Kutane Lyme Borreliose

ICD-10-Ziffer: A69.2, L90.4

Synonyme
Hautborreliose, kutane Borreliose, kutane Manifestationen der Lyme Borreliose, skin borreliosis, cutaneous Lyme borreliosis, cutaneous Lyme disease

Suchbegriffe
Präambel
Diese Leitlinie bezieht sich primär auf die Diagnostik und Therapie von kutanen Manifestationen der Lyme Borreliose. Sie ist Teil 1 der geplanten interdisziplinären Gesamtleitlinie „Lyme Borreliose – Diagnostik und Therapie, Nr. 013-080, Entwicklungstufe S3“.

## Inhalt

1. Einleitung ................................................................. 6

1.1 Zielgruppe ............................................................. 6
1.2 Ziele dieser Leitlinie .................................................. 6
1.3 Beteiligte Fachgesellschaften ........................................ 6
1.4 Methodik .................................................................. 8
2. Mikrobiologie der Erreger ............................................... 9
3. Epidemiologie ............................................................. 9
4. Übertragungswege ........................................................ 10
5. Pathogenese ................................................................ 11
6. Klinische Manifestationen der Lyme Borreliose .................... 12

6.1 Lokalisierte kutane Frühinfektion ..................................... 13

6.1.1 Erythema migrans ..................................................... 13

6.1.2 Variabilität des Erythema migrans (atypisches Erythema migrans) ........................................... 14

6.1.3 Borrelien-Lymphozytom ............................................. 16

6.2 Disseminierte kutane Frühmanifestation ............................ 17
6.3 Kutane Spätmanifestationen ........................................... 19
6.4 Mit kutaner Borreliose assoziierte Manifestationen am Nervensystem und den Gelenken 22

6.5 Differentialdiagnosen zur kutanen Lyme Borreliose ........... 22
7. Diagnostik .................................................................. 25

7.1 Indirekter Erregernachweis (Serodiagnostik, Antikörpernachweis) ........................................... 25

7.2 Direkter Erregernachweis ............................................... 28

7.2.1 Kultur ................................................................. 28

7.2.2 Direktnachweis mittels molekularbiologischer Nachweismethoden ........................................... 28
7.3 Diagnostik der klinischen Hautmanifestationen .................. 29

7.3.1 Erythema migrans (typisch) ........................................ 29

7.3.2 Erythema migrans (atypisch) ....................................... 30

7.3.3 Multiple Erythematata migrantia (MEM) ....................... 30

7.3.4 Borrelien-Lymphozytom ............................................. 31

7.3.5 Acrodermatitis chronica atrophicans ............................ 31

7.3.6 Unklare dermatologische Krankheitsbilder mit Verdacht auf Lyme Borreliose ........... 32

7.4 Nicht empfohlene diagnostische Verfahren ........................ 33
Abkürzungsverzeichnis

ACA Acrodermatitis chronica atrophicans
BL Borrelienlymphozytom
EM Erythema migrans
ECM Erythema chronicum migrans
i.v. intravenös
KG Körpergewicht
LB Lyme Borreliose
LTT Lymphozytentransformationstest
MEM Multiple Erythema migrantia
MiQ Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik
NAT Nukleinsäureamplifikationstechniken
NSAR Nichtsteroidale Antirheumatika
PCR Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
p.o. per os
PPI Protonenpumpen-Inhibitor
RCT Randomisierte, kontrollierte Studie
SNRI Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme Hemmer
1. Einleitung


1.1 Zielgruppe

Diese Leitlinie richtet sich an Ärzte in Praxis und Klinik, die mit der Behandlung der Lyme Borreliose befasst sind.

1.2 Ziele dieser Leitlinie

- Empfehlungen zur Absicherung der klinischen Diagnosen
- Empfehlungen zur stadiengerechten Labordiagnostik: Serologischer Nachweis von IgM- und IgG-Borrelien-Antikörpern mit dem 2 Stufenverfahren ELISA/Immunoblot; sinnvoller Einsatz molekular-diagnostischer und kultureller Verfahren
- Therapie der lokalisierten Frühinfektion (Erythema migrans, Erythema chronicum migrans und Borrelienlymphozytom)
- Therapie der disseminierten Frühinfektion (Multiple Erythema migrans, grippeartige Symptomatik)
- Therapie der Spätinfektion (Acrodermatitis chronica ohne neurologische Manifestationen)
- Therapie der Spätinfektion (Acrodermatitis chronica mit neurologischen Manifestationen)
- Prävention der Lyme Borreliose

Empfehlungen zur Nachbeobachtung eines Zeckenstiches

Informationblatt für Patienten (Anhang 1)

1.3 Beteiligte Fachgesellschaften

**Steuergruppe**
Federführend:
Prof. Dr. med. Heidelore Hofmann - Koordinatorin, unter Mitarbeit von Dr. med. Antonia Todorova
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Prof. Dr. med. Sebastian Rauer – Koordinator, Stellvertreter Dr. Stephan Kastenbauer
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Dr. med. Volker Fingerle  
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)  

Prof. Dr. med. Hans-Iko Huppertz  
Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ) und  
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)  

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Hunfeld  
Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin und  
INSTAND e.V.  

Prof. Dr.med. Andreas Krause  
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)  

Prof. Dr.med. Bernhard Ruf  
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)  

**Konsensusgruppe**  
Prof. Dr. med. Michael H. Freitag  
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)  

Prof. Dr. med. Monika A. Rieger  
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)  

Prof. Dr. med. Rainer Müller  
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie  

PD Dr. med. Rainer Schäfert  
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) und  
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)  

Dr. med. Kurt Müller / PD Dr. med. Walter Berghoff  
Deutsche Borreliose Gesellschaft (DBG)  

Prof. Dr. rer. nat. Reinhard Wallich  
Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGI)  

Prof. Dr. med. Mathias Pauschinger  
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK)  

Prof. Dr. med. Karl Bechter  
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)  

PD Dr. med. Gudrun Goßrau  
Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. (DGSS)
1.4 Methodik


Zur Standardisierung der Empfehlungen der Leitlinie werden einheitliche Formulierungen verwendet. Es gelten hierbei folgende Abstufungen:

**Starke Empfehlung:** „soll“

**Empfehlung:** „sollte“

**Offene Empfehlung:** „kann erwogen werden“

**Empfehlung gegen eine Intervention:** „sollte nicht“
Starke Empfehlungen gegen eine Intervention: „soll nicht“

2. Mikrobiologie der Erreger


3. Epidemiologie

Die Lyme Borreliose kommt -entsprechend dem Vorkommen ihrer Vektoren- überwiegend zwischen dem 40. und 60. nördlichen Breitengrad vor. Relevante epidemiologische Untersuchungen wurden in Europa nur selten durchgeführt. Eine bevölkerungsbezogene Studie in Südschweden zeigte eine Inzidenz von 69/100 000 Einwohner (Berglund, Eitrem et al. 1995). In einer den Raum Würzburg umfassenden prospektiven, populationsbasierten Studie wurden über 12 Monate 313 Erkrankungsfälle an Lyme Borreliose gefunden, entsprechend einer Inzidenz von 111 /100 000 Einwohner (Huppertz, Bohme et al. 1999). Als Frühmanifestationen fand sich in 89% der Fälle ein lokalisiertes Erythema migrans und in weiteren 3% ein disseminiertes Erythema migrans, bei 2% ein Borrelien-Lymphozytom, bei 3% eine frühe Neuroborreliose und bei <1% eine Karditis. Als späte Erkrankungsformen zeigte sich in 5% eine Lyme-Arthritis und in 1% eine Akrodermatitis chronica atrophicans. Eine chronische Neuroborreliose wurde nicht gefunden.


Zusammenfassend ist festzustellen, dass die vorliegenden epidemiologische Daten nicht zu einer abschliessenden Klärung ausreichen. Bisher publizierte Daten in Deutschland lassen auf eine Inzidenz der Lyme Borreliose im Bereich von 60 000 bis >200 000 Erkrankungen/Jahr schließen.

In einer großen bundesweiten Seroprävalenz Studie an Kindern (KIGGS) und Erwachsenen (DEGGS) konnte gezeigt werden, dass der Prozentsatz von borrelienspezifischen Antikörpern im Serum mit
zunehmendem Alter der Bevölkerung ansteigt und in der Gruppe der 14 bis 17-jährigen bereits 7 % erreicht. Bei Erwachsenen steigt der Prozentsatz der Borrelien-Antikörper weiter an. In der Gruppe der 70 bis 79-jährigen sind 24,5% der Männer und 16,4% der Frauen seropositiv (Abb. 1) (Wilking, Fingerle et al. 2015).


Abb. 1. Seroprävalenz von B. burgdorferi Antikörpern in Deutschland KIGGS und DEGS Studien (Wilking, Fingerle et al. 2015)

4. Übertragungswege


Bei beruflich bedingtem erhöhtem Risiko für Zeckenstiche soll die Erkrankung an Lyme Borreliose (BK 3102 von Tieren auf Menschen übertragbare Krankheiten) nach § 202 SGB VII vom behandelnden Arzt oder Arbeitgeber als Berufserkrankung an den Unfallversicherungsträger gemeldet werden (siehe Anhang 4).

5. Pathogenese

Die Pathogenese der Borrelieninfektion wird im Wesentlichen durch zwei Faktoren bestimmt:


Ein dauerhafter Immunschutz nach Wildinfektion bei Menschen besteht nicht. Reinfektionen kommen daher vor.

6. Klinische Manifestationen der Lyme Borreliose


| Tabelle 1: Klinische Manifestationen der Lyme Borreliose |
|----------------|----------------|----------------|
| Stadium         | Hautmanifestationen | Andere Organmanifestationen |
| Früh lokalisiert | Erythema migrans | Grippeartige Symptome (Muskel- und Gelenkschmerzen, Fieber, Lymphknotenschwellung, Leistungs minderung) |
|                 | Borrelien-Lymphozytom | Neuroborreliose |
| Früh disseminiert | Multiple Erythema migranta | |
- lymphozytäre Meningitis
- Meningoradikulitis Bannwarth
- Hirnnervenparesen
- Myelitis

Ophthalmoborreliose
Myositis

Akute Karditis

Akut intermittierende
Lyme-Arthritis (Monarthritis)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Spät</th>
<th>Acrodermatitis chronica (atrophicans)</th>
<th>Periphere Neuropathie Assoziiert mit ACA</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>- Oedematöses Stadium</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- Atrophes Stadium</td>
<td>Chronische Arthritis</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- Fibroide Knoten</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- Pseudosklerodermie</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- Mit B-Zell-Lymphom</td>
<td>Chronische Enzephalomyelitis (sehr selten)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Zerebrale Vaskulitis (sehr selten)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

6.1 Lokalisierte kutane Frühinfektion

6.1.1 Erythema migrans


Abbildungen 2: Klinische Varianten des Erythema migrans
Abb. 2a Initiales seronegatives Erythema migrans 1 Woche nach Zeckenstich DD Insektenstichreaktion; Durchmesser 4,9 cm, unter Beobachtung progredient

Abb. 2b Seronegatives Erythema migrans, Anstieg der IgM-Antikörper 5 Tage nach Therapiebeginn

Abb. 2c Typisches randbetontes migrierendes Erythema migrans
Abb. 2d Typisches randbetontes Erythema migrans mit frischen Entzündungsarealen innerhalb des Ringes

**Merkmale des typischen solitären Erythema migrans**

- Freies Intervall zwischen Zeckenstich und Beginn des Erythems von typischerweise 3 Tagen bis zu mehreren Wochen (Konsens: 18/20)
- Zunehmende zentrifugale Ausbreitung des Erythems (Crescendo Reaktion) (Konsens: 17/20)
- Randbetontes, nicht erhabenes Erythem mit mindestens 5 cm Durchmesser (starker Konsens: 20/20)
- Im Zentrum des Erythems sichtbare Zeckeneinstichstelle (starker Konsens: 20/20)

### 6.1.2 Variabilität des Erythema migrans (atypisches Erythema migrans)

**Abbildung 3: Variabilität des Erythema migrans**

Abb. 3a Flammend rotes Erythema chronicum migrans mit Radikulitis im linken Bein
DD. Erysipel
Abb. 3b Livid-fleckiges Erythema chronicum migrans seit 3 Monaten am Oberschenkel
Abb. 3c Hellrotes großes bogenförmiges Erythema chronicum migrans am Bauch
Abb. 3d Zentrales vesikulöses Erythema migrans
Abb. 3e Hämorragisch bullöses Erythema migrans am Fuß
Abb. 3f Livid-rotes, hämorrhagisches, nicht migrierendes Erythema chronicum migrans am Außenknöchel mit Gelenkschwellung

**Variabilität des Erythema migrans (atypisches Erythema migrans)**
- Nicht migrierend
- Nicht randbetont
- Infiltriert statt makulös
- Zentral vesikulös
- hämorrhagisch
- Unregelmäßig fleckig
- Nur bei Erwärmung der Haut sichtbar
- Keine sichtbare Zeckeneinstichstelle
(starker Konsens 20/20)

**Abschließende Empfehlung:**
Wegen der außerordentlichen Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes ist das atypische Erythema migrans für dermatologisch unerfahrene Ärzte schwer zu diagnostizieren. Deshalb sollten Patienten mit atypischen Erythemen zum Dermatologen überwiesen werden. (starker Konsens 19/20)

### 6.1.3 Borrelien-Lymphozytom


**Abb. 4 Borrelien Lymphozytom**
Wichtige Merkmale des Borrelien-Lymphozytoms

- Pseudolymphom, meist solitär, bevorzugt bei Kindern
- Lokalisation vor allem an den Ohrläppchen, Mamillen oder im Genitalbereich
- Livid-roter subkutaner Knoten oder Plaque
- Histologisch meist gemischte B- und T-lymphozytäre Infiltrate (stärker Konsens: 19/20)

6.2 Disseminierte kutane Frühmanifestation

Bei einem Teil der Patienten kommt es im Frühstadium zur hämatogenen Disseminierung, klinisch bemerkbar durch grippartige Krankheitssymptome mit leichtem Fieber, Arthralgien, Myalgien, Kopfschmerzen, Lymphadenopathie und multiplen Erythemata migrantia. Wenn keine Erytheme
sichtbar sind oder wegen atypischer Morphologie nicht erkannt werden, ist dieses Stadium sehr schwer zu diagnostizieren.

**Multiple Erythema migrans (MEM)**


**Abb.5 Multiple Erythema migrans (MEM)**

Abb. 5a und 5b Ausgeprägte Erythema migrans am rechten Arm, ca. 40 weitere am Rumpf und an den unteren Extremitäten
Abb. 5c Ovaläres Erythem an der linken Wange, mehrere ähnliche Erytheme am Rumpf und Oberschenkel bei disseminierter Frühborreliose
Abb. 5d Symmetrische Wangenrötung bei einem 5-jährigen Mädchen mit multiplen Erythema migrantia am Stamm und Extremitäten und grippeartiger Symptomatik.

Wichtige Merkmale von multiplen Erythemata migrantia

- Symptomlose disseminierte runde oder ovale Rötungen der Haut (starker Konsens: 19/20)
  - ohne epidermale Veränderungen
  - ringförmig oder homogen
  - bei Kindern häufig symmetrische Erytheme im Gesicht (ähnlich Ringelröteln)
  - persistierend über Tage bis Wochen
  - rezidivierend an den selben Stellen
  - mögliche Assoziation mit systemischen oder akut-neurologischen Symptomen
  (starker Konsens: 19/20)

6.3 Kutane Spätmanifestationen

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)


Ödematös-infiltratives Stadium der ACA

Die Acrodermatitis äußert sich zunächst mit hellroten retikulären, dann zunehmend lividen, oedematos infiltrierten polsterartigen Erythemen meist an den Extremitäten. Die Haut ist überwärmt aber bis auf ein Schweregefühl zunächst schmerzlos. Es handelt sich um das ödematös-infiltrative Stadium der Acrodermatitis chronica (Abb. 6a und 6b). Diese lividen Infiltrate können auch im
Gesicht auftreten und mit Lupus erythematodes oder einem kutanen malignen Lymphom verwechselt werden (Hofmann 2012).

**Atrophes Stadium der ACA**


Histologisch ist die Acrodermatitis chronica atrophicans durch ein ausgeprägtes perivaskuläres plasmazellreiches Entzündungsinfiltrat in allen Hautschichten charakterisiert (Abb.6d) sowie im fortgeschrittenem Stadium durch eine zunehmende Epidermis-, Bindegewebs- und Fettatrophie (Brehmer-Andersson, Hovmark et al. 1998).

Die Diagnose der ACA basiert auf dem typischen klinischen Bild, der typischen Histologie und den in der Regel hochpositiven Borrelien-IgG-Antikörpern im Serum (Asbrink 1993). In unklaren Fällen, insbesondere bei grenzwertigen Antikörperkonzentrationen muss die Diagnose über eine histologische Untersuchung und einen DNA - Nachweis oder die Kultivierung der Borrelien aus der Haut gesichert werden.

**Abb.6 Kutane Spätmanifestationen**
Abb. 6a-d Ödematöses infiltratives Stadium der Acrodermatitis chronica

Abb. 6a Acrodermatitis chronica. Homogene Rötung des linken Beines ohne Atrophie seit einem Jahr

Abb. 6b Acrodermatitis chronica im ödematös-infiltrativen Stadium. Pralle Schwellung und livide Verfärbung des rechten Beines mit knotiger Verdickung der Achillessehne und Schwellung des Sprunggelenks

Abb. 6c Acrodermatitis im ödematös-infiltrativen Stadium

Fleckige livide konfluierende Erytheme am linken Arm bei einem 15-jährigen Mädchen

Abb. 6d Typisches perivaskuläres plasmazelluläres Infiltrat bei Acrodermatitis chronica

Abb. 6e-g Atrophes Stadium der ACA
Abb. 6e ACA
Livid rote Verfärbung und Atrophie am rechten Handrücken und Kleinfinger und livide Flecken, Streifen und Infiltrate dorsal am rechten Knie
Abb. 6f ACA mit Ulnarstreifen und lividroten Flecken am rechten Unterarm und ausgeprägten lividen fibroiden Knoten unterhalb des Ellenbogens
Abb. 6g ACA dunkelrote bis lila Verfärbung und Atrophie an der rechten Hand dorsal (sog. Bratapfelhaut) mit Schwellungen der Fingerwelen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Wichtige klinische Merkmale der Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• Initial ödematös-infiltratives Stadium (plasmazelluläre Dermatitis), rötliche Verfärbung der Haut, meist an einer Extremität</td>
</tr>
<tr>
<td>• Im Verlauf Übergang in das atrophe Stadium, lividrot bis lehmsbraune Verfärbung der Haut, Hautatrophie, Verlust der Körperbehaarung sowie von Binde- und Fettgewebe, Hervortreten der Gefäße, juxtaartikulär fibroide Knoten und Gelenkbeteiligung</td>
</tr>
<tr>
<td>• Assoziation mit einer peripheren Neuropathie in ca. 50%</td>
</tr>
<tr>
<td>• Frauen im höheren Lebensalter bevorzugt betroffen</td>
</tr>
<tr>
<td>(starker Konsens: 19/19)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

6.4 Mit kutaner Borreliose assoziierte Manifestationen am Nervensystem und den Gelenken


Rheumatologische Symptome, vor allem Myalgien und Arthralgien, können relativ früh im Krankheitsverlauf zusammen mit Erythema migrans auftreten. Auch ist auf kardiale Symptome mit Rhythmusstörungen (AV-Block) zu achten, die bereits mit oder nach einem Erythema migrans auftreten können.


6.5 Differentialdiagnosen zur kutanen Lyme Borreliose
Nachfolgend sind die häufigsten Differentialdiagnosen für die kutane Lyme Borreliose tabellarisch dargestellt (Tabelle 2).

Die Vielzahl der Differentialdiagnosen zeigt, dass bis auf das typische Erythema migrans die meisten kutanen Manifestationen der Lyme Borreliose eine sorgfältige dermatologische Diagnostik erfordern. Insbesondere darf nicht unkritisch das mangelnde Ansprechen auf Antibiotikatherapie als persistierende Borreliose interpretiert und durch eine monatelange Antibiotikatherapie behandelt werden.

Es wird deshalb empfohlen, unklare Hauterscheinungen, die nach Therapie bestehen bleiben, zum Dermatologen oder dermatologisch erfahrenen Pädiater zu überweisen.

Tabelle 2: Klinische Differentialdiagnosen der kutanen Lyme Borreliose

<table>
<thead>
<tr>
<th>Lyme Borreliose der Haut</th>
<th>Differentialdiagnosen</th>
<th>Klinische Charakteristik</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Erythema migrans</td>
<td>Persistierende Insektenstichreaktion</td>
<td>Juckreiz, Entzündung sofort nach Stich, dann ab 2. Tag „Descrescendo“ Reaktion</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>„mitigiertes“ Erysipel</td>
<td>Überwärmung, allgemeine Abgeschlagenheit, Entzündungsparameter erhöht</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>fixes Arzemittelexanthem</td>
<td>Anamnese über Medikamenteneinnahme, Rezidiv in loco, Juckreiz, Schmerzen</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Hypodermitis bei chronisch venöser Insuffizienz (CVI)</td>
<td>Bekannte CVI, Pachydermie, ggf. symmetrische Verteilung</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Atrophodermia Pasini et Pierini</td>
<td>Erythem mit Epidermisatrophie, negative Borrelien-Serologie</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>initiale Morphea (Solitärherd) zirkumskripte Sklerodermie</td>
<td>Hautatrophie und/oder Bindegewebsverhärtung</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Granuloma anulare</td>
<td>Perlartiger Randsaum, palpable Infiltrate</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>bei vesikulöser Variante: stark entzündlicher Herpes simplex</td>
<td>Herpes-Diagnostik positiv, Rezidiv in loco</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Tinea corporis</td>
<td>Randbetonte ringförmige Hautentzündung mit Infiltration und Schuppenbildung (epidermale Beteiligung!) mikroskopischer und kultureller Nachweis von Dermatophyten</td>
</tr>
<tr>
<td>Multiple Erythematamigrantia</td>
<td>Persistierende Urtikaria</td>
<td>Quaddeln, Juckreiz</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>multiple Granulomata anularia</td>
<td>Derbe, glänzende Plaques meist postinfektiös</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Erythema anulare centrifugum</td>
<td>Typischer Tastbefund (weiche Plaques), Anamnese (Medikamente, Infektionen, Autoimmunerkrankungen)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>multilokuläres fixes Arzemittelexanthem</td>
<td>Anamnese über Medikamenteneinnahme, Rezidive, Juckreiz, Schmerzen</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Parvovirus B 19 Infektion (Ringelröteln)</td>
<td>bei Kindern, initial im Gesicht (Wangen), fieberhaftes Exanthem</td>
</tr>
<tr>
<td>Acrodermatitis chronica atrophicans</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>-------------------------------------</td>
<td>----------------------------------</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Odematös-infiltratives Stadium</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Chronisches (rezidivierendes) Erysipel mit Lymphödem</td>
<td>Überwärmmung, allgemeine Abgeschlagenheit, Entzündungsparameter erhöht</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Lupus erythematodes</td>
<td>Bekannte Autoimmunerkrankung, Histologie, Immunhistochemische Untersuchung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hypodermitis</td>
<td>Diffuse Entzündung und Schwellen am Unterschenkel bei Stauung durch chronische venöse Insuffizienz, eventuell Ulkus</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erythromelalgie</td>
<td>Starke Rötung und Schmerzen nach Erwärmung, Linderung durch Kühlung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Komplexes regionales Schmerzsyndrom (früher M. Sudeck)</td>
<td>Vorausgehende Frakturen, Verletzungen, Operationen, neurogene Entzündung mit starken Schmerzen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Perniones</td>
<td>Anamnese eines Kälteschadens rezidivierende Verschlechterung bei feucht kaltem Wetter, meist symmetrisch</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hitzemelanose</td>
<td>Anamnese: chronische Hitzeexposition der Haut (Heißes Wasser, Wärmflaschen, Heizkissen, heiße Wickel, Laptop</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Atrophie Stadium</td>
<td>Altersatrophie der Haut Meistens symmetrisch, diffuse Verteilung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>chronische venöse Insuffizienz</td>
<td>Meist beidseitig an den Unterschenkeln bei Varikös, phlebologische Untersuchung</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Empfehlung**

Hautentzündungen, die als Lyme Borreliose diagnostiziert wurden und durch eine lege artis
durchgeführte Antibiotikatherapien nicht abgeheilt sind, sollen zu einer fachärztlichen dermatologischen Untersuchung überwiesen werden. Starker Konsens 11/12

7. Diagnostik

7.1 Indirekter Erregernachweis (Serodiagnostik, Antikörpernachweis)

Aufgrund der komplexen Erregereigenschaften spielt für die Diagnostik der Lyme Borreliose in der praktischen laboratoriumsmedizinischen Versorgung der indirekte Erregernachweis mittels serologischer Methoden nach wie vor eine wesentliche Rolle. Entsprechend den für Deutschland gültigen Verfahrensweisen und Normen erfolgt der Antikörpernachweis im Serum mittels einer Stufendiagnostik, standardisiert durch einen Suchtest (Immunoassay: ELISA, CLIA etc.) und einen Bestätigungstest (Immunoblot), um möglichst gleichermaßen hohe Sensitivitäten und Spezifitäten in der Diagnostik zu garantieren (Tabelle 3).


Insofern sollte sich der behandelnde Arzt über die Qualifikation seines diagnostischen Labors und die dort verwendeten diagnostischen Assays und deren Testspezifikationen informieren.

Verlauf der Immunantwort und Befundinterpretation

Im Rahmen des natürlichen Infektionsverlaufs sind spezifische IgM-Antikörper üblicherweise 3-6 Wochen nach Krankheitsbeginn nachweisbar, IgG-Antikörpertiter erreichen ihren Gipfel langsamer (Wochen bis Monate).

Eine wesentliche Prämisse bei der serologischen Untersuchung auf Lyme Borreliose ist die Tatsache, dass sich der anfordernde Arzt bewusst sein muss, derartige Untersuchungen nur bei...

Empfehlung

- Die serologische Diagnostik soll nur bei ausreichendem klinischem Verdacht angefordert werden. (starker Konsens: 19/19)
- Die Diagnostik soll als Stufendiagnostik (Suchtest und Bestätigungstest) durchgeführt werden. (Konsens: 16/19)
- Ein positiver Antikörpernachweis ist nicht beweisend für eine klinisch bestehende Lyme Borreliose. (starker Konsens: 19/19)
- Ein negativer Antikörpernachweis schließt bei längerer Krankheitsdauer beim immungesunden Patienten eine Lyme Borreliose weitestgehend aus. (Konsens: 16/19)
- Ein isoliert positiver IgM-Nachweis spricht gegen eine Spätmanifestation der Lyme Borreliose. (Konsens: 17/19)

Sondervotum (Deutsche Borreliose Gesellschaft)


Tabelle 3: Serologische Stufendiagnostik (nach MIQ 12 und DIN 58969-44 2005-07)

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IgM und IgG getrennt bestimmen! Bei positivem oder grenzwertigem Ergebnis 2. Stufe</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>2. Stufe</th>
<th>Immunoblot oder Line Blot (Je nach Hersteller gelten unterschiedliche Interpretationskriterien)</th>
</tr>
</thead>
</table>
oder OspC allein in starker Ausprägung vorhanden.

7.2 Direkter Erregernachweis

Für den direkten Erregernachweis bei Lyme Borreliose mittels Kultur und PCR gelten die einschlägigen mikrobiologisch-diagnostischen Qualitätsstandards (MiQ Lyme Borreliose, MiQ PCR).

7.2.1 Kultur


**Empfehlung zum Direktnachweis mittels Kultur**

- Der kulturelle Direktnachweis sollte nur bei differentialdiagnostisch uneindeutigen Fällen eingesetzt werden. (starker Konsens: 19/19)
- Die kulturelle Anzucht von Borrelia burgdorferi sensu lato sollte auf Expertenlaboratorien beschränkt bleiben. (starker Konsens: 19/19)
- Positive Kulturergebnisse sind mittels geeigneter molekularbiologischer Methoden zu bestätigen. (starker Konsens: 18/19)

7.2.2 Direktnachweis mittels molekularbiologischer Nachweismethoden

Die derzeit in der Lyme Borreliose-Diagnostik eingesetzten molekularbiologischen Nachweissverfahren müssen als wenig standardisiert angesehen werden (van Dam 2011). Dies gilt sowohl für die DNA-Isolation aus geeigneten klinischen Materialien, wie auch für die Reaktionsbedingungen und die Auswahl der Reaktionsstartermoleküle (Primer). Prinzipiell ist der Nachweis von Borreliens mittels Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT, üblicherweise PCR) aus der Haut sehr zuverlässig und bei früher Manifestation sensitiver als der serologische Antikörpernachweis. Für den Nachweis aus Biopsien aus Erythema migrans und Acrodermatitis

**Empfehlung zum molekularbiologischen Direktnachweis**

- Der molekularbiologische Direktnachweis (PCR) ist kein Suchtest bei Verdacht auf Lyme Borreliose. (starker Konsens: 19/19)
- Ein negatives PCR-Testergebnis schließt eine Lyme Borreliose nicht aus. (starker Konsens: 19/19)
- Ein positives PCR-Testergebnis soll durch weitere molekularbiologische Methoden bestätigt und die nachgewiesene Genospezies soll im Befund mitgeteilt werden. (starker Konsens: 19/19)
- Ein positives PCR-Ergebnis nach leitliniengerechter antibiotischer Therapie oder ohne typische klinische Manifestation hat keine klinische Relevanz. (Konsens: 16/19)
- Der molekularbiologische Direktnachweis sollte auf unklare Hautmanifestationen beschränkt und ausgewiesenen mikrobiologischen Speziallaboratorien vorbehalten bleiben. (starker Konsens: 20/20)

### 7.3 Diagnostik der klinischen Hautmanifestationen

#### 7.3.1 Erythema migrans (typisch)

Liegt ein klinisch typisches Erythema migrans vor (s. Kapitel Klinische Manifestationen) soll keine weitere labordiagnostische Absicherung erfolgen, es soll sofort mit der antibiotischen Therapie begonnen werden (Abb.7).

**Empfehlung**

- Liegt ein typisches Erythema migrans vor (s. Kapitel Klinische Manifestationen), soll keine weitere labordiagnostische Absicherung (serologisch, kulturell, molekularbiologisch) erfolgen. (starker Konsens: 20/20)
• Liegt ein typisches Erythema migrans vor, soll sofort mit der antibiotischen Therapie begonnen werden. (starker Konsens: 20/20)

7.3.2 Erythema migrans (atypisch)


Eine histologische Untersuchung ist bei Erythema migrans nur selten richtungsweisend. Zur differentialdiagnostischen Abklärung kann jedoch die histologische Untersuchung sinnvoll sein.

Empfehlung
• Bei atypischem klinischem Erscheinungsbild des Erythema migrans soll der Verdacht durch eine serologische Untersuchung weiter abgeklärt werden. (Konsens: 18/20)
• Bei negativer serologischer Untersuchung und fortbestehendem klinischen Verdacht soll die weitere Abklärung mittels kulturellem oder molekularbiologischem Direktnachweis aus Biopsiematerial durchgeführt werden. (starker Konsens: 20/20)

7.3.3 Multiple Erythemata migrantia (MEM)

Besteht der Verdacht auf multiple Erythemata migrantia, synonym auch als multilokuläres Erythema migrans bezeichnet (MEM) stehen serologischer Antikörpennachweis und Erregernachweis mittels PCR und Kultur aus einer Hautbiopsie zur Verfügung. In jedem Fall soll eine serologische Untersuchung durchgeführt werden. Bei danach weiterhin unklarem Befund soll der Erregernachweis aus einem Erythem mittels PCR, ggf. auch Kultur, angestrebt werden (Abb.7) (s. 3.2.1). Bei MEM soll auf klinische Zeichen einer extrakutanen Symptomatik besonders geachtet werden (siehe Tabelle 3 im Kapitel klinische Manifestationen)

Empfehlung
• Bei Verdacht auf MEM soll eine serologische Untersuchung erfolgen.
• Bei negativer serologischer Untersuchung und fortbestehendem klinischen Verdacht auf MEM soll die weitere Abklärung mittels kulturellem oder molekularbiologischem Direktnachweis aus Biopsiematerial durchgeführt werden. (starker Konsens: 20/20)

Abb. 7 Algorithmus zur Diagnose eines solitären oder multiokulären Erythema migrans
Die Absicherung der Diagnose durch serologischen Antikörpernachweis ist obligat, wobei sich in den meisten Fällen Antikörper gegen *B. burgdorferi* nachweisen lassen (Colli, Leinweber et al. 2004, Mullegger 2004, Hofmann 2012). Bei danach unklarem Befund soll der Patient zum Dermatologen überwiesen werden, um einen Erregernachweis mittels PCR, ggf. auch Kultur anzustreben. Dafür sollten zwei Hautbiopsien (s. 3.2.2) aus dem veränderten Hautareal entnommen werden: eine für die histologische Untersuchung in Formalin 4% Lösung und eine für die Kultur und PCR-Untersuchung in steriler, physiologischer Kochsalzlösung. Mittels PCR und Kultur lässt sich *B. burgdorferi* nachweisen, wobei Daten zur Sensitivität der Methoden bei Borrelien-Lymphozytom spärlich sind, aber zumindest für die PCR Nachweiserfolge in etwa 70% der Fälle erwarten lassen (Maraspin, Cimperman et al. 2002, Colli, Leinweber et al. 2004).

**Empfehlung**

- Bei eindeutigem klinischem Erscheinungsbild des Borrelien-Lymphozytoms und positiver Serologie sind weiterführende mikrobiologische Untersuchungen nicht notwendig. (starker Konsens: 20/20)
- Liegt ein eindeutiges klinisches Erscheinungsbild eines Borrelien-Lymphozytoms vor, soll sofort mit der antibiotischen Therapie begonnen werden. (Konsens: 16/20)
- Bei nicht eindeutigem klinischem Erscheinungsbild und negativer Serologie sollen weiterführende Untersuchungen (primär Histologie, Molekularbiologie, ggf. Kultur) zur differentialdiagnostischen Abklärung erfolgen. (starker Konsens: 20/20)

**7.3.5 Acrodermatitis chronica atrophicans**
Bei klinischem Verdacht auf eine ACA ist zunächst eine Borrelienserologie durchzuführen. Für eine ACA sprechen hohe Antikörperwerte im IgG-Suchtest in Kombination mit einem breiten Spektrum borrelienspezifischer Banden im IgG-Blot oder vergleichbaren Tests (s. Kap. 4.1.1). Eine negative IgG Serologie schließt eine ACA bei immunkompetenten Patienten mit hoher Sicherheit aus.

In unklaren Fällen sollten zur Differentialdiagnose der Patient zum Facharzt für Dermatologie überwiesen werden. Bei weiterbestehender Unsicherheit sollen zwei Hautbiopsien (s. 3.2.2) aus dem veränderten Hautareal entnommen werden: eine für die histologische Untersuchung in Formalin 4% Lösung und eine für die Kultur und PCR-Untersuchung in physiologischer Kochsalzlösung. Bei ACA lässt sich B. burgdorferi-DNA in etwa 70% der Fälle nachweisen.

**Empfehlung**

- Bei klinischem Verdacht auf eine ACA soll die Diagnose durch eine serologische Untersuchung abgesichert werden. (starker Konsens: 19/20)
- Hohe IgG-Antikörperwerte im Suchtest in Kombination mit einem breiten Bandenmuster im IgG-Immunoblot sprechen für die klinische Verdachtsdiagnose. (starker Konsens: 20/20)
- Eine negative Borrelien-Serologie schließt eine ACA beim immunkompetenten Patienten mit hoher Sicherheit aus. (Starker Konsens: 20/20)
- Eine histologische Bestätigung der Diagnose soll in allen Fällen durchgeführt werden. (mehrheitliche Zustimmung: 12/20)
- Bei nicht eindeutigem Krankheitsbild sollte eine weitere diagnostische Abklärung mittels Biopsie und anschließender histologischer Untersuchung erfolgen. Bei unklaren Befunden wird ein Direktnachweis mittels Kultur und Molekularbiologie empfohlen. (starker Konsens: 19/20)

**7.3.6 Unklare dermatologische Krankheitsbilder mit Verdacht auf Lyme Borreliose**

**Empfehlung**

- Bei Verdacht auf eine kutane Manifestation einer Lyme Borreliose und nicht eindeutigem klinischen Erscheinungsbild soll eine Hautbiopsie mit einer feingeweblichen Untersuchung (Histologie) zusammen mit einem direkten Erregernachweis mittels Kultur und molekularbiologischen Verfahren erfolgen. (starker Konsens: 20/20)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tab. 4 Interpretation serologischer Befundkonstellationen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Verdachtsdiagnose</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Atypisches Erythema migrans</td>
</tr>
<tr>
<td>Borrelien-</td>
</tr>
<tr>
<td>Lymphozytom</td>
</tr>
<tr>
<td>IgM und/oder IgG positiv</td>
</tr>
</tbody>
</table>

| Acrodermatitis chronica atrophicans | IgG-positiv, Banden nur OspC, p41 und/oder VlsE | Befund untypisch für eine ACA. |
| Negativ oder nur IgM positiv | Befund spricht gegen die Diagnose Acrodermatitis chronica atrophicans. Differenzialdiagnosen abklären. |
| IgG-positiv, Breites Bandenspektrum, Banden p83/100, p58, p43, p41, p39, p17/18, VlsE | Befund gut vereinbar mit der klinischen Verdachtsdiagnose. |

### 7.4 Nicht empfohlene diagnostische Verfahren


**Nicht empfohlene Verfahren im Rahmen der Diagnostik kutaner Manifestationen der Lyme Borreliose:**

- Der immunhistochemische Nachweis von Borrelien aus Gewebe wird derzeit nicht empfohlen. (starker Konsens: 19/19)
- Der Lymphozytentransformationstest (LTT) bzw. der Nachweis spezifischer Zytokine wird derzeit nicht empfohlen. (starker Konsens: 18/19)
7.5 Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung


Empfehlung

- Der behandelnde Arzt soll sich über die Einhaltung der einschlägigen diagnostischen Standards und Qualifikation seines diagnostischen Labors sowie die Richtlinienkonformität der dort verwendeten diagnostischen Assays informieren. (starker Konsens: 18/19)

8. Therapie der kutanen Lyme Borreliose

Therapieempfehlungen zur Lyme Borreliose wurden seit 2004 in zahlreichen europäischen und amerikanischen Leitlinien veröffentlicht (s. Anhang 2. Leitlinien und Therapievergleich). In Tabelle 5 sind die am besten evaluierten Antibiotikatherapien aus amerikanischen und europäischen Leitlinien zusammengefasst.


Andere Cephalosporine der 1. und 2. Generation sind nicht ausreichend wirksam (Hunfeld, Rodel et al. 2003).

Bei disseminierter Frühinfektion zeigte die intravenöse Therapie mit Ceftriaxon keine besseren Ergebnisse als die orale Doxycyclintherapie (Dattwyler, Luft et al 1997).


Es ist besonders wichtig, dass Dosis und Dauer der Therapie eingehalten werden.


neurologische Symptome kann eine intravenöse Therapie mit Penicillin G oder den Cephalosporinen der 3. Generation Ceftriaxon oder Cefotaxim erforderlich sein (s. AWMF-S3-Leitlinie Neuroborreliose in Vorbereitung)

Die Heilungsraten – definiert als Wiederherstellung des ursprünglichen körperlichen Zustandes mit Rückbildung der krankheitspezifischen Symptome nach erfolgreich durchgeführter Therapie – liegen bei rechtzeitiger Therapie von lokализierten und disseminierten Frühmanifestationen der Haut bei 95 bis 100% (Cerar, Cerar et al. 2010, Kowalski, Tata et al. 2010).


Bleiben die Spätmanifestationen lange unbehandelt, steigt das Risiko für persistierende Beschwerden und für Defektheilungen an Haut, Gelenken und Nervensystem.


In einer 2016 publizierten europäischen RCT bei 280 Patienten (PLEASE-Studie) mit länger als 2 Jahre persistierenden Beschwerden nach antibiotisch vorbehandelter Lyme Borreliose (v.a. 78 Pat nach Erythema migrans, 15 Pat nach Meningoradikulitis) und 153 seropositiven Patienten mit Borreliosebezogenen Beschwerden nach Zeckenstich wurden die gesundheitsbezogenen Wirkungen einer 2-wöchigen mit zwei 14- wöchigen Antibiotikatherapien verglichen. Zunächst erhielten alle bereits früher antibiotisch vorbehandelten Patienten 2 Wochen Ceftriaxon 2 g i.v. Danach wurden die Patienten 3 Gruppen zugeordnet. Gruppe 1 erhielt Doxycyclin 200 mg/d p.o. über 12 Wochen, Gruppe 2 Clarithromycin 2x 500 mg plus Hydroxychloroquin 2x 200 mg/d 12 Wochen und Gruppe 3 12 Wochen Placebo. Der Therapieerfolg wurde als gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 14 Wochen und nachfolgend bis 52 Wochen mit dem RAND-36 Health Status Inventory evaluiert. Der Summen Score verbesserte sich nach Therapie in allen 3 Gruppen gleichermaßen ohne signifikante Unterschiede, die Beurteilung der Lebensqualität blieb in allen 3 Gruppen unter der der Allgemeinbevölkerung. Es konnte kein Unterschied des Therapieerfolges zwischen der Kurzzeittherapie und den beiden Langzeittherapien festgestellt werden. Die Patienten mit Langzeittherapie hatten wesentlich mehr Antibiotika-bedingte Nebenwirkungen (bei Doxycyclin v.a Phototoxizität (18,6%) und Nausea (10,5%) und bei Clarithromycin/ Hydroxychloroquin v.a. Nausea (10,4%), Durchfall (9,4%) und allergische Exantheme (8,3%). In der Placebo-Gruppe wurden am

8.1 Therapie in der Schwangerschaft und Stillzeit


8.2 Therapie von Kindern

Kinder können nach abgeschlossener Zahnschmelzbildung ab dem 9. Lebensjahr (> 8 Jahre) mit Doxycyclin in einer Dosierung von 4 mg/kg KG/ die bis zu einer Höchstdosis von 200 mg/ die behandelt werden. Bei Kindern unter 8 Jahren ist die Therapie der Wahl Amoxicillin 50mg/kg KG/ die (Tabelle 5). Die notwendige Verteilung auf 3 Tagesdosierungen kann bei Kindergarten- und Schulkindern schwierig sein. Alternativ kann Cefuroximaxetil 30 mg/kg KG/ die, Azithromycin 5-10 mg/kg KG/ die oder Clarithromycin 15 mg/kg KG/ die in 2 Tagesdosen verordnet werden (Nizic, Velikanje et al. 2012).

8.3 Therapie-Adhärenz

Um die Behandlungsadhärenz/ Therapietreue (früher Compliance) zu verbessern, ist der Patient vor Beginn der Therapie über die Besonderheiten bei der Einnahme der verordneten Antibiotika und die möglichen Risiken für unerwünschte Wirkungen aufzuklären. Ein häufiger Grund für ein Therapieversagen ist die fehlerhafte Einnahme von Doxycyclin. Es ist zu beachten, dass die Resorption durch 2- oder 3-wertige Kationen wie Aluminium, Calcium (Milch, Milchprodukte und calciumhaltige Fruchtsäfte) und Magnesium in Antazida oder durch Eisenpräparate sowie durch medizinische Aktivkohle und Colestyramin beeinträchtigt werden kann. Daher sollten derartige Arznei- oder Nahrungsmittel in einem zeitlichen Abstand von 2 bis 3 Stunden eingenommen werden.

Ein weiterer Grund für ein Therapieversagen ist die unregelmäßige Einnahme z. B. Auslassen der Mittagsdosierung bei Amoxicillin oder die ungenügende Dauer der Antibiotikatherapie, z. B. wegen Verschlechterung der Symptome durch eine Herxheimer Reaktion, wegen gastrointestinaler Beschwerden oder wegen phototoxischer Hautreaktionen bei erhöhter Lichtempfindlichkeit durch Doxycyclin.


Tabelle 5: Therapieempfehlungen bei kutaner Lyme Borreliose

| Lokalisierte Frühmanifestationen: solitäres Erythema migrans, Erythema chronicum migrans |  |
|-----------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Antibiotikum                     | Erwachsene Dosis/Tag | Kinder Dosis/kg KG/Tag | Dauer p.o. |
| Doxycyclin***                | 2 x 100 mg oder 1 x 200 mg | Ab 9. Lj. 4 mg ** (maximal 200 mg) | 10-14 T |
| Amoxicillin                   | 3 x 500-1000 mg | 50 mg | 14 T |
| Cefuroximaxetil              | 2 x 500 mg | 30 mg | 14 T |
| Azithromycin                  | 2 x 250 mg | 5-10 mg | 5-10 T |

| Disseminierte Frühmanifestationen*: multiple Erythemata migrantia, Erythema migrans mit grippeartigen Allgemeinsymptomen, Borrelien-Lymphozytom (solitär und disseminiert) |  |
|-----------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Antibiotikum                     | Erwachsene Dosis/Tag | Kinder Dosis/kg KG/Tag | Dauer |
| Doxycyclin***                | 2x 100 mg | Ab 9. Lj. 4 mg ** (maximal 200 mg) | 14-21 T* |
| Amoxicillin                   | 3x 500mg-1000mg | 50 mg | 14-21 T* |
| Cefuroximaxetil              | 2x 500 mg | 30 mg | 14-21 T* |
| Azithromycin                  | 2x 250 mg | 5-10 mg | 5-10 T* |

| Spätmanifestationen: Acrodermatitis chronica atrophicans (ödematös-infiltratives und atrophes Stadium) ohne neurologische Symptome |  |
|-----------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Antibiotikum                     | Erwachsene Dosis/Tag | Kinder Dosis/kg KG/Tag | Dauer |
| Doxycyclin***                | 2 x 100 mg | Ab 9. Lj. 4 mg ** (maximal 200 mg) | 30 T |
| Amoxicillin                   | 3 x 500-1000 mg | 50 mg | 30 T |

| Spätmanifestationen: Acrodermatitis chronica atrophicans (ödematös-infiltratives und atrophes Stadium) mit neurologischer Symptomatik |  |
|-----------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Antibiotikum                     | Erwachsene Dosis/Tag | Kinder Dosis/kg KG/Tag | Dauer |
| Penicillin G                    | 4 x 5 Mio IE | 200-500 000 IE | 14-21 T**** |
| Ceftriaxon                      | 1 x 2 g | 50 mg | 14-21 T**** |
Cefotaxim | 3 x 2 g | 100 mg | 14-21 T ****

*: Die Therapiedauer richtet sich nach der Dauer und Schwere der klinischen Symptomatik;
bei multiplen Erythemen und bei Borrelien-Lymphozytom ist die Therapiedauer 21 Tage
**: nach Abschluss der Zahnschmelzbildung
***: für Jugendliche und Erwachsene ab 50 kg KG
****: weiter oral bis 30 Tage (Aberer et al. 1996)

Empfehlungen zur Therapie der kutanen Lyme Borreliose

Antibiotika

- Therapie der ersten Wahl ist Doxycyclin oder Amoxicillin p.o. (starker Konsens 17/18)
- Therapiealternativen sind Cefuroxim, Azithromycin, evtl. auch Clarithromycin p.o. (starker Konsens 17/18)
- Therapie der ersten Wahl für die kutane Lyme Borreliose mit neurologischen Manifestationen ist Ceftriaxon i.v. (mehrheitliche Zustimmung 10/19)
- Zur antibiotischen Therapie von Patienten mit kutaner Lyme Borreliose mit neurologischen oder kardiologischen Manifestationen siehe Empfehlungen anderer Fachgesellschaften. In Frage kommen Ceftriaxon i.v., Cefotaxim i.v., Penicillin G i.v. oder Doxycyclin p.o. (starker Konsens 18/18)

Therapiedauer

- Die Therapie der Frühmanifestationen der kutanen Lyme Borreliose soll 14-21 Tage erfolgen. (Ausnahmen Azithromycin 5-10 Tage; Doxycyclin 10-14 Tage bei solitärem Erythema migrans) (Konsens: 17/19)
- Die Therapie der kutanen Spätmanifestationen soll 30 Tage erfolgen. (Konsens: 17/19)
- Eine generelle Verlängerung über die empfohlene Zeitdauer hinaus kann nicht empfohlen werden. (Konsens: 17/19)
- Eine Verlängerung kann im Einzelfall in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf und nach Reevaluation der Diagnose erwogen werden. (Konsens: 17/19)
- In Einzelfällen mit gesichertem Erregernachweis soll eine erneute Therapie erfolgen. (Konsens: 16/19)
- Bei Persistenz oder Progredienz der kutanen Symptomatik trotz leitliniengerechter Antibiotikatherapie sollte eine Reevaluation der Diagnose erfolgen. (Konsens: 17/19)

Empfehlungen zur Therapie der kutanen Lyme Borreliose in der Schwangerschaft

- Als Therapie der Wahl in der Schwangerschaft soll Amoxicillin p.o. eingesetzt werden. (starker Konsens: 18/18)
- Therapiealternativen während der Schwangerschaft sind Penicillin G i.v. oder Ceftriaxon i.v. (starker Konsens: 18/18)
- Bei Penicillinallergie sollte Cefuroxim p.o., Ceftriaxon i.v., Cefotaxim i.v. oder Azithromycin p.o. eingesetzt werden. (Konsens: 15/17)
Empfehlung zur Therapie der kutanen Lyme Borreliose bei Kindern

- Als Therapie der Wahl bei Kindern unter 8 Jahren soll Amoxicillin p.o. eingesetzt werden. (starker Konsens: 17/17)
- Therapiealternativen bei Kindern sind Azithromycin, Clarithromycin oder Cefuroxim p.o.. (starker Konsens: 17/17)

Sondervotum (OnLyme Aktion)
Bei Rezidiv oder mangelnder Rückbildung der krankheitsspezifischen kutanen Symptome kann eine erneute Therapie mit einem anderen geeigneten Antibiotikum unter Berücksichtigung der individuellen Patientensituation erwogen werden, wenn andere ursächliche Faktoren ausgeschlossen wurden.

Sondervotum (Deutsche Borreliose Gesellschaft)

8.4 Persistierende Beschwerden nach Therapie / Posttreatment Lyme Disease Syndrom (PTLS)


Bei einer kontrollierten Studie von Patienten mit Erythema migrans, bei denen eine alters- und geschlechtssvergleichbare Kontrollgruppe zeitgleich untersucht wurde, konnten keines erhöhtes Auftreten von posttherapeutischen Beschwerden gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Cerar, Cerar et al. 2010). Einige Untersuchungen weisen auf immunologische Besonderheiten hin. Bei Patienten, die nach der Antibiotikatherapie noch Monate bis Jahre persistierende Beschwerden haben, wurden gehäuft
antineurale Antikörper (Chandra, Wormser et al. 2010) sowie eine schwächere Th1-Immumantwort und eine stärkere Th 17-Immumantwort mit erhöhten Interleukin-23-Konzentrationen im Serum nachgewiesen (Strle, Stupica et al. 2014).


**8.5 Vorgehen bei persistierenden Hautveränderungen und Beschwerden nach antibiotischer Therapie**

Ein häufiger Grund für weiterbestehende Hautveränderungen und Beschwerden nach antibiotischer Therapie ist eine primär falsche Diagnose (Puechal and Sibilia 2009).


Bei einer mehrere Jahre bestehenden Acrodermatitis chronica atrophicans bilden sich die Hautveränderungen nach der antibiotischen Therapie nur sehr langsam über Jahre zurück. Die Haut-, Bindegewebs- und Fettatrophie kann – insbesondere bei älteren Menschen – irreversibel sein, dies gilt auch für die ACA-assozierte periphere Neuropathie. (s. auch AWMF-S3 Leitlinie Neuroborreliose in Vorbereitung)

Differentialdiagnostisch kommen vor allem die altersbedingte Hautatrophie, chronische thermische Schäden der Haut z. B. Perniones und Hitzemelanose sowie die chronische venöse Insuffizienz mit Stauungsdermatitis in Betracht.
Chronische neuropathische Schmerzen nach adäquat antibiotisch behandelter Acrodermatitis chronica atrophicans mit peripherer Neuropathie werden entsprechend der Leitlinie „Neuropathischer Schmerz“ der DGN (AWMF – Leitlinien-Register Nr. 030/114) behandelt.


**Empfehlungen bei Symptompersistenz nach leitliniengerechter Therapie**

**Bei Persistenz eines als Erythema migrans behandelten Erythems oder multipler Erytheme** (länger als 6 Wochen) soll eine Überweisung zum Facharzt für Dermatologie erfolgen zur differentialdiagnostischen Abklärung von zirkumskripten Sklerodermie (Morphea), Granuloma anulare, Sarkoidose, Erythema anulare et diutinum, Tinea oder Urticaria-Vaskulitis (starker Konsens: 17/17)

**Bei Persistenz oder Progredienz des Lymphozytoms nach Therapie** soll eine Überweisung zum Facharzt für Dermatologie zur differentialdiagnostischen Abklärung erfolgen (kutanes Pseudolymphom, lymphozytäre Infiltration Jessner-Kanof oder malignes Lymphom). (starker Konsens: 17/17)

**Bei Persistenz einer Acrodermatitis chronica atrophicans nach Therapie** soll eine Überweisung zum Facharzt für Dermatologie zur weiteren Beratung und zur differentialdiagnostischen Abklärung (altersbedingte Hautatrophie, chronische thermische Schäden der Haut z. B. Perniones und Hitzemelanose, chronische venöse Insuffizienz mit Stauungsdermatitis) erfolgen. (starker Konsens: 16/16)

9. **Prophylaxe**

9.1 **Prävention von Zeckenstichen**


Insektenrepellents mit Wirksamkeit gegen Zecken, z. B. Diethylethanoltoluamid (DEET), Icaridin (1-(1-Methylpropyl Carbonyl)-2-(2-hydroxyethyl)piperidine), Ethylbutylacetaminoproprionat (EBAAP, IR 3535), können ebenfalls angewendet werden, haben aber nur eine begrenzte Wirksamkeit bis zu 4 Stunden (Lupi, Hatz et al. 2013, Faulde, Rutenfranz et al. 2015).
9.2 Prävention der Lyme Borreliose


9.3 Prophylaktische Therapie nach Zeckenstich


Empfehlungen zur Infektionsprophylaxe

Zur Prävention von Zeckenstichen sollte bedeckende Kleidung getragen werden.

Die Anwendung von zeckenabweisenden Repellents kann mit Einschränkung empfohlen werden.

Die Haut soll nach Aufenthalt im Freien mit möglichem Zeckenkontakt am Abend nach Zecken abgesucht werden.


Die Stichstelle soll bis zu sechs Wochen beobachtet werden.

(Konsens: 15/16)

Nicht empfohlen

Die Untersuchung der entfernten Zecke auf Borrelien wird nicht empfohlen (Konsens: 15/16)

Eine lokale oder systemische prophylaktische antibiotische Behandlung nach Zeckenstich wird nicht empfohlen. (Konsens: 14/16)

9.4 Vakzine

Eine zugelassener Impfstoff zur Anwendung beim Menschen ist derzeit nicht verfügbar.


Eine polyvalente OspA-Impfung ist für Europa derzeit in Entwicklung (Barrett and Portsmouth 2013), eine Zulassung aber noch nicht absehbar.
Anhang 1: Patienteninformation über das Vorgehen bei Zeckenstichen

1. Entfernen Sie die Zecke so bald wie möglich.

2. Suchen Sie sorgfältig den Körper und bei Kindern vor allem auch den Kopf nach weiteren Zecken ab.

3. Beobachten Sie die Haut in der Umgebung der Einstichstelle 6 Wochen lang. Eine unmittelbar nach dem Stich auftretende Rötung durch die Zeckenspeichelstoffe bildet sich innerhalb einiger Tage zurück. Tritt danach erneut eine Rötung auf oder vergrößert sich die anfängliche Rötung auf ≥5 cm, sollten Sie unbedingt einen Arzt aufsuchen. Es kann sich um die Frühmanifestation der Lyme Borreliose, das Erythema migrans (Wanderröte), handeln.


Anhang 2: Nationale und internationale Leitlinien zur Lyme Borreliose


Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme


Niederländische Leitlinie 2014
http://www.kiza.nl/sites/default/files/images/Richtlijn%20lymeziekte%20definitief%2018%20juli%202013.pdf

ILADS 2014
Daniel J Cameron, Lorraine B Johnson and Elizabeth L Maloney
Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease
<table>
<thead>
<tr>
<th>Leitlinie/Therapieempfehlung</th>
<th>Erythema migrans</th>
<th>Früh disseminierte Form (ohne neurologische Manifestationen)</th>
<th>Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>USA</strong>&lt;br&gt;IDSA&lt;br&gt;Wormser et al. 2006</td>
<td>Doxycyclin 100 mg 2xtgl. oder Amoxicillin 500 mg 3xtgl. oder Cefuroximaxetil 500 mg 2xtgl. oder Clarithromycin 500 mg 2xtgl. oder Erythromycin 4 x 500 mg /kg&lt;br&gt;Dauer 14 – 21 Tage oder Azithromycin 500 mg/tgl. Dauer 7 – 10 Tage</td>
<td>Doxycyclin 100 mg 2xtgl. oder Amoxicillin 500 mg 3xtgl. oder Cefuroximaxetil 500 mg 2xtgl.</td>
<td>Doxycyclin 100 mg 2xtgl. oder Amoxicillin 500 mg 3xtgl. oder Cefuroxime-axetil 500 mg 2xtgl. Dauer 14 – 28 Tage</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Deutschland</strong>&lt;br&gt;AWMF S1&lt;br&gt;Hofmann et al. 2009</td>
<td>Doxycycline 100 mg 2xtgl. oder Amoxicillin 500 – 1000 mg 3xtgl. oder Cefuroxime-axetil 500 mg 2xtgl. (Dauer 14 – 21 Tage oder Azithromycin 250 mg 2xtgl. Dauer 5 – 10 T</td>
<td></td>
<td>Doxycycline 100 mg 2xtgl. 28 T)age oder Ceftriaxon 2g/tgl. oder Cefotaxim 2g 3xtgl. oder Penicillin G 20x 10⁶ U/tgl. Dauer 14 – 21 Tage</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Frankreich</strong>&lt;br&gt;Chidiac et al. 2006</td>
<td>Amoxicillin 500 mg 3xtgl. oder Doxycyclin 100mg 2xtgl. oder Cefuroximaxetil 500 mg 2xtgl. Dauer 14 – 21 Tage oder Azithromycin 500 mg/tgl. Dauer 10 Tage</td>
<td>Doxycyclin 200 mg/tgl. oder Amoxicillin 1g/d 3xtgl. oder Ceftriaxon 2g/tgl. Dauer 14 – 21 Tage</td>
<td>Doxycyclin 200 mg/tgl. Dauer 28 T)age oder Ceftriaxon 2g/tgl. Dauer 14 Tage</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Niederlande</strong>&lt;br&gt;Steensma et al. 2004</td>
<td>Doxycyclin 100 mg 2xtgl. Dauer 10 Tage oder</td>
<td>Doxycyclin 100 mg 2xtgl. Dauer 21 Tage oder</td>
<td>Doxycyclin 100 mg 2xtgl. (30 T)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Polen  
Flisiak and Pancewicz 2008: | Amoxicillin 500 mg 3xtgl. oder Azithromycin 500 mg/tgl. Dauer 14 Tage oder Cefuroxime axetil 500 mg 2xtgl. Dauer 14 – 21 Tage oder Azithromycin 500 mg /tgl. Dauer 7 – 10 Tage oder Clarithromycin 500 mg 2xtgl. oder Penicillin V 1000 mg 3xtgl. Dauer 14 – 21 Tage | Ceftriaxon 2g/tgl. Dauer 14 Tage | Amoxicillin 500 – 1000 3xtgl. oder Doxycyclin 100 mg 2xtgl. oder Cefotaxim 2g 3xtgl. oder Penicillin G 3-4 x10^6 U 4xtgl. Dauer 14 – 28 Tage |
| Finnland  
Oksi et al. 2008 | Amoxicillin 500 – 1000 mg 3xtgl. oder Doxycyclin 100 mg 2xtgl. oder Cefuroxime-axetil 500 mg 2xtgl. Dauer 14 Tage oder Azithromycin 500mg/tgl. Dauer 10 Tage | - | Ceftriaxon 2g/tgl. Dauer 14 – 21 Tage oder Amoxicillin 500 mg 3xtgl. oder Doxycyclin 100 mg 2xtgl. Dauer 1 – 2 Monate |
| Norwegen  
Ljostad and Mygland 2009: | Doxycyclin 100 mg 2xtgl. oder 200 mg/tgl. oder Amoxicillin 500 mg 3xtgl. Dauer 14 Tage | Doxycyclin 100 mg 2xtgl. oder 200 mg/tgl. Dauer 14 Tage | Doxycyclin 200mg/tgl. oder 100mg 2xtgl. Dauer 20 Tage |
| Schweiz  
Evison et al. 2006 | Doxycyclin 100 mg 2xtgl. Dauer 10 Tage oder Amoxicillin 500 mg 3xtgl. oder Cefuroxime axetil 500 mg 2xtgl. oder Clarithromycin 500 mg 2xtgl. Dauer 14 – 21 Tage | - | - |
<table>
<thead>
<tr>
<th>Leitlinie der Deutschen Borreliose Gesellschaft 2011</th>
<th>oder Azithromycin 500 mg/tgl. Dauer 7-10 Tage</th>
<th>Doxycyclin 400mg/d oder Amoxicillin 3000-6000mg/d oder Cefuroxim 2x 500mg/d oder Clarithromycin 500-1000mg/d oder Azithromycin 500 mg/3-4x/W Dauer mindestens 4 Wochen</th>
<th>Ceftriaxon 2g/d iv oder Cefotaxim 2-3x 4g/div oder Minocyclin 200mg/die po Dauer nach dem klinischen Verlauf bei Unwirksamkeit nach 4 Wochen Antibiotikum wechseln</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>USA ILADS 2014</td>
<td>Anwendungsduer 10 Tage bis 21 Tage bzw. oder Anwendungsduer 4-6 Wochen (Präferenz) Amoxicillin 1500-2000mg/d Kinder: 50mg/d verteilt auf 3 Dosen max 1500mg Cefuroxim 2x500mg/d Kinder: 20-30mg/d verteilt auf 2 Dosen max 1000mg Doxycyclin 2x100mg Kinder ab 8 Jahren: 4mg/d verteilt auf 2 Dosen max. 200 mg Azithromycin 10mg/kg an Tag 1, danach 5-10mg/kg/d max. 500mg/d</td>
<td>Bei erneuten Beschwerden oder bei Progredienz der Symptomatik nach DD erneute antibiotische Therapie* mit neuem alternativen Antibiotikum** oder Kombinationstherapie *Ggf auch -i.m. PenicillinG- 1.2–3.6 Einheiten / Woche -oder iv. Ceftriaxon 2g/d -Tetracycline: 1000–1500 mg verteilt auf 3-4 Dosen -(Cefotaxim) **Anmerkung: ILADS betont, dass derzeit keine festen Behandlungschemen etabliert werden können, wegen mangelnder Evidenz.Dauer und Dosierung richtet sich u.a. nach Krankheitsschwere und Ansprechen auf die Therapie.</td>
<td>Bei Persistenz: Höhere Dosierungen nach Bedarf ggf auch kombiniert mit intrazellulär wirksamen Antibiotika Wiederholung der 4-6 wöchigen Behandlung bei weiterer Symptompersistenz, wie unter Lyme-</td>
</tr>
<tr>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Doxycyclin 100 mg 2xtgl. p.o. oder 200 mg 1xt tgl. p.o. oder Amoxicillin 3 bis 4 x 500-1000 mg oder Cefuroxim 2xtgl. 500 mg p.o. Dauer 10-21 Tage Oder Azithromycin 2x 500 mg p.o. Tag 1, dann 1x 500 mg p.o. Dauer 5 Tage</td>
<td></td>
<td>Doxycyclin 100 mg 2xtgl. p.o. oder 200 mg 1xt tgl. p.o. oder Amoxicillin 3 x 500-1000 mg oder Ceftriaxon 1xtgl. 2 g i.v. Dauer 21 (14-30) Tage</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Anhang 4: Gesetzliche Bestimmungen

Meldepflicht
In Deutschland besteht keine allgemeine krankheits- oder erregerspezifische Meldepflicht gemäß dem Infektionsschutzgesetz (IfSG).

Berufskrankheit
Literaturverzeichnis


Cameron, D. J., L. B. Johnson and E. L. Maloney (2014). "Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites,


Mikrobiologie - Serologische und molekularbiologische Diagnostik von Infektionskrankheiten, Beuth.
Hunfeld, K. P. and P. Kraiczy (2009). "When is the best time to order a Western blot and how should it be interpreted?" *Curr Probl Dermatol* **37**: 167-177.


Moter, S. E., H. Hofmann, R. Wallich, M. M. Simon and M. D. Kramer (1994). "Detection of Borrelia burgdorferi sensu lato in lesional skin of patients with erythema migrans and


Verfahren zur Konsensbildung

Die Leitlinie wurde mittels eines modifizierten Delphi-Verfahren erstellt und in einer erweiterten Konsensuskonferenz der Interdisziplinären S3 Leitliniengruppe, moderiert von Prof. Ina Kopp, Leiterin des AWMF-Institutes für Medizinisches Wissensmanagement, zur Abstimmung gebracht. Sie wurde durch die beteiligten 22 Fachgesellschaften und Patientenorganisationenverabschiedet.

Diese Leitlinie ist ein Teil der angemeldeten interdisziplinären S3-Gesamtleitlinie zur Diagnostik und Therapie der Lyme Borreliose.

Sponsoren

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder finanzielle Unterstützung von Sponsoren.


Erklärung von Interessenskonflikten der Autoren

Tabelle im Leitlinienreport Anhang 4

Erstellungsdatum: März 2016

Gültigkeit: 5 Jahre oder bis zur Fertigstellung der S3 Leitlinie


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