

**Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft,
Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Infektiologie**

AWMF-Leitlinien-Register

Nr. 013/044

Entwicklungsstufe:

1

Zitierbare Quelle:

Kutane Manifestationen der Lyme Borreliose

ICD-10-Ziffer: A69.2; A69.2+

Definition

Die Lyme Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Infektionskrankheit in Europa. Die Borrelien wandern während der Saugzeit der Schildzecke *Ixodes ricinus* in die Haut. Dort werden sie entweder sofort abgetötet oder es kommt zu einer lokalen Infektion. Am häufigsten entsteht eine lokale Entzündung der Haut, typischerweise als Erythema migrans oder selten als Borrelien-Lymphozytom. Im weiteren Verlauf können die Borrelien disseminieren und verschiedenste Organe befallen, vor allem sind Haut, Gelenke, sowie das zentrale und periphere Nervensystems betroffen. Als chronische oder späte Form der Hautinfektion kann sich eine plasmazelluläre Hautentzündung z.B. als Acrodermatitis chronica atrophicans entwickeln.

Synonyme

Borrelia burgdorferi Infektion, Lyme disease, Erythema migrans Krankheit, Schildzecken-Borreliose.

Erreger

In Europa wurden bisher **4 humanpathogene Genospezies aus dem *Borrelia burgdorferi* sensu lato** Spp. **Komplex** isoliert: am häufigsten *Borrelia afzelii*, gefolgt von *Borrelia garinii*, *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, (Baranton et al. 1992; Richter et al. 2006; Schaarschmidt et al. 2001) und *B. spielmanii* (Fingerle et al. 2008).

Für *Borrelia valaisiana*, *Borrelia lusitaniae* und *Borrelia bissettii* ist die Humanpathogenität noch unklar. Von den gesichert humanpathogenen Spezies findet man in den USA nur *B. burgdorferi sensu stricto*, in Asien auch *B. garinii* und *B. afzelii*. Die verschiedenen Genospezies des *Borrelia burgdorferi sensu lato*-Komplexes sind genetisch sehr heterogen (Wällich et al. 1992) und zeigen bei humanen Infektionen einen Organotropismus. *B. afzelii* wird fast ausschließlich bei Acrodermatitis chronica atrophicans nachgewiesen, *B. garinii* findet man besonders häufig bei neurologischen Manifestationen und *B. burgdorferi sensu stricto* befällt besonders häufig Gelenke (Stanek and Strle 2003). *B. spielmanii* wurde bisher nur aus Erythema migrans isoliert (Fingerle et al. 2008; Maraspin et al. 2006).

Epidemiologie

Die Lyme-Borreliose kommt überwiegend zwischen dem 40° und 60° nördlicher Breite vor, entsprechend dem Vorkommen ihrer Vektoren. Relevante epidemiologische Untersuchungen wurden in Europa nur selten durchgeführt. Eine bevölkerungsbezogene Studie in Südschweden zeigte eine Inzidenz von 69/100 000 Einwohner (Berglund et al. 1995). In einer den Raum Würzburg umfassenden prospektiven, populationsbasierten Studie wurden über 12 Monate 313 Lyme-Borreliose Fälle gefunden, entsprechend einer Inzidenz von 111 auf 100 000 Einwohner (Huppertz et al. 1999). Als Frühmanifestationen fand sich in 89% der Fälle ein isoliertes Erythema migrans (bei

weiteren 3% Erythema migrans in Verbindung mit einer anderen Organmanifestation), bei 3% eine frühe Neuroborreliose (Stadium II), bei 2% ein Borrelien-Lymphozytom und bei <1% eine Karditis. Als späte Erkrankungsformen zeigte sich in 5% eine Lyme-Arthritis und in 1% eine Acrodermatitis chronica atrophicans. Eine chronische Neuroborreliose (Stad. III) wurde nicht gefunden, was auf die Seltenheit dieser Erkrankung hinweist.

Übertragungswege

Borrelia burgdorferi wird von Schildzecken aus dem *I. ricinus* / *I. persulcatus* Spp. Komplex (in Europa *Ixodes ricinus*, in den USA überwiegend *Ixodes scapularis*) bei der Blutmahlzeit auf Vögel, Säugetiere und Menschen übertragen.

Zecken saugen im Verlauf ihres Entwicklungszyklus von der Larve zur Nymphe zur adulten Zecke und vor der Eiablage Blut und können dabei Borrelien aufnehmen und übertragen. Das Hauptreservoir sind kleine Nagetiere, vor allem Mäuse, und Vögel. Vögel tragen zur geographischen Ausbreitung der infizierten Zecken bei. Die Durchseuchung der Zecken mit Borrelien ist in Deutschland ubiquitär vorhanden, jedoch kann der Prozentsatz regional und selbst zwischen eng benachbarten Gebieten sehr stark variieren (z.B. 4-21% in Fingerle et al. 1994).

Die erfolgreiche Übertragung von der Zecke auf das Säugetier ist das Ergebnis einer spezifischen, hoch komplexen Vektor-Pathogen Interaktion bei der die Borrelien zunächst im Darm der Zecke aktiviert werden, dann in die Speicheldrüsen disseminieren wo sie immunsuppressive Substanzen an ihre Oberfläche binden. Schließlich werden sie mit dem Speichel in die Stichwunde sezerniert, wo sie zunächst durch immunmodulierenden Substanzen aus dem Zeckenspeichel zumindest partiell vor dem Wirtsimmunsystem geschützt sind und so wahrscheinlich eine genügend hohe Infektionsdosis erreichen können. Eine entsprechende Übertragung durch andere blutsaugende Insekten ist schon wegen der kurzen Saugzeit nicht möglich. Aus xenobiotischen Versuchen ist bekannt, dass die Übertragung der Borrelien erst nach mehreren Stunden erfolgt. Wie vereinzelte Berichte von Übertragungen durch stechende Insekten zu bewerten sind ist derzeit unklar.

Pathogenese

Die Pathogenese der Borrelien Infektion wird im Wesentlichen durch zwei Faktoren bestimmt: a) Evasionsstrategien der Erreger und b) Qualität der Immunantwort des Wirts. Darüber hinaus zeigen Speichelproteine, die im Verlauf einer Blutmahlzeit von der Zecke abgegeben werden, immunsuppressive Effekte. Zusätzlich beeinflussen wirtsspezifische Entzündungsreaktionen in der Haut den Krankheitsverlauf (Müllegger 2004).

Zu den vielfältigen Strategien der Borrelien, sich dem Abwehrsystem des Wirts zu entziehen, zählen im Besonderen die Fähigkeiten, ihre Zelloberfläche mit Proteinen/Inhibitoren aus der Zecke bzw. des Wirts zu maskieren und ihren Phänotyp - Expression von Zelloberflächen-Proteinen (outer surface protein: Osp)- je nach Umgebung zu verändern.

Einige Borrelienspezies bilden über die Bindung von Regulatoren der Komplementkaskade (FaktorH) an ihrer Oberfläche eine Resistenz gegenüber Komplement vermittelter Lyse aus (Hartmann et al. 2006; Hunfeld et al. 2006; Kraiczy et al. 2006; Kraiczy and Wurzner 2006; Rossmann et al. 2006).

Über die Bindung von Plasmin sind Borrelien in der Lage, Kollagen, Fibronectin und Laminin abzubauen (Coleman et al. 1999; Fuchs et al. 1996; Grab et al. 1996; Kraiczy and Wurzner 2006) und in der Haut zu disseminieren.

Das angeborene Immunsystem erkennt die Borrelien hauptsächlich über deren Oberflächen-Proteine (Osp-Lipoproteine). Diese Interaktion führt zur Aktivierung von löslichen Faktoren, wie dem Komplement-System, sowie von Zielzellen, wie Makrophagen und dendritischen Zellen, und zur Induktion von inflammatorischen Zytokinen. Im weiteren Verlauf der Infektion kommt es zur Ausbildung von spezifischen Immunantworten, im Besonderen zur Aktivierung von T Helfer- und B-Lymphozyten und zur Produktion von Borrelien-spezifischen Antikörpern. In Reservoirwirten, wie den Wildmäusen sind die während einer Infektion gebildeten Antikörper zwar in der Lage, Krankheit zu verhindern, jedoch nicht den Erreger zu eliminieren. Im Gegensatz dazu sind die in Patienten gebildeten Antikörper in vielen Fällen nicht in der Lage, die Krankheit zu verhindern. Es wurde jedoch gezeigt, dass Antikörper gegen bestimmte Borrelien Antigene, insbesondere gegen OspA, auch im Menschen Schutz gegen eine nachfolgende Infektion vermitteln können (s.a. Vakzine).

Diagnostik

Erregernachweis

Kultur

Beweisend für eine Infektion ist der kulturelle Erregernachweis. Dieser ist aus Haut und Synovialisbiopsien und in eingeschränktem Maße auch aus anderen Geweben, sowie aus Liquor und

Blut möglich. Die Isolierung von *Borrelia burgdorferi s.l.* aus Herzmuskel und Iris wurde beschrieben. Am besten gelingt die kulturelle Anzucht mit dem modifizierten Barbour-Stoenner-Kelly Medium aus der Haut (Benach et al. 1983, Preac-Mursic et al. 1986). Die Anzucht aus Patientenproben wird nur in wenigen Speziallabors angeboten.

DNS-Nachweis durch PCR

Einfacher -aber auch dem Spezialisten vorbehalten- ist der Borrelien-DNS-Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion. Anzucht von Borrelien und PCR haben zur Beschreibung der klinischen Variabilität der Lyme Borreliose, insbesondere von ungewöhnlichen Manifestationen entscheidend beigetragen. Der DNS-Nachweis aus der Haut ist sehr zuverlässig und in der Frühphase sensitiver als der serologische Antikörperrnachweis. Die bislang nicht standardisierte PCR kann bei sinnvoller Anwendung schnell wichtige Zusatzinformationen liefern. Entscheidend ist, dass ein positives Ergebnis bezüglich der Spezifität abgesichert wird (z. B. mittels Sequenzierung oder Sonden), was typischerweise die genaue Angabe der nachgewiesenen Spezies im Untersuchungsbericht ermöglicht. Die diagnostische Sensitivität der PCR und der Kultur liegt durchschnittlich bei 50- 70% aus Hautbiopsien (Erythema migrans oder ACA). PCR aus Urinproben kann allerdings zu falsch positiven Ergebnissen führen und ist für die Routinediagnostik nicht geeignet.

Antikörperrnachweis:

Für die Routinediagnostik ist nach wie vor der Antikörperrnachweis im Serum und im Liquor die Methode der Wahl. Nach den Qualitätsstandards der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (in Anlehnung an die Richtlinien der Centers for Disease Control and Prevention) sollen zunächst die IgM- und IgG-Antikörper mit einem sensitiven Suchtest, bevorzugt mit einem quantitativen ELISA, getrennt bestimmt werden. Nur positive und grenzwertige Ergebnisse sollen im 2. Schritt mit einem spezifischen Immunoblot als Bestätigungstest überprüft werden (Tabelle 2) (Wilske 2000). 2005 wurde noch das nur in vivo exprimierte Antigen VlsE für die Verbesserung der Diagnostik hinzugefügt (DIN 2005). Die Absicherung des Such-ELISA durch einen Immunoblot erhöht die Spezifität der Borrelienserologie. Der Bestätigungstest soll nur bei reaktivem Suchtest durchgeführt werden, da das Antikörperspektrum gegen die elektrophoretisch aufgetrennten Antigene im Immunoblot oder gegen die einzeln aufgetragenen rekombinanten oder gereinigten Antigene im Line Blot Rückschlüsse auf die Dauer der Infektion ermöglichen. Je länger die Infektion besteht, umso breiter ist das erkannte IgG- Bandenspektrum. Dies ermöglicht die Differenzierung zwischen Früh- und Spätinfektion.

Die humorale Antikörperbildung gegen *B. burgdorferi* verläuft in der Frühphase der Infektion individuell, sowohl zeitlich wie auch qualitativ und quantitativ sehr unterschiedlich, so dass es schwierig ist, allgemeine Richtlinien für die Interpretation der serologischen Ergebnisse zu geben. Hinzu kommt, dass die Testverfahren bis heute nicht standardisiert sind. Als Qualitätskontrolle werden Ringversuche durchgeführt, die jedoch weder für Hersteller noch für Anwender verpflichtend sind.

Die Ergebnisse unterschiedlicher Testverfahren sind insbesondere quantitativ nicht vergleichbar, da unterschiedliche Testantigene verwendet werden. Als Testantigene sollten in Europa möglichst Sonikate, gereinigte oder rekombinante Antigene von europäischen Stämmen verwendet werden (Hauser et al. 1999; Hofmann 1996). In vivo exprimierte Antigene können rekombinant hergestellt werden und haben die Sensitivität von Testverfahren verbessert (z.B. VlsE, DbpA) (Bacon et al. 2003; Goettner et al. 2005; Hauser et al. 1999). Insbesondere die Verwendung nativer und rekombinanter Proteine, die auf Nitrozellulose Membranen aufgesprüht werden (Line Blots) hat die Sensitivität weiter verbessert. Diese weisen höchste konformationelle Ähnlichkeit mit in vivo exprimierten Proteinen auf (Rossmann et al. 2006). Das C6 Peptid aus VlsE ist als Antigen im Screening ELISA geeignet (Liang et al. 1999). Die Ergebnisse des ELISA müssen aber weiter mit einem Immunoblot ergänzt werden, um an der Anzahl und Intensität der erkannten Banden die Dauer bzw. das Stadium der Infektion abschätzen zu können.

Tabelle: Serologische Stufendiagnostik (nach MIQ 12 und DIN)

1. Stufe:	ELISA der 2. oder 3. Generation IgM und IgG getrennt bestimmen! Bei positivem oder grenzwertigem Ergebnis
2. Stufe	Immunoblot oder Line Blot Bei Verwendung des Stammes PKo (<i>B. afzelii</i>) im Ganzzelllysat-Immunoblot: IgG: positiv, wenn ≥ 2 Banden von den folgenden vorhanden: p83/100, p58, VlsE, p43, p39, p30, OspC, p21, DbpA (Osp17), p14 IgM: positiv, wenn ≥ 1 Bande von den folgenden vorhanden: p41 (stark ausgeprägt), p39, OspC, DbpA (Osp17). Bei Verwendung rekombinanter Antigene: IgG: positiv, wenn ≥ 2 Banden von den folgenden vorhanden:

p83/100, p58, p39, OspC, p41inta, DbpA (Osp17), VlsE
IgM: positiv, wenn ≥ 2 Banden von den folgenden vorhanden:
p39, OspC, p41int, DbpA (Osp17), VlsE
oder OspC allein in starker Ausprägung vorhanden.

Interpretation

Die Interpretation von serologischen Befunden ist nur im Zusammenhang mit der klinischen Diagnose möglich. Der behandelnde Arzt muss sich darüber klar sein, ob der Patient die Symptomatik einer Frühinfektion oder einer Spätinfektion hat, oder ob lediglich eine Borreliose ausgeschlossen werden soll. Niedrige Konzentrationen von borrelienspezifischen IgG-Antikörpern weisen eher auf eine früher abgelaufenen Borrelieninfektion hin (sog. Seronarbe, Durchseuchungstiter oder Residualimmunität). Sie können lebenslang nachweisbar bleiben. Bei häufig exponierten Personen, z.B. Waldarbeitern, findet man in ca 20% eine Residualimmunität ohne Krankheitssymptome. Die Koinzidenz von unspezifischen Beschwerden mit solchen Durchseuchungstitern ist entsprechend häufig und stiftet Verwirrung bei unerfahrenen Ärzten und ängstlichen Patienten.

Frühinfektion

In den ersten Wochen nach Infektion sind nur bei ca. 50-80% der Patienten mit Erythema migrans IgM-Antikörper nachweisbar (serodiagnostische Lücke der Frühinfektion!).

Mit der Einführung neuer Testantigene können häufiger und früher spezifische IgM-Antikörper nachgewiesen werden. Der Antikörpernachweis kann jedoch zwischen ELISA und Immunoblot differieren. Im Sonikat-ELISA sind die Antikörper in der Regel früher nachweisbar. Im Immunoblot werden zuerst IgM-Antikörper gegen Flagellin (p41) und OspC und seltener auch gegen p39, Osp17 und VlsE sichtbar. Die Kriterien der 2 Stufendiagnostik können im Frühstadium der lokalisierten Hautinfektion nicht immer erfüllt werden: In einer Immunoblot-Vergleichsstudie konnten 72-81% der ELISA positiven Seren mittels Immunoblot bestätigt werden (Hofmann et al. 2006).

Die Therapieentscheidung muss in diesem Stadium nach dem klinischen Bild und der anamnestischen Wahrscheinlichkeit einer Infektion getroffen werden. Während der Therapie steigen die IgM-Antikörper oft sehr stark an und bestätigen die klinische Diagnose (Hofmann 1996; 2005). Im disseminierten Frühstadium (multiple Erythemata migrantia) sind die IgM -Antikörper stets erhöht und meist sind auch schon IgG- Antikörper nachweisbar. Bei Reinfektionen kann IgG bereits vorhanden sein. In diesem Fall steigen die IgM- Antikörper häufig im ELISA nicht mehr an, können aber im Immunoblot nachweisbar sein.

Spätstadium

Im Spätstadium der Lyme-Borreliose sind die IgG- Antikörper stets erhöht nachweisbar, während die IgM-Antikörper noch erhöht oder auch negativ sein können. Der Nachweis von IgM Antikörpern spielt für die Diagnostik später Manifestationen praktisch keine Rolle.

Bei chronischen Hautinfektionen sind stets sehr hohe IgG-Antikörperkonzentrationen mit einem breiten Bandenspektrum im Immunoblot nachweisbar.

Isoliert erhöhte IgM-Antikörper im ELISA und Immunoblot bei Gelenk- und Muskelbeschwerden sprechen für kreuzreaktive Antikörper, die vor allem bei immunologischen Erkrankungen z.B. Autoimmunerkrankungen, rheumatische Erkrankungen oder durch eine polyklonale B-Zellstimulierung, z.B. bei EBV-Infektion gebildet werden.

Verlaufskontrollen

Die borrelienspezifischen Antikörper sinken nach Therapie nur sehr langsam ab (Glatz et al. 2006, 2008). Posttherapeutische Verlaufskontrollen sind deshalb bei Beschwerdefreiheit nicht erforderlich. Bei persistierenden oder neuauftretenden Symptomen sind serologische Untersuchungen zur Therapieentscheidung nur geeignet, wenn die IgM- und IgG-Antikörper getrennt, quantitativ und mit demselben Testverfahren bestimmt werden. Hierzu sind am besten quantitative ELISA geeignet.

Zelluläre Immunität

Oberflächenlipoproteine (Osp) von *B. burgdorferi* induzieren eine starke Aktivierung spezifischer T-Lymphozyten.

Diese Lymphozytenproliferation und Zytokinproduktion kann im Lymphozytentransformationstest (LTT) mit nachfolgendem ELISA oder Elispot gemessen werden (Bauer et al. 2001). Im LTT reagieren nachweislich nicht nur Borrelien spezifische T Zellen, sondern auch T Zellen mit anderen Spezifitäten (Bauer et al. 2001). Dadurch treten auch bei gesunden Probanden häufig falsch positive Ergebnisse auf (Eckmüller 2003).

Auch die Bestimmung der CD57+ NK Lymphozyten ist sinnlos, da die Ergebnisse unspezifisch sind. Sie werden nicht nur bei Borrelien sondern auch bei anderen Infektionen bzw. Entzündungsreaktionen im Patientenblut erniedrigt gefunden.

Diese Methoden eignen sich deshalb nicht zur Diagnostik.

Klinische Manifestationen

Die Lyme Borreliose wird in Stadien eingeteilt, wobei die Stadien individuell sehr unterschiedlich

ablaufen können (Tabelle 1). Mit zunehmender Kenntnis des Krankheitsbildes wird die Diagnose meist im Frühstadium gestellt. Bei 80-90 % der Patienten manifestiert sich die Lyme Borreliose an der Haut. Im Frühstadium in 70-90 % als Erythema migrans (Berglund et al. 1995, Huppertz et al. 1999) mit erheblicher klinischer Variabilität, ohne oder mit Krankheitsgefühl, Myalgien, Arthralgien und Cephalgien. Bei solitärem Erythema migrans konnten in einer amerikanischen Studie in 23 % Borrelien im Blut nachgewiesen werden, bei Patienten mit solitärem Erythema migrans und Allgemeinsymptomen bei 43 % (Wormser et al. 2005). Diese hämatogene Disseminierung im Frühstadium kann auch zu einer Disseminierung in die Haut führen, bei ca. 10 % klinisch erkennbar als multiple Erythemata migrantia.

Bei ca 3 % der Patienten, vor allem bei Kindern bildet sich nach Infektion an der Einstichstelle der Zecke ein solitäres Borrelien-Lymphozytom. Kutane Manifestationen im Rahmen der Spätinfektion unter dem klinischen Bild einer Acrodermatitis chronica atrophicans sind bei 1-3 % zu beobachten (Berglund et al. 1995).

Tabelle: Stadien der Lyme Borreliose

Frühmanifestationen	
Stadium I:	Lokalisierte Frühinfektion der Haut Erythema migrans und Varianten Borrelien-Lymphozytom
Stadium II	Disseminierte Frühinfektion Multiple Erythemata migrantia <ul style="list-style-type: none"> ◦ ohne Allgemeinsymptome ◦ mit grippeartigen Allgemeinsymptomen (Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen, mäßiges Fieber, Abgeschlagenheit) Frühe Neuroborreliose <ul style="list-style-type: none"> ◦ lymphozytäre Meningitis ◦ Hirnnervenparesen ◦ Meningo-Radikulo-Neuritis Bannwarth Multiple kutane Lymphozytome Akute intermittierende Lyme Arthritis Akute Karditis
Stadium III	Spätinfektion mit Organmanifestationen Haut: <ul style="list-style-type: none"> ◦ chronische plasmazelluläre Borrelien- Dermatitis ◦ Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) <ul style="list-style-type: none"> ▪ oedematös infiltratives Stadium ▪ atrophisches Stadium ▪ mit fibroiden Knoten ▪ mit B-Zell Lymphom Gelenke: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Chronische Lyme Arthritis Nervensystem: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Chronische Encephalomyelitis ◦ Periphere Polyneuritis als Begleitmanifestation der ACA, isoliertes Auftreten fraglich
Postinfektiöses Syndrom (Post Lyme disease) <ul style="list-style-type: none"> ◦ möglicherweise immunologisch bedingte Beschwerden nach erfolgreicher Antibiotikatherapie einer gesicherten Lyme-Borreliose ◦ Defektheilung nach Spätinfektion 	

Klinisches Spektrum der kutanen Borreliose

Kutane Frühinfektion

Erythema migrans und Varianten

Nach einer Inkubationszeit von 3-20 Tagen kann es zu einer lokalisierten Hautinfektion in der Umgebung des infizierenden Zeckenstiches mit individuell sehr variabler Ausprägung und Dauer der Entzündungsreaktion kommen. Als Richtwert wird ein Durchmesser des Erythems von mindestens 5 cm angegeben.

Klinisch eindeutig ist ein randbetontes wanderndes Erythem mit zentrifugaler Ausbreitung um den Zeckenstich herum, das **Erythema migrans**.

Sehr häufig ist die initiale Hautinfektion aber klinisch nicht eindeutig! Borrelien konnten in homogen

geröteten und nicht wandernden Erythemen, sowie fleckigen und infiltrierten Erythemen oder erysipelartigen flammend roten Erythemen und auch in zentral vesikulösen Erythemen nachgewiesen werden. Die Entzündung kann zentral vollständig verschwinden und so stark verblassen, dass das Erythem nur nach Erwärmung am Rand (im Bereich der wandernden Borrelien) sichtbar wird. Die Borrelien können über Monate bis Jahre in der Haut wandern oder auch ohne sichtbare Entzündungsreaktion persistieren.

Borrelien-Lymphozytom

Im Frühstadium kann es auch zu **Pseudolymphomen** kommen, meist solitär, bevorzugt bei Kindern an den Ohr läppchen, Mamillen und im Genitalbereich, aber auch multiple gruppierte Lymphozytome wurden beschrieben. *B. burgdorferi s.l.* kann in den Lymphozytomen nachgewiesen werden (Hovmark et al. 1986). Meist handelt es sich um die Genospezies *B. afzelii*. Histologisch sieht man gemischte B- und T-Lymphozytäre Infiltrate. Es können auch reine B-Zell Infiltrate auftreten, die nur schwer von einem niedrig malignen B-Zell Lymphom abzugrenzen sind. Das Borrelien-Lymphozytom kann auch im Ausbreitungsbereich eines Erythema migrans auftreten.

Disseminiertes Frühinfektion

Bei einem Teil der Patienten kommt es bereits im Frühstadium zur hämatogenen Disseminierung, klinisch bemerkbar durch Grippe-artige Krankheitssymptome mit leichtem Fieber, Arthralgien, Myalgien, Kopfschmerzen und Lymphadenopathie. Wenn kein Erythema migrans sichtbar ist oder wegen atypischer Morphologie nicht erkannt wird, ist dieses Stadium sehr schwer zu erkennen.

Multiple Erythemata migrantia

Die Disseminierung in der Haut kann sich mit multiplen scharf begrenzten symptomlosen Erythemen bemerkbar machen, den **multiplen Erythemata migrantia** mit unterschiedlich großen ovalären Flecken. Bei Kindern sieht man häufig symmetrische Erytheme im Gesicht, wie sie auch bei Ringelröteln auftreten. Das histologische Bild mit perivaskulären mononukleären Infiltraten ist uncharakteristisch. Die typischen perivaskulären plasmazellulären Infiltrate finden sich erst im fortgeschrittenen Stadium. Die IgM- Antikörper im Serum sind stets stark erhöht oder steigen nach Therapiebeginn stark an. Aus den Hautläsionen können Borrelien angezüchtet oder DNS mittels PCR nachgewiesen werden.

Spätinfektion mit Organmanifestationen

Der Befall des Nervensystems wird am häufigsten symptomatisch mit einer lymphozytären Meningitis oder einer Radikulitis mit charakteristischen nächtlichen Schmerzen, seltener mit Paresen der Hirnnerven oder peripheren Nerven. Das Vollbild der akuten Neuroborreliose wird auch als Meningo-Myelo-Radikulo-Polyneuritis (**Bannwarth Syndrom**) bezeichnet.

Die chronische Neuroborreliose ist sehr selten und äußert sich in vielfältigen neurologischen und psychiatrischen Symptomen (z.B. Schlaflosigkeit, Depressionen Schmerz- und Angstzuständen), die lange unerkannt bleiben können, wenn der Patient keine typische Anamnese mit Zeckenstich assoziiertem Erythema migrans angeben kann.

Die **Lyme Arthritis** tritt in Europa bei Kindern und Erwachsenen in ca. 5 % der Borreliosefälle auf. Sie äußert sich typischerweise als akut intermittierende Arthritis mit schmerzhafter massiver Gelenkschwellung. Betroffen ist zuerst das Gelenk in der näheren Umgebung der Primärinfektion der Haut. *B. burgdorferi* kann in der Synovialis und Synovialflüssigkeit nachgewiesen werden.

Spätinfektion der Haut

Nach individuell unterschiedlich langen Zeiträumen von Monaten bis Jahren kann es zu verschiedensten Organmanifestationen kommen. Die chronische Infektion der Haut äußert sich mit lividen, oedematös-infiltrierten Erythemen meist an den Extremitäten. Die Haut ist überwärmt aber bis auf ein Schweregefühl zunächst schmerzlos. In ca. 50 % kann eine periphere Neuropathie assoziiert beobachtet werden, die sich durch Kribbelparästhesien und nächtliche Schmerzen bemerkbar macht (Kristoferitsch et al. 1988).

An den Extremitäten manifestiert sich einseitig oder symmetrisch eine chronische plasmazelluläre Dermatitis in Form von retikulären lividen Erythemen und polsterartigen Infiltraten. Diese Infiltrate können auch im Gesicht auftreten und mit Lupus erythematoses verwechselt werden. Dieses **oedematös-infiltrative Stadium der kutanen Spätborreliose** ist beschrieben, aber bisher nicht näher bezeichnet worden (Hofmann 2005).

Im weiteren Verlauf wird die gesamte befallene Haut unter Verlust der Körperbehaarung immer stärker atrophisch und die livide Verfärbung, die zunächst papierdünn und Unterhautbinde- und Fettgewebe nehmen ab. Die Veränderungen sind in der Regel einseitig, können aber auch symmetrisch auftreten. Sie sind dann oft schwer von der Altersatrophie der Haut, Akrozyanose oder chronisch venösen Insuffizienz zu unterscheiden.

Es entsteht das Vollbild der **Acrodermatitis chronica atrophicans** mit einem ausgeprägten

perivaskulären plasmazellreichen Entzündungsinfiltrat in allen Hautschichten sowie einer Epidermis- und Bindegewebsatrophie. Typisch sind der Ulnarstreifen am Unterarm oder die Verdickung der Achillessehne, bzw eine Verbreiterung der Ferse am Unterschenkel. Gelegentlich sieht man auch juxtaartikulär derbe **fibroide Knoten und bandförmige Fibosierungen** an Händen, Ellenbögen und Knien. Häufig sind auch Arthritiden oder Arthralgien und Myalgien assoziiert. Auch nach Jahren bis Jahrzehnten kann man in der Haut und in den fibroiden Knoten noch Borrelien nachweisen (Asbrink and Hovmark 1985)

Differenzialdiagnosen

Frühinfektion der Haut: Persistierende Insektenstichreaktion, mitigiertes Erysipel, Hypodermatitis, Atrophodermie, initiale Morphea, Granuloma anulare, bei vesikulöser Variante Herpes simplex

Frühe Disseminierung in der Haut:

Bei multiplen Erythemen: makulöses und urtikarielles Exanthem, Granuloma anulare, Erythema anulare zentrifugum;

bei Kindern: Parvovirus B 19 Infektion;

bei Grippe-artiger Symptomatik: Virusgrippe, **Spätinfektion der Haut:**

Oedematös infiltratives Stadium: Mitigiertes Erysipel, tiefe Beinvenenthrombose, Lupus erythematodes, Hypodermatitis, M. Sudeck,

Acrodermatitis chronica atrophicans: Altersatrophie der Haut, chronische venöse Insuffizienz, Erythromelalgie

Therapie der kutanen Borreliose

Es gibt bisher keinen internationalen Konsens über die Therapierichtlinien bei Lyme Borreliose. In Tabelle 3 sind die am besten evaluierten Antibiotika aus amerikanischen und europäischen Therapiestudien sowie aus Reviews zusammengefasst (Hofmann 2005; Stanek and Strle 2003; Steere 2001; Wormser et al. 2006; Wormser et al. 2003).

Es ist besonders wichtig, dass Dosis und Dauer der Therapie eingehalten werden. Die Frühinfektion sollte mindestens 2 bis 3 Wochen, die Spätinfektion 3 bis 4 Wochen behandelt werden (Tabelle 3). Doxycyclin und Amoxicillin sind die Antibiotika der 1. Wahl.

Die Therapie mit Penicillin V oral wird kontrovers diskutiert. österreichische und slowenische Untersuchungen zeigen eine ausreichende Wirksamkeit (Aberer et al. 2006; Arnez 2007).

Von den neuen Makroliden hat sich nur Azithromycin als ausreichend wirksam erwiesen (Luft et al. 1996, Weber et al. 1993). Die lange Gewebehalbwertszeit ist sicher von Vorteil bei der langen Generationszeit der Borrelien. Roxithromycin und Clarithromycin sind nicht ausreichend wirksam. Erythromycin zählt wegen der unsicheren Resorption und Hinweisen auf Resistenzen nicht mehr zur Therapie der Wahl (Terekhova et al. 2002). Die Cephalosporine der 1. Generation sind nicht ausreichend wirksam. Von den oral anwendbaren Cephalosporinen hat nur **Cefuroximaxetil** eine der Doxycyclin- und Amoxicillintherapie vergleichbare Wirksamkeit mit Heilungsraten von 85-100% gezeigt (Dattwyler et al. 1990).

Bei Spätinfektionen mit neurologischer Symptomatik ist eine intravenöse Therapie mit Penicillin oder den Cephalosporinen der 3. Generation Ceftriaxon oder Cefotaxim erforderlich (Dattwyler et al. 1987; Dattwyler et al. 1988). Ohne neurologische Beteiligung ist auch eine orale Doxycyclintherapie über 30 Tage ausreichend (Dattwyler et al. 1997). Dies gilt auch für die Acrodermatitis chronica atrophicans (Aberer et al. 1996). Bei zusätzlicher neurologischer Symptomatik ist eine intravenöse Ceftriaxon Therapie indiziert.

Die Heilungsraten liegen bei rechtzeitiger Therapie im lokalisierten und disseminierten Frühstadium hoch (85-100%). Therapieversager sind bei lege artis durchgeführter Therapie selten (Hunfeld et al. 2006; Weber 1996). Bei Spätinfektionen kommt es häufiger nach Antibiotikatherapie zu Gelenk-, Muskel- und neurologischen Beschwerden. Mit der Dauer der unbehandelten Infektion steigt auch das Risiko für persistierende Beschwerden vor allem an Haut, Gelenken und Nervensystem. Immunologische Untersuchungen weisen darauf hin, dass es bei entsprechender genetischer Disposition zu persistierenden Entzündungsreaktionen kommt. Für die in der Literatur beschriebene Induktion von Autoimmunprozessen gibt es bisher keine ausreichende klinische Evidenz.

Monatelange Antibiotikatherapien und wiederholte "antibiotische Kuren" sind nach veröffentlichten Studien nicht erfolgversprechend (Klempner et al. 2001). Bisher gibt es keine Beweise für die Entwicklung von sekundären Antibiotikaresistenzen von *B. burgdorferi* auf die hier empfohlenen Antibiotika (Hunfeld et al. 2005; 2006).

Reaktivierungen von persistierenden Erregern sind bisher nur sehr selten durch Kultivierung und PCR bewiesen worden.

Postinfektiöses Syndrom (Post Lyme disease).

Nach erfolgreicher Antibiotikatherapie können bei prädisponierten Patienten die Entzündungsreaktion persistieren und über viele Monate noch Muskel- und Gelenkschmerzen

bestehen bleiben (postinfektiöses Syndrom). Diese Patienten profitieren von nichtsteroidalen Antiphlogistika und immunsupprimierenden Therapien, wie sie auch bei rheumatischen Erkrankungen eingesetzt werden. Postinfektiöse Neuropathien sind schwer zu behandeln. Ähnlich wie bei postzosterischen Neuropathien können Langzeittherapien mit Gabapentin wirksam sein (Weissenbacher et al. 2005). Auch irreversible morphologische Veränderungen an Haut (Atrophie und Fibrosen), Nerven und Gelenksynovialis sind die Ursache für persistierende Beschwerden. Diese Beschwerden sollten nicht als "chronische Lyme Borreliose" bezeichnet werden, da es keine Evidenz gibt, dass eine Erregerpersistenz als Ursache in Frage kommt.

In der **Schwangerschaft** kann mit Amoxicillin p.o. oder Penicillin G intravenös behandelt werden. Bei nachgewiesener Penicillinallergie kann Erythromycin oder Azithromycin verordnet werden. Unter klinischer Überwachung kann auch Ceftriaxon intravenös gegeben werden, da die Gefahr der Kreuzallergie mit Penicillin nur bei etwa 5% liegt.

Um die **Compliance** bei der Therapie zu verbessern, ist der Patient vor Therapie über die Besonderheiten bei der Einnahme der Antibiotika und die möglichen Risiken - wie z.B. das Auftreten einer Herxheimer Reaktion - aufzuklären.

Der häufigste Grund für ein Therapieversagen ist die fehlerhafte Einnahme von Doxycyclin. Es ist zu beachten, dass die Tabletten nicht mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden, da es bei Doxycyclin mit Ca^{2+} zur Chelatbildung kommt und Doxycyclin nicht mehr resorbiert wird. Ein weiterer Grund für ein Therapieversagen ist die unregelmäßige Einnahme oder die ungenügende Dauer der Antibiotikatherapie, z.B. wegen vermeintlicher Unverträglichkeit, gastrointestinaler Beschwerden oder erhöhter Lichtempfindlichkeit bei Doxycyclin.

Bei disseminierter Infektion muss über die Möglichkeit einer **Herxheimer Reaktion** innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Antibiotika aufgeklärt werden. Gelegentlich tritt diese Reaktion auch verzögert auf. Durch den Zerfall von zirkulierenden Immunkomplexen und Antigenfreisetzung kann es zur verstärkten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen kommen (bes. $TNF\alpha$) und damit beim Patienten ein schweres Krankheitsgefühl mit Fieberanstieg auftreten (Herxheimer Reaktion). Diese Reaktion ist vorübergehend und kann z.B. mit Paracetamol behandelt werden. Eine Cortisontherapie ist nicht erforderlich. Das Antibiotikum soll weiter eingenommen werden.

Tabelle: Therapieempfehlungen bei Lyme-Borreliose

Frühinfektion			
Antibiotikum	Erwachsene Dosis/Tag	Kinder Dosis/kg KG/Tag	Dauer p.o.
Doxycyclin	2 x 100 mg	Ab 9.Lj 2 -4 mg	14-21 T
Amoxicillin	3 x 500-1000 mg	50 mg	14-21 T
Cefuroximaxetil	2 x 500 mg	30 mg	14-21 T
Azithromycin	2 x 250 mg	5 - 10 mg	5 - 10 T
Disseminierte und Spätinfektion			
Antibiotikum	Erwachsene Dosis/Tag	Kinder Dosis/kg KG/Tag	Dauer i.v.
Penicillin G	4 x 5 MIO IE	200 - 500 000 IE	14-21 T
Ceftriaxon	1 x 2 g	50 - 80 mg	14-21 T
Cefotaxim	3 x 2 g	100 mg	14-21 T
ohne neurologische Symptome p.o.			
Doxycyclin	2 x 100 mg	ab 9. Lj	21-30 T
Amoxicillin	3 x 500-1000 mg	50 mg	21-30 T

Prophylaxe

Die beste Prophylaxe ist die Prävention von Zeckenstichen durch bedeckende Kleidung und sorgfältiges Absuchen der Haut inclusive des behaarten Kopfes nach Aufenthalt in Garten, Parks, Wald und Wiesen. Dies ist besonders wichtig bei Kindern, die vom Frühjahr bis Herbst beim Spielen

im Freien ein erhöhtes Risiko haben.

Insektenrepellents mit Wirksamkeit gegen Zecken können ebenfalls angewendet werden, haben aber nur eine begrenzte Wirksamkeit bis zu 4 Stunden.

Die **frühzeitige Entfernung der Zecken**, bevor sie sich mit Blut vollgesaugt haben, ist die beste Infektionsprophylaxe.

Nach einem Aufenthalt im Freien mit Naturkontakt sollte am selben Abend der Körper nach Zecken abgesehen werden.

Die Zecken können mit spitzen Pinzetten, Zeckenkarten aber auch mit langen Fingernägeln sofort entfernt werden, um die Übertragung von Borrelien zu verhindern. Bleibt der Stechrüssel in der Haut, kann man es mit einer Nadel oder einer Kürettage auch später noch entfernen, da er keine spezifische Infektionsgefahr besitzt (Wormser et al. 2006). Bei vollgesaugten Nymphen und adulten Zecken sollte der Zeckenkörper nicht gequetscht werden. Kommt es zu einer Übertragung der Borrelien in die Haut, wird diese frühe Infektion meist durch Maßnahmen der angeborenen (innaten) oder spezifischen Immunität ohne Erkrankung beseitigt. In ca. 2-5 % der infizierten Personen kommt es zur Bildung von spezifischen Antikörpern im Serum (Serokonversion), jedoch nur bei einem kleinen Teil dieser Personen zur klinisch manifesten Erkrankung (1-3%) (Kaiser 1998). Die Untersuchung der aus der Haut entfernten Zecke auf Borrelien ist nicht sinnvoll, da der Nachweis von Borrelien in der Zecke keinen ausreichenden Vorhersagewert für eine zukünftige Erkrankung des Wirtes hat.

Prophylaktische Therapie

Nach einer amerikanischen Studie kann das Infektionsrisiko durch eine prophylaktische Einnahme von einmalig 200 mg Doxycyclin nach dem Zeckenstich vermindert werden (Wirksamkeit von 87%) ((Nadelman et al. 2001). Die Ergebnisse sind allerdings mit Vorsicht zu interpretieren, da lediglich eine Nachuntersuchung nach 6 Wochen stattgefunden hat, so dass über nicht ausreichende Wirksamkeit im Hinblick auf Spätinfektionen bisher keine Aussage gemacht werden kann. Angesichts des geringen Erkrankungsrisikos müsste eine Vielzahl von unnötigen Doxycyclin Einnahmen in Kauf genommen werden, um einer potentiellen Infektion vorzubeugen. Nach Hochrechnungen auf Infektionsrisiken in Endemiegebieten müssten 40-125 Prophylaxen durchgeführt werden, um 1 Infektion zu verhindern (Wilske 2005). Auswirkungen auf die Darmflora und eventuelle Resistenzentwicklungen bei häufiger Prophylaxe sind denkbar. Deshalb ist die Doxycyclin Prophylaxe in Europa nicht empfehlenswert.

Vakzine

Eine Impfung mit lipidiertem rekombinanten Osp A ist in USA mit guter Wirksamkeit in groß angelegten Studien evaluiert worden (Steere et al. 1998; Wällich et al. 1996). Der Impfstoff ist in USA seit 1999 zugelassen, wurde jedoch 2002 von der Herstellerfirma vom Markt genommen. Die Gründe hierfür sind nichtwissenschaftlicher Art. Berichte über unerwünschte Impfreaktionen bei einzelnen genetisch prädisponierten Personen wurden durch mehrere qualifizierte Studien widerlegt (Abbott 2006; Kalish et al. 2003; Nigrovic and Thompson 2007). Für Europa ist der monovalente Impfstoff nicht geeignet, da er nur gegen die Infektion mit *Borrelia burgdorferi sensu stricto* schützt, nicht gegen die in Europa häufig vorkommenden Genospezies *B. afzelii* und *B. garinii*. Eine polyvalente OspA-Impfung ist für Europa derzeit in Entwicklung, die Zulassung aber noch nicht absehbar.

Literaturverzeichnis:

- Abbott A (2006) Lyme disease: uphill struggle. Nature 439: 524-5
- Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B (1996) Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. Infection 24: 85-7
- Aberer E, Kahofer P, Binder B, Kinaciyan T, Schauerl H, Berghold A (2006) Comparison of a two- or three-week regimen and a review of treatment of erythema migrans with phenoxymethylpenicillin. Dermatology 212: 160-7
- Arnez M (2007) Antibiotic Treatment of Children with Erythema Migrans. Clinical Infectious Diseases 44: 133-134
- Asbrink E, Hovmark A (1985) Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B] 93: 161-3
- Bacon RM, Biggerstaff BJ, Schriefer ME, Gilmore RD, Jr., Philipp MT, Steere AC, Wormser GP, Marques AR, Johnson BJ (2003) Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or peptide antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates. J Infect Dis 187: 1187-99
- Baranton G, Postic D, Saint Girons I, Boerlin P, Piffaretti JC, Assous M, Grimont PA (1992) Delineation of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* sp. nov., and group VS461

associated with Lyme borreliosis. *Int J Syst Bacteriol* 42: 378-83

- Bauer Y, Hofmann H, Jahraus O, Mytilineos J, Simon MM, Wallich R (2001) Prominent T cell response to a selectively in vivo expressed *Borrelia burgdorferi* outer surface protein (pG) in patients with Lyme disease. *Eur J Immunol* 31: 767-76
- Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, Coleman JL, Habicht GS, Bast TF, Cameron DJ, Ziegler JL, Barbour AG, Burgdorfer W, Edelman R, Kaslow RA (1983) Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N Engl J Med* 308: 740-2
- Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, Carlsson M, Runehagen A, Svanborg C, Norrby R (1995) An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 333: 1319-27
- Brettschneider S, Bruckbauer H, Klugbauer N, Hofmann H (1998) Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* in skin biopsy and urine samples from patients with skin borreliosis. *J Clin Microbiol* 36: 2658-65
- Coleman JL, Roemer EJ, Benach JL (1999) Plasmin-coated *Borrelia burgdorferi* degrades soluble and insoluble components of the mammalian extracellular matrix. *Infect Immun* 67: 3929-36
- Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H, Luft BJ (1987) Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease. *J Infect Dis* 155: 1322-5
- Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ (1988) Treatment of late Lyme borreliosis--randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1: 1191-4
- Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, Grunwaldt E, Agger WA, Franklin M, Oswald D, Cockey L, Maladorno D (1997) Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 337: 289-94
- Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ (1990) Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 336: 1404-6
- DIN NMi (2005) Medizinische Mikrobiologie: Serologische und molekularbiologische Diagnostik von Infektionskrankheiten Teil 44; Immunoblot (IB); Spezielle Anforderungen für den Nachweis von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi*. DIN 589969 - 44
- Eckmüller I (2003) T-zelluläre Immunreaktion durch MHC II-präsentierte rekombinante *B. burgdorferi*-Antigene im autologen System Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit Lyme Borreliose. München, Techn. Univ., Dissertationen
- Fingerle V, Bergmeister H, Liegl G, Vanek E, Wilske B. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* in Southern Germany. *J Spiroch. Tick Dis.* 1994(2) 41-45
- Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljić E, Leonhard S, Hofmann H, Weber K, Pfister K, Strle F, Wilske B (2008) Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int J Med Microbiol* 298: 279-90
- Fuchs H, Simon MM, Wallich R, Bechtel M, Kramer MD (1996) *Borrelia burgdorferi* induces secretion of pro-urokinase-type plasminogen activator by human monocytes. *Infect Immun* 64: 4307-12
- Glatz M, Fingerle V, Wilske B, Ambros-Rudolph C, Kerl H, Müllegger RR. 2008 Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant *Borrelia burgdorferi* sensu lato antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans. *Dermatology* 216(2):93-103
- Glatz M, Golestani M, Kerl H, Müllegger RR (2006) Clinical relevance of different IgG and IgM serum antibody responses to *Borrelia burgdorferi* after antibiotic therapy for erythema migrans: long-term follow-up study of 113 patients. *Arch Dermatol* 142: 862-8
- Goettner G, Schulte-Spechtel U, Hillermann R, Liegl G, Wilske B, Fingerle V (2005) Improvement of Lyme borreliosis serodiagnosis by a newly developed recombinant immunoglobulin G (IgG) and IgM line immunoblot assay and addition of VlsE and DbpA homologues. *J Clin Microbiol* 43: 3602-9
- Grab DJ, Kennedy R, Philipp MT (1996) *Borrelia burgdorferi* possesses a collagenolytic activity. *FEMS Microbiol Lett* 144: 39-45
- Hartmann K, Corvey C, Skerka C, Kirschfink M, Karas M, Brade V, Miller JC, Stevenson B, Wallich R, Zipfel PF, Krawczyk P (2006) Functional characterization of BbCRASP-2, a distinct outer membrane protein of *Borrelia burgdorferi* that binds host complement regulators factor H and FHL-1. *Mol Microbiol* 61: 1220-36
- Hauser U, Lehnert G, Wilske B (1999) Validity of interpretation criteria for standardized Western blots (immunoblots) for serodiagnosis of Lyme borreliosis based on sera collected throughout Europe. *J Clin Microbiol* 37: 2241-7
- Hofmann H (1996) Lyme borreliosis--problems of serological diagnosis. *Infection* 24: 470-2
- Hofmann H (2005) Lyme Borreliose-Kutane Manifestation. *Hautarzt* 56: 783-795
- Hofmann H, Wallich R, Lorenz I, Bechtel M (2006) Comparison of a new line assay using purified and recombinant antigens with a European lysate blot for serodiagnosis of Lyme borreliosis. *International Journal of Medical Microbiology* 296: 288-290
- Hovmark A, Asbrink E, Olsson I (1986) The spirochetal etiology of lymphadenitis benigna cutis solitaria. *Acta Derm Venereol* 66: 479-84
- Hunfeld KP, Ruzic-Sabljić E, Norris DE, Krawczyk P, Strle F (2005) In vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 1294-301
- Hunfeld KP, Ruzic-Sabljić E, Norris DE, Krawczyk P, Strle F (2006) Risk of culture-confirmed borrelial persistence in patients treated for erythema migrans and possible mechanisms of resistance. *Int J*

Med Microbiol 296 Suppl 40: 233-41

- Huppertz HI, Bohme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA (1999) Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18: 697-703
- Kaiser R (1998) [Prevention of early summer meningoencephalitis and Lyme borreliosis before and after tick bites]. *Dtsch Med Wochenschr* 123: 847-53
- Kalish RS, Wood JA, Golde W, Bernard R, Davis LE, Grimson RC, Coyle PK, Luft BJ (2003) Human T lymphocyte response to *Borrelia burgdorferi* infection: no correlation between human leukocyte function antigen type 1 peptide response and clinical status. *J Infect Dis* 187: 102-8
- Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, Norton D, Levy L, Wall D, McCall J, Kosinski M, Weinstein A (2001) Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 345: 85-92
- Kraiczy P, Rossmann E, Brade V, Simon MM, Skerka C, Zipfel PF, Wallich R (2006) Binding of human complement regulators FHL-1 and factor H to CRASP-1 orthologs of *Borrelia burgdorferi*. *Wien Klin Wochenschr* 118: 669-76
- Kraiczy P, Wurzner R (2006) Complement escape of human pathogenic bacteria by acquisition of complement regulators. *Mol Immunol* 43: 31-44
- Kristoferitsch W, Sluga E, Graf M, Partsch H, Neumann R, Stanek G, Budka H (1988) Neuropathy associated with acrodermatitis chronica atrophicans. Clinical and morphological features. *Ann N Y Acad Sci* 539: 35-45
- Liang FT, Steere AC, Marques AR, Johnson BJ, Miller JN, Philipp MT (1999) Sensitive and specific serodiagnosis of Lyme disease by enzyme-linked immunosorbent assay with a peptide based on an immunodominant conserved region of *Borrelia burgdorferi* vlsE. *J Clin Microbiol* 37: 3990-6
- Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, Masters EJ, Grunwaldt E, Gadgil SD (1996) Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 124: 785-91
- Maraspin V, Ruzic-Sabljić E, Strle F (2006) Lyme borreliosis and *Borrelia spielmanii*. *Emerg Infect Dis* 12: 1177
- Mullegger RR (2004) Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. *Eur J Dermatol* 14: 296-309
- Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, Welch P, Marcus R, Aguerro-Rosenfeld ME, Dennis DT, Wormser GP (2001) Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med* 345: 79-84
- Nigrovic LE, Thompson KM (2007) The Lyme vaccine: a cautionary tale. *Epidemiol Infect* 135: 1-8
- Preac-Mursic, V., B. Wilske, and G. Schierz. 1986. European *Borrelia burgdorferi* isolated from humans and ticks culture conditions and antibiotic susceptibility. *Zentralbl.Bakteriol.Mikrobiol.Hyg.[A]* 263:112-118
- Richter D, Postic D, Sertour N, Livey I, Matuschka FR, Baranton G (2006) Delineation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species by multilocus sequence analysis and confirmation of the delineation of *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 56: 873-81
- Rossmann E, Kitiratschky V, Hofmann H, Kraiczy P, Simon MM, Wallich R (2006) *Borrelia burgdorferi* complement regulator-acquiring surface protein 1 of the Lyme disease spirochetes is expressed in humans and induces antibody responses restricted to nondenatured structural determinants. *Infect Immun* 74: 7024-8
- Schaarschmidt D, Oehme R, Kimmig P, Hesch RD, Englisch S (2001) Detection and molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* ticks and in different patient samples from southwest Germany. *Eur J Epidemiol* 17: 1067-74
- Stanek G, Strle F (2003) Lyme borreliosis. *Lancet* 362: 1639-47
- Steere AC (2001) Lyme disease. *N Engl J Med* 345: 115-25
- Steere AC, Sikand VK, Meurice F, Parenti DL, Fikrig E, Schoen RT, Nowakowski J, Schmid CH, Laukamp S, Buscarino C, Krause DS (1998) Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 339: 209-15
- Terekhova D, Sartakova ML, Wormser GP, Schwartz I, Cabello FC (2002) Erythromycin resistance in *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 3637-40
- Wallich R, Helmes C, Schaible UE, Lobet Y, Moter SE, Kramer MD, Simon MM (1992) Evaluation of genetic divergence among *Borrelia burgdorferi* isolates by use of OspA, fla, HSP60, and HSP70 gene probes. *Infect Immun* 60: 4856-66
- Wallich R, Kramer MD, Simon MM (1996) The recombinant outer surface protein A (lipOspA) of *Borrelia burgdorferi*: a Lyme disease vaccine. *Infection* 24: 396-7
- Weber, K., Wilske, B., Preac-Mursic, V., and Thurmayr, R. (1993) Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 21:367-372
- Weber K (1996) Treatment failure in erythema migrans--a review. *Infection* 24: 73-5
- Weissenbacher S, Ring J, Hofmann H (2005) Gabapentin for the symptomatic treatment of chronic neuropathic pain in patients with late-stage Lyme borreliosis: a pilot study. *Dermatology* 211: 123-7
- Wilske B (2000) Lyme Borreliose, MIQ12, Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik, Urban und Fischer 12
- Wilske B (2005) Epidemiology and diagnosis of Lyme borreliosis. *Ann Med* 37: 568-79
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB (2006) The clinical assessment,

treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 43: 1089-134

- Wormser GP, McKenna D, Carlin J, Nadelman RB, Cavaliere LF, Holmgren D, Byrne DW, Nowakowski J (2005) Brief communication: hematogenous dissemination in early Lyme disease. Ann Intern Med 142: 751-5
- Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, Dornbush R, Singh B, Nadelman RB (2003) Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 138: 697-704

Verfahren zur Konsensbildung

Die Leitlinie wurde mittels eines modifizierten Delphi-Verfahren erstellt und korrigiert durch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie

Autorenremium

Erarbeitet von Prof. Dr. med. Heidelore Hofmann, München

Konsensusbildung Prof. Dr. med. Elisabeth Aberer, Graz
Dr. med. Harald Bruckbauer, Neufahrn
Dr. med. Volker Fingerle, München
Priv. Doz. Dr. med. Martin Mempel, München
Prof. Dr. med. R. R. Müllegger, Wiener Neustadt
Prof. Dr. med. Andreas Plettenberg, Hamburg
Prof. Dr. rer.nat. Markus Simon, Freiburg
Prof. Dr. rer.nat. Reiner Wällich, Heidelberg

Sponsoren

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie.

Erstellungsdatum:

02/2009

Letzte Überarbeitung:

Nächste Überprüfung geplant:

2011

Zurück zum [Index Leitlinien der Dermatologie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Stand der letzten Aktualisierung: 02/2009

© Dt. Dermatologische Ges.

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 11.09.2009; 14:23:07