

# Die Lyme-Borreliose

## Rationale Diagnostik und Therapie

Lyme Disease  
Rational Medical Diagnostic and Therapy



D. Hassler

### Zusammenfassung

Borrelieninfektionen sind die häufigsten zeckenübertragenen Infektionen überhaupt. Etwa 4% aller Zeckenstiche verursachen eine derartige Infektion. In aller Regel wird diese Infektion zunächst durch ein Erythema migrans an der Stichstelle sichtbar, bevor es zu einer Erregergeneralisation kommt. Durch adäquate Zeckentfernung lassen sich viele Infektionen verhindern. Die Klinik der Borrelieninfektion ist äußerst vielfältig, im Spätstadium ist eine Kombination von Allgemeinsymptomen wie Nachtschweiß und Abgeschlagenheit mit Symptomen am Bewegungsapparat (Myalgien, Arthralgien) typisch. Die Diagnostik stützt sich neben der klinischen Symptomatik vor allem auf serologische Testverfahren, deren Durchführung und Interpretation inzwischen standardisiert sind. Die Lyme-Borreliose kann in jedem Stadium erfolgreich therapiert werden. Bei der frischen Infektion genügt eine orale Therapie, im chronischen Stadium sind intravenöse Therapieprogramme notwendig.

### Historische Einführung

Einige klinische Manifestationen der Lyme-Borreliose sind schon seit mehr als hundert Jahren bekannt. Bereits 1883 wurde von Buchwald eine „diffuse idiopathische Hautatrophie“ beschrieben, Pospelow<sup>1</sup> (1886) sprach von „atrophie idiopathique de la peau“, Judassohn (1891) von „atrophia maculosa cutis“ und Pick 1894 von „Erythromyelie“. Alle diese Krankheitsbilder erkennen wir heute als Varianten der zum Formenkreis der Lyme-Borreliose zählenden **Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)** (Abb. 1).

Auch das Erythema migrans wurde bereits 1910 beschrieben, die akute neurologische Verlaufsform 1941 von Garin und Bujadoux. Erst mit der „Neuentdeckung“ der Lyme-Borreliose 1975 in Lyme/Connecticut wurde aber das Krankheitsbild allmählich als Entität begriffen und mit der Entdeckung des Erregers durch Burgdorfer 1982 der Grundstock zur Diagnostik gelegt.

### Borrelien im Naturkreislauf

Borrelien werden in erster Linie von Schild-Zecken (bei uns *Ixodes ricinus*, der Holzbock) zwischen verschiedenen Mäusegenerationen weitergegeben.

Hier spielt eine Besonderheit des Mäuse-Immunsystems eine Rolle: Die Maus erkrankt an der Borrelieninfektion nicht, sie lässt sogar eine lebenslängliche Bakteriämie zu. Dadurch können die im Mäuseblut zirkulierenden Borrelien jederzeit von Zecken wieder aufgenommen werden.

Die Zecke ist nur zu etwa 1% bereits transovariell mit Borrelien infiziert. Das erste Entwicklungsstadium, die Larve, nimmt bei ihrer ersten Blutmahlzeit Borrelien aus Mäusen auf. Danach häutet sie sich zur Nymphe. Diese Nymphen sind bereits zu 15–25% mit Borrelien infiziert. Nach einer weiteren Blutmahlzeit häutet diese sich erneut und wird zum adulten Tier. Nur die adulten Weibchen brauchen dann vor der Eiablage eine weitere Blutmahlzeit.

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-958722

Z Allg Med 2007; 83: 25–38

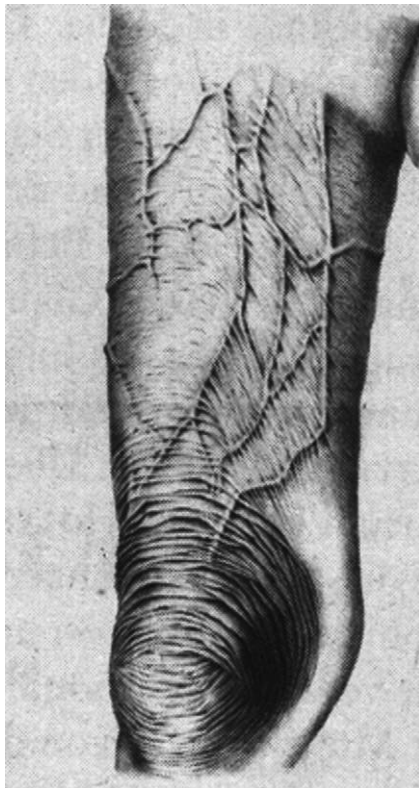
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 1433-6251

### Korrespondenzadresse

PD Dr. D. Hassler

Facharzt für Allgemeinmedizin ·  
Infektiologie DGI · untere Hofstatt 1 ·  
76703 Kraichtal  
Dieter.Hassler@t-online.de

<sup>1</sup> Von Pospelow stammt übrigens die immer wieder zitierte Beschreibung der „zigarettenpapierartigen Fältelung der Haut“ bei der Acrodermatitis chronica atrophicans



**Abb. 1** Originalabbildung aus Buchwalds Arbeit von 1883



**Abb. 2** Die Röttelmaus, eines der Hauptreservoir für Borrelien

Da also Zecken in ihrem Lebenszyklus zwei oder drei Blutmahlzeiten benötigen, kann der Erreger immer wieder aufgenommen und weitergegeben werden (☉ **Abb. 2**). Der Mensch spielt eigentlich im natürlichen Zyklus der Borrelien keine Rolle, aus Sicht des Erregers ist er sogar eine epidemiologische Sackgasse. Immunologisch unterscheidet sich der Mensch von der Maus: Er toleriert den Erreger nicht, sondern attackiert diesen. Der Preis dafür ist, dass der Mensch klinisch erkrankt. Andererseits wird eine Bakteriämie beim Menschen nur kurze Zeit möglich sein, sodass der Erreger nicht wieder aus peripherem Blut aufgenommen und weitergegeben werden kann. Daher ist eine Borreliose beim Menschen auch nicht durch Blutkontakte oder sexuell zu übertragen.

### Lyme-Borreliose: Epidemiologie



Borrelien werden ausschließlich durch Zeckenstich übertragen. Der Erreger befindet sich im Mitteldarm der Zecke. Ebenso wie die Zecke selbst müssen die Borrelien lange nahrungsfreie Intervalle überstehen und können in dieser Zeit ihren Stoffwechsel drosseln. Nach Beginn der Blutmahlzeit steht Nahrungssubstrat zur Verfügung, nun beginnen die Borrelien ihren Stoffwechsel zu steigern und wandern etwa nach 14 Stunden aktiv in die Speicheldrüsen der Zecke, von dort aus können sie mit Speichelsekret in die Stichwunde übertragen werden. Dies geschieht in der Regel erst nach mindestens 14 Stunden. Wenn man eine Zecke in dieser Zeit entfernt, kommt es also in der Regel nicht zur Infektion, wenn die Zecke nicht bei der Entfernung gequetscht wird und so auch Darminhalt in die Wunde gelangt.

Im Mittel sind etwa 15% der Zecken, die an Menschen saugen, mit Borrelien infiziert [1]. Interessanterweise waren 80% dieser Zecken Nymphen, also das mittlere Entwicklungsstadium. Diese Nymphen sind nur etwa 1,5–2,5 mm groß. Warum adulte Zecken eher selten an Menschen gefunden werden, ist unbekannt. Die Untersuchungen von Maiwald und Oehme haben gezeigt, dass es bei borrelienhaltigen Zecken in jedem vierten Fall zur Übertragung des Erregers kam. Man kann also folgende Rechnung aufmachen: 15% der Zecken enthalten Borrelien, aber nur 4% aller Zeckenstiche führen zu einer Borrelieninfektion.

Angesichts dieser Zahlen lehnen wir (Landesarbeitsgruppe zeckenübertragene Erkrankungen Baden-Württemberg, Anm. des Verf.) eine generelle antibiotische Prophylaxe nach Zeckenstich ab und empfehlen eine Untersuchung der Zecke mittels PCR auf Borrelien. Nur bei

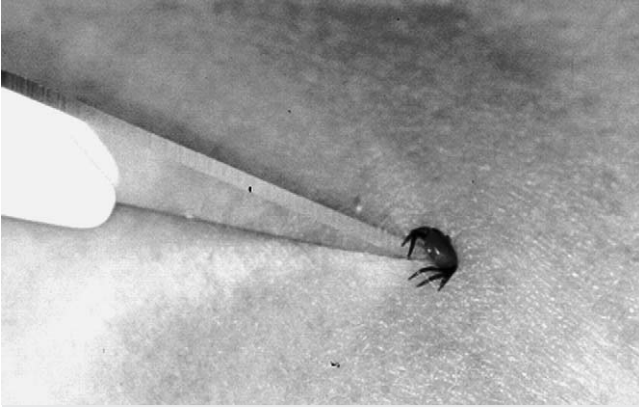


Abb. 3

positivem Nachweis halten wir eine antibiotische Prophylaxe für gerechtfertigt, da sonst 96% aller Patienten unnötig behandelt würden.

Prospektive eigene Untersuchungen haben gezeigt, dass in Endemiegebieten etwa 500 pro 100 000 Einwohner jährlich an einer Borreliose neu erkranken [2]. Diese Erkrankungsrate konnte durch adäquate Zeckenentfernung auf 85 pro 100 000 gesenkt werden.

Im Bundesgebiet kommt es nach Schätzungen aufgrund derartiger prospektiver Untersuchungen zu mehreren zehntausend Neuerkrankungen pro Jahr. Diese Zahl ließe sich durch adäquate Zeckenentfernung erheblich senken.

### Die Erkrankung beginnt: Erythema migrans

Nach Übertragung des Erregers beim Zeckenstich vermehren sich die Borrelien in der Haut und wandern aktiv von der Stichstelle nach peripher mit einer Geschwindigkeit von 3–6 mm/Tag. Die Generationszeit beträgt bei Borrelien 12–36 Stunden, im Mittel 24 Stunden. Die Vermehrung des Erregers geschieht also sehr langsam, sodass in der Regel erst nach 7–14 Tagen die Zahl der Erreger so groß ist, dass eine erkennbare Immunreaktion einsetzt. Dann strömen Lymphozyten und Plasmazellen in das infizierte Gebiet ein und verursachen die für uns sichtbare Verfärbung der Haut, das Erythema migrans (◉ Abb. 4).

Ein Erythema migrans ist eine Blickdiagnose! Wir finden niemals ekzematöse Veränderungen, die Epidermis bleibt intakt.

Ein Sonderfall des Erythema migrans ist das **Borrelienlymphozytom (BL)**. Manchmal sehen wir im Zentrum eines Erythema migrans eine etwas dichtere Zellinfiltration, die ein Lymphozytom repräsentiert. Dieses kann auch solitär auftreten, vor allem bei Kindern am Ohr. Der Grund ist einfach darin zu sehen, dass die Borrelien bei ihrer peripheren Ausbreitung am Ohr auf Grenzen stoßen, sodass sich ein deutlicheres lokales Infiltrat bilden kann. Pathophysiologisch und histologisch sind die Übergänge von EM zu BL fließend. Wir haben allerdings beobachtet, dass ein solitäres Lymphozytom häufig im Rahmen von Re-Infektionen auftreten kann. In diesen Fällen setzt die Immunreaktion etwas früher und heftiger ein als bei der Erstinfektion, so dass sich ein dichteres Infiltrat von Abwehrzellen auf kleinem Raum bildet.

Sowohl beim Erythema migrans wie auch beim Lymphozytom finden wir in der Regel noch keine serologisch nachweisbaren Antikörper. Die Therapie darf daher niemals vom Antikörperstatus abhängig gemacht werden (◉ Abb. 5)!

### Der Erreger beginnt sich auszubreiten: Die Generalisationsphase

Bei der Wanderung durch die Haut treffen die Borrelien früher oder später auf Blutgefäße, deren Wände sie durchwandern. Dann beginnt die Bakteriämie im Sinne einer Erregergeneralisation. Diese kann völlig subklinisch verlaufen aber auch von heftigen Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Grippegefühl, Nachtschweiß und Palpitationen begleitet sein. Die Zahl der Erreger und die Heftigkeit der Immunreaktion bestimmt die Intensität der klinischen Symptome.

Nun setzt die Immunreaktion ein, Antikörper werden gebildet, Makrophagen bekämpfen die Borrelien, so dass die Phase der klinisch erkennbaren Bakteriämie meist nur wenige Tage

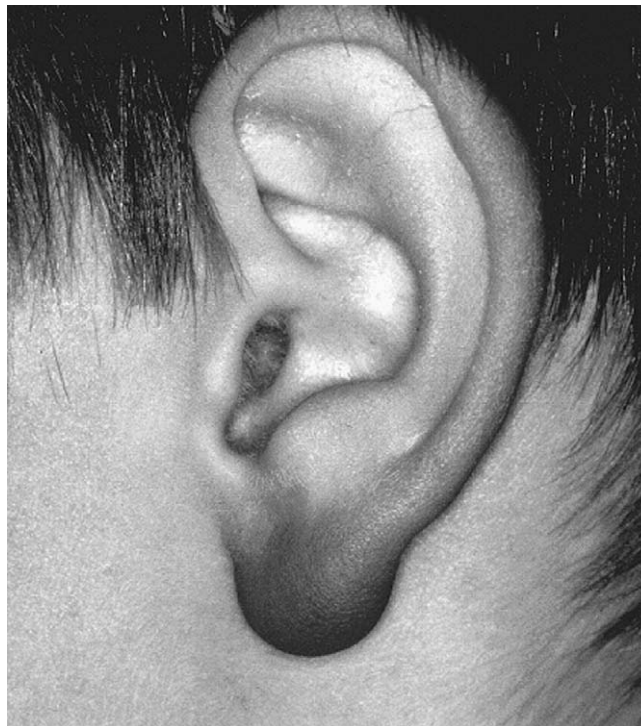
- ◉ Merke: Zecke bei der Entfernung niemals quetschen! Ungeeignet sind daher Pinzetten, Zeckenzangen und ähnliche Instrumente. Besser geeignet ist ein Skalpell der Form 11, dessen fein ausgezogene Spitze man in den Spalt zwischen Haut und Zeckenkörper schiebt. Dann wird die Zecke durch Hebelwirkung nach oben gedrückt und herausgezogen (siehe ◉ Abb. 3).

- ◉ Die „Siebentageregeln“  
Alles, was vor dem siebten Tag an der Stichstelle sichtbar wird, gehört zur „primären Stichreaktion“. Diese wird durch mechanische Irritationen, etwa bei der Zeckenentfernung, oder durch Fremdkörperreaktionen auf Zeckenteile oder Zeckenspeichel ausgelöst. Ein Erythema migrans wird frühestens nach sieben Tagen sichtbar.





**Abb. 4** Das Erythema migrans ist die sichtbar werdende zelluläre Immunreaktion (hier etwa 21 Tage nach Zeckenstich)



**Abb. 5** Lymphozytom am Ohr eines Kindes

dauert. Trotzdem kann die Erregerstreuung bereits vorher erfolgt sein und zu Organbeteiligungen führen.

Kommt es zur Liquorinvasion, tritt eine lymphozytäre Meningitis auf (etwa 3–5% aller Fälle), das Vollbild ist die Kombination der Meningitis mit Neuritiden peripherer Nerven („Bannwarth-Syndrom“).

Kardiale Beteiligungen können zu Reizleitungsstörungen, intermittierenden Tachyarrhythmien und zur Myocarditis führen. Selten kann diese protrahiert verlaufen und eine Kardiomyopathie auslösen.

## Nester von Borrelien entkommen dem Immunsystem: die Chronifizierung

▼  
Borrelien haben eine besondere Affinität zur kollagenen Faser. In diesen Fasern können sie den Angriffen des Immunsystems entgehen und eine persistente Infektion bedingen. An diesen „immunologisch privilegierten Orten“ können die Borrelien lange überdauern und nach Monaten bis Jahren Symptome des Spätstadiums initiieren. In der chronischen Phase sind vor allem Gewebe des Stützapparates, also Sehnen, Knorpel und Knochen betroffen. Daher leiden die Patienten oft unter Arthralgien und Myalgien, Schmerzen in den Sehnenansätzen und vermehrter Periostempfindlichkeit.

Die eigentliche Lyme-Arthritis ist nicht selten. Sie betrifft meist die größeren Gelenke, vor allem die stärker mechanisch belasteten wie Knie- und Sprunggelenke. Oft treten massive Ergüsse auf, manchmal so heftig, dass es zur Ruptur von Bakerzysten kommt. Oft wechseln die betroffenen Gelenke in recht kurzen Intervallen.

Auch im chronischen Stadium kommt es in Phasen der Krankheitsaktivität recht regelhaft zu begleitenden Allgemeinsymptomen: Die Patienten fühlen sich extrem abgeschlagen und müde, schwitzen nachts oft heftig und klagen über Palpitationen. Derartige Schübe werden oft ein bis viermal pro Monat berichtet.

## Spätfolgen durch Erregerpersistenz: Neuropathie und ACA

▼  
Bei einem Teil der Patienten entsteht nach jahrelangem Verlauf eine sensible Polyneuropathie, die durch eine axonale Degeneration peripherer Nerven ausgelöst wird. Motorische Ausfälle sind dagegen extrem selten.

Schließlich können sich Borrelien, bedingt durch ihr Temperaturoptimum von 32–34°C, an den kühleren Akren aufkonzentrieren. Hier zeigt sich dann bisweilen eine Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) mit blauroten Verfärbungen der Haut. Aus diesen Arealen lassen sich Borrelien problemlos anzüchten, was die Erregerpersistenz bei der chronischen Borreliose beweist (◉ **Abb. 6**).

## Machen unterschiedliche Borrelienarten distinkte Krankheitsbilder?

▼  
Aufgrund einer Arbeit von van Dam [3] wird immer wieder angegeben, dass die verschiedenen Borrelienarten unterschiedliche Krankheitsbilder auslösen. So soll *Borrelia afzelii* besonders oft Hautbeteiligungen, insbesondere die ACA auslösen, *B. garinii* soll besondere Affinität zum Nervengewebe haben, *B. burgdorferi* am häufigsten für die Lyme-Arthritis verantwortlich sein. Diese Annahme muss hinterfragt werden, weil die Verteilung der Borrelienarten in den Benelux-Staaten eine andere ist als beispielsweise in Süddeutschland. Führende Art in Holland ist *B. garinii*, in unseren Untersuchungen in Süddeutschland fanden wir mit 44% am häufigsten *B. afzelii*. Zumindest in Einzelfällen konnten alle Arten bei allen Krankheitsbildern nachgewiesen werden.

## Diagnostik

▼  
Die Diagnostik bei Borrelieninfektionen ruht auf mehreren Säulen: Klinik, Serologie und Erregerdirektnachweis.

Bei der frischen Infektion ist ausschließlich das klinische Bild entscheidend. Ein Erythema migrans ist eine Blickdiagnose und muss grundsätzlich behandelt werden, auch wenn die Serologie noch negativ ist.

Bei der bereits generalisierten Infektion wird man in der Regel schon serologisch nachweisbare IgM-Antikörper erwarten können, im Spätstadium sind IgG-Antikörper zwingend zu erwarten. Auch während akuter Krankheitsschübe im Spätstadium muss das IgM nicht wieder positiv werden, oft sind nur IgG-Antikörper nachweisbar.

Daher bestimmt das klinische Bild die Vorgehensweise.

- ▶ Ein Erythema migrans wird grundsätzlich ohne Serologie behandelt, ein Erregernachweis mittels PCR oder Kultur aus Hautbiopsien wäre möglich, ist aber in der Regel nicht notwendig.





**Abb. 6** ACA mit kissenartigen Infiltraten und Arealen mit deutlicher Atrophie der Epidermis

- ▶ Bei Verdacht auf Borrelienerkrankung in der Generalisationsphase ist die Serologie oft hilfreich, kann aber zu Beginn noch negativ sein. Daher ggf. Wiederholung nach zwei bis drei Wochen.
- ▶ Bei Verdacht auf Neuroborreliose (mit ZNS-Beteiligung) ist eine Liquorpunktion mit Nachweis autochtoner Antikörperbildung beweisend.
- ▶ Bei chronischen Infektionen mit Symptomen des Spätstadiums, vor allem bei Gelenkbeteiligungen, sind zwingend IgG-Antikörper notwendig, um die Diagnose einer Borreliose zu rechtfertigen, seronegative Borreliosen im Spätstadium gibt es nicht. Der Erregernachweis gelingt dagegen nur in Ausnahmefällen, am ehesten aus Synoviabiopsien.
- ▶ Bei der Acrodermatitis ist ein Erregernachweis mittels PCR oder Kultur problemlos aus Hautbiopsien möglich. Diese Technik erlaubt bei der ACA auch eine Therapiekontrolle.

### Interpretation der Borrelienserologie

▼  
Heute wird generell ein zweistufiges Testverfahren eingesetzt. Zunächst wird aus technischen Gründen ein Suchtest vorgeschaltet (IFT oder Elisa-Format), der sich weitgehend automatisiert durchführen lässt. Erhält man mit diesem Test ein positives Ergebnis, wird die Spezifität der Antikörper mittels Westernblot (=Immunoblot) bestätigt. So können unspezifische Kreuzreaktionen der Suchteste und damit falsch positive Ergebnisse erkannt werden.

Das Prinzip des Westernblot funktioniert so: Im Labor kultivierte Borrelien werden in ihre Einzelproteine zerlegt, diese werden elektrophoretisch auf einem Nitrozellulosestreifen aufgetrennt und so nach Molekulargewichten sortiert. Dann wird dieser Streifen mit Patientenserum inkubiert. Wenn Antikörper gegen die einzelnen Proteine vorliegen, binden diese und werden über eine Farbreaktion sichtbar gemacht. Das entstehende Muster ähnelt einem Barcode und zeigt sofort, welche der Borrelienerkrankungsviren vom Patientenserum „erkannt“ werden. Einige der Proteine sind völlig unspezifisch und damit stark kreuzreagierend (etwa 41 kD Flagellin, ein in der Bakterienwelt bei allen flagellentragenden Bakterien verbreitetes Protein). Andere, wie 31 kD-OSP A und das 94 kD-Protein, sind hochspezifisch. Das Gesamtmuster wird dann nach international festgelegten Kriterien interpretiert (◉ **Abb. 7**).

Da alle Borrelienerkrankungsviren stark kreuzreagierend sind, kann man prinzipiell mit jeder Art einen Westernblot durchführen, im Allgemeinen werden aber zur Diagnostik *B. afzelii*-Stämme eingesetzt. Mit diesen Tests können aber dennoch auch *B. garinii*-Infektionen erkannt werden.

## Der Lymphozytentransformationstest



Das Prinzip des LTT ist eigentlich bestechend: Man konfrontiert lebende Lymphozyten eines Patienten mit einem Antigen und überprüft, ob diese darauf reagieren, indem man die Stoffwechselaktivität über den Einbau von  $^3\text{H}$ -Thymidin misst.

Leider unterliegt dieser Test starken Schwankungen und liefert oft falsch positive Ergebnisse. Die derzeit auf dem Markt angebotenen LTT-Teste sind nicht hinreichend validiert und daher derzeit nicht zu empfehlen.

## Therapie



Die Therapie der Borreliose ist ebenso wie die Diagnostik stadienabhängig. Die frischen Infektionen (Erythema migrans und Lymphozytome) werden beim Erwachsenen mit Doxycyclin  $3 \times 100$  mg täglich über 20 Tage therapiert. Alternativen sind: Amoxicillin  $3 \times 750$  mg bis  $4 \times 1$  g/20 Tage; Cefuroximaxetil  $2-3 \times 500$  mg/20 Tage oder Azithromycin 500 mg/10 Tage.

Erythromycin hat in allen Studien deutlich schlechter abgeschnitten und kann nicht mehr empfohlen werden, auch Roxithromycin wird nicht empfohlen.

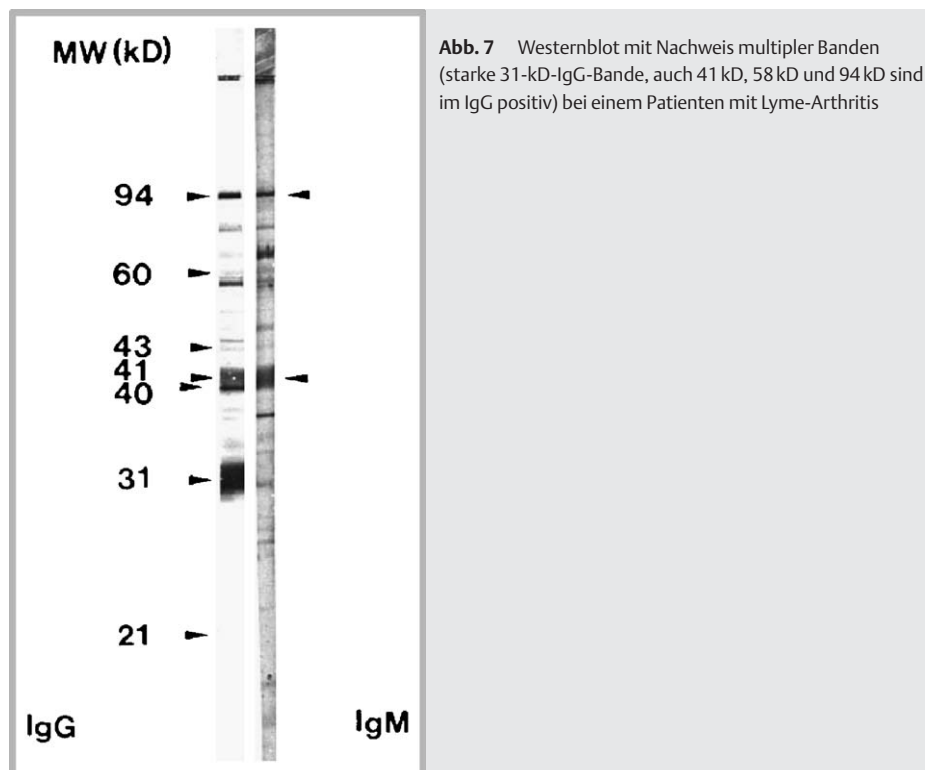
Bei Kindern und Jugendlichen wird mit Amoxicillin oder Cefuroximaxetil therapiert (gewichtsadaptiert, 20 Tage), da Doxycyclin bei Kindern nicht eingesetzt werden kann. Alternative ist Azithromycin über mindestens 10 Tage.

Borrelien-Infektionen im Stadium der Generalisation mit Allgemeinsymptomatik können prinzipiell genauso wie frühe Infektionen behandelt werden. Bei ZNS-Beteiligung sollte eine intravenöse Therapie erfolgen (beim Erwachsenen Cefotaxim  $2 \times 3$  g tgl/15 Tage oder Ceftriaxon 2 g tgl/ 15 Tage, bei Kindern gewichtsadaptiert). Bei Cephalosporinallergie bleiben nur Penicilline oder Imipenem.

Im chronischen Stadium sind orale Therapieversuche zwecklos, nur die intravenösen Therapieregime (s.o.) sind gesichert wirksam.

## Heutige Therapieempfehlungen [4–28]

Phase 1: Lokalinfection („Stadium 1“)



(Erythema migrans und Borrelienlymphozytom)

- ▶ Bei Erwachsenen: Doxycyclin 2–3 × 100 mg/20 Tage
- ▶ Alternativen: Amoxicillin 3 × 750–4 × 1000 mg/20 Tage
- ▶ Cefuroxim-Axetil 2–3 × 500 mg/20 Tage
- ▶ Azithromycin 500 mg/10 Tage
- ▶ Bei Kindern: Amoxicillin (3–4 × tgl. 15 mg/kgKG),
- ▶ Cefuroxim-Axetil (2–3 × tgl. 6 mg/kgKG),
- ▶ Azithromycin (1 × tgl. 6 mg/kgKG)
- ▶ Bei Schwangeren: Amoxicillin, Cefuroxim-Axetil (wie oben)

Phase 2 (Bakteriämiephase)

- ▶ Siehe oben, alternativ auch i. v. Therapie mit Cefotaxim oder Ceftriaxon
- ▶ Bei ZNS-Beteiligung (Bannwarth-Syndrom): i. v. Cephalosporine

Phase 3 (chronisches Stadium)

- ▶ Cefotaxim 2 × 3 bis 2 × 4 g/15–21 Tage i. v.
- ▶ Ceftriaxon 2–4 g/14–21 Tage i. v.

Für eine prolongierte Therapie über mehr als 20 Tage liegt kein Beleg für einen Benefit vor, die Nebenwirkungen steigen aber erheblich an.

Für eine orale Therapie mit Doxycyclin im chronischen Stadium fehlen Belege der Wirksamkeit.

### Aspekte der Nachsorge



Nach Therapie eines Erythema migrans wird routinemäßig nach 3 Monaten einmalig die Serologie kontrolliert. Wenn es dann nicht zur IgG-Serokonversion gekommen ist, gilt die Erkrankung als ausgeheilt. Reste von IgM-Antikörpern können noch längere Zeit nachweisbar sein, dies ist nicht beunruhigend.

Nach Therapie einer chronischen Borreliose werden im Allgemeinen mindestens vier serologische und klinische Kontrollen in sechsmonatigen Abständen vorgenommen. Dann kann man in der Regel ein langsames Verschwinden der spezifischen Immunantwort erkennen [29]. Die Klinik hat aber eindeutig Vorrang in der Beurteilung des Therapieerfolges: Meist verschwinden als erstes die Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit und Nachtschweiß, Gelenkschmerzen bessern sich meist zögernd über Wochen und Monate, Neuropathien hinterlassen oft eine Defektheilung.

Da bei Borrelien keine Resistenzen gegen die üblicherweise eingesetzten Antibiotika existieren, reduziert jede Therapie die Zahl der Borrelien um einige Größenordnungen. Man kann also immer zumindest mit einer vorübergehenden Besserung rechnen. Rezidive kündigen sich frühestens nach 10–12 Wochen durch ein Wiederauftreten der ursprünglichen Symptome an. Ein völlig ausbleibender Therapieerfolg sollte daher immer Anlass sein, die Diagnose nochmals kritisch zu hinterfragen.

Generell gilt: Borreliosen sind in jedem Stadium heilbar.

In jüngster Zeit wurde eine Studie von **Klempner** [30] stark diskutiert. Klempner fand, dass im chronischen Stadium durch wiederholte intravenöse Therapien keine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden kann. Diese Studie wird immer wieder als Beleg angeführt, dass es keinen Sinn mache, nochmals intravenös zu behandeln, wenn die klinische Symptomatik persistiert. Da in Klempners Studie aber mehr als 50% der Patienten eine sogenannte „seronegative“ Borreliose hatten, hat diese Untersuchung absolut keine Aussagekraft, da es seronegative Borreliosen im Spätstadium schlicht nicht gibt.

Eigene Zahlen von mehr als 1500 Patienten mit chronischer Borreliose zeigen folgende Ergebnisse: 82% waren mit einem Therapiezyklus dauerhaft geheilt, bei 18% war ein zweiter, bei 8% ein dritter und bei 3% ein vierter Zyklus notwendig. Nur bei drei Patienten mit Allergien gegen Penicilline und Cephalosporine war keine kurative Therapie möglich [29].



**Interessenskonflikt:** keine angegeben.

## Literatur

- 1 *Maiwald M, Oehme R, March O, et al:* Transmission risk of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from Ixodes ricinus ticks to humans in southwest Germany. *Epidemiol Infect* 1998; 121 (1):103–108
- 2 *Hassler D:* Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet: Daten zur Vektorökologie, Epidemiologie, Serologie und Klinik, Therapie und Therapiekontrolle. Habilitationsschrift, Heidelberg, 1998, (unveröffentlicht)
- 3 *van Dam AP, Kuiper H, Vos K, et al:* Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (4):708–717
- 4 *Breier F, Kunz G, Klade H, et al:* Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. *Infection*. 1996; 24 (1):69–72
- 5 *Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, et al:* Treatment of late Lyme borreliosis--randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; 1 (8596):1191–1194
- 6 *Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, et al:* Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1990; 336 (8728):1404–1406
- 7 *Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, et al:* Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997; 337 (5):289–294
- 8 *Dever LL, Jorgensen JH, Barbour AG:* Comparative in vitro activities of clarithromycin, azithromycin, and erythromycin against *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob. Agents Chemother* 1993; 37 (8):1704–1706
- 9 *Dotevall L, Hagberg L:* Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease--associated facial palsy and meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 569–574
- 10 *Hassler D, Zöller L, Haude M, et al:* Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease--prospective, randomized therapeutic study. *Infection* 1990; 18 (1):16–20
- 11 *Hassler D, Riedel K, Zorn J, Preac-Mursic:* Pulsed high dose cefotaxime therapy in refractory Lyme borreliosis. *Lancet* 1991; 338: 193 (Letter)
- 12 *Johnson RC:* Isolation techniques for spirochetes and their sensitivity to antibiotics in vitro and in vivo. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Suppl 6):1505–1510
- 13 *Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, et al:* Comparison of intravenous Penicillin G and oral Doxycycline for treatment of Lyme Neuroborreliosis. *Neurology* 1994; 44 (7):1203–1207
- 14 *Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG:* Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. *J Neurol* 1989; 236 (8):464–469
- 15 *Liu NY, Dinerman H, Levin RE:* Randomized trial of doxycycline vs. amoxicillin/probenecid for the treatment of Lyme arthritis: treatment of non responders with iv penicillin or ceftriaxone. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 46
- 16 *Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, et al:* Azithromycin compared with Amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 785–791
- 17 *Luger SW, Paparone P, Wormser GP, et al:* Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39 (3):661–667
- 18 *Mülleger RR, Millner MM, Stanek G, et al:* Penicillin G sodium and Ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children - a prospective study. *Infection* 1991; 19: 279–283
- 19 *Nadelman RB, Luger SW, Frank E, et al:* Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992; 117 (4):273–280
- 20 *Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, et al:* Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1991; 163 (2):311–318
- 21 *Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, et al:* Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. *Arch Neurol* 1989; 46 (11):1190–1194
- 22 *Preac-Mursic V, Wilske B, Schierz G, et al:* In vitro and in vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6 (4):424–426
- 23 *Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, et al:* Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated Patients with Lyme Borreliosis. *Infection* 1989; 17: 355–359
- 24 *Preac-Mursic V, Marget W, Busch U, et al:* Kill Kinetics of *Borrelia burgdorferi* and Bacterial Findings in Relation to the Treatment of Lyme Borreliosis. *Infection* 1996; 24: 9–16
- 25 *Skoldenberg B, Stiernstedt G, Karlsson M, et al:* Treatment of Lyme borreliosis with emphasis on neurological disease. *Ann-N-Y-Acad-Sci* 1988; 539: 317–323
- 26 *Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al:* Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983b; 99: 22–26
- 27 *Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, et al:* Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (6):878–888
- 28 *Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, et al:* Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993; 21 (2):83–88
- 29 *Hassler D, Schnauffer M, Ehrfeld H, Müller E:* Disappearance of specific immune response after successful therapy of chronic Lyme borreliosis. *Int J Med Microbiol* 2004; 293 (Suppl 37):161–164
- 30 *Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al:* Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 85–92 *Facharzt für Allgemeinmedizin · Infektiologie DGI · untere Hofstatt 1 · 76703 Kraichtal*



**Zur Person****PD Dr. Dieter Hassler**

Geboren am 1. 2. 1949 in Wiesental/Nordbaden

1967–1971	Studium der Chemie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
1971–1978	Studium der Humanmedizin in Heidelberg, Abschluss mit dem Staatsexamen im Jahr 1978 Promotion mit dem Prädikat „Magna cum laude“ am Institut für Nuklearmedizin des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg (Direktor Prof. Dr. K.E. Scheer). Auszeichnung mit dem Richtzenhain-Preis des DKFZ
1978–1984	Klinische Tätigkeit und Weiterbildung im Kreiskrankenhaus Bruchsal, verantwortlich für die Organisation des Notarztsystems Bruchsal und die Ausbildung der Notärzte
1984	Niederlassung in eigener Praxis in Kraichtal-Münzesheim. Im selben Jahr nach Facharztprüfung Anerkennung als Facharzt für Allgemeinmedizin
2006	Anerkennung als Infektiologe



## CME-Fragen **Borreliose**

### 1 Borreliose-Infektionen werden übertragen von

- A Stechmücken
- B Flöhen
- C Wanzen
- D Zecken
- E Läuse

### 2 Ein Erythema migrans wird sichtbar

- A Ab dem Tag des Zeckenstichs
- B Frühestens nach sieben Tagen
- C Nach bis zu drei Wochen
- D Manchmal erst nach sechs Monaten
- E Noch nach Jahren

### 3 Bei einem Erythema migrans ist eine serologische Untersuchung vor der Indikationsstellung zur Therapie

- A Völlig entbehrlich, da es sich um eine Blickdiagnose handelt
- B Durch Haut-PE zu ergänzen
- C Unverzichtbar
- D Manchmal aus differenzialdiagnostischen Gründen notwendig
- E Im Ermessen des Patienten

### 4 Zur Therapie eines Erythema migrans bei Kindern unter 12 Jahren sind geeignet

- A Chinolone
- B Doxycyclin
- C Amoxicillin, Cefuroxim-Axetil, Azithromycin
- D Refobacin-Salbe
- E Corticoidhaltige Creme

### 5 Die Therapiedauer beim Erythema migrans beträgt

- A 1–3 Tage
- B Eine Woche
- C Mindestens zwei, besser drei Wochen
- D Mehr als vier Wochen
- E Das EM heilt auch ohne Therapie ab

### 6 Eine Borreliose im Spätstadium sollte

- A Oral über mehr als acht Wochen mit Oralcephalosporinen therapiert werden
- B Immer intravenös über 2-3 Wochen mit iv-Cephalosporinen therapiert werden
- C Braucht in der Regel gar keine Therapie
- D Sollte nur regelmäßig serologisch kontrolliert werden
- E Ist nicht mehr heilbar

### 7 Bei der Diagnostik der Borreliose im Spätstadium ist die Serologie mit Bestätigungstest (Westernblot)

- A Unverzichtbar, da immer Antikörper nachweisbar sein müssen
- B Nur von geringer Aussagekraft
- C Oft falsch negativ
- D Oft falsch positiv
- E Immer durch LTT zu ergänzen

### 8 Zum klinischen Bild einer Borreliose im Spätstadium gehören

- A Abgeschlagenheit Nachtschweiß, Arthralgien und Myalgien
- B Durchfälle
- C Blindheit
- D Motorische Lähmungen
- E Keines dieser Symptome

### 9 Nach adäquater Therapie bei chronischer Borreliose ist die Serologie

- A Immer lebenslänglich unverändert positiv
- B Meist noch für mehrere Jahre positiv, geht aber langsam zurück
- C Unmittelbar nach Ende der Therapie zu kontrollieren
- D Niemals wieder zu kontrollieren
- E Wegen Kreuzreaktionen nicht verwertbar

### 10 Wenn eine adäquate Therapie bei chronischer Borreliose ohne Effekt bleibt,

- A Ist von einer Resistenzentwicklung auszugehen
- B Handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung
- C Ist das ohnehin der Regelfall
- D Sollte man Corticoide geben
- E Sollte man die Diagnose kritisch überdenken



**A** Angaben zur Person

Name, Vorname, Titel:

Straße, Hausnr.:

PLZ | Ort:

Anschrift:

privat

dienstlich

EFN-Nummer:

Ich bin Mitglied der Ärztekammer (bitte Namen der Kammer eintragen):

Jahr meiner Approbation:

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum:

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in (bitte Fach eintragen):

Ich bin tätig als:

Assistenzarzt

Oberarzt

Chefarzt

niedergelassener Arzt

Sonstiges:

**B** Lernerfolgskontrolle

Bitte nur eine Antwort pro Frage ankreuzen

1 A B C D E

2 A B C D E

3 A B C D E

4 A B C D E

5 A B C D E

6 A B C D E

7 A B C D E

8 A B C D E

9 A B C D E

10 A B C D E

**C** Erklärung

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne Hilfe durchgeführt habe

Ort | Datum:

Unterschrift:

**D** Feld für CME-WertmarkeBitte in dieses Feld die CME-Wertmarke kleben  
oder Ihre **Abonnement-Nummer** eintragen:  
(siehe Adressaufkleber)

Zertifizierungsfeld (wird durch den Verlag ausgefüllt)

**E** Zertifizierungsfeld**Ihr Ergebnis**Sie haben  von 10 Fragen richtig beantwortet.

Sie haben

 bestanden und 3 CME-Punkte erworben. nicht bestanden

Stuttgart, den

Datum

Stempel/Unterschrift

**> Bitte unbedingt Rückseite ausfüllen!**

**F Fragen zur Zertifizierung**

Eine Antwort pro Frage.  
Bitte unbedingt ausfüllen bzw.  
ankreuzen, da die Evaluation  
sonst unvollständig ist!

**Didaktisch-methodische Evaluation****1** Das Fortbildungsthema kommt in meiner ärztlichen Tätigkeit häufig vor selten vor regelmäßig vor gar nicht vor**2** Zum Fortbildungsthema habe ich eine feste Gesamtstrategie noch offene Einzelprobleme:  keine Strategie**3** Hinsichtlich des Fortbildungsthemas fühle ich mich nach dem Studium des Beitrags in meiner Strategie bestätigt habe ich meine Strategie verändert:  habe ich erstmals eine einheitliche Strategie erarbeitet habe ich keine einheitliche Strategie erarbeiten können**4** Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis heraus wichtige Aspekte des Themas nicht erwähnt? ja welche  nein zu knapp behandelt? ja welche  nein überbewertet ja welche  nein**5** Verständlichkeit des Beitrags Der Beitrag ist nur für Spezialisten verständlich Der Beitrag ist auch für Nicht-Spezialisten verständlich**6** Beantwortung der Fragen Die Fragen lassen sich aus dem Studium des Beitrages allein beantworten Die Fragen lassen sich nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Literatur beantworten**7** Die Aussagen des Beitrages benötigen eine ausführlichere Darstellung zusätzlicher Daten von Befunden bildgebender Verfahren die Darstellung ist ausreichend**8** Wie viel Zeit haben Sie für das Lesen des Beitrages und die Bearbeitung des Quiz benötigt?**> Einsendeschluss  
30.1.2008**

Bitte senden Sie den vollständigen Antwortbogen zusammen mit einem an Sie selbst adressierten und ausreichend frankierten Rückumschlag an den  
**Georg Thieme Verlag KG, Stichwort „CME“, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart**

## CME-Fortbildung mit der ZFA

**Zertifizierte Fortbildung** Hinter der Abkürzung CME verbirgt sich „continuing medical education“, also kontinuierliche medizinische Fort- und Weiterbildung. Zur Dokumentation der kontinuierlichen Fortbildung der Ärzte wurde das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern etabliert. Hauptzielgruppe für das Fortbildungszertifikat sind Ärzte mit abgeschlossener Facharztausbildung, die im 5-jährigen Turnus einen Fortbildungsnachweis erbringen müssen. Es ist jedoch auch für Ärzte im Praktikum bzw. in der Facharztweiterbildung gedacht.

**Die Fortbildungseinheit** In den einheitlichen Bewertungskriterien der Bundesärztekammer ist festgelegt: „Die Grundeinheit der Fortbildungsaktivitäten ist der Fortbildungspunkt. Dieser entspricht in der Regel einer abgeschlossenen Fortbildungsstunde (45 Minuten)“. Für die erworbenen Fortbildungspunkte muss ein Nachweis erbracht werden. Hat man die erforderliche Anzahl von 250 Punkten gesammelt, kann man das Fortbildungszertifikat bei seiner Ärztekammer beantragen, welches man wiederum bei der KV (niedergelassene Ärzte) oder bei seinem Klinikträger (Klinikärzte) vorlegen muss.

**Anerkennung der CME-Beiträge** Die Fortbildung in der ZFA wurde von der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung für das Fortbildungszertifikat anerkannt, das heißt, die Vergabe der Punkte kann direkt durch die Thieme Verlagsgruppe erfolgen. Die Fortbildung in der ZFA gehört zur Kategorie „strukturierte interaktive Fortbildung“. Entsprechend einer Absprache der Ärztekammern werden die von der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung anerkannten Fortbildungsveranstaltungen auch von den anderen zertifizierenden Ärztekammern anerkannt.

**Datenschutz** Ihre Daten werden ausschließlich für die Bearbeitung dieser Fortbildungseinheit verwendet. Es erfolgt keine Speicherung der Ergebnisse über die für die Bearbeitung der Fortbildungseinheit notwendige Zeit hinaus. Die Daten werden nach Versand der Testate anonymisiert. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Testate. Die Angaben zur Person dienen nur statistischen Zwecken und werden von den Adressangaben getrennt und anonymisiert verarbeitet.

**Teilnahme** Jede Ärztin und jeder Arzt soll das Fortbildungszertifikat erlangen können. Deshalb ist die **Teilnahme am CME-Programm der ZFA nicht an ein Abonnement geknüpft!** Die Teilnahme ist sowohl im Internet (<http://cme.thieme.de>) als auch postalisch möglich.

Im Internet muss man sich registrieren, wobei die Teilnahme an Fortbildungen abonniertes Zeitschriften ohne Zusatzkosten möglich ist. Alle Teilnehmer, die auf dem Postweg teilnehmen, benötigen für die Teilnahme den CME-Beitrag, den CME-Fragebogen, den CME-Antwortbogen, Briefumschläge und Briefmarken. Auch hier fallen bei Angabe der Abnummer für die Teilnahme keine zusätzlichen Kosten an.

**Teilnahmebedingungen** Für eine Fortbildungseinheit erhalten Sie 3 Fortbildungspunkte im Rahmen des Fortbildungszertifikates. Hierfür

- ▶ müssen 70% der Fragen richtig beantwortet sein.
- ▶ müssen die Fragen der Einheiten A bis D des CME-Antwortbogens vollständig ausgefüllt sein. Unvollständig ausgefüllte Bögen können nicht berücksichtigt werden!
- ▶ muss Ihre Abonnenummer im entsprechenden Feld des CME-Antwortbogens angegeben oder eine CME-Wertmarke im dafür vorgesehenen Feld aufgeklebt sein.

**CME-Wertmarke für Nicht-Abonnenten** Teilnehmer, die nicht Abonnenten der ZFA sind, können für die Internet-Teilnahme dort direkt ein Guthaben einrichten, von dem pro Teilnahme ein Unkostenbeitrag abgebucht wird. Für die postalische Teilnahme können Nicht-Abonnenten Thieme-CME-Wertmarken erwerben.

Bitte richten Sie Bestellungen an:

Georg Thieme Verlag KG

Kundenservice

Rüdigerstraße 14

70469 Stuttgart

Tel.: 0711/8931-900

E-Mail: [kundenservice@thieme.de](mailto:kundenservice@thieme.de)

Teilnahme auch online möglich unter <http://cme.thieme.de>