

Rationaler Umgang mit einer modernen Seuche – Teil 3

Borreliose: Diagnostik, Therapie, Post-Lyme-Syndrom

Cécile Lanz^a, Johannes Nemeth^b, Esther Künzli^c, Michael Dapprich^d, Gisela Etter^e, Anne Meynard^f, Charles Béguelin^g, Axel J. Schmidt^{h,i}, Katia Boggian^h, Philip Tarr^a

^a Medizinische Universitätsklinik, Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital Baselland, Bruderholz, Universität Basel; ^b Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^c Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Universität Basel; ^d Medizinische Universitätsklinik, Neurologie, Kantonsspital Baselland, Bruderholz; ^e Allg. Innere Medizin FMH, FA Homöopathie (SVHA), Richterswil ZH; ^f Médecine Générale FMH, Centre Médical de Lancy GE und UIGP, Faculté de médecine, Université de Genève; ^g Infektiologie, Spitalzentrum Biel-Bienne, Biel; ^h Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ⁱ Bundesamt für Gesundheit, Abteilung Übertragbare Krankheiten, Bern

Teil 1 und 2 dieses Beitrags wurden in der letzten Ausgabe (4/2022) publiziert.

Die Diagnose erfolgt in jedem Borreliose-Stadium klinisch. Die Indikationen für Serologie und/oder PCR sind klar definiert und die Resultate sind nicht immer einfach zu interpretieren. Auch die Behandlung erfolgt aufgrund der Klinik – wir behandeln nicht die Serologie. 10–20% aller Patientinnen und Patienten haben 6–12 Monate später noch Beschwerden (Post-Lyme-Syndrom).

Diagnostik

Brauche ich für die Borreliose-Diagnose immer eine Serologie (Abb. 1)?

Nein. Die Diagnose erfolgt in jedem Krankheitsstadium zuerst klinisch – mit oder ohne serologische Unterstützung [3, 6] (s. Abb. 1 in Teil 1 Ausgabe 04/2022). Oft ist es besser, die Serologie zu vermeiden, weil die Interpretation schwierig oder unmöglich ist. In Kasten 1 präsentieren wir eine abschliessende Liste der Indikationen. Zum Zeitpunkt des Erythema migrans (EM) sind nur rund 50% der Patientinnen und Patienten seropositiv [3, 114, 117, 203–205]. Häufiger positiv ist die Serologie bei Borrelien-Karditis (ca. 80%), früher Neuroborreliose (ca. 60–90%), später Neuroborreliose (99%), Arthritis (80–95%) und Acrodermatitis chronica atrophicans (>95%) [3, 114, 117, 204–207].

Mit welchem Test suche ich nach Borrelien-Antikörper im Blut (Kasten 2)?

Zuerst werden mit einem Suchtest (ELISA, EIA) IgM-/IgG-Antikörper gesucht. Da der Test sehr sensitiv ist, gibt es relativ oft falsch positive Resultate. Deshalb wird jeder positive Suchtest anschliessend mit einem Bestätigungstest (Westernblot) verifiziert. Nur der jeweilige positive Isotyp (IgM und/oder IgG) wird «bestätigt». Ist z.B. der Suchtest IgG-positiv und IgM-negativ, so wird nur ein Westernblot-IgG gemacht – der Westernblot-IgM ist irrelevant [3, 6, 10, 113, 115, 206].

Meine Patientin hat eine persistierende Knie-schwellung seit 4–6 Wochen. Funktioniert die Borrelien-Serologie nach dem gleichen Prinzip wie bei einem Zeckenstich vor 1 Woche?

Jein. Grundsätzlich kann eine Borreliose nur mittels IgG-Tests definitiv bestätigt werden – sofern die Beschwerdedauer über 4–6 Wochen ist [115, 208]. Der IgM-Suchtest und ebenso der Westernblot-IgM sind relativ oft falsch positiv, und sollten beide nur in den ersten 4 Wochen der Symptome eingesetzt werden [113, 115, 209, 210].

Soll ich bei meinem sonst immer gesunden Patienten mit Leistungsknick oder Müdigkeit eine Borrelien-Serologie machen?

Nein. Denn etwa 11% der Schweizer Bevölkerung (Blutspendende) sind IgG-seropositiv, ohne es zu wissen

Infektiologie-Serie

Infektionen und Immunabwehr sind in der Praxis wichtige Themen. Sie bieten hervorragende Gelegenheiten zu interdisziplinärer Zusammenarbeit, Überprüfung von gängigen Konzepten und Integration komplementärmedizinischer Sichtweisen. Philip Tarr ist Internist und Infektiologe am Kantonsspital Baselland und leitet das nationale Forschungsprogramm NFP74 zu Impfskepsis. Ihm liegt viel an einer patientenzentrierten Medizin und an praxisrelevanten Artikeln, die wir in der Folge in *Primary and Hospital Care* regelmässig publizieren werden.





Abbildung 1: Das Erythema migrans bleibt eine klinische Diagnose – die Serologie ist meist nicht indiziert, denn nur rund 50% der Patientinnen und Patienten sind zum Zeitpunkt des E. migrans seropositiv auf Borrelien-Antikörper.

[211]. Bei Personen, die sich regelmässig im Wald aufhalten, sind es noch mehr, z.B. Orientierungsläuferinnen und -läufer waren in 26% IgG-positiv und Waldarbeitskräfte bis 35% [54, 212]. In den USA kommen auf einen Fall bestätigte Borreliose ca. 1000 durchgeführte Serologien [213, 214]. Bei Personen mit unspezifischen

Beschwerden wird die Serologie nicht empfohlen, denn sie führt nicht zu nützlicher Information über die Ätiologie der Symptome, sondern zu Borrelien-Über- und -Fehldiagnosen [214–216].

Bei meiner Patientin mit Leistungsknick ist die Borrelien-Serologie positiv. Soll ich Doxycyclin geben?

Nein, wir behandeln die (Borreliose-kompatible) Klinik und nicht die Serologie [3, 9]. Bei seropositiven Personen ist die Datierung der Ansteckung oft schwierig. Asymptomatische seropositive Personen entwickeln zudem nur selten eine Borreliose [217]. Ein falsch positives Resultat ist in diesem Fall viel wahrscheinlicher als eine echte Borreliose [218, 219]. Antikörper sind immer nur ein *Hinweis* und kein *Beweis* für eine Borreliose und erlauben keine Aussage über die Aktivität der Erkrankung [113].

Was heisst falsch positive Borrelien-Serologie?

Im IgM-Suchtest und im IgM-Westernblot treten nicht selten positive Resultate auf, die keine klinische Bedeutung haben [3, 113, 209]. Sie können durch Kreuzreaktionen (Syphilis, Endokarditis) bedingt sein oder durch polyklonale Antikörper-Stimulation z.B. aufgrund Mononukleose (EBV, CMV), HIV oder bei Autoimmunerkrankungen (Lupus, rheumatoide Arthritis) [3, 6, 115]. Der Bestätigungstest (IgG-Westernblot) sollte in diesen Fällen negativ ausfallen.

Die Serologie ist grenzwertig oder negativ ausgefallen, soll ich sie in 4 Wochen wiederholen?

Nur wenn die Klinik typisch und die Serologie-Indikation gut ist [115]. Bei EM oder Müdigkeit ist also keine Serologie nötig [3]. Wenn Borreliose-typische Sympto-

Kasten 1: Indikationen für eine Borrelien-Serologie [3]

- ✓ Periphere Fazialisparese
- ✓ Lymphozytäre Meningitis
- ✓ Radikulitis
- ✓ Chronische progressive Enzephalomyelitis
- ✓ Akute oder chronische Mono-/Oligoarthritis
- ✓ AV-Block II°–III°
- ✓ Verdacht auf benignes Lymphozytom oder Acrodermatitis chronica atrophicans

Serologie vermeiden bei:

- ✗ Erythema migrans
- ✗ chronischer Müdigkeit
- ✗ unspezifischen Beschwerden
- ✗ unklaren neurologischen Beschwerden ohne vorhergehende Symptome einer Borreliose
- ✗ zur Therapiekontrolle

Kasten 2: Perlen für die Praxis – wie interpretiere ich die Borrelien-Serologie?

- Die serologische Borrelien-Diagnostik beginnt mit einer guten Indikationsstellung (Kasten 1) [3, 6].
- Die serologische Borrelien-Diagnostik ist zweistufig [3, 6, 115].
- Der IgM-Suchtest (ELISA) ist relativ oft falsch positiv [3, 113].
- Auch der Westernblot-IgM ist relativ oft falsch positiv [10, 209].
- Es ist unwahrscheinlich, dass unbehandelte IgG-negative Personen eine Borreliose haben – bei Beschwerdedauer von >6 Wochen muss der Westernblot-IgG positiv sein für eine definitiv bestätigte Borreliose [10, 115].
- Eine Borrelien-Serologie kann viele Jahre positiv bleiben – serologisch können wir nicht zwischen aktiver und abgelaufener Borreliose unterscheiden [113].
- Eine serologische Verlaufskontrolle wird also nicht empfohlen [6, 113].

me für 6 Wochen persistieren, sollte der IgG-Immuno-
noblot positiv sein [10, 115, 220, 221].

Wie kommt es zu falsch negativen Borrelien-Serologien?

Die Testsensitivität in Schweizer Labors sollte zuverlässig sein (Tests der 3. Generation inkl. VlsE-Protein) [3]. Am ehesten wurde die Serologie zu früh abgenommen (z.B. bei EM), wenn noch keine Serokonversion stattgefunden hat. Ausserdem kann eine frühe Antibiotikatherapie eine Serokonversion verhindern [114, 115]. Selten kann bei Personen mit schwerer humoraler Immundefizienz (z.B. nach Rituximab) die Antikörper-Antwort auf Borrelien ausbleiben [113].

Meine Patientin war in den USA in den Ferien und nun besteht der Verdacht einer Borrelien-Arthritis. Weisen unsere Tests auch Antikörper gegen amerikanische Borrelien nach?

Ja. Die krankheitserregenden Borrelien-Spezies in Europa und den USA können zwar verschieden sein [15, 25, 51–53]. Unsere serologischen Tests «verpassen» aber eine in den USA erworbene Borreliose nicht [205].

Soll ich das Blut meiner Borrelien-Antikörper-negativen Patientin mit Gelenksbeschwerden an ein Labor in Deutschland schicken, um eine Lymphozytentransformationstestung zu machen?

Nein. Das BAG, die Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie und die US-amerikanischen CDC empfehlen das nicht (zu viele falsch negative und falsch positive Resultate) [3, 6, 9, 81, 222–225]. Ausserdem sind die Lymphozytentransformationstests nicht hilfreich, um Aktivität oder Prognose einer möglichen Borreliose zu beurteilen [223, 226].

Therapie und Verlauf

Wie wirksam sind verschiedene Antibiotika?

Doxozyklin, Amoxicillin und Cefuroxim gelten als ähnlich wirksam [134, 227]. Makrolide gelten als zweite Wahl und werden nur in Ausnahmefällen (z.B. Allergie) empfohlen, weil sie weniger wirksam sein könnten [6, 9, 12].

Wann ist eine intravenöse Antibiotikatherapie indiziert?

Das hängt vom Stadium der Borreliose ab: Bei einer Borrelien-Karditis mit AV-Block III°, später Neuroborreliose mit ZNS-Parenchym-Beteiligung oder peripherer Polyneuropathie [4, 6, 7, 9]. Für die Therapie der Radikulitis, Fazialisparese und Meningitis ohne ZNS-Parenchym-Beteiligung sind Doxycyclin p.o. und Ceftriaxon i.v. gleich wirksam [228, 229]. Eine i.v. begonnene Thera-

pie darf dann bei Spitalentlassung auch p.o. komplettiert werden [9].

Ist eine Borreliose in jedem Stadium heilbar?

Generell ja, vor allem in frühen Stadien [5]. Bei diagnostizierter Borreliose sollte trotzdem nicht mit der Antibiotikatherapie zugewartet werden, da die Beschwerden zunehmen oder andere schwerwiegendere Manifestationen auftreten können – entsprechend wäre dann eine intravenöse (statt orale) oder länger dauernde Antibiotikatherapie nötig. Einige Personen berichten von Langzeitfolgen (wie Müdigkeit, Arthralgien, Kopfschmerzen) der Borrelien-Erkrankung trotz adäquat erfolgter Antibiotikatherapie, die gemäss Expertinnen und Experten jedoch keine therapierefraktäre Borreliose darstellt, sondern eher unspezifische Beschwerden, die häufig auch in der «gesunden» (nicht an Borrelien erkrankten) Bevölkerung vorkommen oder seltener beim Post-Lyme-Syndrom [9, 134, 154].

Was ändert sich bei Schwangerschaft bezüglich Verlauf oder Therapie?

Es gibt keine Hinweise, dass bei schwangeren Frauen der Schweregrad oder Verlauf anders ist [5, 230, 231]. Die Diagnostik erfolgt gleich wie bei nicht schwangeren Frauen. Doxycyclin ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Mit Amoxicillin und Cefuroxim haben wir zwei gute Alternativen [230].

Können schwangere Frauen die Borreliose auf das Baby übertragen?

Das Risiko einer vertikalen Übertragung scheint praktisch inexistent zu sein [230, 231]; ein gut definiertes kongenitales Borreliose-Syndrom beim Baby ist nicht beschrieben. Es sind Einzelfälle beschrieben von Schwangerschaftskomplikationen und fetalen Missbildungen bei Borreliose in der Schwangerschaft, aber die Evidenz ist schwach (es fanden sich alternative Erklärungen) [5, 9].

Darf ich mit einer Borreliose mein Baby stillen?

Ja. Eine Übertragung der Borreliose durch das Stillen ist nicht beschrieben [5, 230].

Wie steht es mit Borreliose bei immunsupprimierten Patientinnen?

Die Datenlage ist beschränkt. Diagnose und Therapie sind nicht anders. Allenfalls könnte beim Vorstellungszeitpunkt häufiger ein disseminiertes Borreliose-Stadium vorliegen (ca. 19–43%) als bei nicht immunsupprimierten Personen [232–234]. Unter Rituximab könnten bei EM systemische Symptome (14% vs. 25%) und Serokonversion (29% vs. 65%) seltener sein als bei nicht

Kasten 3: Diagnosekriterien Post-Lyme-Syndrom [6, 154]

- Stattgefundene Borreliose – klinisch und laborbestätigt*;
- abgeschlossene und für das Borreliose-Stadium adäquate Antibiotikatherapie;
- plausible zeitliche Assoziation: Beginn der Beschwerden (meist Müdigkeit, Arthralgien, Myalgien, kognitive Dysfunktion oder radikuläre Schmerzen) innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Antibiotika;
- persistierende oder wiederkehrende** Beschwerden für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Antibiotika;
- nicht nötig sind objektive Defizite im internistischen oder neurologischen Status;
- Ausschluss der Diagnose PLS im Falle einer aktiven Borrelien-Infektion oder aktiver rheumatologischer, neurologischer oder psychiatrischer Erkrankung, welche die Beschwerden erklärt.

* die serologische Bestätigung wurde bei klar dokumentierter Borreliose nicht in allen Studien [241] und in den US-Guidelines [10, 115, 220, 221] nicht verlangt; ** DD: Reinfektion

Immunsupprimierten [234]. Unter anti-TNF-Therapie wurde diesbezüglich kein Unterschied festgestellt [232]. Auch der Verlauf scheint bei Immunsupprimierten vergleichbar mit immunkompetenten Personen.

Bin ich nach durchgemachter Borreliose immun?

Nein. Mehrfache Ansteckungen sind möglich [235, 236]. Nach FSME hingegen entsteht in der Regel eine dauerhafte Immunität gegen erneute Ansteckung [237–239].

Post-Lyme-Syndrom (PLS)

Wie diagnostiziere ich das Post-Lyme-Syndrom?

Die aktuell geltenden Kriterien sind im Kasten 3 aufgelistet. Es gibt keine spezifischen Befunde oder Biomarker, um PLS-Patientinnen und -Patienten von denjenigen ohne Borreliose aber mit ähnlichen subjektiven Beschwerden zu unterscheiden. Die Diagnose PLS ist also aufgrund der unspezifischen und auch bei Personen ohne Borreliose häufig vorkommenden Symptome schwierig [99, 240]. Vor allem im Internet kursieren Informationen zu möglichen chronischen Borrelioseformen. Die Begriffe der chronischen, seronegativen oder Antibiotika-resistenten Borreliose können zu Verunsicherung und Überdiagnosen führen und sollten daher vermieden werden [9, 10, 154]. Diese Begriffe werden leider oft für unspezifische, nicht anders erklärbare Beschwerden wie chronische Schmerzen, Müdigkeit oder Konzentrationsstörungen verwendet. Meist fehlt klinische und laborchemische Evidenz einer stattgefundenen Borreliose.

Wie häufig ist ein sauber diagnostiziertes PLS?

Etwa 10–20% der antibiotisch behandelten Patientinnen und Patienten mit EM entwickeln ein PLS [227].

Mein Patient mit einem Zeckenstich vor 7 Monaten und seitdem persistierender Müdigkeit möchte mittels Serologie abklären, ob er an PLS leidet. Was soll ich ihm sagen?

Für die PLS-Diagnose muss eine bereits diagnostizierte und behandelte Borreliose vorliegen (der Zeckenstich genügt nicht). Müdigkeit ist häufig, kann viele Ursachen haben und ist keine Indikation für eine Borrelien-Serologie [3, 242]. Falls seropositiv, wäre dies eher im Rahmen der hohen Seroprävalenz in der Schweiz zu erklären und hätte keine diagnostischen oder therapeutischen Konsequenzen.

Welche Abklärungen soll ich veranlassen, um mögliche Differentialdiagnosen eines PLS nicht zu verpassen?

Empfohlen werden Anamnese und Untersuchung (Fokus auf neurologische und rheumatologische Einschätzung) und eine Blutentnahme (Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, TSH und antinukleäre Antikörper) [154]. Bei neurologischen Beschwerden eine LP zum Ausschluss einer aktiven Neuroborreliose [6, 154]. Ein Thorax-Röntgen und eine psychiatrische Konsultation sind oft hilfreich [154].

Entspricht das PLS einer persistierenden Borrelien-Infektion?

Die genaue Pathophysiologie ist unklar. Expertinnen und Experten gehen davon aus, dass keine aktive Borrelien-Infektion, sondern persistierende Borrelien-Antigene oder Abbauprodukte, oder eine metabolische oder immunologische Dysregulation vorliegt [154, 243, 244]. Eine Antibiotikaresistenz der Borrelien ist nicht bekannt [154].

Welche Rolle spielt die psychische Verfassung meiner Patientin?

Psychologische Faktoren wie eine Depression erhöhen bei anderen Infektionskrankheiten nicht das Risiko für persistierende Symptome nach erfolgter Therapie [245–247]. Allerdings könnte eine Depression Symptome eines bestehenden PLS verstärken [154, 248].

Wie behandle ich ein PLS?

Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt [6]. Wie bei persistierender Müdigkeit nach anderen Infektionen wird regelmässige körperliche Aktivität und allenfalls eine kognitive Verhaltenstherapie empfohlen [6, 154, 249, 250]. Aerobe Sportarten wie Schwimmen, Velofahren, Joggen und Wandern 2–3 Mal pro Woche haben positive Effekte bei Fibromyalgie und *Chronic Fatigue Syndrom* gezeigt, sodass dies vermutlich auch auf das PLS übertragen werden kann [251, 252]. Auch Kraft-, Fle-

xibilitätstraining und Entspannungsübungen könnten helfen [253–257].

Ist eine wiederholte oder Langzeit-Antibiotikatherapie beim PLS sinnvoll?

Nein. In randomisiert-kontrollierten Studien verbesserten sich zwar bei 20–30% der Personen die Beschwerden, allerdings auch in der Placebo-Gruppe [241, 258–261]. Mit jeder unnötigen Antibiotikatherapie besteht das Risiko für Nebenwirkungen und Resistenzentwicklung bei den uns besiedelnden Keimen [178, 241, 262].

Meine Patientin mit persistierender Müdigkeit nach therapiertem EM hat ein auf Borreliose spezialisiertes Zentrum aufgesucht. Ihr wurde

eine Kombinationstherapie mit Hydroxychloroquin, Erythromycin und Metronidazol empfohlen. Was ist die Evidenz dazu?

Einzelne Borreliose-Gruppierungen gehen davon aus, dass beim PLS eine persistierende aktive Infektion vorliegt – die Borrelien aber nicht als Spirochäten, sondern in veränderter Form (zystische oder sog. L-Form) vorhanden seien [263–265]. Diese seien mit der Serologie oder PCR nicht detektierbar. Empfohlen seien Kombinationstherapien, die auch intrazellulär wirksam sind. Die infektiologischen und neurologischen Fachgesellschaften sind der Meinung: 1. Iatrogene Chronifizierung der Symptome durch nicht-indizierte Abklärungen und Behandlungen soll vermieden werden [154]. 2. Prolongierte oder Kombinationstherapien können schaden und keine Studien belegen ihren Nutzen [6, 7].

Prof. Dr. med. Philip Tarr
Medizinische
Universitätsklinik
Kantonsspital Baselland
CH-4101 Bruderholz
philip.tarr[at]unibas.ch

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Die wichtigsten Referenzen

- 6 Schweizerische Gesellschaft Infektiologie (SGInf). SSI Guidelines: Borrelien, Lyme Erkrankung. 2020 24.03.2021 [cited 2021 19.03.2021]; Available from: <https://ssi.guidelines.ch/guideline/2274>
- 3–5 Evison, J. et al., Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern: Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie. Teil I, II, III. Schweiz Ärtztztg, 2005. https://www.sginf.ch/files/epidemiologie_und_diagnostik.pdf, https://www.sginf.ch/files/klinik_und_therapie.pdf, https://www.sginf.ch/files/praevention_schwangerschaft_immundefizienz_post_lyme_syndrome.pdf
- 113 Branda JA, Steere AC. Laboratory Diagnosis of Lyme Borreliosis. Clin Microbiol Rev. 2021 Jan;34(2):e00018-19. 10.1128/CMR.00018-1933504503
- 154 Nemeth J, Bernasconi E, Heininger U, Abbas M, Nadal D, Strahm C, et al. Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. Swiss Med Wkly. 2016;146:w14353. 10.4414/smw.2016.14353

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.primary-hospital-care.ch.

Fazit für die Praxis

- Die Borreliose-Diagnose erfolgt in jedem Krankheitsstadium zuerst klinisch. Erst dann soll je nach Stadium eine Serologie überlegt werden.
- Das Erythema migrans bleibt eine klinische Diagnose – die Serologie ist meist nicht indiziert
- Der IgM-Suchtest und ebenso der Westernblot-IgM sind relativ oft falsch positiv.
- Es ist unwahrscheinlich, dass unbehandelte Patientinnen und Patienten, die IgG-negativ sind, eine Borreliose haben – bei Beschwerdedauer von >6 Wochen muss der Westernblot-IgG positiv sein für eine definitiv bestätigte Borreliose.
- Daher wichtige Entscheide nie nur auf IgM abstützen, sondern auf IgG. Ausnahme: frühe Neuroborreliose bei einer Beschwerdedauer <4–6 Wochen.
- Für die Diagnose eines Post-Lyme-Syndroms braucht es eine stattgefundene sowie adäquat therapierte Borreliose, eine plausible zeitliche Assoziation (innerhalb 6 Monate nach Beginn der Antibiotikatherapie) und eine Beschwerdedauer von mindestens 6 Monaten.