et al. Duration of antibiotic treatment for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:697-704.