



AWMF-Register Nr.	013/044	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

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

Borrelia burgdorferi Infektion, Schildzecken-Borreliose, Lyme disease, cutaneous lyme borreliosis, Erythema migrans Krankheit, Erythema migrans, Erythema chronicum migrans, Borrelien-Lymphozytom, Lymphadenosis cutis benigna, borreliolymphocytoma, multiple Erythemata migrantia, multilokuläres Erythema migrans, Acrodermatitis chronica atrophicans.

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, Entwicklungsstufe S3**“.

Daher wurde bereits dieser Teil interdisziplinär von 22 Fachgesellschaften und 2 Patientenorganisationen konsentiert. Die systematische Literaturrecherche und Literaturbewertung durch das Deutsche Cochrane Zentrum, Freiburg (Cochrane Deutschland) für die Weiterentwicklung zur Entwicklungsstufe S3 wird zurzeit durchgeführt.

Die interdisziplinäre Leitliniengruppe bereitet derzeit Teil 2 „Neuroborreliose“ und anschließend Teil 3 „Lyme Arthritis, Lyme Karditis und andere seltene Manifestationen“ vor.

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 Erythemata 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

7.5	Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung	34
8.	Therapie der kutanen Lyme Borreliose	34
8.1	Therapie in der Schwangerschaft und Stillzeit	37
8.2	Therapie von Kindern	37
8.3	Therapie-Adhärenz	37
8.4	Persistierende Beschwerden nach Therapie / Posttreatment Lyme Disease Syndrom (PTLS)	40
8.5	Vorgehen bei persistierenden Hautveränderungen und Beschwerden nach antibiotischer Therapie	41
9.	Prophylaxe	42
9.1	Prävention von Zeckenstichen	42
9.2	Prävention der Lyme Borreliose	43
9.3	Prophylaktische Therapie nach Zeckenstich	43
9.4	Vakzine	44
	Anhang 1: Patienteninformation über das Vorgehen bei Zeckenstichen	45
	Anhang 2: Nationale und internationale Leitlinien zur Lyme Borreliose	46
	Anhang 3: Übersichtstabelle Therapieempfehlungen bei kutaner Lyme Borreliose in internationalen Leitlinien	48
	Anhang 4: Gesetzliche Bestimmungen	52
	Literaturverzeichnis	53
	Erklärung von Interessenskonflikten der Autoren	65

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 Erythemata 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

Die Lyme Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Infektionskrankheit in Europa. Die Borrelien wandern während des Saugaktes der Schildzecke *Ixodes ricinus* in die Haut. Dort werden sie entweder sofort durch das angeborene (unspezifische, innate) Immunsystem abgetötet oder es kommt zu einer lokalen Infektion und bei einem kleinen Teil der Infizierten zur Erkrankung. Am häufigsten entsteht eine Entzündung der Haut, typischerweise als Erythema migrans oder selten als Borrelien-Lymphozytom. Im weiteren Verlauf können die Borrelien disseminieren und verschiedene Organe befallen. Vor allem sind die Haut, die Gelenke, sowie das Nervensystem betroffen. Als chronische oder späte Form der Hautinfektion kann sich die Acrodermatitis chronica atrophicans entwickeln.

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-Borrelienantikörpern 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 Erythemata migrantia, 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. Heide Lore 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)

Prof. Dr. med. Stephan Thureau
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)

Prof. Dr. med. Gerd Gross
Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)

Dr. Hendrik Wilking
Robert Koch-Institut (RKI)

Ursula Dahlem
Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene Infektionen Deutschland e. V (OnLyme-Aktion)

Ute Fischer/ Karin Friz
Borreliose und FSME Bund Deutschland (BFBD)

Prof. Dr. med. Elisabeth Aberer
Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)

Moderation

Prof. Dr. med. Ina B. Kopp
AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement

1.4 Methodik

Diese Leitlinie basiert auf der Aktualisierung der 2009 von einem Expertengremium erstellten Leitlinie Nr.013-044 „Kutane Manifestationen der Lyme Borreliose“ der Entwicklungsstufe S1.

Die Leitlinie wurde entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung und Weiterentwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) erstellt und entspricht nach dem Dreistufenkonzept der AWMF einer S2k-Leitlinie. Die Zusammensetzung der Leitliniengruppe war interdisziplinär (IDA), die genannten Mandatsträger der Fachgesellschaften wurden über den geplanten Update am 11.2.2014 informiert.

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

In Europa wurden bisher **5 humanpathogene Genospezies aus dem *Borrelia burgdorferi* sensu lato Komplex** isoliert: am häufigsten *B. afzelii*, gefolgt von *B. garinii*, *B. bavariensis*, *B. burgdorferi* sensu stricto und *B. spielmanii* (Baranton, Postic et al. 1992, Schaarschmidt, Oehme et al. 2001, Richter, Postic et al. 2006, Fingerle, Schulte-Spechtel et al. 2008). Für *B. valaisiana*, *B. lusitaniae* und *B. bissettii* ist die Humanpathogenität noch unklar. Von den gesichert humanpathogenen Spezies findet man in Europa alle Spezies, in den USA nur *B. burgdorferi* sensu stricto, in Asien alle Spezies außer *B. burgdorferi* sensu stricto. Die verschiedenen Genospezies des *Borrelia burgdorferi* sensu lato-Komplexes sind genetisch sehr heterogen (Wallich, Helmes et al. 1992) und zeigen bei humanen Infektionen einen Organotropismus. Das Erythema migrans wird durch alle 5 Genospezies hervorgerufen. Bei Acrodermatitis chronica atrophicans wird fast ausschließlich *B. afzelii* nachgewiesen, *B. garinii* und *B. bavariensis* findet man besonders häufig bei neurologischen Manifestationen und *B. burgdorferi* sensu stricto befällt bevorzugt Gelenke (Stanek and Strle 2003). *B. spielmanii* wurde bisher nur aus Erythema migrans isoliert (Maraspin, Ruzic-Sabljić et al. 2006, Fingerle, Schulte-Spechtel et al. 2008).

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 Acrodermatitis chronica atrophicans. Eine chronische Neuroborreliose wurde nicht gefunden.

In Deutschland besteht derzeit in 9 Bundesländern eine Meldepflicht für Lyme Borreliose (siehe Anhang 4). Epidemiologische Daten, die durch diese partielle Meldepflicht in Deutschland gewonnen werden, beziehen sich nur auf die eindeutig diagnostizierbaren Manifestationen Erythema migrans, akute Neuroborreliose und akute Lyme Arthritis. Hierbei ist von einer nicht unerheblichen Untererfassung der Erkrankungszahlen auszugehen (Fulop and Poggensee 2008, Wilking and Stark 2014). Sekundärdatenanalysen von Krankenkassendaten auf Grund der ICD 10 Codierung A 69.2 (G) kommen zu wesentlich höheren Fallzahlen (Muller, Freitag et al. 2012).

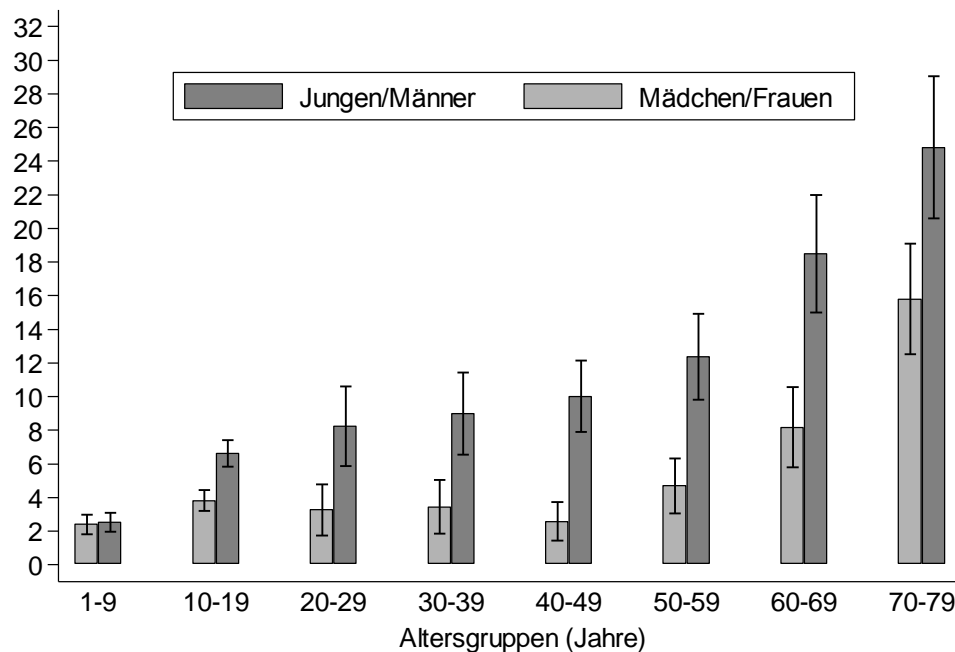
Zusammenfassend ist festzustellen, dass die vorliegenden epidemiologische Daten nicht zu einer abschliessenden Klärung ausreichen. Bisher publizierte Daten in Deutschland lassen auf eine Inzidenz der Lyme Borreliose im Bereich von 60 000 bis >200 000 Erkrankungen /Jahr schließen.

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).

Eine prospektive Untersuchung zur Inzidenz der Lyme Borreliose in Südschweden und Finnland (2008-2009) bei 1546 Personen, die von einer Zecke gestochen wurden, ergab, dass es bei 78 (5%) zu einer *Borrelia burgdorferi* Infektion kam. Bei 45 (3 %) trat nur eine Serokonversion auf, bei 33 (2 %) kam es zu einer Erkrankung. 28 Personen hatten ein Erythema migrans, eine Person ein Borrelienlymphozytom, 2 Personen eine akute Neuroborreliose und 2 unspezifische Symptome, die als Lyme Borreliose diagnostiziert wurden (Wilhelmsson, Fryland et al. 2016).

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



4. Übertragungswege

B. burgdorferi wird von Schildzecken aus dem *I. ricinus* / *I. persulcatus* spp. Komplex bei der Blutmahlzeit auf Vögel, Säugetiere und Menschen übertragen, in Europa v.a. durch *I. ricinus*, in Asien *I. persulcatus* und in den USA überwiegend *I. scapularis*. Zecken saugen Blut im Verlauf ihres Entwicklungszyklus von der Larve über die Nymphe zur adulten Zecke und vor der Eiablage und können dabei Borrelien aufnehmen und/ oder übertragen. Das Hauptreservoir sind kleine Nagetiere - vor allem Mäuse - und Vögel. Vögel tragen zur geographischen Ausbreitung der infizierten Zecken bei. In Deutschland sind Zecken ubiquitär mit Borrelien infiziert, jedoch kann der Prozentsatz regional und selbst zwischen eng benachbarten Gebieten sehr stark variieren (z. B. 4-21%, (Fingerle, Bergmeister 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 wandern, wo sie immunsuppressive Speichelproteine an ihre Oberfläche binden (Cotte, Sabatier et al. 2014). Schließlich werden sie mit dem Speichel in die Stichwunde sezerniert, wo sie zunächst durch immunmodulierende Substanzen aus dem Zeckenspeichel zumindest partiell vor dem Wirtsimmunsystem geschützt sind und so wahrscheinlich eine genügend hohe Infektionsdosis erreichen können. Eine entsprechende Übertragung durch blutsaugende Insekten ist deshalb wegen der kurzen Saugzeit kaum möglich (fehlende Vektorkompetenz für *B. burgdorferi* von Insekten). Aus xenobiotischen Versuchen ist bekannt, dass die Übertragung der Borrelien erst nach mehreren Stunden - abhängig von der Borrelienspezies - erfolgt (Gern 2009).

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:

1. Die Evasionsstrategien der Erreger (Hartiala, Hytonen et al. 2008, de Taeye, Kreuk et al. 2013, Rogovskyy and Bankhead 2013).
2. Die Qualität der Immunantwort des Wirts (Takeuchi, Sato et al. 2002, Cruz, Moore et al. 2008, Hovius, Bijlsma et al. 2009, Petzke, Brooks et al. 2009, Salazar, Duhnam-Ems et al. 2009, Bachmann, Horn et al. 2010, Skogman, Hellberg et al. 2012, Stanek, Wormser et al. 2012).

Darüber hinaus zeigen Speichelproteine, die im Verlauf einer Blutmahlzeit von der Zecke abgegeben werden, immunsuppressive Effekte (Ribeiro, Makoul et al. 1985, Ramamoorthi, Narasimhan et al. 2005, Hovius, Schuijt et al. 2008, Dai, Wang et al. 2009, Horka, Cerna-Kyckova et al. 2009, Dai, Narasimhan et al. 2010, Kern, Collin et al. 2011, Oliveira, Sa-Nunes et al. 2011, Radolf, Caimano et al. 2012).

Zusätzlich beeinflussen wirtsspezifische Entzündungsreaktionen in der Haut den Krankheitsverlauf (Mullegger 2004, Strle, Stupica et al. 2014). 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 (Tilly, Krum et al. 2006, Bankhead and Chaconas 2007, Xu, McShan et al. 2007, Crowley, Toledo et al. 2013). Einige Borrelienspezies bilden über die Bindung von Regulatoren der Komplementkaskade (Faktor H) an ihrer Oberfläche eine Resistenz gegenüber Komplement vermittelter Lyse aus (Hartmann, Corvey et al. 2006, Hunfeld, Ruzic-Sabljić et al. 2006, Kraiczy, Rossmann et al. 2006, Kraiczy and Wurzner 2006, Rossmann, Kitaritschky et al. 2006). Über die Bindung an Plasminogen sind Borrelien in der Lage Kollagen, Fibronektin und Laminin abzubauen (Fuchs, Simon et al. 1996, Grab, Kennedy et al. 1996, Coleman, Roemer et al. 1999, Kraiczy and Wurzner 2006, Onder, Humphrey et al. 2012) und in der Haut zu disseminieren.

Das angeborene Immunsystem erkennt die Borrelien hauptsächlich über deren Oberflächen-Proteine (Osp-Lipoproteine) (Shi, Xu et al. 2008, Srivastava and de Silva 2008, Xu, McShan et al. 2008, Sarkar, Tilly et al. 2009, Tilly, Bestor et al. 2013). 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 (Rupprecht, Kirschning et al. 2007, Shin, Isberg et al. 2008, Yang, Izadi et al. 2008, Gautam, Dixit et al. 2011). 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 (Lee, Moriarty et al. 2010, Shen, Shin et al. 2010, Codolo, Bossi et al. 2013, Rogovskyy and Bankhead 2013). 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 auch im Menschen Schutz gegen eine nachfolgende Infektion vermitteln können (s. a. Vakzine).

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

6. Klinische Manifestationen der Lyme Borreliose

Die Lyme Borreliose ist eine entzündliche Multiorganerkrankung. Sie manifestiert sich zunächst als lokalisierte Infektion in der Haut, dem Erythema migrans. Wegen der geringen Symptome kann diese frühe Hautentzündung übersehen werden oder nicht sichtbar sein. Die Borrelien können hämatogen disseminieren, klinisch erkennbar an einem grippeartigen Krankheitsbild oder disseminierten Erythemen der Haut. Im weiteren Verlauf können auch andere Organmanifestationen auftreten, vor allem betroffen sind das Nervensystem und die Gelenke. Der Verlauf ist individuell sehr unterschiedlich. Deshalb ist die Einteilung in Stadien nicht besonders hilfreich. Eine Einordnung nach Früh- und Spätmanifestationen ist vorzuziehen, weil das klinische Bild sowohl die Diagnostik als auch die Therapie bestimmt (Tabelle 1). Europäische Untersuchungen zeigen, dass sich die Lyme Borreliose in 80 -90 % als Hauterkrankung manifestiert und in ca. 10-20 % an anderen Organen (Berglund, Eitrem et al. 1995, Huppertz, Bohme et al. 1999, Oschmann, Kraiczy et al. 1999, Fulop and Poggensee 2008, Glatz, Resinger et al. 2015, Wilhelmsson, Fryland et al. 2016).

Tabelle 1: Klinische Manifestationen der Lyme Borreliose

Stadium	Hautmanifestationen	Andere Organmanifestationen
Früh lokalisiert	Erythema migrans	
	Borrelien-Lymphozytom	
Früh disseminiert	Multiple Erythemata migrantia Multiple Borrelien-Lymphozytome	Grippeartige Symptome (Muskel- und Gelenkschmerzen, Fieber, Lymphknotenschwellung, Leistungsminderung)
		Neuroborreliose

		<ul style="list-style-type: none"> - lymphozytäre Meningitis - Meningoradikulitis Bannwarth - Hirnnervenparesen - Myelitis <p>Ophthalmoborreliose</p> <p>Myositis</p>
		Akute Karditis
		Akut intermittierende Lyme-Arthritis (Monarthritis)
Spät	Acrodermatitis chronica (atrophicans)	Periphere Neuropathie Assoziiert mit ACA
	- Oedematöses Stadium	
	- Atrophes Stadium	Chronische Arthritis
	- Fibroide Knoten	
	- Pseudosklerodermie	
	- Mit B-Zell-Lymphom	Chronische Enzephalomyelitis (sehr selten)
		Zerebrale Vaskulitis (sehr selten)

6.1 Lokalisierte kutane Frühinfektion

6.1.1 Erythema migrans

Nach einem Zeckenstich kann es nach einem freien Intervall von 3-30 Tagen (Strle, Lusa et al. 2013) zu einer lokalisierten Hautinfektion in der Umgebung des infizierenden Zeckenstiches kommen. Ausprägung und Dauer der Entzündungsreaktion sind individuell sehr variabel. Für die Diagnose eines Erythema migrans wird als Richtwert ein Durchmesser des Erythems von mindestens 5 cm angegeben (Abb.2a und b) (Stanek, Fingerle et al. 2011). Klinisch eindeutig ist ein randbetontes Erythem mit zentrifugaler Ausbreitung um den Zeckenstich herum, das typische **Erythema migrans** (Abb.2c und d).

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

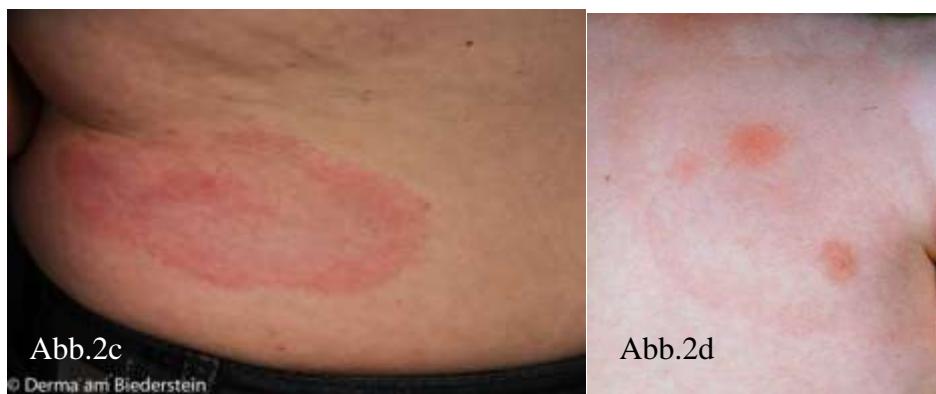


Abb.2c Typisches randbetontes migrierendes Erythema migrans
 Abb.2d Typisches randbetontes Erythema migrans mit frischen Entzündungsarealen
 innerhalb des Ringes

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)

Sehr häufig ist die initiale Hautinfektion klinisch nicht eindeutig. Borrelien konnten in homogen geröteten und nicht wandernden Erythemen sowie fleckigen und infiltrierten Erythemen (Abb.3b) oder erysipelartigen flammend roten Erythemen (Abb.3a) und auch in zentral vesikulösen Erythemen nachgewiesen werden (Abb. 3d) (Hofmann 2012, Eriksson, Schroder et al. 2013). 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 (Abb. 3c). Das Erythem kann auch hämorrhagisch sein, vor allem an der unteren Extremität (Abb. 3 e und f). Das Zentrum kann sich dunkel livid verfärben (Abb. 3 f). Der Rand kann erhaben oder urtikariell sein. Im Zentrum kann die ehemalige Stichstelle als rote Papel erkennbar sein (Abb. 2a und b) (Aberer 2007, Hofmann 2012). **Ohne antibiotische Therapie** können die Borrelien über Monate bis Jahre in der Haut persistieren, das Erythem kann sich über den Körper langsam ausbreiten, oft ist nur der rote Rand als Entzündungsreaktion auf die wandernden Borrelien zu erkennen. Besteht das Erythema migrans über mehrere Wochen und Monate wird es als **Erythema chronicum migrans** bezeichnet ((Oschmann, Kraiczky et al. 1999) :-> 4 Wochen). In den meisten Fällen (ca. 80%) ist dann ein serologischer Nachweis von IgG Antikörpern, oft auch IgM Antikörpern möglich (Ang, Brandenburg et al. 2015) Auch ohne antibiotische Therapie kann das Erythem abklingen. Eine Spontanheilung ist möglich, die Borrelien können jedoch auch ohne sichtbare Entzündungsreaktion persistieren und nach einer Latenzzeit zu weiteren Organmanifestationen führen.

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 Zentral vesikulöses Erythema migrans

Abb.3e Hämorrhagisch 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

Im Frühstadium können an der Stichstelle oder in dem sich ausbreitenden Erythema migrans Pseudolymphome (kutane lymphoide Hyperplasie) (Abb. 4b) auftreten, meist solitär, selten auch disseminiert. Das Borrelienlymphozytom tritt häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auf (bei 7% der Kinder und nur 2% der Erwachsenen mit Lyme Borreliose, (Berglund, Eitrem et al. 1995)). Die bevorzugten Lokalisationen bei Kindern sind die Ohr läppchen (Abb. 4a und 4c), Mamillen und der Genitoanallbereich (Abb. 4f) (Maraspin, Cimperman et al. 2002). Die Erkrankung wurde von Bäferstedt 1944 als Lymphadenosis cutis benigna erstmals beschrieben. *B. burgdorferi s.l.* kann in den Pseudolymphomen nachgewiesen werden (Hovmark, Asbrink et al. 1986). Meist handelt es sich um *B. afzelii*. (Lenormand, Jaulhac et al. 2009). 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 (Abb.4d und e) (Hofmann 2012). Das Borrelien-Lymphozytom kann auch im Spätstadium im Rahmen einer Acrodermatitis chronica atrophicans auftreten (Maraspin, Cimperman et al. 2002). Beim Borrelien-Lymphozytom können abhängig von der Dauer der Infektion zunehmend erhöhte IgG-Antikörper im Serum nachgewiesen werden (Arnez and Ruzic-Sabljić 2015, Glatz, Resinger et al. 2015). In seltenen Fällen können im disseminierten Frühstadium oder auch im Spätstadium multiple Borrelien-Lymphozytome auftreten. In diesen Fällen ist eine genaue histologische, immunhistochemische und molekulargenetische Abklärung erforderlich, um differentialdiagnostisch maligne kutane Lymphome abzugrenzen.

Abb. 4 Borrelien Lymphozytom



- Abb.4a Borrelien-Lymphozytom präaurikulär und am linken Ohrläppchen
 Abb.4b Borrelien-Lymphozytom an der rechten Ohrmuschel im Bereich eines nicht randbetonten Erythema migrans in der Umgebung
 Abb.4c Ausgeprägtes knotiges Borrelien-Lymphozytom am Ohrläppchen
 Abb.4d/e Borrelien-Lymphozytome an der Fußsohle mit Erythema migrans am Unterschenkel, histologisch zunächst als niedrig malignes B-Zell-Lymphom fehl diagnostiziert
 Abb.4f Kleines Borrelien-Lymphozytom perineal

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
(starker Konsens: 19/20)

6.2 Disseminierte kutane Frühmanifestation

Bei einem Teil der Patienten kommt es im Frühstadium zur hämatogenen Disseminierung, klinisch bemerkbar durch grippeartige 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 Erythemata migrantia (MEM)

Die hämatogene Disseminierung der Borrelien in der Haut kann sich mit multiplen scharf begrenzten, symptomlosen, ovalen Erythemen von unterschiedlicher Größe bemerkbar machen, den multiplen Erythemata migrantia (Abb. 5b und 5c) (Arnez, Pleterski-Rigler et al. 2003, Arnez and Ruzic-Sabljić 2011, Eriksson, Schroder et al. 2013). Bei Kindern sieht man häufig symmetrische Erytheme im Gesicht, ähnlich wie bei Ringelröteln (Abb. 5a) (Hofmann 2012, Eriksson, Schroder et al. 2013). Die MEM können mit systemischen Krankheitssymptomen und mit akuten neurologischen Symptomen assoziiert sein (Arnez, Pleterski-Rigler et al. 2002). Das histologische Bild ist anfangs uncharakteristisch. Die typischen perivaskulären plasmazellulären Infiltrate finden sich erst im fortgeschrittenen Stadium. Die IgM- Antikörper im Serum sind meist stark erhöht oder steigen nach Therapiebeginn stark an. Die IgG- Antikörper sind in der Regel erhöht. Aus den Hautläsionen und seltener auch aus dem Blut können Borrelien angezüchtet oder DNA mittels PCR nachgewiesen werden (Arnez and Ruzic-Sabljić 2011, Liveris, Schwartz et al. 2012).

Abb.5 Multiple Erythemata migrantia (MEM)



Abb. 5a und 5b Ausgeprägte Erythemata migrantia 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 Erythemata 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)

Nach individuell unterschiedlich langen Zeiträumen von Monaten bis Jahren kann es zu verschiedensten Organmanifestationen kommen. Die chronische Infektion der Haut tritt meist in höherem Lebensalter und häufiger bei Frauen auf (Asbrink 1993). Es wurden aber auch einzelne Fälle bei Kindern beschrieben (Brzonova, Wollenberg et al. 2002, Zalaudek, Leinweber et al. 2005, Andres, Ziai et al. 2010).

Ödematös-infiltratives Stadium der ACA

Die Acrodermatitis äußert sich zunächst mit hellroten retikulären, dann zunehmend lividen, oedematös 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

Im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Atrophie aller Hautschichten und Hautanhangsgebilde. Gelegentlich sieht man auch juxtaartikulär derbe fibroide Knoten und bandförmige Streifen (Abb. 6f), z.B. der seltene aber typische entzündliche Ulnarstreifen sowie Schwellungen im Bereich der Fersen und der Achillessehne oder über anderen Gelenken im Bereich der ACA (Abb.6b). Es kommt zu umschriebenen Fibrosierungen oder Pseudosklerodermien im Bereich der ACA, die dann mit der zirkumskripten Sklerodermie verwechselt werden können. Arthritiden, Arthralgien und Myalgien in der betroffenen Extremität sind häufig mit der ACA assoziiert (Asbrink 1993).

Bei 40-60 % der Patienten tritt in Assoziation mit der ACA eine periphere Neuropathie auf, die sich durch Taubheitsgefühl, Kribbelparästhesien, Brennen und gesteigertes Schmerzempfinden (Allodynie) bemerkbar macht (Hopf 1975, Kristoferitsch, Sluga et al. 1988, Kindstrand, Nilsson et al. 1997).

Ohne antibiotische Behandlung können noch nach Jahren lebende Borrelien in der Haut und in den fibroiden Knoten nachgewiesen werden (Asbrink and Hovmark 1985). Im Verlauf atrophiert die gesamte befallene Haut unter Verlust der Körperbehaarung, des Binde- und Fettgewebes (Abb. 6e und 6g). Wenn die Hautveränderungen der ACA symmetrisch auftreten, sind sie klinisch schwer von der Altersatrophie der Haut, der Akrozyanose oder der chronischen venösen Insuffizienz zu unterscheiden.

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

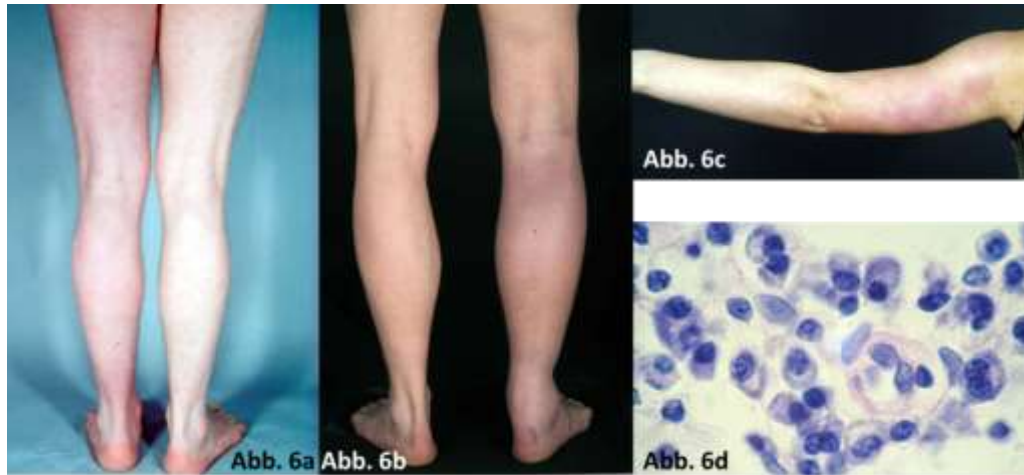


Abb. 6a-d Ödematös infiltratives Stadium der Acrodermatitis chronica

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 plazmazelluläres 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 lividrotten 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 Fingergelenke

Wichtige klinische Merkmale der Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

- Initial ödematös-infiltratives Stadium (plasmazelluläre Dermatitis), rötliche Verfärbung der Haut, meist an einer Extremität
- Im Verlauf Übergang in das atrophe Stadium, lividrot bis lehmbraune Verfärbung der Haut, Hautatrophie, Verlust der Körperbehaarung sowie von Binde- und Fettgewebe, Hervortreten der Gefäße, juxtaartikulär fibroide Knoten und Gelenkbeteiligung
- Assoziation mit einer peripheren Neuropathie in ca. 50%
- Frauen im höheren Lebensalter bevorzugt betroffen (starker Konsens: 19/19)

6.4 Mit kutaner Borreliose assoziierte Manifestationen am Nervensystem und den Gelenken

Im Rahmen einer Frühborreliose mit Erythema migrans kann zeitgleich eine akute Neuroborreliose auftreten. Arnez et al. fanden bei 214 Kindern mit multilokulären Erythemata migrantia in 26% im Liquor eine Pleozytose, davon hatten 11 % eine klinisch symptomatische lymphozytäre Meningitis (Arnez, Pleterski-Rigler et al. 2002). Eine Radikuloneuritis mit charakteristischen nächtlichen Schmerzen, seltener mit Paresen der Hirnnerven oder peripheren Nerven kann ebenfalls auftreten.

Bei ACA tritt in der betroffenen Extremität bei ca. 50% der Patienten eine periphere Neuropathie auf (Kristoferitsch, Sluga et al. 1988).

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.

Die Lyme Arthritis kann als erstes Symptom oder im Anschluss an ein nicht behandeltes Erythema migrans auftreten. Häufig ist das dem Erythema migrans benachbarte Gelenk betroffen. Sie äußert sich typischerweise als akut intermittierende Arthritis mit voluminöser, teilweise schmerzhafter Gelenkschwellung, in der Regel als Mon- oder Oligoarthritis. In 85% der Fälle sind die Kniegelenke betroffen. Die oft massiven Kniegelenksergüsse führen ungewöhnlich häufig und frühzeitig zur Entwicklung von Poplitealzysten (Baker Zysten). Sprung- und Ellbogengelenke sind seltener involviert, ein Befall der Fingergelenke, besonders in Form einer Polyarthritis, wird praktisch nicht beobachtet. Die Lyme-Arthritis verläuft meist episodisch, das heißt mit wiederkehrenden Entzündungsschüben, die von symptomarmen oder -freien Intervallen unterbrochen werden.

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

Lyme Borreliose der Haut	Differentialdiagnosen	Klinische Charakteristik
Erythema migrans	Persistierende Insektenstichreaktion	Juckreiz, Entzündung sofort nach Stich, dann ab 2.Tag „Descrescendo“ Reaktion
	„mitigiertes“ Erysipel	Überwärmung, allgemeine Abgeschlagenheit, Entzündungsparameter erhöht
	fixes Arzneimittelexanthem	Anamnese über Medikamenteneinnahme, Rezidiv in loco, Juckreiz, Schmerzen
	Hypodermatitis bei chronisch venöser Insuffizienz (CVI)	Bekannte CVI, Pachydermie, ggf. symmetrische Verteilung
	Atrophoderma Pasini et Pierini	Erythem mit Epidermisatrophie, negative Borrelien-Serologie
	initiale Morphea (Solitärherd) zirkumskripte Sklerodermie	Hautatrophie und/oder Bindegewebsverhärtung
	Granuloma anulare	Perlartiger Randsaum, palpable Infiltrate
	bei vesikulöser Variante: stark entzündlicher Herpes simplex	Herpes-Diagnostik positiv, Rezidiv in loco
	Tinea corporis	Randbetonte ringförmige Hautentzündung mit Infiltration und Schuppenbildung (epidermale Beteiligung!) mikroskopischer und kultureller Nachweis von Dermatophyten
Multiple Erythemata migrantia	Persistierende Urtikaria	Quaddeln, Juckreiz
	multiple Granulomata anularia	Derbe, glänzende Plaques meist postinfektiös
	Erythema anulare centrifugum	Typischer Tastbefund (weiche Plaques), Anamnese (Medikamente, Infektionen, Autoimmunerkrankungen)
	multilokuläres fixes Arzneimittelexanthem	Anamnese über Medikamenteneinnahme, Rezidive, Juckreiz, Schmerzen
	Parvovirus B 19 Infektion (Ringelröteln)	bei Kindern, initial im Gesicht (Wangen), fieberhaftes Exanthem

		und serologischer Antikörpernachweis
Borrelien Lymphozytom	Lymphocytic infiltration	Benignes Pseudolymphom
	Solitäres Mastozytom	Anschwellen nach Reiben der Haut (Darier'sches Zeichen)
	Solitäres niedrig malignes B-Zell-Lymphom Solitäres kutanes T-Zell-Lymphom	Histologische und immunhistologische Differenzierung
Acrodermatitis chronica atrophicans		
<i>Ödematös-infiltratives Stadium</i>	Chronisches (rezidivierendes) Erysipel mit Lymphödem	Überwärmung, allgemeine Abgeschlagenheit, Entzündungsparameter erhöht
	Lupus erythematodes	Bekannte Autoimmunerkrankung, Histologie, Immunhistochemische Untersuchung
	Hypodermatitis	Diffuse Entzündung und Schwellung am Unterschenkel bei Stauung durch chronische venöse Insuffizienz, eventuell Ulkus
	Erythromelalgie	Starke Rötung und Schmerzen nach Erwärmung, Linderung durch Kühlung
	Komplexes regionales Schmerzsyndrom (früher M. Sudeck)	Vorausgehende Frakturen, Verletzungen, Operationen, neurogene Entzündung mit starken Schmerzen
	Perniones	Anamnese eines Kälteschadens rezidivierende Verschlechterung bei feucht kaltem Wetter, meist symmetrisch
	Hitzemelanose	Anamnese: chronische Hitzeexposition der Haut (Heißes Wasser, Wärmflaschen, Heizkissen, heiße Wickel, Laptop)
<i>Atrophie Stadium</i>	Altersatrophie der Haut	Meistens symmetrisch, diffuse Verteilung
	chronische venöse Insuffizienz	Meist beidseitig an den Unterschenkeln bei Variköses, phlebologische Untersuchung

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).

In Europa umfasst die Zulassung von diagnostischen Tests für die Borrelien-Serologie keine zwingend vorgeschriebene umfassende und unabhängige klinische Evaluation. Insofern ist eine Vielzahl verschiedener Testformate im Handel. Zur Anwendung kommen neben verschiedenen Varianten von Immunoassays auch unterschiedliche Testantigen-Präparationen unter Verwendung nativer und rekombinanter Antigen-Kombinationen mit z. T. unterschiedlichen Leistungsdaten. Dies erklärt die z. T. erhebliche hersteller- und testabhängige Variabilität von Laborergebnissen (Hunfeld KP, Wichelhaus TA et al. 2012, Muller, Freitag et al. 2012). Wenngleich die prinzipiellen Abläufe des Untersuchungsganges und der Interpretation serologischer Testergebnisse für Deutschland in verbindlichen Standards (DIN 2005) festgelegt sind, so bleibt doch festzuhalten, dass aufgrund der Variabilität und ungenügenden Standardisierung kommerzieller Testsysteme die Interpretation von Untersuchungsergebnissen und insbesondere die Auswertekriterien für Immunoblot-Untersuchungen herstellerabhängigen Unterschieden unterliegen und entsprechend den jeweiligen Vorgaben des Herstellers erfolgen müssen. Die diesbezüglich fortdauernde Problematik einer ungenügenden Teststandardisierung wird auch durch metaanalytische Untersuchungen im Rahmen der externen Qualitätskontrolle bestätigt (Hunfeld, Stanek et al. 2002, Muller, Freitag et al. 2012). 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).

Zu beachten ist weiterhin, dass nach frühzeitiger **erfolgreicher** Therapie von Frühmanifestationen eine Serokonversion u.U. ausbleiben kann oder es bei positivem IgM-Antikörpernachweis nicht zu einem regelhaften Fortgang der Immunantwort im Sinne einer Konversion von IgM nach IgG kommen muss. Im Gegensatz zu lehrbuchhaften Verläufen der Immunantwort bei vielen viralen Infektionskrankheiten bildet sich die Antikörperantwort bei Lyme Borreliose sowohl nach latenter bzw. ausgeheilter Infektion, als auch nach erfolgreicher Therapie häufig nur sehr zögerlich zurück, so dass u.U. IgM-Reaktivitäten oder spezifische IgG-Werte nach solchen Infektionen noch über Monate, sogar Jahre nachweisbar bleiben können. Häufig sind niedrig positive Borrelien-spezifische Antikörperwerte Ausdruck einer früher abgelaufenen Infektion im Sinne eines **Durchseuchungstiters**

(Seronarbe) (Hunfeld KP, Wichelhaus TA et al. 2012). Eine Reinfektion ist jedoch bei einem solchen Laborbefund nicht ausgeschlossen. Bei häufig exponierten Bevölkerungsgruppen, z. B. Waldarbeitern, lassen sich derartige Befunde in Reihenuntersuchungen in über 20% der untersuchten Personen nachweisen, ohne dass Krankheitssymptome vorliegen oder jemals vorgelegen haben (Munchhoff, Wilske et al. 1987, Cetin, Sotoudeh et al. 2006). Mögliche Koinzidenzen von derartigen Durchseuchungstitern mit unspezifischen Befunden auch in der Normalbevölkerung (Dehnert, Fingerle et al. 2012, Wilking, Fingerle et al. 2015) sind dementsprechend möglich und können Anlass für Fehlinterpretationen und Fehldiagnosen sein. **Ein isoliert positiver IgM-Nachweis schließt aber eine Spätmanifestation der Lyme-Borreliose beim immunkompetenten Patienten faktisch aus.**

Durch den diagnostischen Einsatz sehr sensitiver Frühphase-Antigene wie des VlsE, die bereits sehr frühzeitig im Infektionsverlauf die Detektion einer spezifischen IgG-Antwort ermöglichen, kommt dem spezifischen IgM-Antikörperbefund in der Lyme Borreliose-Diagnostik eine zunehmend eingeschränkte Bedeutung zu, zumal der IgM-Nachweis eine schlechtere Gesamtspezifität aufweist als der IgG-Nachweis (Nyman, Willen et al. 2006, Branda, Strle et al. 2013). Allerdings können auch positive IgG-Befunde z. T. in hohen Konzentrationen über längere Zeiträume persistieren, so dass in Ermangelung eines klassischen Aktivitätsmarkers ohne zusätzliche klinische Informationen nur auf der Basis von positiven serologischen Befunden keine Rückschlüsse auf die Aktivität einer Lyme Borreliose oder gar auf eine Therapienotwendigkeit gezogen werden können. Ebenso darf zur Signifikanz von Befundänderungen nur dann Stellung genommen werden, wenn die Vergleichsuntersuchungen an zeitlich versetzt entnommenen Serumproben am Besten im Parallelansatz mit dem Vorserum, zumindest aber mit demselben Test tatsächlich erfolgt sind (Hunfeld and Kraicy 2009, Hunfeld KP, Wichelhaus TA et al. 2012).

Die Analyse mittels Immunoblot dient dabei im Rahmen der Stufendiagnostik generell nicht nur der spezifischen Absicherungen der Ergebnisse des Screeningtests, sondern erlaubt auch eine orientierende Einteilung in eine frühe oder späte Phase der Immunantwort zur besseren Korrelation des Laborbefundes mit der klinischen Symptomatik anhand des charakteristischen Bandenspektrums, vor allen Dingen im IgG-Immunoblot. So ist ein **schmales Spektrum erkannter Banden mit Antikörpern gegen Frühphase-Antigene (z. B. VlsE, OspC, p41)** typischerweise mit einer frühen Manifestation (z. B. Erythema migrans, Facialisparesie) oder einer erst kurzzeitig bestehenden latenten Infektion gut vereinbar, spricht aber gegen eine schon länger bestehende klinische Symptomatik (Hauser, Lehnert et al. 1999, Goettner, Schulte-Spechtel et al. 2005, Hunfeld and Kraicy 2009, Hunfeld KP, Wichelhaus TA et al. 2012). Umgekehrt passt ein **breites Bandenspektrum unter Einschluss von Reaktionen gegen Spätphase-Antigene (z. B. p100, p17/p18)** gut zu einer **späten Manifestation** (z. B. Arthritis, Acrodermatitis) (Hauser, Lehnert et al. 1999, Goettner, Schulte-Spechtel et al. 2005), allerdings auch zu einer asymptomatischen Durchseuchung (Seronarbe), spricht aber primär gegen eine frühe Manifestation bzw. einen kurzen Krankheitsverlauf. **Reinfektionen** sind ohne zusätzliche klinische Informationen allein an serologischen Testergebnissen schwierig festzustellen und nur anhand eines im Parallelansatz nachgewiesenen deutlichen **IgG-Anstiegs** bzw. **signifikanter Änderungen im Immunoblot-Bandenmuster** in parallel untersuchten Serumproben nachzuweisen.

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

begründetem klinischem Verdacht zu veranlassen. Nur bei ausreichend hoher Vortest-Wahrscheinlichkeit (Prävalenz der Lyme Borreliose im zu untersuchenden Patientenkollektiv >20%) ist überhaupt von einem ausreichend verwertbaren positiven prädiktiven Wert eines positiven Testergebnisses auszugehen (Bunikis and Barbour 2002). Wird die Untersuchung lediglich zum Ausschluss einer Lyme Borreliose bei unspezifischen oder nicht typischen Krankheitserscheinungen veranlasst, sinkt der positive prädiktive Wert des Labortestes im Hinblick auf die mögliche Bestätigung einer Lyme Borreliose auf nahe Null. Aufgrund der in der Gesamtbevölkerung relativ niedrigen Gesamtprävalenz und Inzidenz der Lyme Borreliose, hat ein negatives Testergebnis für den Krankheitsausschluss bei länger bestehender Symptomatik beim immunkompetenten Patienten hingegen einen exzellenten negativen Vorhersagewert.

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)

Zur Häufigkeit von Bb-Antikörpern bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium liegen keine systematischen Studien vor. Die Ansicht, dass ein isolierter IgM-Nachweis gegen eine Spätmanifestation der Lyme-Borreliose spricht, ist durch Literatur nicht belegt.

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

1. Stufe:	ELISA der 2. oder 3. Generation IgM und IgG getrennt bestimmen! Bei positivem oder grenzwertigem Ergebnis 2. Stufe
2. Stufe	Immunoblot oder Line Blot (Je nach Hersteller gelten unterschiedliche Interpretationskriterien) Bei Verwendung des Stammes PKo (<i>B. afzelii</i>) im Ganzzelllysate-Immunoblot: IgG: positiv, wenn ≥ 2 Banden von den folgenden vorhanden: p83/100, p58, 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, p41int, 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.

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

Der Direktnachweis mittels Kultur mit dem modifizierten Barbour-Stoenner-Kelly Medium gilt als Goldstandard und eindeutiger Beweis für eine Infektion mit *B. burgdorferi* (Barbour 1984, Preac-Mursic, Wilske et al. 1986). Kulturelle Direktnachweise von Hautmanifestationen sind häufig erfolgreich. In eingeschränktem Maße sind Kulturnachweise auch aus Liquor, sowie sehr selten aus Synovialflüssigkeit, Synovialbiopsien und Blut möglich. In Einzelfällen ist der Nachweis von *B. burgdorferi* auch aus anderen Gewebeproben, z. B. Herzmuskel und Iris gelungen (Stanek, Klein et al. 1991, Preac-Mursic, Pfister et al. 1993). Die Anzucht aus Patientenproben unter Verwendung geeigneter Medien ist material- und arbeitsintensiv und dauert zumeist mehr als zwei Wochen. Die Sensitivität der Methode liegt in europäischen Studien zwischen etwa 40% und 90% für Erythema migrans und zwischen 20% und 60% bei ACA (van Dam, Kuiper et al. 1993, Kuiper, Cairo et al. 1994, Picken, Strle et al. 1998, Cerar, Ruzic-Sabljic et al. 2008). Übersicht in: (Aguero-Rosenfeld, Wang et al. 2005). Der Direktnachweis mittels Kultur sollte wegen der invasiven Probengewinnung daher auf einer klaren Indikation beruhen und explizit auf dafür ausgewiesene Spezial- und Referenzlaboratorien, wie z. B. das Nationale Referenzzentrum für Borrelien im Bayrischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim, beschränkt bleiben, zumal im positiven Falle weitere molekularbiologische Bestätigungstests erforderlich sind.

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 Nachweisverfahren 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 Borrelien 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

chronica atrophicans liegt die diagnostische Sensitivität der NAT bei etwa 70 % (Moter, Hofmann et al. 1994, von Stedingk, Olsson et al. 1995, Muellegger, Zoechling et al. 1996, Brettschneider, Bruckbauer et al. 1998, Cerar, Ruzic-Sabljić et al. 2008). Positive Ergebnisse müssen im Hinblick auf die Spezifität allerdings durch molekularbiologische Bestätigungstests (Sondenhybridisierung, Sequenzierung des Amplifikats) abgesichert und das Ergebnis im Befund mitgeteilt werden.

Nach stattgehabter Therapie kann Borrelien-DNA noch über Wochen, ggf. sogar Monate aus dem betroffenen Hautareal nachgewiesen werden, ohne dass hieraus Rückschlüsse auf ein mögliches Therapieversagen gezogen werden könnten (Bockenstedt, Gonzalez et al. 2012, Iyer, Mukherjee et al. 2013, Picha, Moravcova et al. 2014). Der molekularbiologische Erregernachweis ohne gleichzeitig bestehende typische Krankheitsmanifestationen hat keine klinische Relevanz. Ein molekularbiologischer Direktnachweis aus Urinproben ist wegen unklarer diagnostischer Sensitivität und Spezifität derzeit nicht empfohlen (Brettschneider, Bruckbauer et al. 1998, Rauter, Mueller et al. 2005, Aberer, Bergmann et al. 2007). Der Direktnachweis mittels PCR sollte wegen der invasiven Probengewinnung und mangelnder Standardisierung daher auf einer klaren Indikation (z. B. differentialdiagnostisch ungeklärte Hautmanifestation) beruhen und explizit auf dafür ausgewiesene Spezial- und Referenzlaboratorien, wie z. B. das Nationale Referenzzentrum für Borrelien im Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim, beschränkt bleiben, zumal im positiven Falle weitere molekularbiologische Bestätigungstests erforderlich sind.

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)

Besteht Verdacht auf ein **atypisches Erythema migrans** stehen Antikörpernachweis und Erregernachweis mittels PCR und Kultur zur Verfügung. In jedem Fall soll eine serologische Untersuchung durchgeführt werden. Bei danach weiterhin unklarem Befund soll der Erregernachweis mittels PCR, ggf. auch Kultur, angestrebt werden (Abb.7). Dafür soll eine Hautbiopsie im Bereich des entzündlichen Randes entnommen werden. Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten wird das ausgewählte Hautareal mit einer Lokalanästhesie betäubt. Nach gründlicher Hautdesinfektion wird mit einer 4 mm Stanze die Haut entnommen und in ein steriles Gefäß mit 0,9% Kochsalzlösung gegeben. Die direkte Inokulation in Anzuchtmedium ist nur sinnvoll, wenn die Probe innerhalb weniger Stunden im Labor weiterverarbeitet werden kann, da ansonsten schneller wachsende Hautkeime die Anzucht der Borrelien erschweren.

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)

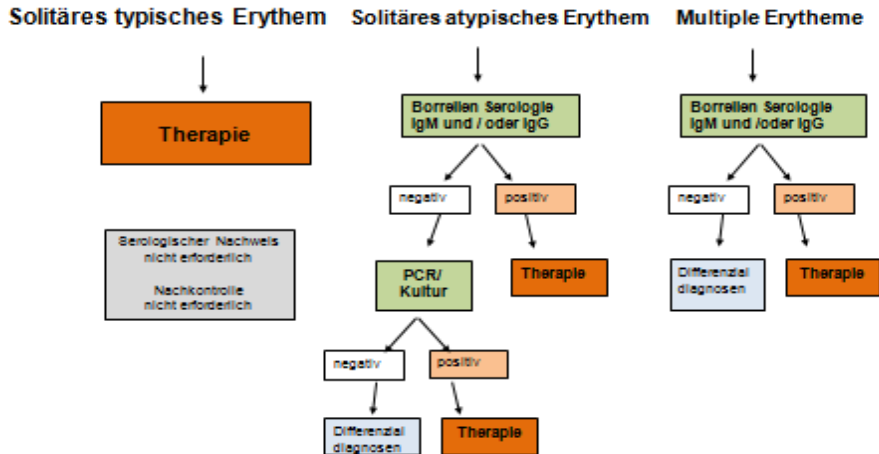
Besteht der Verdacht auf multiple Erythemata migrantia, synonym auch als multilokuläres Erythema migrans bezeichnet (**MEM**) stehen serologischer Antikörpernachweis und Erregernachweis mittels PCR und Kultur aus einer Hautbiopsie zur Verfügung. In jedem Fall soll eine serologische Untersuchung durchgeführt 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 multilokulären Erythema migrans

Algorithmus zur Diagnose und Therapie des Erythema migrans



7.3.4 Borrelien-Lymphozytom

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 klinischen 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 klinischen 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)

Verdachtsdiagnose	Serologischer Befund	Bewertung
Atypisches Erythema migrans	negativ	Befund spricht nicht für die Diagnose. Bei kurzer Erkrankungsdauer (<8 Wochen) serologische Kontrolle empfohlen. Ggf. Erregernachweis (Kultur, PCR) aus Hautbiopsie empfohlen. Ggf. auch histologische Untersuchung

		empfohlen.
	IgM und/oder IgG positiv	Befund vereinbar mit der Diagnose.
Borrelien-Lymphozytom	negativ	Befund spricht nicht für die Diagnose. Erregernachweis (Kultur, PCR) aus Hautbiopsie und histologische Untersuchung empfohlen.
	IgM und/oder IgG positiv	Befund vereinbar mit der Diagnose.
Acrodermatitis chronica atrophicans	Negativ oder nur IgM positiv	Befund spricht gegen die Diagnose Acrodermatitis chronica atrophicans. Differenzialdiagnosen abklären.
	IgG-positiv, Banden nur OspC, p41 und/oder VlsE	Befund untypisch für eine ACA.
	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

Neben den oben aufgeführten klassischen diagnostischen Verfahren bei Verdacht auf Lyme Borreliose sind in der Literatur eine ganze Reihe zusätzlicher und z. T. nicht abschließend evaluierter diagnostischer Techniken beschrieben. Hierzu zählt der immunhistochemische Nachweis von *B. burgdorferi* in Biopsien und von Antigenen aus Blut und Urin sowie die Durchführung von Funktionstests zur Prüfung der zellulären Immunität (Lymphozytentransformationstests (LTT), Zytokin-Nachweis). Bisher fehlen wissenschaftliche Untersuchungen, die einen diagnostischen Nutzen belegen. Insbesondere wegen der mangelnden Spezifität der verfügbaren Tests soll der LTT nicht angewendet werden.

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)

- Der Nachweis von Borrelien aus angesogenen Zecken wird nicht empfohlen. (starker Konsens: 19/19)
- Der Nachweis von Borrelien-Antigenen aus Patientenproben wird derzeit nicht empfohlen. (starker Konsens: 19/19)
- Der lichtmikroskopische Direktnachweis von Borrelien in Patientenproben wird derzeit nicht empfohlen. (starker Konsens: 18/19)
- Der Nachweis von zirkulierenden Immunkomplexen wird derzeit nicht empfohlen. (starker Konsens: 18/19)

7.5 Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung

Laut Richtlinie der Bundesärztekammer haben diagnostische Laboratorien derzeit 2x pro Jahr an infektionsserologischen Ringversuchen teilzunehmen. Dies gilt sowohl für den serologischen Antikörpernachweis wie auch für den molekularbiologischen Direktnachweis von Borrelien bei Verdacht auf Lyme Borreliose. Die Ergebnisse der externen Qualitätskontrolle im Rahmen der durch INSTAND e. V. seit Jahren durchgeführten Ringversuche zeigen eine erhebliche Heterogenität der derzeit auf dem Markt befindlichen Testsysteme. Die aus metaanalytischen Daten verfügbaren Bestehensquoten für die gängigen serologischen und molekularbiologischen Testsysteme lassen erkennen, dass trotz guter analytischer Bestehensquoten für Immunoassays und molekularbiologische Tests die klinisch-diagnostische Interpretation der Befundkonstellationen oft schwierig ist und die medizinische Versorgung im klinischen Alltag erschweren kann (Hunfeld KP, Wichelhaus TA et al. 2012, Muller, Freitag et al. 2012). Insofern ist darauf zu achten, dass die infektionsdiagnostische Versorgung bei Verdacht auf Lyme Borreliose in Laboratorien durchgeführt wird, die die Standards der Laboratoriumsdiagnostik im Sinne der diagnostischen Leitlinien der Fachgesellschaften und der Richtlinie der Bundesärztekammer erfüllen und regelmäßig und mit Erfolg an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (Ringversuchen) teilnehmen. Mit der Versorgung von Patienten mit Lyme Borreliose befasste Ärzte sollten diese Voraussetzung in den von ihnen mit den diagnostischen Untersuchungen betrauten Laboratorien nachfragen und sicherstellen. Bei zweifelhaften Befundkonstellationen oder unplausiblen Untersuchungsergebnissen sind in der Lyme Borreliose-Diagnostik erfahrene Expertenlaboratorien und das Nationale Referenzzentrum für Borrelien am LGL Oberschleißheim zur Abklärung hinzuzuziehen.

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.

Doxycyclin und Amoxicillin sind in allen Leitlinien die Antibiotika der 1. Wahl.

Beide Antibiotika sind in der in Tabelle 5 angegebenen Dosierung sehr gut wirksam und in der Regel gut verträglich. Während der Doxycyclintherapie kann es zu Magen-Darmbeschwerden kommen. Es ist besonders wichtig, dass die Einnahme ohne Milchprodukte befolgt wird außerdem sollen die Patienten über das Risiko von phototoxischen Hautreaktionen aufgeklärt werden und während der Einnahme Lichtschutzmittel anwenden.

Bei Amoxicilleinnahme treten häufiger am 8. Tag nichtallergische stammbetonte Hautexantheme auf. Bei leichten Exanthenen kann die Therapie fortgesetzt werden. Falls Juckreiz auftritt, kann eine symptomatische Behandlung mit Antihistaminika und Hautpflege durchgeführt werden. Corticosteroide sind nicht erforderlich.

Von den oral anwendbaren Cephalosporinen hat nur **Cefuroximaxetil** eine der Doxycyclin- und Amoxicillintherapie vergleichbare Wirksamkeit gezeigt (Dattwyler, Volkman et al. 1990). Die absolute Bioverfügbarkeit von Cefuroximaxetil ist vergleichsweise gering (40-45%). Die beste Resorption wird bei einer Verabreichung unmittelbar im Anschluss an eine Mahlzeit erzielt.

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).

Von den Makroliden hat sich **Azithromycin** als ausreichend wirksam erwiesen (Weber, Wilske et al. 1993, Luft, Dattwyler et al. 1996, Barsic, Maretic et al. 2000, Arnez, Pleterski-Rigler et al. 2002). Die lange Gewebelbaltzeit ist von Vorteil bei der langen Generationszeit der Borrelien. Die Wirksamkeit von **Clarithromycin** wird kontrovers betrachtet. In einer neueren randomisierten offenen Vergleichsstudie bei Kindern mit Erythema migrans wurde Clarithromycin mit Amoxicillin verglichen und als gleich wirksam eingestuft (Nizic, Velikanje et al. 2012). Roxithromycin ist nicht ausreichend wirksam. Erythromycin zählt wegen der unsicheren Resorption und Hinweisen auf Resistenzen nicht mehr zur Therapie der Wahl (Hansen, Hovmark et al. 1992, Takeuchi, Sato et al. 2002).

Die Therapie mit Penicillin V oral wird kontrovers diskutiert. Österreichische, schwedische und slowenische Untersuchungen zeigen eine ausreichende Wirksamkeit (Arnez, Pleterski-Rigler et al. 2002, Bennet, Danell et al. 2003, Aberer, Kahofer et al. 2006, Arnez 2007).

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

Die **kutanen Frühmanifestationen** sollen 10-21 Tage behandelt werden (Tabelle 7). Die Therapiedauer richtet sich nach der Dauer und Schwere der klinischen Symptomatik; bei solitärem Erythema migrans ohne Allgemeinsymptomatik ist eine 10-14 tägige Therapie ausreichend. In einer Vergleichsstudie von Stupica et al (Stupica, Lusa et al. 2012) wurde das Therapieergebnis bei lokalisiertem Erythema migrans mit Doxycyclin über 10 versus 14 Tage beurteilt. Dabei konnte kein Unterschied bezüglich der Abheilung des Erythems festgestellt werden. In beiden Therapiegruppen bestanden nach Therapieende persistierende Krankheitssymptome nicht länger oder häufiger als bei gesunden Probanden. Bei klinischen Hinweisen auf eine Disseminierung der Borrelien wie grippeartigem Krankheitsgefühl oder bei multiplen Erythemata migrantia sowie bei Borrelien-Lymphozytom sollte die Therapiedauer 21 Tage betragen.

Bei **kutanen Spätmanifestationen** (Acrodermatitis chronica im ödematös-infiltrativen oder atrophischen Stadium) ohne neurologische Beteiligung ist eine orale Doxycyclin- oder Amoxicillintherapie über 30 Tage in der Regel ausreichend (Asbrink 1993, Aberer, Breier et al. 1996). Besteht gleichzeitig eine

neurologische Symptomatik 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 krankheitsspezifischen Symptomatik nach erfolgreich durchgeführter Therapie – liegen bei rechtzeitiger Therapie von lokalisierten und disseminierten Frühmanifestationen der Haut bei 95 bis 100% (Cerar, Cerar et al. 2010, Kowalski, Tata et al. 2010).

Therapieversager mit Nachweis von Erregern nach Therapie sind bei lege artis durchgeführter Therapie selten (Weber 1996, Hunfeld, Ruzic-Sabljić et al. 2006); Einzelfälle wurden publiziert (Preac-Mursic, Wilske et al. 1986, Schmidli, Hunziker et al. 1988, Haupl, Hahn et al. 1993, Preac-Mursic, Pfister et al. 1993, Priem, Burmester et al. 1998, Breier, Khanakah et al. 2001). In zwei größeren Studien konnte gezeigt werden, dass in allen Fällen Neuinfektionen mit anderen Borrelienstämmen die Ursache der erneuten Erkrankung an Lyme Borreliose waren (Nadelman, Hanincova et al. 2012, Jares, Mathiason et al. 2014).

Bisher gibt es keine Hinweise auf die Entwicklung von sekundären Antibiotikaresistenzen von *B. burgdorferi* auf die in den Leitlinien empfohlenen Antibiotika (Hunfeld, Ruzic-Sabljić et al. 2005, Ruzic-Sabljić, Podreka et al. 2005, Hunfeld and Brade 2006, Morgenstern, Baljer et al. 2009)

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

Ob bei diesen Patienten mit persistierenden Beschwerden wiederholte Antibiotikatherapien sinnvoll sind, ist umstritten. Nach veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sind langdauernde Antibiotikatherapien nicht erfolgversprechend (Klempner, Hu et al. 2001, Kaplan, Trevino et al. 2003, Krupp, Hyman et al. 2003, Feder, Johnson et al. 2007, Fallon, Keilp et al. 2008, Klempner, Baker et al. 2013).

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 Borreliose-bezogenen 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 in 3 Gruppen randomisiert 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

häufigsten (von 10% der Patienten) Sehstörungen berichtet. (Berende, ter Hofstede et al. 2014, Berende, ter Hofstede et al. 2016).

8.1 Therapie in der Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft und Stillzeit wird eine orale Therapie mit Amoxicillin p.o. empfohlen. Alternativ können Penicillin G und Ceftriaxon i.v. angewendet werden (Lakos and Solymosi 2010, Maraspin, Ruzic-Sabljić et al. 2011). Bei nachgewiesener Penicillinallergie kann Azithromycin oder Cefuroximaxetil nach strenger Indikation verordnet werden. Unter klinischer Überwachung kann auch Ceftriaxon intravenös gegeben werden, da bei Cephalosporinen der 3. Generation die Gefahr der Kreuzallergie mit Penicillin nur bei etwa 1 % liegt (Buonomo, Nucera et al. 2014).

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.

Bei disseminierter Infektion sollte über die Möglichkeit einer **Herxheimer Reaktion** mit Aufblühen der Erytheme in ca. 10%, schwerem Krankheitsgefühl und Fieberanstieg in ca. 2% innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Antibiotika aufgeklärt werden (Arnez and Ruzic-Sabljić 2011, Nizic, Velikanje et al. 2012). Gelegentlich tritt diese Reaktion auch verzögert auf. Es handelt sich um eine

vorübergehende immunologische Reaktion durch die Hochregulation von proinflammatorischen Zytokinen und kann z. B. mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelt werden. Eine Cortisontherapie ist nicht erforderlich. Das Antibiotikum soll weiter eingenommen werden.

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)			
Doxycyclin***	2x 100 mg 1 x 200 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			
Doxycyclin***	2 x 100 mg 1 x 200 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 i.v.
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)
- Bei Kindern ab dem 9. Lebensjahr kann Doxycyclin 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)

Evidenzbasierte Studien zur Effizienz der antibiotischen Behandlung der Lyme- Borreliose im Spätstadium, insbesondere der ACA, liegen nicht vor. Die im Text zitierte Arbeit von Aberer et al. (1996) besagt, dass die Effizienz von Ceftriaxon in weiteren Studien geprüft werden müsse. Im Hinblick auf die oralen Antibiotika wird festgestellt, dass die Behandlungsdauer entscheidender sei, als die Art des Antibiotikums (Penicillin / Doxycyclin).

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

Nach leitliniengerechter Antibiotikatherapie können Entzündungsreaktionen persistieren und noch über viele Monate Beschwerden wie Müdigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl, Irritierbarkeit oder Parästhesien bestehen bleiben. Dauern die unspezifischen Symptome mehr als 6 Monate an, werden sie von einigen Autoren als Post Lyme Syndrom (PLS) oder Posttreatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS) bezeichnet (Wormser, Dattwyler et al. 2006, Feder, Johnson et al. 2007). Beim sogenannten PTLDS handelt es sich um eine wissenschaftlich bislang nicht allgemeingültig definierte und deshalb nicht einheitlich akzeptiertes Syndrom, das diagnostisch von gesicherten Spätmanifestationen der Lyme-Borreliose, Beschwerden durch Persistenz vermehrungsfähiger Erreger und durch Defektheilung bedingte Symptome abzugrenzen ist. Der Nutzen von wiederholten und langzeitigen Antibiotikabehandlungen ist nicht belegt.

Bei einer kontrollierten Studie von Patienten mit Erythema migrans, bei denen eine alters- und geschlechtsvergleichbare Kontrollgruppe zeitgleich untersucht wurde, konnte kein 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-Immunantwort und eine stärkere Th 17-Immunantwort mit erhöhten Interleukin-23-Konzentrationen im Serum nachgewiesen (Strle, Stupica et al. 2014).

Bockenstedt et al. konnten bei Mäusen nach Therapie in Knorpelnähe Borrelien DNA nachweisen, jedoch fanden sich keine vitalen Borrelien (Bockenstedt, Gonzalez et al. 2012). Bei Rhesusaffen konnten neben persistierender DNA und RNA auch vitale Borrelien durch Xenodiagnose (Übertragung von Gewebe auf Versuchstiere) nachgewiesen werden (Embers, Barthold et al. 2012). Da es sich um tierexperimentelle Studien handelt, kann über die Bedeutung für menschliche Infektionen derzeit keine Aussage gemacht werden.

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 klinisch diagnostizierten Erythema migrans und multiplen Erythemata migrantia, die nicht innerhalb von 6 Wochen abheilen, ist differentialdiagnostisch an eine zirkumskripte Sklerodermie (Morphea), Granuloma anulare, Sarkoidose, Erythema anulare et diutinum, Tinea (mit geringer epidermaler Beteiligung) oder Urticaria-Vaskulitis zu denken. Die Patienten sollen zur weiteren Diagnostik zum Facharzt für Dermatologie überwiesen werden. Das Borrelien-Lymphozytom heilt oft sehr langsam über mehrere Monate ab. Nach Untersuchungen von Maraspin et al an 85 Patienten war die Abheilungsdauer im Durchschnitt 28 Tage (7-270 Tage). Je länger das Borrelienlymphozytom bestand, umso länger dauerte die Abheilung (Maraspin, Cimperman et al. 2002). Persistieren die Knoten über mehr als 1 Jahr oder entstehen neue Knoten sollte eine Hautbiopsie zur histologischen Diagnostik und Borrelien-PCR beim dermatologischen Facharzt durchgeführt werden. Differentialdiagnostisch kommt vor allem ein kutanes Pseudolymphom, eine lymphozytäre Infiltration Jessner-Kanof oder ein malignes Lymphom in Betracht.

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-assoziierte 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.

Bei allen Patienten mit persistierenden Beschwerden nach antibiotischer Therapie einer kutanen Lyme Borreliose sollte eine sorgfältige differentialdiagnostische Abklärung durch entsprechende Fachärzte, v.a. für Innere Medizin (Infektiologie, Rheumatologie, Kardiologie, Endokrinologie) sowie für Psychosomatik und Psychotherapie, Psychiatrie und Schmerztherapie erfolgen, da differentialdiagnostisch auch chronische Infektionskrankheiten anderer Ätiologie, andere internistische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, sowie ein chronisches Schmerzsyndrom, depressive und somatoforme Störungen in Frage kommen, die dementsprechend behandelt werden sollen.

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 zirkumskripter 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

Die beste Prophylaxe ist die Prävention von Zeckenstichen durch bedeckende Kleidung und sorgfältiges Absuchen der Haut inklusive des behaarten Kopfes nach Aufenthalt im Freien. Dies ist besonders wichtig bei Kindern, die vom Frühjahr bis Herbst beim Spielen ein erhöhtes Risiko haben.

Insektenrepellents mit Wirksamkeit gegen Zecken, z. B. Diethylethanoltoluamid (DEET), Icaridin (1-(1-Methylpropyl Carbonyl)-2-(2-hydroxyethyl)piperidine), Ethylbutylacetylaminopropionat (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

Die **frühzeitige Entfernung der Zecken**, bevor sie sich mit Blut vollgesaugt haben, ist sehr wichtig. Das Risiko der Übertragung von Borrelien steigt mit der Dauer der Saugzeit der Zecke (Gern 2009). Bei Versuchstieren wurden nur selten Übertragungen in den ersten 12 Stunden beobachtet. Nach einem Aufenthalt im Garten, Park, Feld, Wald und Wiesen mit möglichem Zeckenkontakt sollte deshalb am selben Abend der Körper nach Zecken abgesucht werden. Die Zecken sollen mit Zeckenpinzetten oder Zeckenkarten sofort entfernt werden, um die Übertragung von Borrelien zu verhindern. Bleiben Teile des Stechapparates in der Haut, können diese mit einer Nadel oder einer Kürettage auch später noch entfernt werden (Wormser, Dattwyler et al. 2006). Das Verbleiben des Kopfes oder des Stechapparates in der Haut ist bezüglich der Übertragung von Borrelien unbedenklich. Bei vollgesaugten Nymphen und adulten Zecken sollte der Zeckenkörper nicht gequetscht werden, um eine eventuelle Übertragung von Borrelien zu verhindern.

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 Übertragung der Borrelien auf den Wirt und die Entstehung einer Erkrankung hat.

Nach der Entfernung einer Zecke soll der Patient über die **notwendige Nachbeobachtung** der Einstichstelle in den folgenden 6 Wochen informiert werden (Anhang 1: Patienten-Information nach Zeckenstich).

9.3 Prophylaktische Therapie nach Zeckenstich

Nach einer amerikanischen Studie kann das Infektionsrisiko durch eine prophylaktische Einnahme von einmalig 200 mg Doxycyclin nach dem Zeckenstich vermindert werden (Wirksamkeit von 87%) (Leenders 2001, Nadelman, Nowakowski et al. 2001). Die Ergebnisse sind allerdings mit Vorbehalt zu interpretieren, da lediglich eine Nachuntersuchung nach 6 Wochen stattgefunden hat, so dass über eine 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 Erkrankung zu verhindern (Wilske 2005). Auswirkungen auf die Darmflora und eventuelle Resistenzentwicklungen bei häufiger Prophylaxe sind denkbar. Deshalb ist die orale Doxycyclin-Prophylaxe in Europa nicht empfehlenswert.

Die prophylaktische Anwendung einer antibiotischen Salbe wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Tierexperimentelle Studien mit Azithromycin-Salbe zeigen eine gute prophylaktische Wirksamkeit (Knauer, Krupka et al. 2011, Piesman, Hojgaard et al. 2014). Plazebo kontrollierte Studien zur Wirksamkeit beim Menschen sind bisher nicht publiziert. Diese Therapie wird wegen fehlender klinischer Daten derzeit nicht empfohlen.

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.

Zur Prävention von Lyme Borreliose sollen Zecken frühzeitig entfernt 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 Impfung mit lipidiertem rekombinanten Osp A ist in den USA mit guter Wirksamkeit in groß angelegten Studien evaluiert worden (Wallich, Kramer et al. 1996, Steere, Sikand et al. 1998). Der Impfstoff ist in USA seit 1999 zugelassen, wurde jedoch 2002 von der Herstellerfirma vom Markt genommen. Die Gründe hierfür sind nicht medizinischer Art. Berichte über unerwünschte Impfreaktionen bei einzelnen genetisch prädisponierten Personen wurden durch mehrere qualifizierte Studien widerlegt (Kalish, Wood et al. 2003, Abbott 2006, Nigrovic and Thompson 2007). Für Europa ist dieser monovalente Impfstoff nicht geeignet, da er nur gegen die Infektion mit *B. 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 (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.

Am besten geeignet sind spezielle Zeckenpinzetten oder Zeckenkarten.

Ziehen oder schieben Sie die Zecke langsam mit Geduld aus der Haut heraus - ohne Drehen oder Vorbehandlung mit Öl oder Klebstoff. Vermeiden Sie das Quetschen des Körpers.

Falls ein Rest des Stechapparates (häufig fehlinterpretiert als „Kopf“) in der Haut verbleibt, können Sie ihn mit einer sterilen Nadel oder Kürette entfernen oder auch von einem Arzt entfernen lassen. Hinsichtlich einer Übertragung von Borrelien ist das Verbleiben des Stechapparates in der Haut unbedenklich.

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.

4. Bei einer typischen Wanderröte in der Umgebung des Zeckenstiches soll auch ohne Blutuntersuchung und auch bei noch fehlendem Antikörpernachweis im Blut bereits **eine Antibiotikabehandlung vorzugsweise mit Doxycyclin (bei Kindern erst ab 9. Lebensjahr) oder mit Amoxicillin durchgeführt werden**

5. Die Verbreitung der Borrelien über den Blutweg kann sich – auch ohne Rötung der Haut – durch ein grippeartiges Krankheitsgefühl ohne Beschwerden in den Atemwegen bemerkbar machen. Es können die Vorboten einer Organerkrankung sein, z. B. der Gelenke oder des Nervensystems. Suchen Sie dann einen Arzt auf, der über die Notwendigkeit einer Blutuntersuchung auf Borrelienantikörper entscheidet.

6. Die Lyme Borreliose ist im Frühstadium durch die leitliniengerechte Antibiotikatherapie vollständig heilbar. Spätmanifestationen werden dadurch verhindert.

7. Eine Untersuchung der Zecke auf Borrelien ist nicht sinnvoll, da bei positivem Nachweis nicht sicher ist, ob die Borrelien überhaupt in die Haut übertragen wurden und ob sie im Falle der Übertragung zu einer Erkrankung führen. Ein negatives Ergebnis schließt eine Übertragung nicht aus.

8. Nur ein kleiner Teil der mit Borrelien infizierten Menschen erkranken! Aus diesem Grund ist von einer vorbeugenden oralen Antibiotikatherapie abzuraten.

Anhang 2: Nationale und internationale Leitlinien zur Lyme Borreliose

AWMF Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Infektiologie; Kutane Manifestationen der Lyme Borreliose (http://www.derma.de/fileadmin/derma/pdfs/II_kutane_lyme_borreliose.pdf).

AWMF Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie DGN - Neuroborreliose http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-071I_S1_Neuroborreliose_2012.pdf

Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoërsdorff A, Blanco JR, Caruso G, Cinco M, Fournier PE, Francavilla E, Jensenius M, Kazar J, Laferl H, Lakos A, Lotric Furlan S, Maurin M, Oteo JA, Parola P, Perez-Eid C, Peter O, Postic D, Raoult D, Tellez A, Tselentis Y, Wilske B; ESCMID Study Group on Coxiella, Anaplasma, Rickettsia and Bartonella; European Network for Surveillance of Tick-Borne Diseases. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Dec;10(12):1108-32. (Brouqui, Bacellar et al. 2004)

Canadian Public Health Laboratory Network. The laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Guidelines from the Canadian Public Health Laboratory Network. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2007 Mar;18(2):145-8. (Network 2007)

Deutsche Borreliose Gesellschaft Leitlinien 2011 Diagnostik und Therapie der Lyme Borreliose www.borreliose-gesellschaft.de/Texte/Leitlinien.pdf

Evison J, Aebi C, Francioli P, Péter O, Bassetti S, Gervaix A, Zimmerli S, Weber R. [Lyme disease Part 2: clinic and treatment]. *Rev Med Suisse.* 2006 Apr 5;2(60):925-8, 930-4. (Evison, Aebi et al. 2006)

Evison J, Aebi C, Francioli P, Péter O, Bassetti S, Gervaix A, Zimmerli S, Weber R. [Lyme disease Part I: epidemiology and diagnosis]. *Rev Med Suisse.* 2006 Apr 5;2 (60):919-24.

Evison, J., Aebi, C., Francioli, P., Peter, O., Bassetti, S., Gervaix, A., Zimmerli, S., and Weber, R. 2006. [Lyme disease Part 3: prevention, pregnancy, immunodeficient state, post-Lyme disease syndrome]. *Rev Med Suisse* 2:935-936, 938-940. (Evison, Aebi et al. 2006)

Flisiak, R. and S. Pancewicz (2008). "[Diagnostics and treatment of Lyme borreliosis. Recommendations of Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases]." *Przegl Epidemiol* 62(1): 193-199. (Flisiak and Pancewicz 2008)

Huppertz, H.-I., Christen, H.-J., Fingerle, V., and Heininger, U. 2013. Lyme-Borreliose. In *Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. D.G.f.P.I.e.V.D. (eds.), editor: Thieme Verlag.

Ljøstad U, Mygland A. [Lyme borreliosis in adults]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2008 May 15;128(10):1175-8. (Ljøstad and Mygland 2008)

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

neuroborreliosis. Eur J Neurol. 2010 Jan;17(1):8-16, e1-4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x. Epub 2009 Nov 23. (Mygland, Ljøstad et al. 2010)

SPILF Lyme borreliosis: Diagnostic, therapeutic and preventive approaches – long text. 2007 Med Mal Infect 37(3):153-174 (Française 2007)

Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemperer MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. 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. 2006 Nov 1;43(9):1089-134. Epub 2006 Oct 2. Erratum in: Clin Infect Dis. 2007 Oct 1;45(7):941. (Wormser, Dattwyler et al. 2006)

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

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 12(9), 1103–1135 (2014) (Cameron, Johnson et al. 2014)

Anhang 3: Übersichtstabelle Therapieempfehlungen bei kutaner Lyme Borreliose in internationalen Leitlinien

Leitlinie/ Therapieempfehlung	Erythema migrans	Früh disseminierte Form (ohne neurologische Manifestationen)	Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)
USA IDSA Wormser et al. 2006	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 Dauer 14 – 21 Tage oder Azithromycin 500 mg/tgl. Dauer 7 – 10 Tage	Doxycyclin 100 mg 2xtgl. oder Amoxicillin 500 mg 3xtgl. oder Cefuroximaxetil 500 mg 2xtgl. Dauer 14 – 21 Tage	Doxycyclin 100 mg 2xtgl. oder Amoxicillin 500 mg 3xtgl. oder Cefuroxime-axetil 500 mg 2xtgl. Dauer 14 – 28 Tage
Deutschland AWMF S1 Hofmann et al. 2009	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		Doxycycline 100 mg 2xtgl. 28 Tge oder Ceftriaxon 2g/tgl. oder Cefotaxim 2g 3xtgl. oder Penicillin G 20x 10 ⁶ U/tgl. Dauer 14 – 21 Tage
Frankreich Chidiac et al. 2006	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	Doxycyclin 200 mg/tgl. oder Amoxicillin 1g/d 3xtgl. oder Ceftriaxon 2g/tgl. Dauer 14 – 21 Tage	Doxycyclin 200 mg/tgl. Dauer 28 T)age oder Ceftriaxon 2g/tgl. Dauer 14 Tage
Niederlande Steensma et al.2004:	Doxycyclin 100 mg 2xtgl. Dauer 10 Tage oder	Doxycyclin 100 mg 2xtgl. Dauer 21 Tage oder	Doxycyclin 100 mg 2xtgl. (30 T)

	Amoxicillin 500 mg 3xtgl. Dauer 14 Tage oder Azithromycin 500 mg/tgl. Dauer 5 Tage	Ceftriaxon 2g/tgl. Dauer 14 Tage	
Polen Flisiak and Pancewicz 2008:	Amoxicillin 500 mg 3xtgl. oder Doxycyclin 100 mg 2xtgl. oder Cefuroximaxetil 500 mg 2xtgl. Dauer 14 – 21 Tage oder Azithromycin 500 mg /tgl. Dauer 7 – 10 Tage oder Clarythromycin 500 mg 2xtgl. oder Penicillin V 1000 mg 3xtgl. Dauer 14 – 21 Tage	-	Amoxicillin 500 – 1000 3xtgl. oder Doxycyclin 100 mg 2xtgl. oder Ceftriaxon 2/tgl. 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 Clarithromycine 500 mg 2xtgl. Dauer 14 – 21 Tage		-

	<p>oder Azithromycin 500 mg/tgl. Dauer 7-10 Tage</p>		
<p>Leitlinie der Deutschen Borreliose Gesellschaft 2011</p>	<p>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</p>	<p>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</p>	
<p>USA ILADS 2014</p>	<p>Anwendungsdauer 10 Tage bis 21 Tage bzw. oder Anwendungsdauer 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 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-</p>		<p>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 Behandlungsschemen etabliert werden können, wegen mangelnder Evidenz. Dauer und Dosierung richtet sich u.a. nach Krankheitsschwere und Ansprechen auf die Therapie.</p>

	Arthritis, ACA, späte Neuroborreliose		
Empfehlungen der Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Rheumatologischen Gesellschaft (DGRh) Gaubitz et al.2014 Z Rheumatol 2014 73:469-474	<p>Doxycyclin 100 mg 2xtgl. p.o. oder 200 mg 1xt tgl. p.o.</p> <p>oder</p> <p>Amoxicillin 3 bis 4 x 500-1000 mg</p> <p>oder</p> <p>Cefuroxim 2xtgl. 500 mg p.o. Dauer 10-21 Tage</p> <p>Oder</p> <p>Azithromycin 2x 500 mg p.o. Tag 1, dann 1x 500 mg p.o. Dauer 5 Tage</p>		<p>Doxycyclin 100 mg 2xtgl. p.o. oder 200 mg 1xt tgl. p.o.</p> <p>oder</p> <p>Amoxicillin 3 x 500-1000 mg</p> <p>oder</p> <p>Ceftriaxon 1xtgl. 2 g i.v. Dauer 21 (14-30) Tage</p>

Anhang 4: Gesetzliche Bestimmungen

Meldepflicht

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

In den **Bundesländern Bayern, Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Rheinland-Pfalz, Saarland, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen** bestehen jedoch zusätzliche Verordnungen, die die Meldepflichten nach dem Infektionsschutzgesetz erweitern. Nach diesen länderspezifischen Verordnungen besteht eine Verpflichtung für die nichtnamentliche Meldung der Erkrankung und des Todes durch Lyme Borreliose in Form eines Erythema migrans, einer akuten Neuroborreliose und einer akuten Lyme-Arthritis an die zuständigen Gesundheitsämter.
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_LymeBorreliose.html

Berufskrankheit

Der begründete Verdacht, dass es sich bei einer Erkrankung an Lyme Borreliose um eine Berufskrankheit BK 3102 handeln könnte, ist entsprechend § 202 SGB VII vom behandelnden Arzt unverzüglich dem Unfallversicherungsträger, z.B. der Berufsgenossenschaft, zu melden. Die Bezeichnung dieser Berufskrankheit lautet: Von Tieren auf Menschen übertragbare Krankheiten. Im Rahmen des Feststellungsverfahrens werden vom Unfallversicherungsträger die notwendigen arbeitstechnischen und medizinischen Untersuchungen veranlasst bzw. durchgeführt. Zu den besonders gefährdeten Berufsgruppen zählen die Forst- und Waldarbeiter, Gärtner, Landwirte und Jäger [Triebig G, Kentner M, Schiele R. Arbeitsmedizin, 2. Auflage ed. Stuttgart: Gantner-Verlag, 2008.]

Literaturverzeichnis

- Abbott, A. (2006). "Lyme disease: uphill struggle." *Nature* **439**(7076): 524-525.
- Aberer, E. (2007). "Lyme borreliosis—an update." *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* **5**(5): 406-414.
- Aberer, E., A. R. Bergmann, A. M. Derler and B. Schmidt (2007). "Course of *Borrelia burgdorferi* DNA shedding in urine after treatment." *Acta Derm Venereol* **87**(1): 39-42.
- Aberer, E., F. Breier, G. Stanek and B. Schmidt (1996). "Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans." *Infection* **24**(1): 85-87.
- Aberer, E., P. Kahofer, B. Binder, T. Kinaciyan, H. Schauperl and A. Berghold (2006). "Comparison of a two- or three-week regimen and a review of treatment of erythema migrans with phenoxymethylpenicillin." *Dermatology* **212**(2): 160-167.
- Aguero-Rosenfeld, M. E., G. Wang, I. Schwartz and G. P. Wormser (2005). "Diagnosis of lyme borreliosis." *Clin Microbiol Rev* **18**(3): 484-509.
- Andres, C., M. Ziai, H. Bruckbauer, J. Ring and H. Hofmann (2010). "Acrodermatitis chronica atrophicans in two children." *Int J Dermatol* **49**(2): 180-183.
- Ang, C. W., A. H. Brandenburg, N. D. van Burgel, H. A. Bijlmer, T. Herremans, F. Stelma, F. V. Lunel and A. P. van Dam (2015). "A Dutch nationwide evaluation of serological assays for detection of *Borrelia* antibodies in clinically well-defined patients." *Diagn Microbiol Infect Dis* **83**(3): 222-228.
- Arnez, M. (2007). "Antibiotic treatment of children with erythema migrans." *Clin Infect Dis* **44**(8): 1133-1134; author reply 1137-1139.
- Arnez, M., D. Pleterški-Rigler, T. Luznik-Bufon, E. Ruzić-Sabljić and F. Strle (2002). "Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin." *Wien Klin Wochenschr* **114**(13-14): 498-504.
- Arnez, M., D. Pleterški-Rigler, T. Luznik-Bufon, E. Ruzić-Sabljić and F. Strle (2003). "Solitary and multiple erythema migrans in children: comparison of demographic, clinical and laboratory findings." *Infection* **31**(6): 404-409.
- Arnez, M., D. Pleterški-Rigler, T. Luznik-Bufon, E. Ruzić-Sabljić and F. Strle (2002). "Children with multiple erythema migrans: are there any pre-treatment symptoms and/or signs suggestive for central nervous system involvement?" *Wiener klinische Wochenschrift* **114**(13-14): 524-529.
- Arnez, M. and E. Ruzić-Sabljić (2011). "*Borrelia burgdorferi* sensu lato bacteremia in Slovenian children with solitary and multiple erythema migrans." *Pediatr Infect Dis J* **30**(11): 988-990.
- Arnez, M. and E. Ruzić-Sabljić (2015). "Borrelial Lymphocytoma in Children." *Pediatr Infect Dis J* **34**(12): 1319-1322.
- Asbrink, E. (1993). "Acrodermatitis chronica atrophicans." *Clin Dermatol* **11**(3): 369-375.
- Asbrink, E. and A. Hovmark (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**(2): 161-163.
- Bachmann, M., K. Horn, I. Rudloff, I. Goren, M. Holdener, U. Christen, N. Darsow, K. P. Hunfeld, U. Koehl, P. Kind, J. Pfeilschifter, P. Kraiczy and H. Muhl (2010). "Early production of IL-22 but not IL-17 by peripheral blood mononuclear cells exposed to live *Borrelia burgdorferi*: the role of monocytes and interleukin-1." *PLoS Pathog* **6**(10): e1001144.
- Bankhead, T. and G. Chaconas (2007). "The role of VlsE antigenic variation in the Lyme disease spirochete: persistence through a mechanism that differs from other pathogens." *Mol Microbiol* **65**(6): 1547-1558.
- Baranton, G., D. Postic, I. Saint Girons, P. Boerlin, J. C. Piffaretti, M. Assous and P. A. Grimont (1992). "Delineation of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* sp. nov., and group VS461 associated with Lyme borreliosis." *Int J Syst Bacteriol* **42**(3): 378-383.

- Barbour, A. G. (1984). "Immunochemical analysis of Lyme disease spirochetes." Yale J Biol Med **57**(4): 581-586.
- Barrett, P. N. and D. Portsmouth (2013). "A novel multivalent OspA vaccine against Lyme borreliosis shows promise in Phase I/II studies." Expert Rev Vaccines **12**(9): 973-975.
- Barsic, B., T. Maretic, L. Majerus and J. Strugar (2000). "Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans." Infection **28**(3): 153-156.
- Bennet, L., S. Danell and J. Berglund (2003). "Clinical outcome of erythema migrans after treatment with phenoxymethyl penicillin." Scand J Infect Dis **35**(2): 129-131.
- Berende, A., H. J. ter Hofstede, A. R. Donders, H. van Middendorp, R. P. Kessels, E. M. Adang, F. J. Vos, A. W. Evers and B. J. Kullberg (2014). "Persistent Lyme Empiric Antibiotic Study Europe (PLEASE)--design of a randomized controlled trial of prolonged antibiotic treatment in patients with persistent symptoms attributed to Lyme borreliosis." BMC Infect Dis **14**: 543.
- Berende, A., H. J. ter Hofstede, F. J. Vos, H. van Middendorp, M. L. Vogelaar, M. Tromp, F. H. van den Hoogen, A. R. Donders, A. W. Evers and B. J. Kullberg (2016). "Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease." N Engl J Med **374**(13): 1209-1220.
- Berglund, J., R. Eitrem, K. Ornstein, A. Lindberg, A. Ringer, H. Elmrud, M. Carlsson, A. Runehagen, C. Svanborg and R. Norrby (1995). "An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden." N Engl J Med **333**(20): 1319-1327.
- Bockenstedt, L. K., D. G. Gonzalez, A. M. Haberman and A. A. Belperron (2012). "Spirochete antigens persist near cartilage after murine Lyme borreliosis therapy." J Clin Invest **122**(7): 2652-2660.
- Branda, J. A., F. Strle, K. Strle, N. Sikand, M. J. Ferraro and A. C. Steere (2013). "Performance of United States serologic assays in the diagnosis of Lyme borreliosis acquired in Europe." Clin Infect Dis **57**(3): 333-340.
- Brehmer-Andersson, E., A. Hovmark and E. Asbrink (1998). "Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases." Acta Derm Venereol **78**(3): 207-213.
- Breier, F., G. Khanakah, G. Stanek, G. Kunz, E. Aberer, B. Schmidt and G. Tappeiner (2001). "Isolation and polymerase chain reaction typing of *Borrelia afzelii* from a skin lesion in a seronegative patient with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus." Br J Dermatol **144**(2): 387-392.
- Brettschneider, S., H. Bruckbauer, N. Klugbauer and H. Hofmann (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**(9): 2658-2665.
- Brouqui, P., F. Bacellar, G. Baranton, R. J. Birtles, A. Bjoersdorff, J. R. Blanco, G. Caruso, M. Cinco, P. E. Fournier, E. Francavilla, M. Jensenius, J. Kazar, H. Laferl, A. Lakos, S. Lotric Furlan, M. Maurin, J. A. Oteo, P. Parola, C. Perez-Eid, O. Peter, D. Postic, D. Raoult, A. Tellez, Y. Tselentis and B. Wilske (2004). "Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe." Clin Microbiol Infect **10**(12): 1108-1132.
- Brzonova, I., A. Wollenberg and J. C. Prinz (2002). "Acrodermatitis chronica atrophicans affecting all four limbs in an 11-year-old girl." Br J Dermatol **147**(2): 375-378.
- Bunikis, J. and A. G. Barbour (2002). "Laboratory testing for suspected Lyme disease." Med Clin North Am **86**(2): 311-340.
- Buonomo, A., E. Nucera, V. Pecora, A. Rizzi, A. Aruanno, L. Pascolini, A. G. Ricci, A. Colagiovanni and D. Schiavino (2014). "Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with cell-mediated allergy to penicillins." J Investig Allergol Clin Immunol **24**(5): 331-337.
- 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,

- erythema migrans rashes and persistent disease." Expert review of anti-infective therapy **12**(9): 1103-1135.
- Cerar, D., T. Cerar, E. Ruzic-Sabljić, G. P. Wormser and F. Strle (2010). "Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease." Am J Med **123**(1): 79-86.
- Cerar, T., E. Ruzic-Sabljić, U. Glinsek, A. Zore and F. Strle (2008). "Comparison of PCR methods and culture for the detection of *Borrelia* spp. in patients with erythema migrans." Clin Microbiol Infect **14**(7): 653-658.
- Cetin, E., M. Sotoudeh, H. Auer and G. Stanek (2006). "Paradigm Burgenland: risk of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection indicated by variable seroprevalence rates in hunters." Wien Klin Wochenschr **118**(21-22): 677-681.
- Chandra, A., G. P. Wormser, M. S. Klempner, R. P. Trevino, M. K. Crow, N. Latov and A. Alaedini (2010). "Anti-neural antibody reactivity in patients with a history of Lyme borreliosis and persistent symptoms." Brain Behav Immun **24**(6): 1018-1024.
- Codolo, G., F. Bossi, P. Durigutto, C. D. Bella, F. Fischetti, A. Amedei, F. Tedesco, S. D'Elia, M. Cimmino, A. Micheletti, M. A. Cassatella, M. M. D'Elia and M. de Bernard (2013). "Orchestration of inflammation and adaptive immunity in *Borrelia burgdorferi*-induced arthritis by neutrophil-activating protein A." Arthritis Rheum **65**(5): 1232-1242.
- Coleman, J. L., E. J. Roemer and J. L. Benach (1999). "Plasmin-coated *Borrelia burgdorferi* degrades soluble and insoluble components of the mammalian extracellular matrix." Infect Immun **67**(8): 3929-3936.
- Colli, C., B. Leinweber, R. Mullegger, A. Chott, H. Kerl and L. Cerroni (2004). "*Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases." J Cutan Pathol **31**(3): 232-240.
- Cotte, V., L. Sabatier, G. Schnell, A. Carmi-Leroy, J. C. Rousselle, F. Arsene-Ploetze, L. Malandrin, N. Sertour, A. Namane, E. Ferquel and V. Choumet (2014). "Differential expression of *Ixodes ricinus* salivary gland proteins in the presence of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex." J Proteomics **96**: 29-43.
- Crowley, J. T., A. M. Toledo, T. J. LaRocca, J. L. Coleman, E. London and J. L. Benach (2013). "Lipid exchange between *Borrelia burgdorferi* and host cells." PLoS Pathog **9**(1): e1003109.
- Cruz, A. R., M. W. Moore, C. J. La Vake, C. H. Eggers, J. C. Salazar and J. D. Radolf (2008). "Phagocytosis of *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease spirochete, potentiates innate immune activation and induces apoptosis in human monocytes." Infect Immun **76**(1): 56-70.
- Dai, J., S. Narasimhan, L. Zhang, L. Liu, P. Wang and E. Fikrig (2010). "Tick histamine release factor is critical for *Ixodes scapularis* engorgement and transmission of the Lyme disease agent." PLoS Pathog **6**(11): e1001205.
- Dai, J., P. Wang, S. Adusumilli, C. J. Booth, S. Narasimhan, J. Anguita and E. Fikrig (2009). "Antibodies against a tick protein, Salp15, protect mice from the Lyme disease agent." Cell Host Microbe **6**(5): 482-492.
- Dattwyler, R. J., D. J. Volkman, S. M. Conaty, S. P. Platkin and B. J. Luft (1990). "Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis." Lancet **336**(8728): 1404-1406.
- de Taeye, S. W., L. Kreuk, A. P. van Dam, J. W. Hovius and T. J. Schuijt (2013). "Complement evasion by *Borrelia burgdorferi*: it takes three to tango." Trends Parasitol **29**(3): 119-128.
- Dehnert, M., V. Fingerle, C. Klier, T. Talaska, M. Schlaud, G. Krause, H. Wilking and G. Poggensee (2012). "Seropositivity of Lyme borreliosis and associated risk factors: a population-based study in Children and Adolescents in Germany (KiGGS)." PLoS One **7**(8): e41321.
- DIN (2005). Teil 44: Immunoblot (IB); Spezielle Anforderungen für den Nachweis von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi*. DIN Norm 58969-44:2005-07 Medizinische

Mikrobiologie - Serologische und molekularbiologische Diagnostik von Infektionskrankheiten, Beuth.

- Embers, M. E., S. W. Barthold, J. T. Borda, L. Bowers, L. Doyle, E. Hodzic, M. B. Jacobs, N. R. Hasenkampf, D. S. Martin, S. Narasimhan, K. M. Phillippi-Falkenstein, J. E. Purcell, M. S. Ratterree and M. T. Philipp (2012). "Persistence of *Borrelia burgdorferi* in rhesus macaques following antibiotic treatment of disseminated infection." PLoS One **7**(1): e29914.
- Eriksson, P., M. T. Schroder, K. Niiranen, A. Nevanlinna, J. Panelius and A. Ranki (2013). "The many faces of solitary and multiple erythema migrans." Acta Derm Venereol **93**(6): 693-700.
- Evison, J., C. Aebi, P. Francioli, O. Peter, S. Bassetti, A. Gervaix, S. Zimmerli and R. Weber (2006). "[Lyme disease Part 2: clinic and treatment]." Revue medicale suisse **2**(60): 925-928, 930-924.
- Evison, J., C. Aebi, P. Francioli, O. Peter, S. Bassetti, A. Gervaix, S. Zimmerli and R. Weber (2006). "Lyme disease Part 3: prevention, pregnancy, immunodeficient state, post-Lyme disease syndrome." Revue medicale suisse **2**(60): 935.
- Fallon, B. A., J. G. Keilp, K. M. Corbera, E. Petkova, C. B. Britton, E. Dwyer, I. Slavov, J. Cheng, J. Dobkin, D. R. Nelson and H. A. Sackeim (2008). "A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy." Neurology **70**(13): 992-1003.
- Faulde, M. K., M. Rutenfranz, A. Keth, J. Hepke, M. Rogge and A. Gerner (2015). "Pilot study assessing the effectiveness of factory-treated, long-lasting permethrin-impregnated clothing for the prevention of tick bites during occupational tick exposure in highly infested military training areas, Germany." Parasitol Res **114**(2): 671-678.
- Feder, H. M., Jr., B. J. Johnson, S. O'Connell, E. D. Shapiro, A. C. Steere, G. P. Wormser, W. A. Agger, H. Artsob, P. Auwaerter, J. S. Dumler, J. S. Bakken, L. K. Bockenstedt, J. Green, R. J. Dattwyler, J. Munoz, R. B. Nadelman, I. Schwartz, T. Draper, E. McSwegan, J. J. Halperin, M. S. Klempner, P. J. Krause, P. Mead, M. Morshed, R. Porwancher, J. D. Radolf, R. P. Smith, Jr., S. Sood, A. Weinstein, S. J. Wong and L. Zemel (2007). "A critical appraisal of "chronic Lyme disease"." N Engl J Med **357**(14): 1422-1430.
- Fingerle, V., H. Bergmeister, G. Liegl, E. Vanek and B. Wilske (1994). "Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* in Southern Germany." J Spiroch Tick Dis **1**: 41-45.
- Fingerle, V., U. C. Schulte-Spechtel, E. Ruzic-Sabljić, S. Leonhard, H. Hofmann, K. Weber, K. Pfister, F. Strle and B. Wilske (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**(3-4): 279-290.
- Flisiak, R. and S. Pancewicz (2008). "Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. Diagnostics and treatment of Lyme borreliosis. Recommendations of Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases." Przegl Epidemiol **62**(1): 193-199.
- Française, S. d. P. I. d. I. (2007). "Lyme borreliose: diagnostic, therapeutic and preventive approaches--long text." Médecine et maladies infectieuses **37**: S153.
- Fuchs, H., M. M. Simon, R. Wallich, M. Bechtel and M. D. Kramer (1996). "*Borrelia burgdorferi* induces secretion of pro-urokinase-type plasminogen activator by human monocytes." Infect Immun **64**(10): 4307-4312.
- Fulop, B. and G. Poggensee (2008). "Epidemiological situation of Lyme borreliosis in Germany: surveillance data from six Eastern German States, 2002 to 2006." Parasitol Res **103 Suppl 1**: S117-120.
- Gautam, A., S. Dixit, M. T. Philipp, S. R. Singh, L. A. Morici, D. Kaushal and V. A. Dennis (2011). "Interleukin-10 alters effector functions of multiple genes induced by *Borrelia burgdorferi* in macrophages to regulate Lyme disease inflammation." Infect Immun **79**(12): 4876-4892.

- Gern, L. (2009). "Life cycle of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and transmission to humans." Curr Probl Dermatol **37**: 18-30.
- Glatz, M., A. Resinger, K. Semmelweis, C. M. Ambros-Rudolph and R. R. Mullegger (2015). "Clinical spectrum of skin manifestations of Lyme borreliosis in 204 children in Austria." Acta Derm Venereol **95**(5): 565-571.
- Goettner, G., U. Schulte-Spechtel, R. Hillermann, G. Liegl, B. Wilske and V. Fingerle (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**(8): 3602-3609.
- Grab, D. J., R. Kennedy and M. T. Philipp (1996). "*Borrelia burgdorferi* possesses a collagenolytic activity." FEMS Microbiol Lett **144**(1): 39-45.
- Hansen, K., A. Hovmark, A. Lebech, K. Lebech, I. Olsson, L. Halkier-Sørensen, E. Olsson and E. Asbrink (1992). "Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an in vitro and in vivo animal susceptibility study and a clinical trial in patients with erythema migrans." Acta dermato-venereologica **72**(4): 297-300.
- Hartiala, P., J. Hytonen, J. Suhonen, O. Lepparanta, H. Tuominen-Gustafsson and M. K. Viljanen (2008). "*Borrelia burgdorferi* inhibits human neutrophil functions." Microbes Infect **10**(1): 60-68.
- Hartmann, K., C. Corvey, C. Skerka, M. Kirschfink, M. Karas, V. Brade, J. C. Miller, B. Stevenson, R. Wallich, P. F. Zipfel and P. Kraiczy (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**(5): 1220-1236.
- Haupt, T., G. Hahn, M. Rittig, A. Krause, C. Schoerner, U. Schonherr, J. R. Kalden and G. R. Burmester (1993). "Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis." Arthritis Rheum **36**(11): 1621-1626.
- Hauser, U., G. Lehnert and B. Wilske (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**(7): 2241-2247.
- Hofmann, H. (2012). "Variabilität der kutanen Lyme-Borreliose." Der Hautarzt **63**(5): 381-389.
- Hopf, H. C. (1975). "Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer)." J Neurol Neurosurg Psychiatry **38**(5): 452-458.
- Horka, H., K. Cerna-Kyckova, A. Skallová and J. Kopecky (2009). "Tick saliva affects both proliferation and distribution of *Borrelia burgdorferi* spirochetes in mouse organs and increases transmission of spirochetes to ticks." Int J Med Microbiol **299**(5): 373-380.
- Hovius, J. W., M. F. Bijlsma, G. J. van der Windt, W. J. Wiersinga, B. J. Boukens, J. Coumou, A. Oei, R. de Beer, A. F. de Vos, C. van 't Veer, A. P. van Dam, P. Wang, E. Fikrig, M. M. Levi, J. J. Roelofs and T. van der Poll (2009). "The urokinase receptor (uPAR) facilitates clearance of *Borrelia burgdorferi*." PLoS Pathog **5**(5): e1000447.
- Hovius, J. W., T. J. Schuijt, K. A. de Groot, J. J. Roelofs, G. A. Oei, J. A. Marquart, R. de Beer, C. van 't Veer, T. van der Poll, N. Ramamoorthi, E. Fikrig and A. P. van Dam (2008). "Preferential protection of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto by a Salp15 homologue in *Ixodes ricinus* saliva." J Infect Dis **198**(8): 1189-1197.
- Hovmark, A., E. Asbrink and I. Olsson (1986). "The spirochetal etiology of lymphadenitis benigna cutis solitaria." Acta Derm Venereol **66**(6): 479-484.
- Hunfeld KP, Wichelhaus TA and B. V (2012). Borreliose. Labor und Diagnose. T. L. **8**. **Auflage**: 1955-1965.
- Hunfeld, K. P. and V. Brade (2006). "Antimicrobial susceptibility of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: what we know, what we don't know, and what we need to know." Wien Klin Wochenschr **118**(21-22): 659-668.

- 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.
- Hunfeld, K. P., R. Rodel and T. A. Wichelhaus (2003). "In vitro activity of eight oral cephalosporins against *Borrelia burgdorferi*." Int J Antimicrob Agents **21**(4): 313-318.
- Hunfeld, K. P., E. Ruzic-Sabljić, D. E. Norris, P. Kraiczy and F. Strle (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**(4): 1294-1301.
- Hunfeld, K. P., E. Ruzic-Sabljić, D. E. Norris, P. Kraiczy and F. Strle (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**: 233-241.
- Hunfeld, K. P., G. Stanek, E. Straube, H. J. Hagedorn, C. Schorner, F. Muhlschlegel and V. Brade (2002). "Quality of Lyme disease serology. Lessons from the German Proficiency Testing Program 1999-2001. A preliminary report." Wien Klin Wochenschr **114**(13-14): 591-600.
- Huppertz, H. I., M. Bohme, S. M. Standaert, H. Karch and S. A. Plotkin (1999). "Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **18**(10): 697-703.
- Iyer, R., P. Mukherjee, K. Wang, J. Simons, G. P. Wormser and I. Schwartz (2013). "Detection of *Borrelia burgdorferi* nucleic acids after antibiotic treatment does not confirm viability." Journal of clinical microbiology **51**(3): 857-862.
- Jares, T. M., M. A. Mathiason and T. J. Kowalski (2014). "Functional outcomes in patients with *Borrelia burgdorferi* reinfection." Ticks Tick Borne Dis **5**(1): 58-62.
- Kalish, R. S., J. A. Wood, W. Golde, R. Bernard, L. E. Davis, R. C. Grimson, P. K. Coyle and B. J. Luft (2003). "Human T lymphocyte response to *Borrelia burgdorferi* infection: no correlation between human leukocyte function antigen type 1 peptide response and clinical status." Journal of Infectious Diseases **187**(1): 102-108.
- Kaplan, R. F., R. P. Trevino, G. M. Johnson, L. Levy, R. Dornbush, L. T. Hu, J. Evans, A. Weinstein, C. H. Schmid and M. S. Klempner (2003). "Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help?" Neurology **60**(12): 1916-1922.
- Kern, A., E. Collin, C. Barthel, C. Michel, B. Jaulhac and N. Boulanger (2011). "Tick saliva represses innate immunity and cutaneous inflammation in a murine model of Lyme disease." Vector Borne Zoonotic Dis **11**(10): 1343-1350.
- Kindstrand, E., B. Y. Nilsson, A. Hovmark, R. Pirskanen and E. Asbrink (1997). "Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - a late *Borrelia* manifestation." Acta Neurol Scand **95**(6): 338-345.
- Klempner, M. S., P. J. Baker, E. D. Shapiro, A. Marques, R. J. Dattwyler, J. J. Halperin and G. P. Wormser (2013). "Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited." Am J Med **126**(8): 665-669.
- Klempner, M. S., L. T. Hu, J. Evans, C. H. Schmid, G. M. Johnson, R. P. Trevino, D. Norton, L. Levy, D. Wall, J. McCall, M. Kosinski and A. Weinstein (2001). "Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease." N Engl J Med **345**(2): 85-92.
- Knauer, J., I. Krupka, C. Fuedner, J. Lehmann and R. K. Straubinger (2011). "Evaluation of the preventive capacities of a topically applied azithromycin formulation against Lyme borreliosis in a murine model." J Antimicrob Chemother **66**(12): 2814-2822.
- Kowalski, T. J., S. Tata, W. Berth, M. A. Mathiason and W. A. Agger (2010). "Antibiotic treatment duration and long-term outcomes of patients with early lyme disease from a lyme disease-hyperendemic area." Clin Infect Dis **50**(4): 512-520.

- Kraiczy, P., E. Rossmann, V. Brade, M. M. Simon, C. Skerka, P. F. Zipfel and R. Wallich (2006). "Binding of human complement regulators FHL-1 and factor H to CRASP-1 orthologs of *Borrelia burgdorferi*." Wien Klin Wochenschr **118**(21-22): 669-676.
- Kraiczy, P. and R. Wurzner (2006). "Complement escape of human pathogenic bacteria by acquisition of complement regulators." Mol Immunol **43**(1-2): 31-44.
- Kristoferitsch, W., E. Sluga, M. Graf, H. Partsch, R. Neumann, G. Stanek and H. Budka (1988). "Neuropathy associated with acrodermatitis chronica atrophicans. Clinical and morphological features." Ann N Y Acad Sci **539**: 35-45.
- Krupp, L. B., L. G. Hyman, R. Grimson, P. K. Coyle, P. Melville, S. Ahnn, R. Dattwyler and B. Chandler (2003). "Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial." Neurology **60**(12): 1923-1930.
- Kuiper, H., I. Cairo, A. Van Dam, B. De Jongh, T. Ramselaar, L. Spanjaard and J. Dankert (1994). "Solitary erythema migrans: a clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients." Br J Dermatol **130**(4): 466-472.
- Lakos, A. and N. Solymosi (2010). "Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome." Int J Infect Dis **14**(6): e494-498.
- Lee, W. Y., T. J. Moriarty, C. H. Wong, H. Zhou, R. M. Strieter, N. van Rooijen, G. Chaconas and P. Kubes (2010). "An intravascular immune response to *Borrelia burgdorferi* involves Kupffer cells and iNKT cells." Nat Immunol **11**(4): 295-302.
- Leenders, A. C. (2001). "Single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease." N Engl J Med **345**(18): 1349; author reply 1349-1350.
- Lenormand, C., B. Jaulhac, S. De Martino, C. Barthel and D. Lipsker (2009). "Species of *Borrelia burgdorferi* complex that cause borrelial lymphocytoma in France." Br J Dermatol **161**(1): 174-176.
- Liveris, D., I. Schwartz, D. McKenna, J. Nowakowski, R. B. Nadelman, J. DeMarco, R. Iyer, M. E. Cox, D. Holmgren and G. P. Wormser (2012). "Quantitation of cell-associated borrelial DNA in the blood of Lyme disease patients with erythema migrans." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **31**(5): 791-795.
- Ljøstad, U. and A. Mygland (2008). "[Lyme borreliosis in adults]." Tidsskrift for den Norske lægeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke **128**(10): 1175-1178.
- Luft, B. J., R. J. Dattwyler, R. C. Johnson, S. W. Luger, E. M. Bosler, D. W. Rahn, E. J. Masters, E. Grunwaldt and S. D. Gadgil (1996). "Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial." Ann Intern Med **124**(9): 785-791.
- Lupi, E., C. Hatz and P. Schlagenhaut (2013). "The efficacy of repellents against *Aedes*, *Anopheles*, *Culex* and *Ixodes* spp. - a literature review." Travel Med Infect Dis **11**(6): 374-411.
- Maraspin, V., J. Cimperman, S. Lotric-Furlan, E. Ruzic-Sabljić, T. Jurca, R. N. Picken and F. Strle (2002). "Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients." Wien Klin Wochenschr **114**(13-14): 515-523.
- Maraspin, V., E. Ruzic-Sabljić, D. Pleterški-Rigler and F. Strle (2011). "Pregnant women with erythema migrans and isolation of borreliae from blood: course and outcome after treatment with ceftriaxone." Diagn Microbiol Infect Dis **71**(4): 446-448.
- Maraspin, V., E. Ruzic-Sabljić and F. Strle (2006). "Lyme borreliosis and *Borrelia spielmanii*." Emerg Infect Dis **12**(7): 1177.
- Morgenstern, K., G. Baljer, D. E. Norris, P. Kraiczy, C. Hanssen-Hubner and K. P. Hunfeld (2009). "In vitro susceptibility of *Borrelia spielmanii* to antimicrobial agents commonly used for treatment of Lyme disease." Antimicrob Agents Chemother **53**(3): 1281-1284.
- 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

- acrodermatitis chronica atrophicans by ospA-specific PCR." Journal of clinical microbiology **32**(12): 2980-2988.
- Muellegger, R., N. Zoechling, D. D. H. Soyer, S. Hoedl, H. Kerl, E. Schluepen and M. Volkenandt (1996). "Polymerase chain reaction control of antibiotic treatment in dermatoborreliosis." Infection **24**(1): 76-79.
- Mullegger, R. R. (2004). "Dermatological manifestations of Lyme borreliosis." Eur J Dermatol **14**(5): 296-309.
- Muller, I., M. H. Freitag, G. Poggensee, E. Scharnetzky, E. Straube, C. Schoerner, H. Hlobil, H. J. Hagedorn, G. Stanek, A. Schubert-Unkmeir, D. E. Norris, J. Gensichen and K. P. Hunfeld (2012). "Evaluating frequency, diagnostic quality, and cost of Lyme borreliosis testing in Germany: a retrospective model analysis." Clin Dev Immunol **2012**: 595427.
- Munchhoff, P., B. Wilske, V. Preac-Mursic and G. Schierz (1987). "Antibodies against *Borrelia burgdorferi* in Bavarian forest workers." Zentralbl Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene A **263**(3): 412-419.
- Mygland, Å., U. Ljøstad, V. Fingerle, T. Rupprecht, E. Schmutzhard and I. Steiner (2010). "EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis." European Journal of Neurology **17**(1): 8-e4.
- Nadelman, R. B., K. Hanincova, P. Mukherjee, D. Liveris, J. Nowakowski, D. McKenna, D. Brisson, D. Cooper, S. Bittker, G. Madison, D. Holmgren, I. Schwartz and G. P. Wormser (2012). "Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease." N Engl J Med **367**(20): 1883-1890.
- Nadelman, R. B., J. Nowakowski, D. Fish, R. C. Falco, K. Freeman, D. McKenna, P. Welch, R. Marcus, M. E. Aguero-Rosenfeld, D. T. Dennis and G. P. Wormser (2001). "Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite." N Engl J Med **345**(2): 79-84.
- Network, C. P. H. L. (2007). "The laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: guidelines from the Canadian Public Health Laboratory Network." The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology **18**(2): 145.
- Nigrovic, L. E. and K. M. Thompson (2007). "The Lyme vaccine: a cautionary tale." Epidemiol Infect **135**(1): 1-8.
- Nizic, T., E. Velikanje, E. Ruzic-Sabljić and M. Arnez (2012). "Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with clarithromycin and amoxicillin." Wien Klin Wochenschr **124**(13-14): 427-433.
- Nyman, D., L. Willen, C. Jansson, S. A. Carlsson, H. Granlund and P. Wahlberg (2006). "VlsE C6 peptide and IgG ELISA antibody analysis for clinical diagnosis of Lyme borreliosis in an endemic area." Clin Microbiol Infect **12**(5): 496-497.
- Oliveira, C. J., A. Sa-Nunes, I. M. Francischetti, V. Carregaro, E. Anatriello, J. S. Silva, I. K. Santos, J. M. Ribeiro and B. R. Ferreira (2011). "Deconstructing tick saliva: non-protein molecules with potent immunomodulatory properties." J Biol Chem **286**(13): 10960-10969.
- Onder, O., P. T. Humphrey, B. McOmber, F. Korobova, N. Francella, D. C. Greenbaum and D. Brisson (2012). "OspC is potent plasminogen receptor on surface of *Borrelia burgdorferi*." J Biol Chem **287**(20): 16860-16868.
- Oschmann, P., P. Kraiczy, J. J. Halperin and V. Brade (1999). Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis, UNI-MED Verlag.
- Petzke, M. M., A. Brooks, M. A. Krupna, D. Mordue and I. Schwartz (2009). "Recognition of *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease spirochete, by TLR7 and TLR9 induces a type I IFN response by human immune cells." J Immunol **183**(8): 5279-5292.
- Picha, D., L. Moravcova, D. Vanousova, J. Hercogova and Z. Blechova (2014). "DNA persistence after treatment of Lyme borreliosis." Folia Microbiol (Praha) **59**(2): 115-125.
- Picken, R. N., F. Strle, M. M. Picken, E. Ruzic-Sabljić, V. Maraspin, S. Lotric-Furlan and J. Cimperman (1998). "Identification of three species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato (B.

- burgdorferi sensu stricto, B. garinii, and B. afzelii) among isolates from acrodermatitis chronica atrophicans lesions." J Invest Dermatol **110**(3): 211-214.
- Piesman, J., A. Hojgaard, A. J. Ullmann and M. C. Dolan (2014). "Efficacy of an experimental azithromycin cream for prophylaxis of tick-transmitted Lyme disease spirochete infection in a murine model." Antimicrob Agents Chemother **58**(1): 348-351.
- Preac-Mursic, V., H. W. Pfister, H. Spiegel, R. Burk, B. Wilske, S. Reinhardt and R. Bohmer (1993). "First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy." J Clin Neuroophthalmol **13**(3): 155-161; discussion 162.
- Preac-Mursic, V., B. Wilske and G. Schierz (1986). "European *Borrelia burgdorferi* isolated from humans and ticks culture conditions and antibiotic susceptibility." Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A **263**(1-2): 112-118.
- Priem, S., G. R. Burmester, T. Kamradt, K. Wolbart, M. G. Rittig and A. Krause (1998). "Detection of *Borrelia burgdorferi* by polymerase chain reaction in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persisting Lyme arthritis after antibiotic therapy." Ann Rheum Dis **57**(2): 118-121.
- Puechal, X. and J. Sibilia (2009). "What should be done in case of persistent symptoms after adequate antibiotic treatment for Lyme disease?" Curr Probl Dermatol **37**: 191-199.
- Radolf, J. D., M. J. Caimano, B. Stevenson and L. T. Hu (2012). "Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes." Nat Rev Microbiol **10**(2): 87-99.
- Ramamoorthi, N., S. Narasimhan, U. Pal, F. Bao, X. F. Yang, D. Fish, J. Anguita, M. V. Norgard, F. S. Kantor, J. F. Anderson, R. A. Koski and E. Fikrig (2005). "The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host." Nature **436**(7050): 573-577.
- Rauter, C., M. Mueller, I. Diterich, S. Zeller, D. Hassler, T. Meergans and T. Hartung (2005). "Critical evaluation of urine-based PCR assay for diagnosis of Lyme borreliosis." Clin Diagn Lab Immunol **12**(8): 910-917.
- Ribeiro, J. M., G. T. Makoul, J. Levine, D. R. Robinson and A. Spielman (1985). "Antihemostatic, antiinflammatory, and immunosuppressive properties of the saliva of a tick, *Ixodes dammini*." J Exp Med **161**(2): 332-344.
- Richter, D., D. Postic, N. Sertour, I. Livey, F. R. Matuschka and G. Baranton (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**(Pt 4): 873-881.
- Rogovskyy, A. S. and T. Bankhead (2013). "Variable VlsE is critical for host reinfection by the Lyme disease spirochete." PLoS One **8**(4): e61226.
- Rossmann, E., V. Kitiratschky, H. Hofmann, P. Kraiczky, M. M. Simon and R. Wallich (2006). "*Borrelia burgdorferi* complement regulator-acquiring surface protein 1 of the Lyme disease spirochetes is expressed in humans and induces antibody responses restricted to non-denatured structural determinants." Infect Immun **74**(12): 7024-7028.
- Rupprecht, T. A., C. J. Kirschning, B. Popp, S. Kastenbauer, V. Fingerle, H. W. Pfister and U. Koedel (2007). "*Borrelia garinii* induces CXCL13 production in human monocytes through Toll-like receptor 2." Infect Immun **75**(9): 4351-4356.
- Ruzic-Sabljić, E., T. Podreka, V. Maraspin and F. Strle (2005). "Susceptibility of *Borrelia afzelii* strains to antimicrobial agents." Int J Antimicrob Agents **25**(6): 474-478.
- Salazar, J. C., S. Duhnam-Ems, C. La Vake, A. R. Cruz, M. W. Moore, M. J. Caimano, L. Velez-Climent, J. Shupe, W. Krueger and J. D. Radolf (2009). "Activation of human monocytes by live *Borrelia burgdorferi* generates TLR2-dependent and -independent responses which include induction of IFN- β ." PLoS Pathog **5**(5): e1000444.
- Sarkar, A., K. Tilly, P. Stewart, A. Bestor, J. M. Battisti and P. A. Rosa (2009). "*Borrelia burgdorferi* resistance to a major skin antimicrobial peptide is independent of outer surface lipoprotein content." Antimicrob Agents Chemother **53**(10): 4490-4494.

- Schaarschmidt, D., R. Oehme, P. Kimmig, R. D. Hesch and S. Englisch (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**(12): 1067-1074.
- Schmidli, J., T. Hunziker, P. Moesli and U. B. Schaad (1988). "Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis." *J Infect Dis* **158**(4): 905-906.
- Shen, S., J. J. Shin, K. Strle, G. McHugh, X. Li, L. J. Glickstein, E. E. Drouin and A. C. Steere (2010). "Treg cell numbers and function in patients with antibiotic-refractory or antibiotic-responsive lyme arthritis." *Arthritis & Rheumatism* **62**(7): 2127-2137.
- Shi, Y., Q. Xu, S. V. Seemanapalli, K. McShan and F. T. Liang (2008). "Common and unique contributions of decorin-binding proteins A and B to the overall virulence of *Borrelia burgdorferi*." *PloS one* **3**(10): e3340.
- Shin, O. S., R. R. Isberg, S. Akira, S. Uematsu, A. K. Behera and L. T. Hu (2008). "Distinct roles for MyD88 and Toll-like receptors 2, 5, and 9 in phagocytosis of *Borrelia burgdorferi* and cytokine induction." *Infect Immun* **76**(6): 2341-2351.
- Skogman, B. H., S. Hellberg, C. Ekerfelt, M. C. Jenmalm, P. Forsberg, J. Ludvigsson, S. Bergstrom and J. Ernerudh (2012). "Adaptive and innate immune responsiveness to *Borrelia burgdorferi* sensu lato in exposed asymptomatic children and children with previous clinical Lyme borreliosis." *Clin Dev Immunol* **2012**: 294587.
- Srivastava, S. Y. and A. M. de Silva (2008). "Reciprocal expression of ospA and ospC in single cells of *Borrelia burgdorferi*." *J Bacteriol* **190**(10): 3429-3433.
- Stanek, G., V. Fingerle, K. P. Hunfeld, B. Jaulhac, R. Kaiser, A. Krause, W. Kristoferitsch, S. O'Connell, K. Ornstein and F. Strle (2011). "Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe." *Clinical Microbiology and Infection* **17**(1): 69-79.
- Stanek, G., J. Klein, R. Bittner and D. Glogar (1991). "Borrelia burgdorferi as an etiologic agent in chronic heart failure?" *Scand J Infect Dis Suppl* **77**: 85-87.
- Stanek, G. and F. Strle (2003). "Lyme borreliosis." *Lancet* **362**(9396): 1639-1647.
- Stanek, G., G. P. Wormser, J. Gray and F. Strle (2012). "Lyme borreliosis." *Lancet* **379**(9814): 461-473.
- Steere, A. C., V. K. Sikand, F. Meurice, D. L. Parenti, E. Fikrig, R. T. Schoen, J. Nowakowski, C. H. Schmid, S. Laukamp, C. Buscarino and D. S. Krause (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**(4): 209-215.
- Strle, F., L. Lusa, E. Ruzic-Sabljić, V. Maraspin, S. Lotric Furlan, J. Cimperman, K. Ogrinc, T. Rojko, J. Videcnik Zorman and D. Stupica (2013). "Clinical characteristics associated with *Borrelia burgdorferi* sensu lato skin culture results in patients with erythema migrans." *PLoS One* **8**(12): e82132.
- Strle, K., D. Stupica, E. E. Drouin, A. C. Steere and F. Strle (2014). "Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-lyme disease symptoms following erythema migrans." *Clin Infect Dis* **58**(3): 372-380.
- Stupica, D., L. Lusa, E. Ruzic-Sabljić, T. Cerar and F. Strle (2012). "Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days." *Clin Infect Dis* **55**(3): 343-350.
- Takeuchi, O., S. Sato, T. Horiuchi, K. Hoshino, K. Takeda, Z. Dong, R. L. Modlin and S. Akira (2002). "Cutting edge: role of Toll-like receptor 1 in mediating immune response to microbial lipoproteins." *J Immunol* **169**(1): 10-14.
- Tilly, K., A. Bestor and P. A. Rosa (2013). "Lipoprotein succession in *Borrelia burgdorferi*: similar but distinct roles for OspC and VlsE at different stages of mammalian infection." *Mol Microbiol* **89**(2): 216-227.
- Tilly, K., J. G. Krum, A. Bestor, M. W. Jewett, D. Grimm, D. Bueschel, R. Byram, D. Dorward, M. J. Vanraden, P. Stewart and P. Rosa (2006). "Borrelia burgdorferi OspC protein

- required exclusively in a crucial early stage of mammalian infection." *Infect Immun* **74**(6): 3554-3564.
- van Dam, A. P. (2011). "Molecular diagnosis of Borrelia bacteria for the diagnosis of Lyme disease." *Expert Opin Med Diagn* **5**(2): 135-149.
- van Dam, A. P., H. Kuiper, K. Vos, A. Widjojokusumo, B. M. de Jongh, L. Spanjaard, A. C. Ramselaar, M. D. Kramer and J. Dankert (1993). "Different genospecies of Borrelia burgdorferi are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis." *Clin Infect Dis* **17**(4): 708-717.
- von Stedingk, L. V., I. Olsson, H. S. Hanson, E. Asbrink and A. Hovmark (1995). "Polymerase chain reaction for detection of Borrelia burgdorferi DNA in skin lesions of early and late Lyme borreliosis." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **14**(1): 1-5.
- Wallich, R., C. Helmes, U. E. Schaible, Y. Lobet, S. E. Moter, M. D. Kramer and M. M. Simon (1992). "Evaluation of genetic divergence among Borrelia burgdorferi isolates by use of OspA, fla, HSP60, and HSP70 gene probes." *Infect Immun* **60**(11): 4856-4866.
- Wallich, R., M. D. Kramer and M. M. Simon (1996). "The recombinant outer surface protein A (lipOspA) of Borrelia burgdorferi: a Lyme disease vaccine." *Infection* **24**(5): 396-397.
- Weber, K. (1996). "Treatment failure in erythema migrans--a review." *Infection* **24**(1): 73-75.
- Weber, K., B. Wilske, V. Preac-Mursic and R. Thurmayer (1993). "Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis." *Infection* **21**(6): 367-372.
- Wilhelmsson, P., L. Fryland, P. Lindblom, J. Sjowall, C. Ahlm, J. Berglund, M. Haglund, A. J. Henningsson, P. Nolskog, M. Nordberg, C. Nyberg, K. Ornstein, D. Nyman, C. Ekerfelt, P. Forsberg and P. E. Lindgren (2016). "A prospective study on the incidence of Borrelia burgdorferi sensu lato infection after a tick bite in Sweden and on the Aland Islands, Finland (2008-2009)." *Ticks Tick Borne Dis* **7**(1): 71-79.
- Wilking, H., V. Fingerle, C. Klier, M. Thamm and K. Stark (2015). "Antibodies against Borrelia burgdorferi sensu lato among Adults, Germany, 2008-2011." *Emerg Infect Dis* **21**(1): 107-110.
- Wilking, H. and K. Stark (2014). "Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany, 2009-2012." *Ticks Tick Borne Dis* **5**(3): 219-224.
- Wilske, B. (2005). "Epidemiology and diagnosis of Lyme borreliosis." *Ann Med* **37**(8): 568-579.
- Wormser, G. P., R. J. Dattwyler, E. D. Shapiro, J. J. Halperin, A. C. Steere, M. S. Klempner, P. J. Krause, J. S. Bakken, F. Strle, G. Stanek, L. Bockenstedt, D. Fish, J. S. Dumler and R. B. Nadelman (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**(9): 1089-1134.
- Xu, Q., K. McShan and F. T. Liang (2007). "Identification of an ospC operator critical for immune evasion of Borrelia burgdorferi." *Mol Microbiol* **64**(1): 220-231.
- Xu, Q., K. McShan and F. T. Liang (2008). "Essential protective role attributed to the surface lipoproteins of Borrelia burgdorferi against innate defences." *Mol Microbiol* **69**(1): 15-29.
- Yang, X., H. Izadi, A. S. Coleman, P. Wang, Y. Ma, E. Fikrig, J. Anguita and U. Pal (2008). "Borrelia burgdorferi lipoprotein BmpA activates pro-inflammatory responses in human synovial cells through a protein moiety." *Microbes Infect* **10**(12-13): 1300-1308.
- Zalaudek, I., B. Leinweber, H. Kerl and R. R. Mullegger (2005). "Acrodermatitis chronica atrophicans in a 15-year-old girl misdiagnosed as venous insufficiency for 6 years." *J Am Acad Dermatol* **52**(6): 1091-1094.

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 Patientenorganisationen verabschiedet.

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.

Die notwendigen Mittel zur Erstellung der Leitlinie wurden von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und INSTAND e. V. zur Verfügung gestellt. Reisekosten wurden von den jeweiligen Fachgesellschaften übernommen.

Erklärung von Interessenskonflikten der Autoren

Tabelle im Leitlinienreport Anhang 4

Erstellungsdatum: März 2016

Gültigkeit: 5 Jahre oder bis zur Fertigstellung der S3 Leitlinie

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 bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**