

**Diplomarbeit**

**Therapie der Lyme-Arthritis im Kindes- und  
Jugendalter**

**Eine retrospektive Kohortenstudie im Vergleich zur aktuellen  
wissenschaftlichen Literatur**

eingereicht von

**Tobias Paar**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für**

**Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. med. univ. Harald Haidl

Priv. Doz<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. med. univ. Andrea Skrabl-Baumgartner

Graz, am 22.11.2024

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz am 22.11.2024

Tobias Paar eh.

## Zusammenfassung

Die Lyme-Borreliose ist eine häufige Infektionskrankheit, die durch *Borrelia burgdorferi*-Stämme ausgelöst wird. Übertragen werden diese Bakterien durch Zeckenbisse. Sie kann eine Vielzahl von Organsystemen befallen. Eine in den USA sehr häufige Manifestation dieser Infektion ist die Lyme-Arthritis. Dabei handelt es sich um eine Spätmanifestation, die Wochen bis Jahre nach der Primärinfektion auftreten kann. Sie entwickelt sich in den USA bei etwa 60 % der unbehandelten Borreliosefälle. Die häufigste Manifestation der LA ist eine leicht schmerzhaft, stark geschwollene Entzündung des Kniegelenks. In Europa macht diese Manifestation nur etwa 8% der Borreliosefälle aus. Obwohl die LA in der Regel selbstlimitierend ist, können die Symptome über Jahre anhalten. Die Diagnose der LA wird in der Regel durch eine Kombination aus Klinik, Entzündungswerten und Borrelienserologie gestellt. Die Therapie der Wahl sind Antibiotika, i.e.L Doxycyclin oder Amoxicillin. Bei Versagen von zwei Antibiotikazyklen spricht man von einer antibiotikaresistenten LA. Diese wird bei Kindern durch Injektion von Glukokortikoiden in das betroffene Gelenk behandelt. In dieser Diplomarbeit werden die Daten von Patient\*innen der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde des LKH Graz untersucht und mit der internationalen Literatur verglichen. Ziel der Arbeit ist es herauszufinden, ob die international üblichen Diagnose- und Therapiekriterien mit den hier verwendeten übereinstimmen und welche Therapievarianten am erfolgversprechendsten sind. Weiters soll untersucht werden, ob die hier erhobenen Daten einen Hinweis darauf geben, bei welchen Patienten die Entwicklung einer antibiotikaresistenten LA wahrscheinlich ist.

## **Abstract**

Lyme disease is a common tick-borne infectious disease caused by strains of *Borrelia burgdorferi*. It can affect a variety of organ systems. A very common manifestation of the disease in the USA is Lyme arthritis. LA is a late manifestation that can occur weeks or even years after the primary infection. It develops in about 60% of untreated cases of Lyme disease. The most common manifestation of LA is a slightly painful, very swollen inflammation of the knee. In Europe, this manifestation accounts for only about 8% of Lyme disease cases. Although LA is usually self-limiting, symptoms can persist for years. The diagnosis of LA is usually based on a combination of clinical findings, inflammatory markers and *Borrelia* serology. The treatment of choice is antibiotic therapy. If two cycles of antibiotics fail, this is called antibiotic-refractory LA. In children, it is treated by injecting glucocorticoids into the affected joint. In this diploma thesis, the data of patients from the Department of Paediatrics and Adolescent Medicine at the LKH Graz will be analysed and compared with the international literature. The aim of the thesis is to find out whether the internationally accepted diagnostic and treatment criteria are the same as those used here and which treatment options are the most promising. It is also being investigated whether the data collected here provide an indication of which patients are likely to develop antibiotic-refractory LA.

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>3</b>
<b>ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG</b> .....	<b>4</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>5</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>8</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>9</b>
1.1 BORRELIOSE .....	9
1.1.1 Ätiologie.....	9
1.1.2 Epidemiologie .....	10
1.1.3 Einteilung.....	10
1.2 LYME-ARTHRITIS .....	14
1.2.1 Epidemiologie .....	14
1.2.2 Pathogenese .....	15
1.2.3 Klinik .....	16
1.2.4 Diagnostik.....	17
1.2.5 Besonderheiten bei Kindern.....	21
1.2.6 Therapie.....	24
1.2.7 Prophylaxe .....	28
1.2.8 Prognose .....	28
1.2.9 Post treatment Lyme-disease Syndrome .....	30
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>31</b>
<b>3 ERGEBNISSE – RESULTATE MIT GRAPHISCHEN DARSTELLUNGEN</b> .....	<b>34</b>
<b>4 DISKUSSION</b> .....	<b>46</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>49</b>

# Abkürzungen und deren Erklärung

## A

AAN *American Academy of Neurology*  
ACA *Acrodermatitis chronica atrophicans*  
ACR *American College of Rheumatology*  
ARLA *Antibiotic refractory Lyme arthritis*

## B

B.B.s.l. *Borrelia burgdorferi sensu lato*  
B.B.s.s. *Borrelia burgdorferi sensu strictu*  
BmpA *Borrelia membrane Protein A*  
bzw. beziehungsweise

## C

CDC *Centers for Disease Control and Prevention*  
CRP *C-reaktives Protein*

## D

d.h. *das heißt*  
DEET *Diethyltoluamid*  
DMARD *Disease modifying anti Rheumatic  
Drugs*

## E

ELISA *enzyme linked immunosorbent assay*  
EM *Erythema migrans*  
ESR *Erythrozytensedimentationsrate*  
evt. *eventuell*

## H

HLA *Humanes Leukozyten-Antigen*

## I

i.e.L. *in erster Linie*  
i.m. *intramuskulär*  
i.v. *intravenös*  
IAGC *Intraartikuläre Glukokortikoide*  
IDSA *Infectious Diseases Society of America*  
IgG *Immunglobulin G*  
IgM *Immunglobulin M*

## J

JIA *Juvenile idiopathische Arthritis*

## L

LA *Lyme-Arthritis*  
LKH *Landeskrankenhaus*  
LZ *Leukozytenzahl*

## M

MD *Maximaldosis*  
MRT *Magnetresonanztomographie*  
MTX *Methotrexat*

## N

NSAR *Nicht steroidale Antirheumatika*  
nsnLA *non-septic-non-Lyme-Arthritis*

## O

OspA *Outer surface protein A*  
OspB *Outer surface protein B*  
OspC *Outer surface protein C*

## P

p.o., *per os*  
PCR *Polymerase Chain Reaction*  
PTLDS *Post treatment Lyme-disease Syndrome*

## S

STARI *Southern tick-associated rash illness*

## T

TNF *Tumornekrosefaktor*

## V

V.a. *Vor allem*  
VIsE *Variable major protein like sequence  
Expressed*

## W

WB *Westernblot*

## Z

z.B. *zum Beispiel*

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 .....	34
Abbildung 2 .....	35
Abbildung 3 .....	36
Abbildung 4 .....	37
Abbildung 5 .....	37
Abbildung 6 .....	38
Abbildung 7 .....	39
Abbildung 8 .....	40
Abbildung 9 .....	41
Abbildung 10 .....	42
Abbildung 11 .....	42
Abbildung 12 .....	43
Abbildung 13 .....	43
Abbildung 14 .....	44
Abbildung 15 .....	45

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Clinical Score by Huppertz (69).....	24
Tabelle 2 Kriterien nach Kocher (70).....	25

# 1 Einleitung

## 1.1 Borreliose

### 1.1.1 Ätiologie

Im Jahr 1977 ist erstmals eine endemisch vorkommende Arthritisform im Bundesstaat Connecticut beschrieben worden. Insgesamt sind 39 Kinder von dieser neuartigen asymmetrischen Schwellung der großen Gelenke betroffen gewesen. Die häufigste Manifestation ist die einseitige Gonarthrit. Bereits damals ist der Verdacht nahegelegt, dass es sich um eine durch Zecken übertragbare Erkrankung handelt. Da viele der Fälle in der Stadt Lyme aufgetreten sind, wurde die Erkrankung von ihrem Entdecker Allen C. Steere als Lyme-Arthritis bezeichnet. (1)

Es handelt sich jedoch nicht nur um eine Gelenkentzündung, sondern vielmehr um eine systemische Erkrankung, die unter anderem Haut, Gelenke, Nerven sowie das Herz betreffen kann. (2)

Im Jahr 1982 konnte erstmals ein Bakterium aus der Gruppe der Spirochäten aus Zecken isoliert werden. Patient\*innen, die an der Lyme Krankheit gelitten hatten, wiesen Antikörper gegen jenes Bakterium auf. Somit wurde ein möglicher Auslöser der Erkrankung ermittelt. (3)

Dieses Bakterium wurde, nach seinem Entdecker, *Borrelia burgdorferi* genannt. Da mittlerweile viele verschiedene Unterformen dieses Erregers entdeckt worden sind, werden sämtliche Erreger, die eine Borreliose verursachen können unter dem Begriff *Borrelia burgdorferi sensu lato* (B.B.s.l.) zusammengefasst. Bei der in Amerika am weitesten verbreiteten Art handelt es sich um die erste von Willy Burgdorfer sequenzierte Art *Borrelia burgdorferi sensu strictu* (B.B.s.s.). In Europa werden die meisten Krankheitsfälle durch die später entdeckten Erreger *Borrelia afzelii* und *Borrelia garinii* ausgelöst. Mittlerweile konnten noch zahlreiche andere Unterarten an Borrelien entdeckt werden, jedoch ist der Großteil der Erkrankungen auf die 3 genannten Arten zurückzuführen. (4)

### **1.1.2 Epidemiologie**

Die Inzidenz der Lyme Borreliose in Europa ist vergleichbar mit der Inzidenz in den USA. In endemischen Gebieten reicht sie von unter 10 bis über 100 Fällen pro 100.000 Einwohner\*Innen, mit Spitzenwerten in einigen kleineren Regionen von über 200 pro 100.000 Einwohner\*innen. Diese hohen Schwankungen werden auf die Ausbreitung der übertragenden Zecken zurückgeführt. (5,6) In Europa werden Borrelien hauptsächlich durch die Zeckenarten *Ixodes ricinus* und *Ixodes persulcatus* übertragen. In den USA sind *Ixodes scapularis* und *Ixodes pacificus* die Hauptüberträger. (4) Als primäre Risikofaktoren für eine Erkrankung werden die Ausübung bestimmter Berufe, wie Förster\*in oder Bauer\*Bäuerin, oder bestimmte Freizeitaktivitäten, wie Jagen oder Pilze sammeln, angesehen. Wenn die Häufigkeit in den verschiedenen Altersgruppen betrachtet wird, gibt es 2 Gipfel. Der erste liegt bei 5-14 Jahren, der zweite bei 50-64 Jahren. (6) Obwohl zu jeder Jahreszeit eine Infektion und damit eine Erkrankung möglich ist, ist eindeutig eine Saisonalität erkennbar. Die meisten Fälle treten in den Sommermonaten Juni, Juli und August auf. In dieser Zeit ist sowohl die Aktivität der Zecken, als auch die Zeit, die Menschen im Freien verbringen am größten. (7) In Amerika sind zu 56% Männer von der Borreliose betroffen und es gibt keine Manifestation, die häufiger bei Frauen zu finden ist. In Europa sind die kutanen Manifestationen (*Erythema migrans*, *Acrodermatitis chronica atrophicans*) bei Frauen häufiger, was die Borreliose insgesamt bei Frauen häufiger macht als bei Männern. Die Lyme-Arthritis und die Neuroborreliose finden sich allerdings auch in Europa häufiger bei Männern. (4)

### **1.1.3 Einteilung**

Die Symptome der Borreliose können anhand ihres zeitlichen und räumlichen Auftretens in drei unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden. Zu Beginn steht das frühe lokalisierte Stadium. Hier treten die Symptome unmittelbar nach der Infektion auf und sind auf die Stelle des Zeckenbisses beschränkt. Danach folgen ein frühes und ein spätes disseminiertes Stadium. Hier sind die Symptome nicht länger auf die Bissstelle beschränkt, sondern können am gesamten Körper inklusive diverser Organmanifestationen vorkommen. Diese Einteilung ist jedoch sehr uneinheitlich und klinisch oft nicht möglich oder relevant. Eine strikte zeitliche Abfolge der einzelnen Stadien ist ebenso nicht immer erhebbbar. (8) In vielen Fällen treten die Manifestationen des späten disseminierten Stadiums auf, ohne dass den

Patient\*innen ein Symptom des frühen lokalisierten oder des frühen disseminierten Stadiums erinnerlich ist. (8–11)

### **1.1.3.1 Frühe lokalisierte Form**

Das klinische Erscheinungsbild der frühen lokalisierten Form ist die Wanderröte, auch Erythema migrans (EM) genannt. Es tritt an der Stelle des Zeckenbisses auf und ist die häufigste Manifestation der Lyme-Krankheit. Sie tritt in bis zu 95 % der Patient\*innen auf. Das Erythema migrans ist im Kindesalter etwas häufiger zu beobachten als bei Erwachsenen und tritt für gewöhnlich innerhalb von 3 Wochen nach einem Zeckenbiss auf. Daher ist es zwischen Juni und Oktober am häufigsten. Das EM präsentiert sich als rötliches oder livid-rötliches, rund expandierendes Exanthem, wobei der größte Durchmesser mindestens 5cm betragen muss. Häufig verursachen die Läsionen Juckreiz oder ein brennendes Gefühl. (8,9)

Es kann eine zentrale Aufhellung erfolgen, wodurch das klassisch schießscheibenartig beschriebene EM entsteht. In aller Regel ist ein EM selbstlimitierend. Ohne adäquate Therapie kann es jedoch bis zu einigen Monaten bestehen bleiben. (12) Obwohl es als klares Merkmal einer Borreliose gilt, kommt diese Form, laut manchen Untersuchungen, in nur ungefähr 20% der betroffenen Amerikaner\*innen vor. In der europäischen Bevölkerung kommt es bei bis zu 80% der Borrelioseerkrankten vor.

Erythema migrans galt lange Zeit auch als pathognomonisch für die Borreliose. Mittlerweile wurde eine weitere Erkrankung entdeckt, die ebenfalls zu einem Erythem führt, welches nicht vom klassischen EM zu unterscheiden ist. Hierbei handelt es sich um die „Southern tick-associated rash illness“, auch STARI genannt. (13) STARI wird ebenfalls von Zecken übertragen und kommt in den südlichen Gebieten der USA vor. Der Pathomechanismus dieser Erkrankung ist derzeit allerdings noch nicht abschließend geklärt.(14) Bereits während der Entwicklung eines EM oder während einer Generalisation der Borrelien einige Wochen bis Monate nach dem Zeckenbiss kann es zur Ausprägung von Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Fieberschübe, Nachtschweiß und episodischen Arthralgien kommen.(15)

Gelegentlich wird auch das Borrelien-Lymphozytom, ein kutanes B Zell Pseudolymphom, zur lokalisierten Form gezählt. (16) Es präsentiert sich als rot-

blauer, einige Zentimeter großer Plaque oder Knoten. Die Schwellung ist oft mit Druckschmerzhaftigkeit einhergehend. Wenn es die Primärmanifestation der Infektion darstellt, tritt es für gewöhnlich einige Wochen nach dem Zeckenbiss auf. Ein Borrelien-Lymphozytom kann aber auch erst später, zum Beispiel gemeinsam mit einer Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) auftreten und daher Teil des disseminierten Stadiums sein. (8) Loco typico des Lymphozytoms ist das Ohrläppchen. (16)

### **1.1.3.2 Disseminiertes Stadium**

Von einem disseminierten Stadium spricht man, wenn es auf Grund einer Disseminierung der Erreger zu Organmanifestationen der Infektion kommt. Hierbei wird ein frühes von einem späten disseminierten Stadium unterschieden. Sollten Manifestationen des frühen lokalisierten Stadiums chronifizieren, werden sie eher zum späten disseminierten Stadium gezählt. (15)

Zur frühen Form zählen zum Beispiel multiple EM. Diese treten nicht nur an der Bissstelle auf, sondern können an verschiedenen Körperstellen auftreten. Sie gleichen optisch dem solitären EM des lokalisierten Stadiums, jedoch sind sie meistens weniger prominent ausgeprägt. Auch diese Hautläsionen sind in den meisten Fällen selbstlimitierend. (8,12)

Die Lyme-Karditis stellt eine sehr seltene Ausprägung der Borreliose dar und kann als akute Myokarditis oder Perikarditis zur frühen Form des disseminierten Stadiums gezählt werden. Sollte es zur Ausprägung einer chronischen Karditis kommen, gehört diese zum späten Stadium. (15) In den Jahren 2001 bis 2010 wurde bei 1,1% der Borrelienfälle, die der CDC gemeldet wurden, eine kardiale Beteiligung festgestellt. (17) In Europa liegt die Häufigkeit ebenfalls bei 1-2%. (18) Bei der Lyme-Karditis ist meistens das Reizleitungssystem betroffen. Häufige klinische Auffälligkeiten sind daher AV-Blöcke, Schenkelblöcke oder Vorhofflimmern. Auch eine Verlängerung der QT-Zeit oder supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien sind möglich. Seltener kommt es zu einer symptomatischen Myokarditis oder Perikarditis. (19)

Die Neuroborreliose ist nach dem Erythema migrans die häufigste Manifestation der Borreliose in Europa und kann wenige Tage bis einige Monate nach der Infektion erstmalig auftreten. (8,20) In den USA kommt die Neuroborreliose seltener vor.

(4,7,20) Eine häufige Ausprägung der Neuroborreliose ist die lymphozytäre Meningitis. Dabei berichten Patient\*innen häufig über in Intensität fluktuierende Kopfschmerzen mit typischerweise frontaler oder occipitaler Lokalisation, die meist mit einer milden Nackensteifigkeit einhergehen. Zusätzlich können Symptome wie Schwindel, Erbrechen oder Lichtscheue auftreten. Eine weitere häufige Ausprägung der Neuroborreliose ist die kraniale Neuritis. V.a. bei einer beidseitigen Fazialisparese soll an eine Borreliose gedacht werden. Eine in Europa häufige, aber in den USA seltene Ausprägung der Neuroborreliose ist die Radikulitis. Die Betroffenen leiden unter starken Schmerzen im betroffenen Bereich, Dysästhesien, sensiblen oder motorischen Defiziten. (4,8,21,22) Selten kann sich eine Borrelien-Enzephalomyelitis entwickeln, welche einen chronischen Verlauf annehmen kann. (15)

Zum späten disseminierten Stadium zählen typischerweise die Acrodermatitis chronica atrophicans und die Lyme-Arthritis. Allerdings wird von manchen Autoren eine früh auftretende Lyme-Arthritis auch zum frühen disseminierten Stadium gezählt. (8)

Die ACA ist eine nur in Europa vorkommende, kutane Spätmanifestation der Borreliose. Sie betrifft zum Großteil Frauen und kann auch erst Jahre nach der Infektion auftreten. Es beginnt als einseitiges bläulich-rötliches Exanthem mit einer ödematösen Schwellung an der vom Zeckenstich betroffenen Extremität. Im Laufe der Zeit kann sich dieses Exanthem bis zum Stamm oder zur anderen Extremität ausbreiten. Das entzündliche Exanthem kann über Jahre bestehen, allerdings kommt es im Laufe der Zeit zu einer Gewebsatrophie und damit zum Vollbild der ACA. Gelegentlich können im Rahmen einer ACA auch fibröse Knoten an den Ellenbogen oder Knien oder polyneuropathische Beschwerden vorhanden sein. (8,12,20,23)

## **1.2 Lyme-Arthritis**

### **1.2.1 Epidemiologie**

Die Lyme-Arthritis wurde 1977 in Connecticut zum ersten Mal beschrieben. (1) In Amerika haben vor der Einführung der Antibiotika in etwa 60% der unbehandelten Patient\*innen mit einem EM eine Arthritis entwickelt und noch heutzutage sollen 28% der Fälle, die der CDC gemeldet werden, eine Arthritis entwickeln. (4,24) Das

entspricht etwa 10.000 Fällen jährlich. (24) Der hauptsächlich dafür verantwortliche Erreger ist *Borrelia burgdorferi sensu strictu*. In 56% der Fälle sind Männer betroffen. (4,25)

Der häufigste Erreger einer Borreliose in Europa ist im Falle des Erythema migrans *Borrelia afzelii* (26) und im Falle der Neuroborreliose *Borrelia garinii*. (27) Die LA wird allerdings auch in Europa meistens von *Borrelia burgdorferi sensu strictu* verursacht, obwohl die Durchseuchung der hier heimischen Zeckenarten deutlich geringer ist als es bei *Borrelia afzelii* und *garnii* der Fall ist. (28) Eventuell deshalb macht die LA nur 8% der Borreliosefälle in Europa aus. (8) Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die LA bei uns deutlich unterdiagnostiziert ist. (29) Sowohl in Amerika als auch in Europa sind Männer etwas häufiger von der LA betroffen als Frauen. Außerdem ist das Intervall zwischen erstmaligem Auftreten des EM und der Entwicklung einer Arthritis in Europa im Schnitt etwas kürzer. (8,30)

Patient\*innen mit einem diagnostizierten EM werden meist antibiotisch behandelt und entwickeln daher beinahe nie eine LA. Das lässt darauf schließen, dass die meisten LA Patient\*innen kein EM hatten oder es nicht erkannt wurde. Außerdem können sich in etwa nur ein Viertel an einen vorhergehenden Zeckenstich erinnern. Bei Kindern liegt diese Zahl bei etwa 16-37%. (8) Die LA kann als Spätmanifestation der Borreliose erst Monate oder Jahre nach dem ursprünglichen Zeckenbiss auftreten. Allerdings sind auch Fälle beschrieben, in denen die Arthritis bereits wenige Tage oder Wochen nach dem EM aufgetreten ist. Auf Grund dieser unterschiedlichen Latenzzeit tritt die LA ganzjährig und ohne Saisonalität auf. (8–11)

### **1.2.2 Pathogenese**

Nach einem Zeckenbiss werden Borrelien vom Zecken auf den Menschen übertragen. Bei den in Amerika heimischen Zeckenarten *Ixodes scapularis* und *Ixodes pacificus*, welche B.B.s.s. übertragen, kommt es in der Regel erst nach über 36h zu einer Infektion. Bei den in Europa hauptsächlich verbreiteten *Ixodes ricinus* kann eine Übertragung von *Borrelia afzelii* bereits nach weniger als 24h ab dem Zeckenbiss stattfinden. Wird die Zecke früher entfernt, ist eine Ansteckung äußerst unwahrscheinlich. (4,8,31) Nach der Infektion kann es zur Ausprägung eines EM kommen. Histopathologisch findet man hier meistens eine oberflächliche oder tiefer perivaskuläre Entzündung der Kutis, wobei in der Peripherie ein lymphozytäres

Infiltrat häufig ist, während im Zentrum des EM vermehrt eosinophile Granulozyten auftreten. (32) Es kann auch zu einer Dissemination der Spirochäten in andere Gewebe kommen, wodurch die Symptome der disseminierten Stadien entstehen. Diese Streuung ist oft mit Allgemeinsymptomen wie Fieber, Müdigkeit, Mattigkeit oder Abgeschlagenheit einhergehend. Es ist jedoch unklar, ob diese Streuung rein hämatogen stattfindet. (8) Eine Phase der Spirochätämie kann jedoch in manchen Fällen beobachtet werden. (33–35) Wenn es zur Dissemination kommt, streut B.B.s.s. häufig frühzeitig in periartikuläre Strukturen wie Synovialmembran, Sehnen, Bänder, Bursen oder Knorpel. Dieser Prozess kann zu Arthralgien und Myalgien führen oder asymptomatisch verlaufen. (24,36) Nach der „Amber Theory“ aktivieren die Spirochäten z.B. in der Synovialmembran das Immunsystem. Manche der Bakterien werden daraufhin von einer Kollagen- oder Fibrinmatrix umgeben. Zu diesem Zeitpunkt sollen die Borrelien bereits nicht mehr lebendig sein. Ob sie allerdings durch das Umhüllen der Matrix sterben oder verstorbene Bakterien umhüllt werden ist unklar. Weiters ist es nicht sicher, ob die Spirochäten selbst diesen Vorgang initiieren oder er vom Immunsystem des/der Patient\*innen ausgelöst wird. Die von der Matrix umgebenen, verstorbenen Spirochäten gelangen in den Gelenkspalt. Im Laufe der Zeit wird zellinneres Material der Borrelien, unter anderem auch Nukleinsäuren, in den Gelenkspalt freigesetzt. Das Immunsystem reagiert auf dieses freigesetzte Material mit einer Entzündungsreaktion. Diese Theorie erklärt, warum Bakterienkulturen aus Synovialflüssigkeit beinahe nie einen Nachweis der Borrelien bringen. Wird während eines Entzündungsschubs ein Antibiotikum verabreicht, wirkt dieses an den lebenden Borrelien in der Synovialmembran, welche daraufhin nicht mehr von der Kollagenmatrix umgeben werden und daher nicht in den Gelenkspalt gelangen. Das würde zu einem Abheilen der Entzündung führen. Wird kein Antibiotikum verabreicht, würden nach einiger Zeit alle Borrelien im gelenksnahen Bereich abgestorben und samt Matrix im Gelenkspalt gewesen sein, was die Selbstlimitation der Erkrankung erklären würde. Bisher konnte jedoch kein eindeutiger Beweis für diese Theorie erbracht werden.(36)

### **1.2.3 Klinik**

Die Lyme-Arthritis präsentiert sich für gewöhnlich als Mono- oder Oligoarthritis der großen Gelenke, wobei das Knie am häufigsten betroffen ist. Andere

möglicherweise betroffenen Gelenke sind Sprunggelenk, Handgelenk, Schulter oder Ellenbogen. Klinisch zeigt sich in den betroffenen Gelenken eine ausgeprägte Schwellung. In Relation zur Menge an Erguss, sind Schmerzen und Rötung vergleichsweise gering ausgeprägt. Eine schwedische Studie gab die Schwellung als komplett schmerzlos an. Sie verläuft in der Regel in kurzen, aber wiederholt auftretenden Schüben. Die Range-of-motion des betroffenen Gelenks ist in aller Regel eingeschränkt. Außerdem kann es von den Patient\*innen häufig nicht voll belastet werden. Fieber ist im Vergleich zu anderen Arthritisformen deutlich seltener vorhanden. Allerdings geben die Patient\*innen oft Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit als Begleitsymptome an. In den meisten unbehandelten Patient\*innen ist die Erkrankung selbstlimitierend und die Entzündungsattacken hören allmählich auf. In seltenen Fällen kann sich eine chronische Synovitis entwickeln. Diese chronische LA dauert definitionsgemäß länger als ein Jahr und betrifft in etwa 10% der LA Fälle unter adäquater Therapie. Auch die meisten dieser Fälle heilen im Verlauf mehrerer Jahre spontan aus, wobei es in einigen wenigen Fällen zu dauerhaften Gelenksschädigungen kommen kann. (8,9,29,37) Eine andere Definition der chronischen LA ist das Fehlen einer vollständigen Remission 3 Monate nach Beendigung des 2. Zyklus der Antibiotikatherapie. Das wird auch als Antibiotika refraktäre Lyme-Arthritis (ARLA) oder „post antibiotic Lyme arthritis“ bezeichnet. Risikofaktoren für die Entwicklung einer ARLA bei Kindern sind Alter > 10 Jahre, eine Limitation der Symptomatik auf ein oder beide Kniegelenke, lange und durchgehend anhaltende Gelenksbeschwerden und eine klinische Verschlechterung nach Initiierung einer antimikrobiellen Therapie. Ein weiterer Risikofaktor ist eine inadäquate Antibiotikatherapie, z.B. zu kurze Dauer oder zu geringe Dosierungen des Antibiotikums, oder die Inadhärenz der Patient\*innen. Gegen die Entwicklung einer ARLA sprechen Symptome wie Fieber, starke Schmerzen oder andere systemische Infektionszeichen. (38–40) Histopathologisch ähnelt sie allerdings eher einer Autoimmunarthritis als einer Lyme-Arthritis im infektiösen Stadium. (41,42) Es handelt sich wahrscheinlich um eine Kombination aus einer überschießenden Immunantwort auf die Erreger und einer chronischen Entzündung auf Grund von verbleibenden Proteinen der Spirochäten und nicht um eine persistierende Infektion. (42,43) Das spiegelt sich auch in der Therapie wider, die eher an eine immunsupprimierende als an eine antiinfektive Therapie erinnert.

Anders als die Rheumatoide Arthritis ist auch die ARLA selbstlimitierend. (24,42,44) (siehe Kapitel 1.2.6 Therapie).

#### **1.2.4 Diagnostik**

Die Differentialdiagnosen zur LA sind vielfältig. Rheumatoide Arthritis, reaktive Arthritis oder Psoriasis Arthritis sind häufige Differentialdiagnosen zur LA im Erwachsenenalter. Im Kindesalter präsentiert sich die LA meist ähnlich der Juvenilen Idiopathischen Arthritis. Der Verlauf kann allerdings auch schneller und fulminanter sein und in diesem Fall eher einer septischen Arthritis ähneln. (45,46) Einen wichtigen Grundstein in der Diagnostik spielt die Anamnese. Sollte ein EM oder ein Zeckenstich in Erinnerung sein, erhöht dies die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um eine LA handelt. Je nach Studie erinnern sich zwischen 16 und 37% der Patient\*innen an einen Zeckenstich. Ungefähr 30% der Fälle sollen sich an ein EM in der Vergangenheit erinnern. (8,9,24,46) Da die LA eine Spätmanifestation der Borreliose ist, kann aufgrund des Zeitpunkts des Auftretens kein Rückschluss auf die Genese der Arthritis gezogen werden. In einer Studie traten 51% der 55 Fälle außerhalb der klassischen Borreliensaison, also in den Wintermonaten auf. (9) Eine weitere Säule der Diagnostik ist die Klinik. Ein positiv prädiktiver Wert für das Vorliegen einer LA ist die Beteiligung des Kniegelenks. Bei der LA ist das Kniegelenk in bis zu 85% der Fälle mitbetroffen, während es bei der septischen Arthritis nur etwa 22% sind. Auch bei non-septic-non-Lyme-Arthritis (nsnLA), beispielsweise Rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, Dermatomyositis oder Psoriasis Arthritis ist eine Beteiligung des Knies deutlich seltener. Rezentes Fieber, v.a. mit Temperaturen über 38°C, spricht eher für das Vorliegen einer septischen Arthritis. Die LA führt zu Schmerzen, Bewegungseinschränkung und Überwärmung, allerdings sind diese Symptome nicht so ausgeprägt wie bei einer septischen Arthritis. Es kommt auch zu einem Anstieg der Entzündungsparameter im Blut, wie CRP, Leukozytenzahl (LZ) und Erythrozytensedimentationsrate (ESR). Diese Parameter sind im Schnitt bei der septischen Arthritis höher als bei der LA und bei der LA etwas höher als bei der non-septic-non-Lyme-Arthritis. (9) Allerdings kann die LZ bei der LA auch im Normalbereich liegen. Rheumafaktor ist in der Regel negativ, allerdings können antinukleäre Antikörper in niedrigen Titern durchwegs manchmal positiv sein, was die Differenzierung zwischen LA und nsnLA erschweren kann. (24) Sollte das

Gelenk punktiert werden, kann auch die Gelenksflüssigkeit auf LZ, CRP und ESR untersucht werden. Diese sind im Schnitt wieder bei der septischen Arthritis am höchsten, gefolgt von der LA und am niedrigsten bei der nsnLA. (9) In der Regel soll die Zellzahl in der Synovia bei der LA zwischen 10.000 und 25.000/mm<sup>3</sup> sein. Es gibt aber LA Fälle mit <500 Zellen/mm<sup>3</sup>, was eher dem Bild einer nsnLA entspricht. (37) In einem Review von 2011 ist bei nahezu 50% der Fälle die synoviale Zellzahl bei >50.000/mm<sup>3</sup> und in 13% bei sogar >100.000/mm<sup>3</sup> gewesen. Diese Patient\*innen wurden oft zuerst als septische Arthritis diagnostiziert und behandelt. (47) Anhand von Anamnese, Klinik und Labor kann also bereits ein Verdacht auf eine LA entstehen, jedoch ist damit kein eindeutiger Beweis geliefert. (9) Der Versuch Borrelien in Zellkulturen aus Gelenksflüssigkeit nachzuweisen, schlägt in den meisten Fällen fehl, da die Synovia eine sehr aggressive Flüssigkeit ist, (24,48) oder wie in der Amber Theorie erklärt, sich nur bereits abgestorbene Borrelien in der Gelenksflüssigkeit befinden. (36) In einigen Versuchen führte das Zuführen von Synovia zu einer lebenden Borrelienkultur zum Absterben der Spirochäten. (48) Die weitaus erfolgversprechendere Variante B.B.s.I. in Gelenksflüssigkeit nachzuweisen ist die PCR. Mittels der „Polymerase chain reaction“ können bereits geringste Mengen der Borrelien DNA nachgewiesen werden. Hierbei ist es nicht relevant, ob die Bakterien abgestorben oder lebendig sind. In 40-96% der Fälle ist eine PCR vor Antibiotikagabe positiv und damit als Nachweis einer LA gültig. (24,48,49) Nach einer adäquaten Antibiose wird die PCR sehr oft negativ. (50) Allerdings kann DNA auch nach der Eradikation der Spirochäten nachweisbar sein, weshalb die Verwendung der PCR als Test für den Nachweis einer aktiven Infektion limitiert ist. Somit sind alle diagnostischen Methoden, welche die Synovia betreffen, der klinischen Untersuchung untergeordnet. (24)

Die am häufigsten eingesetzte Nachweismethode für den Nachweis einer Borrelieninfektion und damit auch der LA ist die serologische Antikörpertestung. Durch den Nachweis von Antikörpern gegen B.B.s.I. kann eine aktive oder vergangene Infektion bestätigt werden. Obwohl bei frühen Infektionen oft noch keine Antikörper ausgeprägt sind, weshalb u.a. die Diagnostik des EM eine rein klinische ist, sollten bei der Arthritis als Spätmanifestation bereits IgG positiv sein. (51) Die CDC empfiehlt als erste Maßnahme einen enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) um generell IgG oder IgM Antikörper gegen B.B.s.I. nachzuweisen. (52,53) Dieser ist einfach durchzuführen und hat eine Sensitivität von bis zu 96% für die LA.

Im Falle der Neuroborreliose liegt die Sensitivität etwa bei 81% und beim EM bei 54% (54). Die Zielantigene der einzelnen ELISA Tests unterscheiden sich deutlich. Sie können auf verschiedene natürliche oder rekombinante Antigene reagieren, wie z.B. „Outer surface protein A (OspA)“, „Outer surface protein C (OspC)“, p41, VlsE Proteine, oder auf einzelne Regionen wie ein C6 ELISA, der auf eine Region des VlsE reagiert oder ein „pepC10“, welcher auf einen Teil von OspC reagiert. (55) Bei einem positiven oder einem unklaren Befund soll ein Westernblot (WB) zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt werden. Sollte der ELISA negativ sein, ist kein weiterer Test empfohlen. (52,53) Der WB kann deutlich spezifischer sein, ist allerdings auch schwieriger auszuwerten. Es gibt keine eindeutige Standardisierung ab welchen Werten der WB als positiv gewertet werden soll. (56) Dasselbe Vorgehen wird auch in den meisten europäischen Leitlinien empfohlen.(55) Die CDC wertet einen Westernblot auf IgM Antikörper positiv, wenn 2 von 3 Banden vorhanden sind. Die 3 sind das „outer surface protein C (OspC)“ mit einem Gewicht von 21-24 kDa je nach Spezies von B.B.s.l., p39 (BmpA) und p41 (Flagellin).(52,55) In Europa werden andere Referenzwerte verwendet, da auch andere Stämme präsent sind. Hier gilt ein WB als positiv, wenn eine der Banden OspC, p39, p41 oder p17 positiv ist. (55,57) Bei einer „early Lyme disease“, also einem Erstauftreten der Symptome in den letzten 4 Wochen, sollten IgM und IgG Westernblots durchgeführt werden, um eine Kontrollinstanz für den Verlauf zu haben. Ist der Erkrankungsbeginn über 4 Wochen her müssen beide WB durchgeführt werden. (52,53) Ein negativer Westernblot schließt eine frühe Infektion jedoch nicht aus, da es eine gewisse Zeit dauert, bis sich die Antikörper bilden. Für ein vor weniger als einer Woche aufgetretenes EM liegt die Sensitivität eines WB bei ca. 25%. (58) Bei einer Spätmanifestation wie der LA müssen die IgG positiv sein. (51) Die CDC wertet einen IgG Westernblot positiv, wenn mindestens 5 der 10 folgenden Banden vorhanden sind: p18, OspC, 28 kDa, 30 kDa, 39 kDa (BmpA), p41 (Flagellin), 45 kDa, 58 kDa (not GroEL), 66 kDa, und 93 kDa. (52,55) In Europa sollten 2 der folgenden Banden positiv gewertet sein, um eine Infektion zu bestätigen: p14, p17, p21 (OspC), p30, p39, p43, p58 und p100. (55) In den neueren WB wird auch das synthetische Antigen VlsE getestet. Wenn dieses positiv ausfällt gilt der WB ebenfalls als positiv. VlsE erhöht v.a. die Sensitivität von WB im frühen disseminierten Stadium, weshalb es in Zukunft den IgM WB ersetzen könnte. Außerdem ist es den anderen Markern des IgG WB überlegen. (55,59–61) Vor der

Entdeckung des VlsE Antigens galt p39 als der signifikanteste Marker der Lyme Borreliose. (62) P41 Reaktionen gelten laut Dressler et al als eher unspezifisch. (63) Radiologische Untersuchungen sind für die Diagnosestellung einer LA nicht relevant und werden daher in den wenigsten Fällen durchgeführt. Sowohl im Ultraschall als auch in der nativen MRT kann in der Regel ein unspezifischer Gelenkserguss nachgewiesen werden. (24) Es können radiologisch auch Weichteilveränderungen im infrapatellären Fettgewebe, in periartikulären Geweben oder an den Sehnenansätzen nachgewiesen werden. Diese Veränderungen entsprechen typischen entzündlichen Gelenksveränderungen. Seltener kann das radiologische Bild der LA einer degenerativen Arthritis entsprechen. (64) Im Kontrastmittel MRT können eine Verdickung der Synovialmembran oder Kontrastmittel Enhancements nachgewiesen werden. Indikationen für eine bildgebende Diagnostik sind v.a. länger bestehende Gelenkentzündungen, da diese zu chronischen Gelenkschädigungen führen können, welche im MRT sichtbar wären. Bei einer therapierefraktären Synovitis kann eine Synovektomie durchgeführt werden. (siehe Kap. 1.2.6 Therapie) Für die Planung einer solchen ist ebenfalls ein MRT notwendig. (24)

### **1.2.5 Besonderheiten bei Kindern**

Die Lyme Borreliose hat, wie bereits genannt, 2 Altersgipfel. Der erste ist bei 10–14-Jährigen, während der 2. im Erwachsenenalter liegt. Bei der LA im Speziellen ist jedoch zu erwähnen, dass in den Jahren 2008-2015, laut einer amerikanischen Studie, 35% der Fälle in der Altersgruppe der 10–14-Jährigen liegen und diese damit die höchste Inzidenz aller Altersgruppen hat. (65) Ein anderes Review aus den USA gibt die höchste Inzidenz in der Altersgruppe der 5–9-Jährigen an. (66) Insgesamt sind männliche Kinder in beiden Publikationen etwas häufiger betroffen als weibliche. Die LA ist also eine Komplikation unter der v.a. Kinder leiden. Das passt auch zu dem Fakt, dass die LA zu Beginn als endemische Arthritis vornehmlich bei Kindern beschrieben wurde. (1) Bei den wenigsten Kindern mit einer LA ist ein EM in der Krankengeschichte bekannt. Das mag zum einen daran liegen, dass es einfach nicht diagnostiziert wurde, zum anderen aber auch daran, dass beinahe alle Patient\*innen mit einem EM mit Antibiotika behandelt werden und damit nie eine LA entwickeln. Kinder haben zwar eine erhöhte Wahrscheinlichkeit an einer LA zu erkranken, allerdings ist die Wahrscheinlichkeit für einen chronischen

Verlauf mit bleibenden Gelenksschäden noch geringer, als es bei Erwachsenen ohnehin schon der Fall ist. (10) Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auf der ganzen Welt ist das am häufigsten von der LA betroffene Gelenk das Kniegelenk. Bei Kindern ist das Ellenbogengelenk allerdings häufiger mitbetroffen, als es bei Erwachsenen gewöhnlich ist. Das Hüftgelenk ist bei Kindern hingegen weniger häufig betroffen. (11) Eine wichtige Differentialdiagnose zur LA bei Kindern ist die Idiopathische juvenile Arthritis, welche ebenfalls sehr häufig das Kniegelenk betrifft, allerdings oft mit einer Präsenz von HLA-B27 einhergeht. HLA-B27 Positivität wird bei Kindern mit LA nicht häufiger beobachtet als in der Normalbevölkerung in Europa. (11,67) Bei Kindern kann aber ein fulminanterer Verlauf mit höheren Entzündungswerten im Blut und in der Gelenksflüssigkeit auftreten. Dieses klinische Bild ähnelt dann eher einer septischen Arthritis ähnelt. (24,45,68) Im Jahr 1998 entwickelten Hupperts et al einen Score zur klinischen Diagnose der LA bei Kindern und Jugendlichen. Parameter dieses Scores sind episodische Arthritis, vorhergehende Arthralgien, Alter, Zeckenbiss in den letzten 2 Jahren vor Beginn der Arthritis, Kniegelenksbeteiligung und Anzahl der betroffenen Gelenke (siehe Tab.1). Für jeden Parameter werden Punkte vergeben, wobei für nichtzutreffende Aussagen immer 0 Punkte vergeben werden. Die Werte werden im Anschluss zum Gesamtscore addiert. Sollte der Wert mehr als 6 Punkte betragen, kann von einer LA ausgegangen werden. Bei einem Score von weniger als 2,5 gilt die LA als ausgeschlossen. Bei Punkten zwischen 2,5 und 6 müssen weitere Tests zur Bestätigung oder zum Ausschluss der LA durchgeführt werden. (69)

<b>Klinischer Score nach Huppertz et al</b>	
episodische Arthritis	+4 Punkte
initiale Arthralgien	-3 Punkte
Alter	+3/10 Punkte x Alter in Jahren
Kniegelenksbeteiligung	+2 Punkte
erinnerlicher Zeckenbiss in 2 Jahren vor Symptomen	+2 Punkte
Anzahl der betroffenen großen Gelenke	-4/10 Punkte x Anzahl betroffene Gelenke
Gesamtscore	<2,5 Punkte LA ausgeschlossen 2,5-6 Punkte inkonklusiv >6 Punkte LA wahrscheinlich

**Tabelle 1** Clinical Score by Huppertz (69)

Ein weiterer Score, der Verwendung findet, sind die Kocher Kriterien (siehe Tab. 2). Diese wurden ursprünglich entwickelt, um bei Kindern eine septische Arthritis von einer transienten Synovitis im Hüftgelenk zu differenzieren. Die vier Faktoren sind Fieber  $>38,5^{\circ}\text{C}$ , LZ  $>12 \times 10^9/\text{l}$ , ESR  $>40\text{mm/h}$  und die Unfähigkeit das betroffene Gelenk zu belasten. Wenn alle 4 Kriterien erfüllt sind, liegt die Wahrscheinlichkeit einer septischen Arthritis bei 99,8%. Wenn keines der Kriterien erfüllt ist, gibt der Score eine Wahrscheinlichkeit von 0,1% an. (70) Eine Studie aus 2014 hat dieselben Kriterien bei der LA angewendet. Voraussetzung dafür war, dass entweder das Sprunggelenk oder mehrere Gelenke betroffen waren. In dieser Studie wurden 39 Kinder mit bestätigter LA auf die Kocher Kriterien geprüft und 21 der untersuchten Kinder hatten 0/4 erfüllte Kriterien, 10 hatten 1/4 und jeweils 4 2/4 oder 3/4. Es gab kein Kind mit 4/4 Punkten. Daher können die Kocher Kriterien in manchen Fällen durchwegs auch eine Hilfe bei der Differenzierung der LA von der septischen Arthritis bei Kindern sein. (45)

History of Fever	Non-Weight-Bearing	Erythrocyte Sedimentation Rate $\geq 40$ mm per hr.	Serum White Blood-Cell Count $> 12,000$ cells per $\text{mm}^3$ ( $12.0 \times 10^9$ cells per L)	Predicted Probability of Septic Arthritis ( <i>percent</i> )
Yes	Yes	Yes	Yes	99.8
Yes	Yes	Yes	No	97.3
Yes	Yes	No	Yes	95.2
Yes	Yes	No	No	57.8
Yes	No	Yes	Yes	95.5
Yes	No	Yes	No	62.2
Yes	No	No	Yes	44.8
Yes	No	No	No	5.3
No	Yes	Yes	Yes	93.0
No	Yes	Yes	No	48.0
No	Yes	No	Yes	33.8
No	Yes	No	No	3.4
No	No	Yes	Yes	35.3
No	No	Yes	No	3.7
No	No	No	Yes	2.1
No	No	No	No	0.1

**Tabelle 2** Kriterien nach Kocher (70)

In einer Fallstudie aus 2005 wurden MRT-Bilder von Kindern mit LA mit denen von Kindern mit septischer Arthritis verglichen. Bei beiden Gruppen zeigten sich ähnlich

ausgeprägte Gelenksschwellungen und hypertrophe Synovia mit Enhancements. Bei allen 11 Kindern mit LA waren Myositis und Lymphadenopathie vorhanden. Diese Symptome waren nur bei 2 der 7 Kinder mit septischer Arthritis ausgeprägt. (71) Lyme Myositis ist eine bereits beschriebene Entität, d.h. diese Ergebnisse könnten einen Unterschied im Tropismus der Erreger darstellen. (72) Subkutane Ödeme konnten in dieser Studie in allen Patient\*innen mit septischer Arthritis gefunden werden und nur in einem/einer mit LA. Dieser war allerdings auch der Einzige, der zuvor eine Arthroskopie hatte, wodurch dieser Befund durchaus erklärbar wäre. Eine perkutane Gelenkpunktion wurde in beiden Gruppen vergleichbar oft durchgeführt und ist wahrscheinlich kein relevanter Faktor für MRT-Veränderungen. (71)

## **1.2.6 Therapie**

### **1.2.6.1 Therapieschema bei Erwachsenen**

In mehreren kleinen Studien wurde die Effektivität einer Antibiotikatherapie bei LA bewiesen. In den 1980er Jahren wurden 2 kleine Studien veröffentlicht, die die Effektivität von Penicillin i.m. oder i.v. und Ceftriaxon i.v. nachweisen konnten. Bei der Kohorte, die Ceftriaxon erhalten hatte, konnte sogar ein Ansprechen in über 90% der Fälle beobachtet werden. (73,74) 1994 konnte Allen C. Steere mit seinem Team auch eine Wirksamkeit von oral verabreichtem Doxycyclin oder von Amoxicillin mit Probenecid, ebenfalls p.o., nachweisen. Somit wurde zum ersten Mal eine orale Therapie gegen die LA möglich. (75) 2005 wurde in einer Studie mit 143 Patient\*innen mit einer Spätform der Borreliose eine Ceftriaxon Therapie über 14 Tage mit einer Therapie über 28 Tage verglichen. Diese zeigte eine bessere Wirksamkeit bei 28 Tagen, allerdings auch eine Häufung der Nebenwirkungen. (76) Nach den amerikanischen Empfehlungen der „Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease“ sollen Patient\*innen mit LA als ersten Therapieversuch eine orale Therapie mit Doxycyclin 2x100mg pro Tag für 28 Tage erhalten. Alternativen wären Amoxicillin 500mg 3x täglich oder

Cefuroxim axetil 500mg 2xtäglich ebenfalls für 28 Tage.(44) Cefuroxim axetil wurde bei der LA zwar bisher nicht ausreichend untersucht, beim EM stellt es allerdings eine gleichwertige Alternative dar. (77) Bei Patient\*innen mit partiellem Ansprechen und nur leichter Gelenksschwellung nach der initialen Therapie wird entweder eine strikte Observanz oder ein weiterer Zyklus der oralen Antibiose für erneute 28 Tage empfohlen. Bei fehlendem oder nur geringem Ansprechen der oralen Antibiose und starker Symptomatik wird eine i.v. Antibiose für 14 bis 28 Tage mit Ceftriaxon 2g/Tag empfohlen. Sollte die Symptomatik trotz 8-wöchiger Antibiose (davon 4 Wochen i.v. verabreicht) bestehen, wird von einer ARLA gesprochen. In so einem Fall empfehlen die amerikanischen Leitlinien das Aufsuchen eines/einer Facharzes\*Fachärztin für Rheumatologie für weitere therapeutische Schritte. Diese können die Einleitung von Disease modifying anti Rheumatic Drugs, kurz DMARDs, eine intraartikuläre Corticoidinjektion oder eine Synovektomie sein. (44) Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie empfehlen als ersten Therapieschritt das Einleiten von Doxycyclin 1x200mg oder 2x100mg für insgesamt 30 Tage. Alternativ kann Amoxicillin 3x500 bis 1000mg für ebenfalls 30 Tage verabreicht werden. Sollten die Patient\*innen noch Wochen nach dem ersten Therapiezyklus Beschwerden haben, soll ein i.v. verabreichtes Antibiotikum eingeleitet werden. Hier wird Ceftriaxon 2g/Tag für 14-21 Tage empfohlen. Als Alternative kann Cefotaxim 3x täglich i.v. für 14-21 Tage verabreicht werden. Eine weitere Therapie wird nicht empfohlen. Sollten Beschwerden persistieren, wird zu einer symptomatischen Therapie und zum Überprüfen der Diagnose geraten. (78) Zwischen den beiden Antibiotikazyklen sollte eine therapiefreie Phase von einigen Monaten eingehalten werden, da Ergebnisse erst nach einer Latenzphase sichtbar werden. (40) Eine Erklärung für diesen Umstand könnte die bereits beschriebene „Amber Theory“ bieten. (siehe Kap. 1.2.2 Pathogenese)

Zusätzlich zur Antibiotischen Therapie können NSARs wie Ibuprofen oder Naproxen zur Schmerzstillung verabreicht werden. Von einer oralen oder intraartikulären Corticoidapplikation wird vor oder während des Antibiotkazyklus abgeraten. (44,78) Wenn die Gelenke entzündet sind, wird zu einer körperlichen Schonung geraten. V.a. bei Erwachsenen ist nach der Beendigung der Therapie und der vollständigen Ausheilung der Entzündung eine adäquate Physiotherapie wichtig, da Gelenksentzündung im Knie häufig zur Atrophie des musculus quadriceps femoris führt. (24) Bei Bestehenbleiben der Symptomatik nach 2 Monaten oraler Antibiose

oder 4 Wochen i.v. Antibiose wird die ARLA laut Arvikar und Steere nach einem ähnlichen Algorithmus behandelt wie andere chronische Arthritiden wie z.B. Rheumatoide Arthritis. Sollte nur mehr eine milde Symptomatik vorhanden sein, empfehlen sie eine symptomatische Therapie mit NSARs wie Ibuprofen oder Naproxen. In einigen Fällen kann auch Hydroxychloroquin 400mg täglich Abhilfe schaffen. Sollte die Symptomatik mittelschwer oder schwer sein wird zu einer Einleitung von DMARDs, geraten. Hier ist das Mittel erster Wahl Methotrexat 15-20mg/Woche. Ein Wirkeintritt ist nach 1-3 Monaten zu erwarten. (24) Bei Patient\*innen mit mangelndem Ansprechen auf MTX oder Kontraindikationen können die TNF- $\alpha$  Blocker Entanercept oder Adalimumab eingeleitet werden. Da die antibiotikarefraktäre LA eine selbstlimitierende Erkrankung ist, ist eine lange Behandlungsdauer mit DMARDs nicht notwendig. (50) In der Regel sind 6-12 Monate ausreichend. (24) Bei unzureichendem Ansprechen auf die DMARD Therapie und dem Vorliegen einer Monoarthritis ist die arthroskopische Synovektomie eine Option. (79) Orale Kortikosteroide werden von Arvikar und Steere nicht empfohlen. Die intraartikuläre Glukokortikoid Injektion (IAGC-Injektion) nach der antibiotischen Therapie wird in der Literatur für Erwachsenen als widersprüchlich angegeben. Bei Kindern konnte ein Benefit dieser Methode gefunden werden (siehe Kap. 1.2.6.2 Therapieschema bei Kindern). Als Bridging Therapie bis zum Wirkeintritt der DMARDs können IAGC sinnvoll sein, allein würde es keine ausreichende klinische Besserung bewirken. (24)

#### **1.2.6.2 Therapieschema bei Kindern**

Wie bei den Erwachsenen besteht die initiale Therapie aus der Gabe von Antibiotika. Laut den amerikanischen Leitlinien sollen Kinder über 8 Jahre Doxycyclin in einer Dosierung von 4,4mg/kg/Tag für 28 Tage oral verabreicht bekommen. Da es nur wenige Daten für die Sicherheit einer Doxycyclintherapie >21 Tage bei Kindern <8 Jahren gibt, sollen Kinder unter 8 Jahre mit Amoxicillin 50mg/kg/Tag p.o. für ebenfalls 28 Tage behandelt werden. Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf diese Therapie, wird Ceftriaxon i.v. für 2-4 Wochen empfohlen. (80) Bei Patient\*innen mit deutlicher Besserung der LA, aber ohne vollständige Remission kann ein zweiter Zyklus einer oralen Antibiose durchgeführt werden. Auch bei Kindern sollen mehrere Monate vor einer Wiederholung der Therapie abgewartet werden. (40) Die deutschen Leitlinien empfehlen bei Kindern <9 Jahren

eine orale Gabe von Amoxicillin 50mg/kg/Tag in 3 Dosen mit einer MD von 3x500mg/Tag für 30 Tage. Bei Kindern >9 Jahren raten sie zu Doxycyclin 4mg/kg/Tag mit einer MD von 200mg/Tag für ebenfalls 30 Tage. Während des 1. Zyklus an Antibiotika wird strikt von einer intraartikulären Injektion von Glukokortikoiden abgeraten. Als zweiten Zyklus empfehlen sie Ceftriaxon 50mg/kg/Tag i.v. mit einer MD von 2g/Tag, für 14-21 Tage. Als Alternative zu Ceftriaxon kann Cefotaxim 100mg/kg in 3 Dosen mit einer MD von 3x2g/Tag i.v. verabreicht werden. (78) Sollte 3 Monate nach 6-8 wöchiger Antibiotikatherapie noch eine Symptomatik bestehen, spricht man von einer ARLA. Diese wird bei Kindern in der Regel mit einer Kombination aus NSAR und intraartikulären Glukokortikoidinjektionen behandelt. (39,81) Die Injektion von Glukokortikoiden in ein entzündetes Gelenk ist eine gängige Praxis bei Patient\*innen mit rheumatoider Arthritis oder Juveniler idiopathischer Arthritis. (67,82) Da die ARLA pathologisch sehr ähnlich zur JIAist, stellt diese Therapie zumindest bei Kindern den nächsten Schritt nach der Antibiotikagabe dar. (41,81) In einer Studie aus dem Jahr 2013 geben die Autoren an, dass die intraartikuläre Glukokortikoidgabe in 100% der Fälle zu einer initialen Remission führt. In 87,5% der Fälle hielt diese Remission bis zum Follow-up an. Sie bezeichnen diese Therapie für die ARLA als eine der erfolversprechendsten. (81) In einer Studie von Horton et al von 2019 wurde eine Zweitlinientherapie aus einer IAGC-Injektion mit oder ohne systemische Antibiose mit dem standardmäßigen zweiten Antibiotikazyklus verglichen. Die Gruppe, welche die IAGC-Injektion erhalten hatte, hatten ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer ARLA und außerdem eine schnellere Remission als die Vergleichsgruppe. Eine Häufung an Nebenwirkungen konnte nicht beobachtet werden.(83) In den deutschen Leitlinien wird noch von einer IAGC Applikation vor oder während des ersten Antibiotikazyklus abgeraten, als second-line ist es aber durchwegs denkbar. Laut den amerikanischen Leitlinien soll eine IAGC-Injektion erst nach Versagen des 2. Antibiotikazyklus durchgeführt werden. (40,78) Gegen die IAGC-Injektion als second-line spricht, dass es ein zusätzlicher Eingriff ist, der nicht risikofrei ist und viele Patient\*innen auch mit Antibiotika alleine genesen. (39,83,84) Alternativ dazu können NSAR oder Hydroxychloroquin eingesetzt werden. Bei fehlender Remission trotz mehrfacher IAGC-Injektionen ist die Verabreichung von DMARDs das Mittel der Wahl. Hier werden meist MTX oder Sulfasalazin eingesetzt. (39,81) Wenn nur wenige Gelenke betroffen sind und es trotz DMARD Therapie nur zur

unvollständigen Remission kommt, kann eine arthroskopische Synovektomie als Ultima Ratio erwogen werden. (39,50,81)

### **1.2.7 Prophylaxe**

Sowohl in den deutschen als auch in den amerikanischen Leitlinien zur Borreliose wird die Vermeidung von Zeckenstichen als Prophylaxe empfohlen. Dazu zählt das Meiden von zeckendurchseuchten Gebieten so gut wie möglich. Sollte es nicht möglich sein, wird zum Tragen langer, heller Kleidung und zum Auftragen eines Repellents wie DEET auf Kleidung und Haut geraten. Außerdem soll nach einem Aufenthalt im Freien nach Zecken auf der Haut gesucht werden, um im Falle eines Zeckenstiches, diesen ehestmöglich zu entfernen, bevor Borrelien übertragen werden. Dazu eignen sich v.a. spitze, stabile Pinzetten oder eigene Zeckenzangen. Nach der Entfernung des Zecks sollte die Wunde desinfiziert werden. Wenn der Stechapparat des Zecks in der Wunde verbleibt, führt das nicht zu einem erhöhten Infektionsrisiko. (40,78) Die deutsche Gesellschaft für Rheumatologie empfiehlt keine antimikrobielle Prophylaxe nach einem Zeckenstich. (78) In Amerika wird eine routinemäßige antimikrobielle Prophylaxe oder die Durchführung serologischer Tests ebenso nicht empfohlen. Erwachsenen und Kindern >8 Jahren kann eine Einmalgabe von Doxycyclin 4mg/kg bei einer MD von 200mg angeboten werden, wenn der Zeck verlässlich als *Ixodes scapularis* identifiziert wurde, der Stich >36 Stunden her war, die Prophylaxe innerhalb von 72 Stunden nach Entfernung des Zecks verabreicht werden kann, es in dem Gebiet eine Infektionsrate der Zecken von mindestens 20% gibt und keine Kontraindikationen für Doxycyclin bestehen. Eine Alternativgabe von z.B. Amoxicillin bei einer Kontraindikation gegen Doxycyclin wird dezidiert nicht empfohlen. (40)

### 1.2.8 Prognose

Die LA ist in der Regel eine selbstlimitierende Erkrankung. Bis zum Sistieren der Arthritis können unter Umständen jedoch Jahre vergehen. Michael A. Gerber beschrieb einen Fall, bei dem 8 Jahre bis zur Remission verstrichen sind. (10) Eine suffiziente Therapie kann diese Zeitspanne drastisch verkürzen. (73) Eine antibiotische Therapie über 8 Wochen oral oder 4 Wochen oral und 2-4 Wochen i.v. führt zu einer Abheilung in bis zu 90% der Erwachsenen und bis zu 95% der betroffenen Kinder. (8,46) Bei Kindern kann im Schnitt ein milderer Verlauf beobachtet werden als bei Jugendlichen oder Erwachsenen. (85,86) In den ersten 24 Stunden der Therapie kann es zu einer akuten Verschlechterung des Allgemeinzustandes kommen. Das kann auf eine Jarisch-Herxheimer Reaktion zurückgeführt werden und hat nichts mit einer Progredienz der Erkrankung zu tun. (38,40) Durch den Zerfall der Spirochäten während der antibiotischen Therapie kommt es zu einem vermehrten Ausstoß an Toxinen und Zytokinen, wodurch eine Immunantwort ausgelöst wird. Die Hauptsymptome einer solchen Reaktion sind Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotension oder Muskelschmerzen. Die Jarisch-Herxheimer Reaktion ist selbstlimitierend und erfordert in den meisten Fällen keine weitere Behandlung. Sie ist kein Grund die Antibiose zu unterbrechen. Daher muss sie sicher von einer möglichen Anaphylaxie abgegrenzt werden. (87)

In ungefähr 10% der beobachteten Fälle kommt es nach >3 Monaten nach dem zweiten Antibiotikazyklus noch immer zu keiner Ausheilung. In diesen Fällen spricht man von einer ARLA. Die ARLA oder chronische LA wird mit DMARDs oder IAGC-Injektionen behandelt und besteht in der Regel max. 6 bis 12 Monate unter Therapie. (8,24) In Einzelfällen kann es bis zu 19 Monate dauern, bis die Arthritis sistiert. (88) Sollte die ARLA trotz DMARD-Therapie bestehen, kann eine arthroskopische Synovektomie die Heilung beschleunigen. (79) Faktoren, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer ARLA einhergehen sind das Vorhandensein bestimmter HLA-DR Allele, z.B. HLA-DR4 und eine erhöhte Antikörper Reaktivität auf die Outer Surface Proteine A und B von *Borrelia burgdorferi sensu lato*. (39,89,90)

In einer Studie von 1998 über das Langzeitoutcome von Kindern mit LA konnten nach 7 Jahren bei keinem der 90 Probanden eine aktive Arthritis nachgewiesen

werden. 4 Patient\*innen haben allerdings über muskuloskelettale Beschwerden mit milder bis moderater Einschränkung bei sportlichen Aktivitäten berichtet. (10) Arvikar et al haben 2017 auch über einige Fälle berichtet, in denen andere Formen einer Arthritis, wie z.B. Psoriasis-Arthritis, Rheumatoide Arthritis etc. nach einer LA entstanden sind. (91)

### **1.2.9 Post treatment Lyme-disease Syndrome**

In 3-27% der Patient\*innen mit EM und 10-40% der Patient\*innen mit Neuroborreliose kann es zu einem PTLDS kommen. Symptome dieser Erkrankung sind Arthralgien, Myalgien, chronische Müdigkeit, Kopfschmerzen Parästhesien, Gedächtnis- und Konzentrationsschwierigkeiten oder chronische Schmerzen. (8) In einigen Fällen wurde ein PTLDS auch bei LA-Patient\*innen festgestellt. (24) Die derzeitige Studienlage ist unschlüssig darüber, ob diese, in der Allgemeinbevölkerung recht häufigen Symptome, bei Patient\*innen mit einer austherapierten Borreliose häufiger sind oder nicht. Es ist also derzeit unklar, ob es die Entität des PTLDS wirklich gibt. Laut Borchers et al ist die derzeitige Definition des PTLDS: Patient\*innen mit persistierenden Symptomen trotz adäquater Therapie ihrer Form der Borreliose. Welche Symptome hier in Betracht gezogen werden sollen, wird nicht näher definiert. Eine standardisierte Definition mit strikten Kriterien gibt es derzeit nicht. (8) Zwischen 0,5% und 13,1% der Patient\*innen mit Lyme Borreliose geben 6 Monate nach Ende der Therapie noch Beschwerden an. (92) Ob diese Symptome in einem Zusammenhang mit der vorangegangenen Borreliose stehen, kann nicht abschließend geklärt werden. (43) Im Gegensatz zu Patient\*innen mit ARLA, haben jene mit PTLDS keine objektivierbaren Ursachen für ihre Symptomatik. Es wird davon ausgegangen, dass es wie bei der ARLA, zu einer Immunantwort gegen Antigene der Spirochäten kommt. Diese verbleibende Immunantwort soll für die Symptome verantwortlich sein. (43,93) Eine Hypothese ist, dass es verbleibende lebende Borrelien im Körper gibt, die diese Immunantwort auslösen. (94) Obwohl B.b.s.l. einige Mechanismen besitzt, um dem Immunsystem zu entgehen, konnte nie bewiesen werden, dass eine persistierende Infektion mit B.b.s.l. für das PTLDS verantwortlich ist. (95,96) Es gibt derzeit keine Leitlinien zur Therapie eines PTLDS. Eine erneute Antibiotikatherapie scheint keinen Erfolg zu

versprechen, tritt allerdings gehäuft mit Nebenwirkungen auf. (97–99) In einigen Einzelfällen sollen Immunglobuline zu einer Besserung geführt haben. Diese sind ebenfalls häufig mit Nebenwirkungen verbunden und ein Wirksamkeitsnachweis konnte bisher nicht erbracht werden. Sie werden daher nur in Einzelfällen empfohlen. Eine grundlegende Therapie für dieses strittige Krankheitsbild gibt es derzeit noch nicht. (43,100)

## **2 Material und Methoden**

In dieser Arbeit sollen die Daten der letzten 20 Jahre von der Abteilung für Pädiatrie des Universitätsklinikums Graz bezüglich der Lyme-Arthritis mit der internationalen Literatur verglichen werden. Insgesamt haben 49 Patient\*innen die Einschlusskriterien für diese Untersuchung erfüllt. Für diese Studie gibt es ein positives Votum der Ethikkommission (EK-Nummer 33-554 ex 20/21).

Die Einschlusskriterien waren:

Eine Diagnosestellung der LA ab 2004 mittels Serologie bei passender Klinik oder PCR aus einem Gelenkspunktat.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mussten die Patient\*innen unter 18 Jahre alt sein.

Die Durchführung mindestens eines Therapiezyklus und ein Follow-up danach zur Beurteilung des Therapieerfolgs.

Die Diagnose musste dabei immer von einem Kinderrheumatologen gestellt oder kontrolliert werden.

Die erhobenen Daten werden statistisch ausgewertet und mit der gängigen internationalen Literatur verglichen, um zu prüfen, ob die Daten aus Graz den Internationalen entsprechen. Folgende Daten werden analysiert: Geschlecht, Alter, Dauer vom Symptomstart bis zur Diagnose, angewendetes diagnostisches Verfahren, betroffenes Gelenk, IgG und IgM Elisa und Immunoblots für IgG und IgM. Bei den Immunoblots wurden folgende Banden für jeweils IgGs und IgMs überprüft: p100, VlsE, p58, p41, p39, OspA, OspC, p18. Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt, sind nicht alle Daten bei allen Patient\*innen verfügbar. Bezüglich der Therapie wird die Primärtherapie inkl. Verwendetes Präparat mit Dosierung, Verabreichungsart und Therapiedauer erhoben. Weiters wird die Dauer

bis zur Remission und die Rezidivrate untersucht. Das selbe Vorgehen wird für Sekundär- und Tertiärtherapie durchgeführt, sollte eine verabreicht worden sein.

Zur statistischen Aufarbeitung der Daten wird IBM SPSS Statistics 28 verwendet. Zur Analyse werden Häufigkeiten, deskriptive Datenanalysen und Kreuztabellen verwendet.

Die statistische Aufarbeitung der Daten und der Vergleich mit der Literatur soll der Beantwortung der 4 zu Grunde liegenden Forschungsfragen dieser Arbeit dienen.

Diese sind wie folgt:

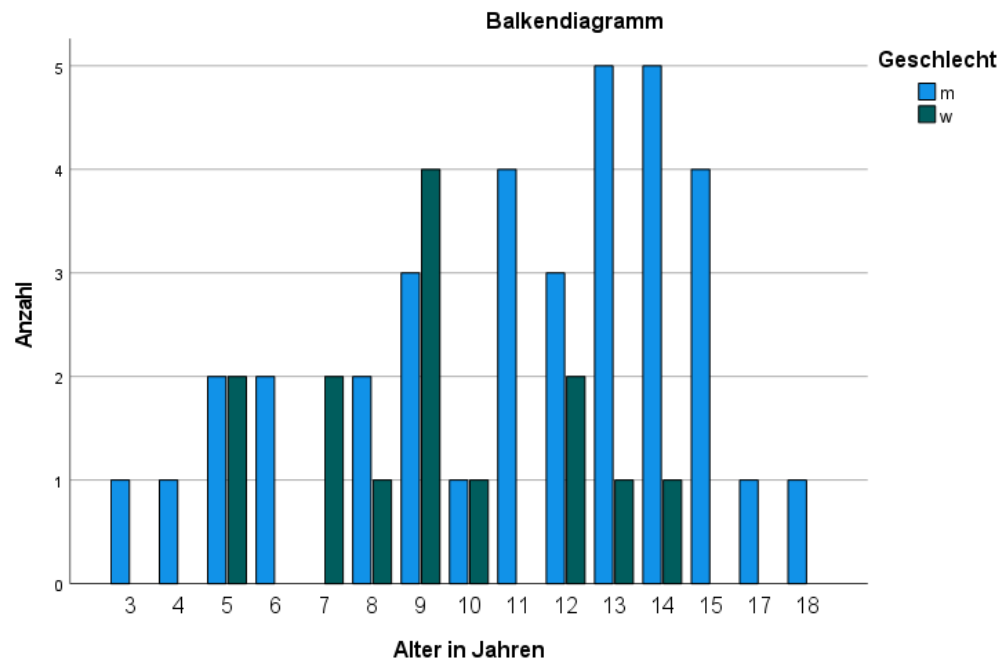
1. Aus der Literatur geht sehr klar hervor, dass das Kniegelenk mit Abstand am häufigsten betroffen ist. Die höchste Prävalenz hat dabei sogar die Monoarthritis. Welche Gelenke danach am häufigsten betroffen sind, ist in der Literatur nicht klar und es scheint auch eine gewisse Altersabhängigkeit zu geben. Welche Gelenke sind bei unseren Patient\*innen prädisponiert und gibt es eine altersabhängige Veränderung dieser Prädisposition?
2. Wie häufig kommt in der Kinderklinik des LKH Graz eine Antibiotika refraktäre Lyme-Arthritis vor und deckt sich diese mit der Prävalenz in der Literatur? Zu diesem Punkt sei gesagt, dass die Durchseuchung der Zeckenpopulation von Gebiet zu Gebiet unterschiedlich ist. Dasselbe gilt für die Häufigkeit von Zecken. Daher gibt es ein sehr breites Spektrum an Inzidenzen der LA und damit auch der ARLA. Weiters werden evt. viele LA Fälle bereits im niedergelassenen Bereich antibiotisch therapiert und nur die komplizierten Fälle an die Klinik überwiesen. Das könnte zu einer erhöhten Prävalenz an ARLA-Fällen an der Klinik im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung führen.
3. Deckt sich das Therapieschema und die Häufigkeit der eingesetzten Therapievarianten mit den in der Literatur vorhandenen Daten? Bei Kindern wird in der Literatur als Erstlinientherapie eine orale Antibiose empfohlen. Bei Versagen wird als Zweitlinientherapie je nach Schweregrad entweder ein erneuter Zyklus einer oralen Antibiose, eine intravenöse Antibiose oder eine Durchführung einer IAGC-Injektion mit oder ohne Antibiose empfohlen. Bei Versagen von 2 Antibiotikazyklen ist die IAGC-Injektion das Mittel der Wahl. Bei dieser Frage wird untersucht, ob in Graz immer mit einer oralen Antibiose begonnen wird und welches Medikament hier am häufigsten in welcher

Altersgruppe zum Einsatz kommt. Weiters soll geklärt werden, ob in der Kinderklinik Graz die IAGC-Injektion bereits als Zweitlinientherapie zum Einsatz kommt oder ob auf einen zweiten Antibiotikazyklus zurückgegriffen wird und welche Antibiotika in diesem Fall verwendet werden. Schließlich werden die Ergebnisse wieder mit der gängigen Literatur und den derzeitigen Empfehlungen verglichen.

4. Wie häufig kommt es trotz IAGC-Injektionen zu keiner Remission der LA und auf welche Therapieoption wird in diesen Fällen zurückgegriffen? Laut Literatur kann bei ARLA, welche trotz IAGC bestehen bleibt, je nach Schweregrad der LA, auf NSAR, Hydroxychloroquin, DMARDs oder auf eine Synovektomie zurückgegriffen werden. Hier soll untersucht werden, welche dieser Möglichkeiten in Graz in welcher Häufigkeit zum Einsatz kommt und nach welchen Kriterien diese ausgewählt werden.
5. Gibt es Faktoren, die das Auftreten einer ARLA wahrscheinlicher machen, können diese bereits im Vorhinein bestimmt werden und könnten diese die Entscheidung um das Therapieschema beeinflussen? Es gibt bereits in der Literatur beschriebene Faktoren, die das Risiko an einer ARLA zu erkranken erhöhen. Diese müssen zum Teil genetisch bestimmt werden, manche sind sie allerdings Teil der Serologie. Mit dieser Frage soll untersucht werden, ob die Daten aus dem LKH Graz diese Erkenntnisse widerspiegeln und in wie vielen der untersuchten Fälle diese verfügbar sind. Abschließend soll mit dieser Frage erforscht werden, ob diese Faktoren bereits eine unterschiedliche Herangehensweise in der Therapie bedingen und wenn nicht, ob das in Zukunft eine sinnvolle Möglichkeit wäre.

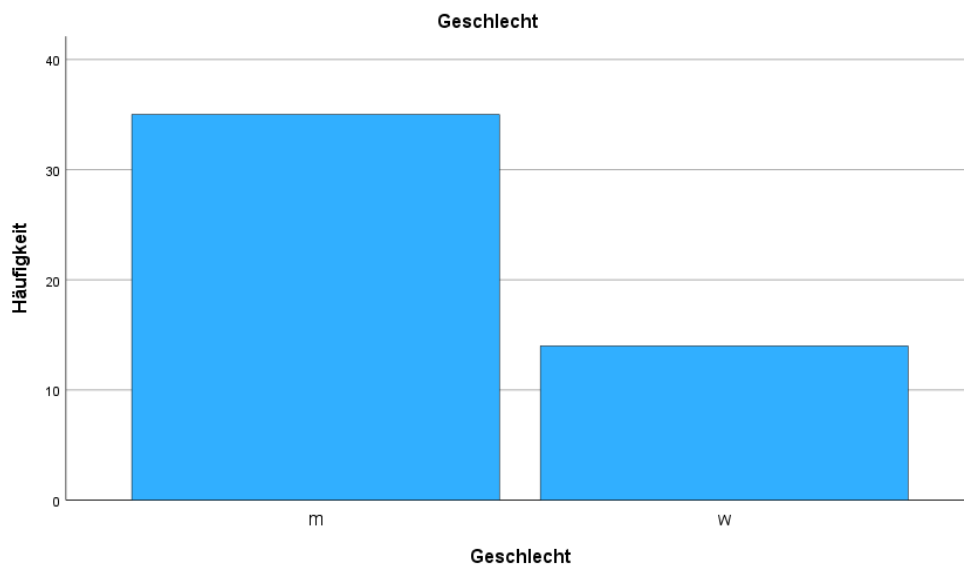
### 3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

Von den 49 in Graz behandelten Kindern mit LA waren 35 (71,4%) männlich und 14 (28,6%) weiblich. (siehe Abb.1)



**Abbildung 1**

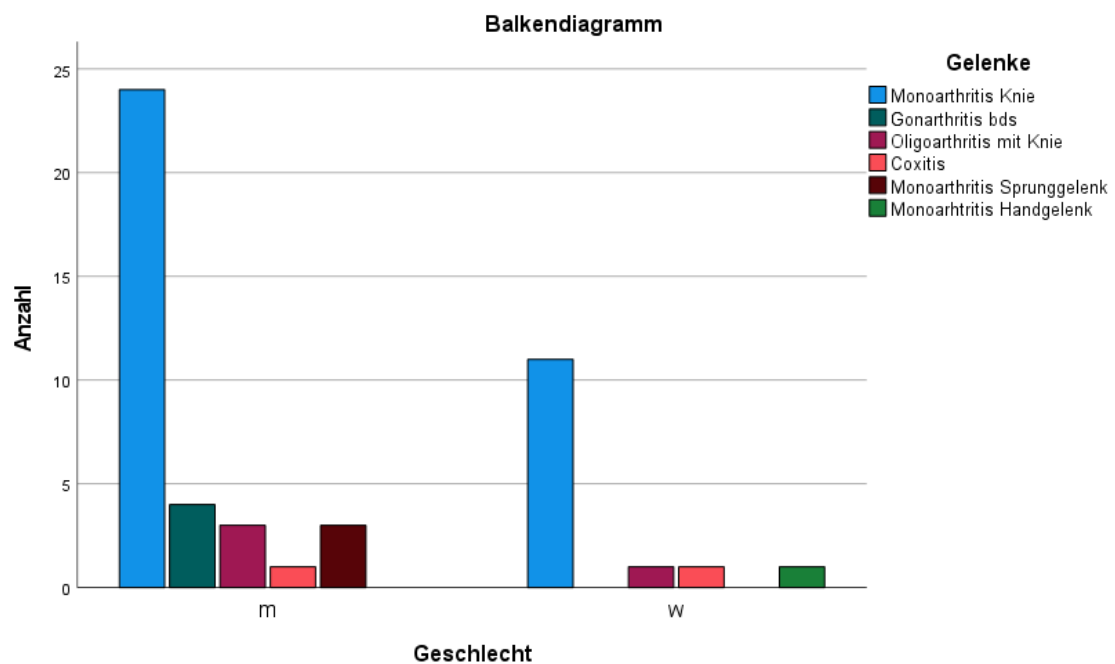
Laut unseren Daten erkranken männlichen Patienten mit einem Mittelwert von 11,2 Jahren mit einer Standardabweichung von 3,76 Jahren im Schnitt etwas später als Weibliche. Die Spannweite bei den männlichen Patienten war 15 Jahren von 3 bis 18 Jahren. Für weibliche Patientinnen ergeben unsere Daten einen Mittelwert von 9,21 Jahren mit einer Standardabweichung von 2,78 Jahren. Die Spannweite liegt bei 9 Jahren mit der jüngsten Patientin im Alter von 5 Jahren und der Ältesten mit 14. (siehe Abb. 2)



**Abbildung 2**

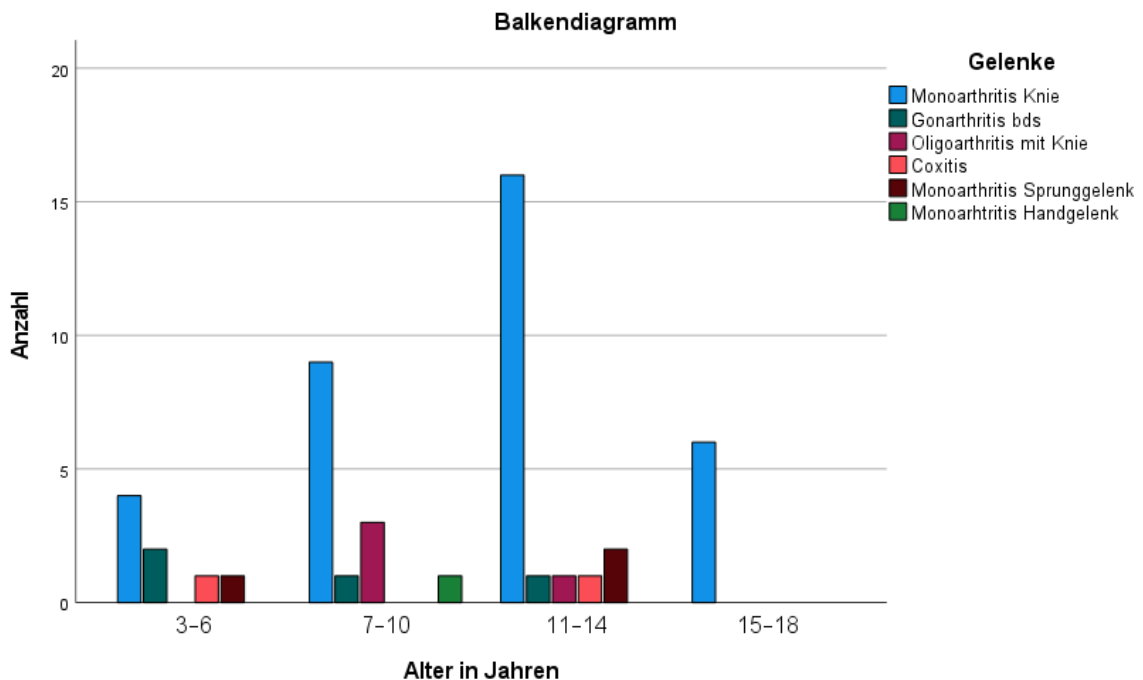
Bei beiden Geschlechtern ist die häufigste Ausprägung die Monoarthritis des Kniegelenks. Von den 49 untersuchten Patient\*innen sind insgesamt 35 (71,43%) von dieser Manifestation betroffen gewesen. Davon sind 24 (48,98%) bei männlichen und 11 (22,45%) bei weiblichen Patient\*innen aufgetreten. Mit 4 Fällen (8,16%) war die zweithäufigste Ausprägung bei den männlichen Patienten die beidseitige Gonarthrit. Bei weiblichen Patientinnen ist diese nicht vorgekommen. Bei jeweils einer weiblichen Patientin (2,04%) ist eine Monoarthritis im Hüftgelenk bzw. im Handgelenk vorgekommen. Eine weitere Patientin litt unter einer Oligoarthritis mit Beteiligung des Kniegelenks. Bei den männlichen Patienten ist die Oligoarthritis mit Kniebeteiligung und die Monoarthritis des Sprunggelenks bei jeweils 3 (6,12%) Fällen aufgetreten. Ein Patient litt unter einer isolierten Coxitis (2,04%). Eine Oligoarthritis ohne Beteiligung des Kniegelenks ist nicht vorgekommen.

(siehe Abb.3)



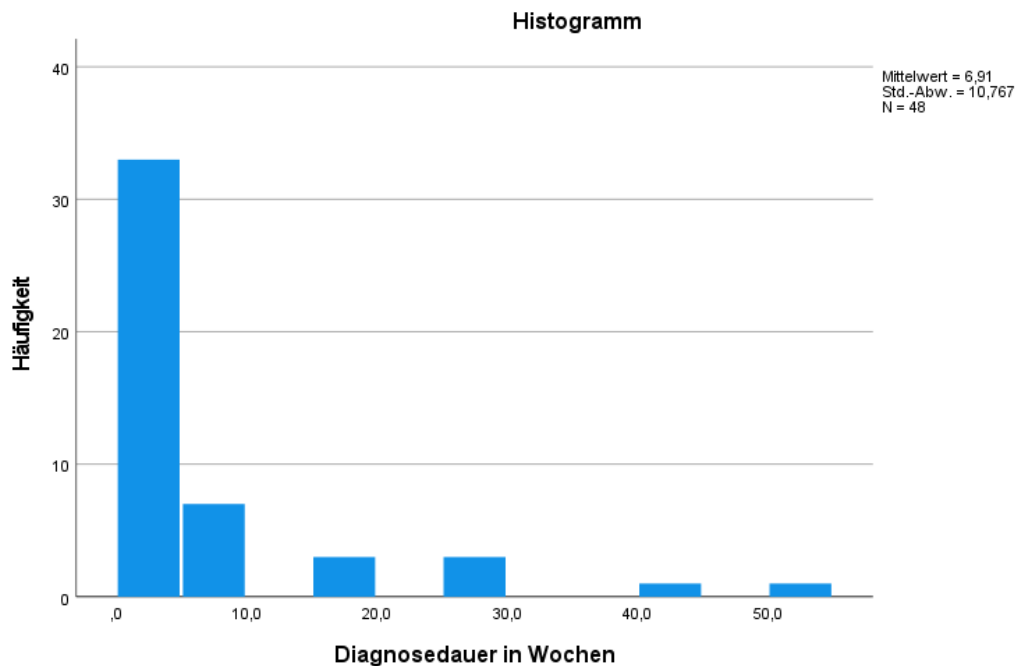
**Abbildung 3**

Nach Altersgruppen aufgeteilt ist ebenfalls die Monoarthritis des Kniegelenks die häufigste Ausprägung. Am wenigsten häufig ist sie in der Altersgruppe der 3–6-Jährigen mit 50% der Patient\*innen. Die Häufigkeit steigt mit dem Alter kontinuierlich an. In der Altersgruppe der 7–10-Jährigen ist sie bereits in 64% und in der Gruppe der 11–14-Jährigen in 76% der Fälle aufgetreten. In der Gruppe der 15–18-Jährigen haben alle unsere Patient\*innen eine einseitige Gonarthritits gehabt. Insgesamt ist die LA mit 21 Fällen (43%) bei der Altersgruppe der 11–14-Jährigen am häufigsten gewesen, gefolgt von den 7-10-Jährigen Patient\*innen mit 14 Fällen (29%). In der Altersgruppe der 3–6-Jährigen sind 8 Fälle (16%) aufgetreten und bei den 15–18-Jährigen hat es 6 Fälle (12%) gegeben. (siehe Abb. 4)



**Abbildung 4**

Der Mittelwert der Zeitspanne zwischen Symptombeginn und durch einen Facharzt verifizierter Diagnosestellung ist bei 6,9 Wochen mit einer Standardabweichung von 10,8 Wochen. Die Spannweite unserer Daten liegt allerdings bei 52 Wochen mit der frühesten Diagnosestellung nach wenigen Tagen und der spätesten nach etwas über 52 Wochen. (siehe Abb. 5)

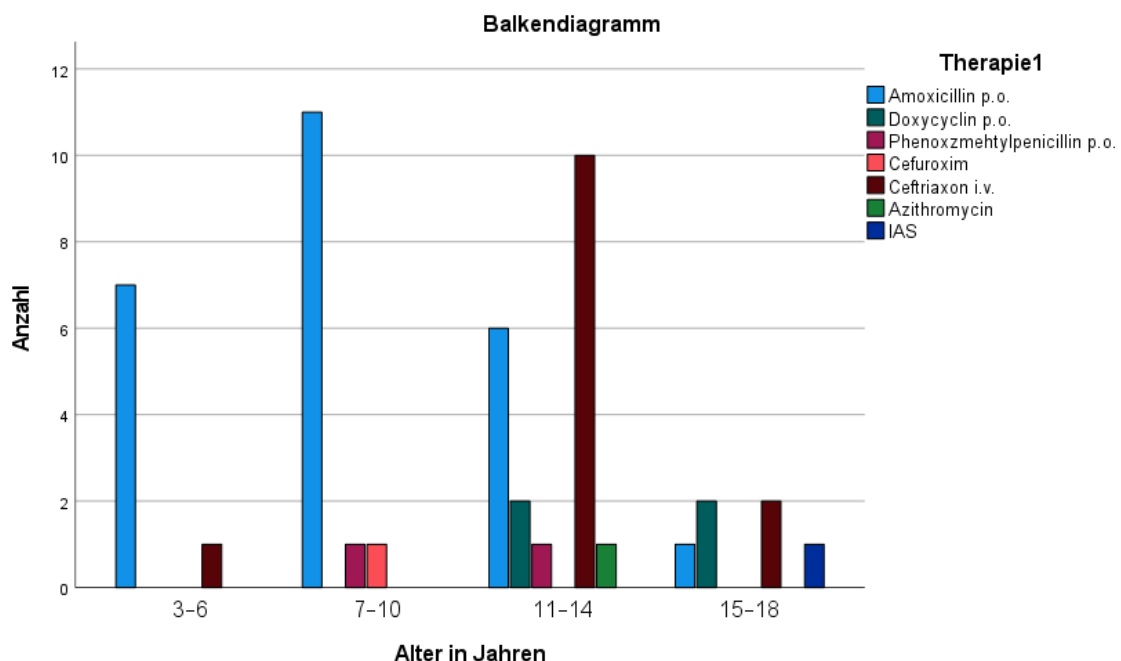


**Abbildung 5**

48 unserer 49 Patient\*innen wurden mit mindestens einem Therapiezyklus therapiert. Bei einem/einer Patienten/Patientin ist kein Follow-up über die Diagnosestellung hinaus gelungen. Ein weiterer Patient hat den ersten Therapiezyklus im niedergelassen Bereich durchgeführt. Wir wissen, dass der Patient für 28 Tage ein Antibiotikum erhalten hat, allerdings nicht welches. Daher fällt auch dieser Patient aus der verwertbaren Statistik heraus.

Von den 47 an unserer Klinik erstbehandelten Patient\*innen haben 46 (97,9%) ein Antibiotikum erhalten. Das am häufigsten verabreichte war Amoxicillin oral für 28 bis 30 Tage. 25 der 47 Patient\*innen wurden so behandelt (53,2%). Die zweithäufigste Erstlinientherapie war Ceftriaxon intravenös in 13 Fällen (27,7%). Vier Patient\*innen erhielten Doxycyclin (8,5%) für 21 Tage und 2 Phenoxymethylpenicillin (4,3%). Jeweils ein/eine Patient\*in (2,1%) erhielt Azithromycin bzw. Cefuroxim oral. Ein weiteres Kind ist direkt mit einer IAGC-

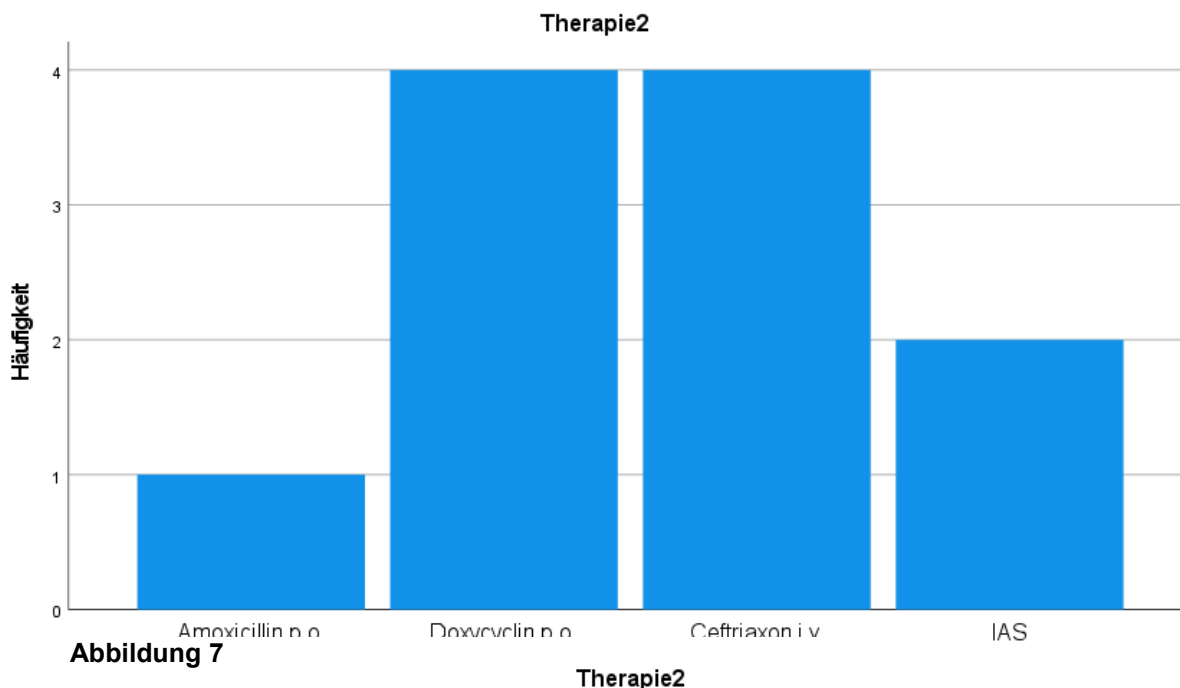
Injektion behandelt worden. In der Altersgruppe der 3–6-Jährigen Patient\*innen erhielten 7 Amoxicillin (87,5%) und 1 Ceftriaxon (12,5%) als Erstlinientherapie. Bei den 7–10-Jährigen war ebenfalls Amoxicillin am häufigsten. 11 der 13 Kinder (84,6%) haben diesen Wirkstoff erhalten. Jeweils ein Kind hat Phenoxymethylpenicillin bzw. Cefuroxim erhalten (7,7%). Bei den 11-14-Jährigen sind 6 Patient\*innen mit Amoxicillin (30%), zwei mit Doxycyclin (10%), eine/einer mit Phenoxymethylpenicillin (5%), eine/einer mit Azithromycin (5%) und 10 mit Ceftriaxon (50%) behandelt worden. In der Altersgruppe der 15–18-Jährigen Patient\*innen haben wir eine/einen Patienten/Patientin mit Amoxicillin (16,7%), 2 mit Doxycyclin (33,3%) und zwei mit Ceftriaxon (33,3%) behandelt. Ein Kind mit 15 Jahren hat eine IAGC-Injektion erhalten (16,7%). (siehe Abb. 6)



**Abbildung 6**

Bei 48 Patient\*innen haben wir nach der ersten Therapie ein Follow-up durchführen können. Eine Remission der LA konnte im Schnitt nach 3,2 Wochen mit einer Standardabweichung von 2,7 Wochen beobachtet werden. Das Minimum liegt bei 0,5 Wochen, das Maximum bei 12 Wochen. Bei 36 der 48 Patient\*innen (75%) ist kein Rezidiv mehr aufgetreten und sie sind mit dieser oder ähnlicher Symptomatik nicht mehr an unserer Klinik vorstellig geworden. Bei 12 Patient\*innen (25%) ist es allerdings zu einem Rezidiv gekommen. Von den 12 ist bei 11 ein weiterer Therapiezyklus verabreicht worden. Bei einem/einer ist eine leichte Restsymptomatik bestehen geblieben, die dann symptomatisch mit NSAR

behandelt worden ist und keiner weiteren Intervention bedurft hat. Bei einem weiteren Kind ist ein zweiter Zyklus mit Amoxicillin gestartet worden (9,1%), da das Rezidiv nur schwach ausgeprägt gewesen ist. Vier Patient\*innen haben Doxycyclin (36,4%), vier Ceftriaxon (36,4%) und 2 eine IAGC-Injektion (18,1%) erhalten. (siehe Abb. 7)



5 der 11 Patient\*innen sind nach dem zweiten Therapiezyklus symptomfrei entlassen und nicht mehr vorstellig geworden. 6 haben ein weiteres Rezidiv entwickelt. Bei 2 dieser 6 kann die Diagnose der ARLA nicht gestellt werden. Ein/eine Patient/Patientin hat als Ersttherapie eine IAGC-Injektion erhalten und als zweiten Zyklus Doxycyclin und der/die andere ist im ersten Zyklus mit Ceftriaxon und im zweiten mit IAGC behandelt worden. Dieses Kind wurde im dritten Zyklus mit Amoxicillin behandelt, während das andere eine zweite IAGC-Injektion erhalten hat. Beide Patient\*innen sind allerdings im niedergelassenen Bereich vorbehandelt worden. Diese Daten waren aber unzugänglich, weshalb sie aus der weiteren Statistik ausgenommen worden sind. Demnach erfüllen 4 Patient\*innen (8,16% der Gesamtanzahl) die Kriterien einer ARLA. Alle 4 haben als dritten Therapiezyklus eine IAGC-Injektion erhalten. Bei 3 dieser 4 hat das zu einer vollständigen Remission der LA geführt. Bei einem/einer ist trotz 4-wöchiger oraler und 2-wöchiger intravenöse Antibiotikagabe und darauffolgend zwei IAGC-Injektionen

keine ausreichende Besserung eingetreten. Eine systemische Therapie mit Glukokortikoiden oder Methotrexat ist allerdings abgelehnt worden. Daraufhin konnte kein Follow-up mehr durchgeführt werden.

Die Diagnosestellung erfolgte in 43 von 49 Fällen über eine positive Borrelienserologie (87,8%). In 4 Fällen (8,2%) haben wir zusätzlich zur Serologie auch einen positiven PCR-Test aus einem Gelenkspunktat als Nachweis. Die verbleibenden 2 Fälle (4,1%) wurden rein klinisch diagnostiziert, ohne direkten oder indirekten Erregernachweis.

In 45 Fällen der 47 mit Serologie ist die Borrelienserologie in unserem Labor durchgeführt worden und damit ist der Zugriff auf die Daten für uns gegeben. In zwei Fällen ist die Serologie auswärts durchgeführt worden, weshalb diese beiden Fälle nicht in die nachkommende Statistik fallen. Außerdem wurde die Diagnose in zwei weiteren Fällen klinisch ohne Serologie gestellt. Von den 45 Fällen war der IgG Elisa in 42 Fällen (93,3%) positiv. In 3 Fällen (6,7%) ist die Serologie negativ ausgefallen. Keiner der drei Patient\*innen mit negativer Serologie hat unter einem Rezidiv nach dem ersten Therapiezyklus gelitten, weshalb die Diagnose einer LA bei eindeutigem Therapieerfolg aufrecht geblieben ist. (siehe Abb. 8)

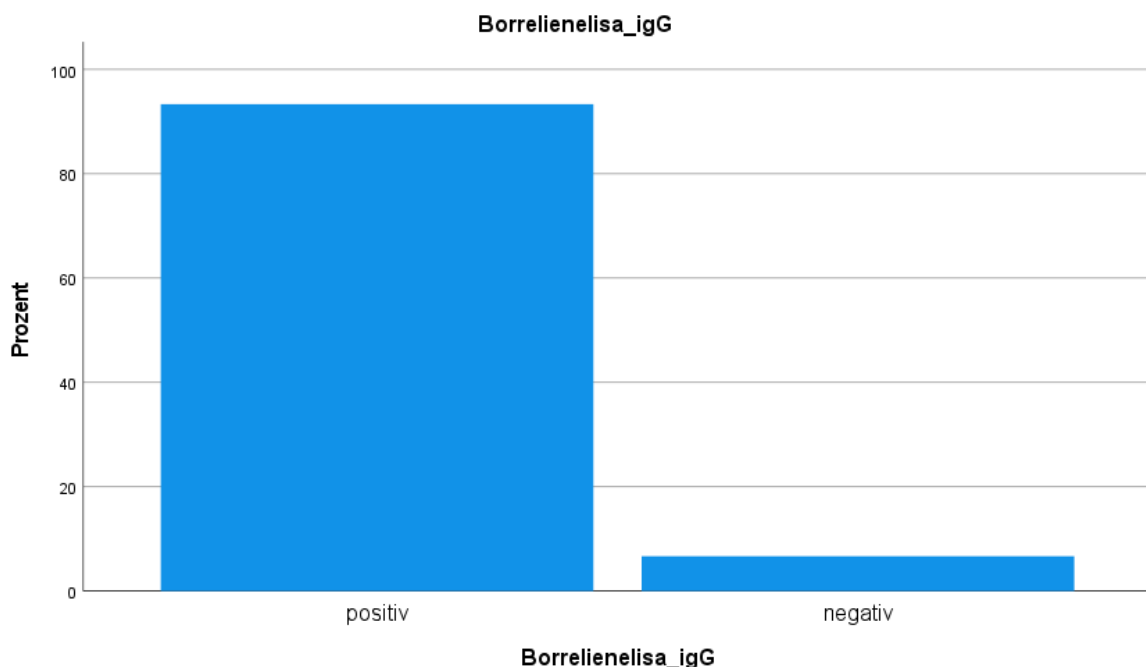
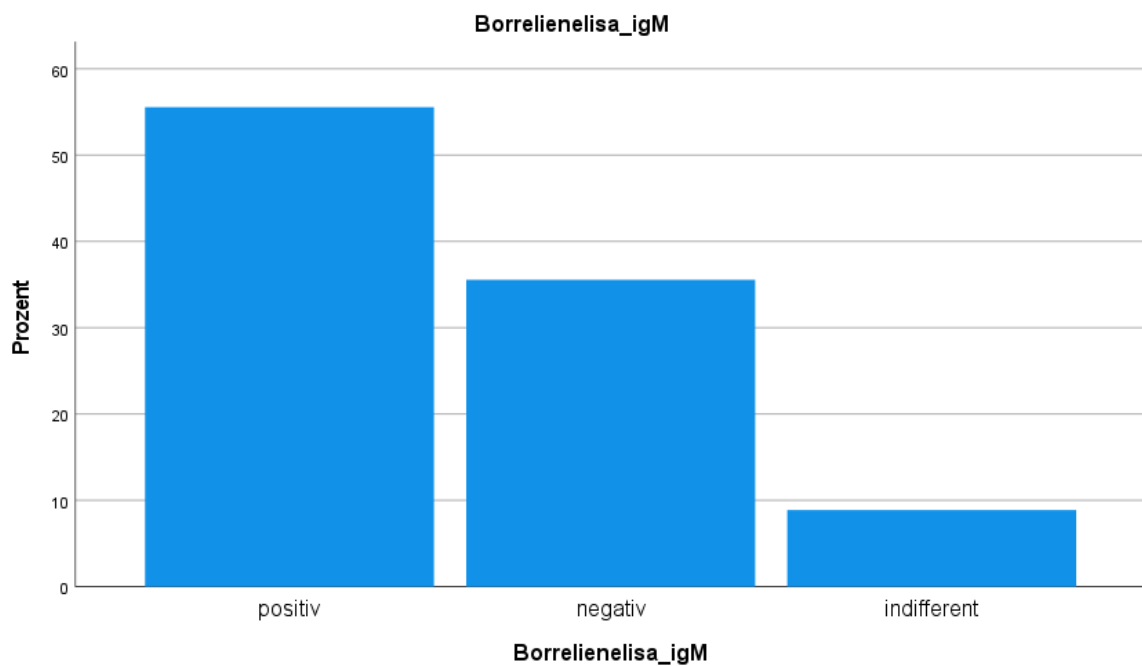


Abbildung 8

Im IgM Elisa hat es 25 positive Ergebnisse (55,6%) und 16 negative (35,6%) gegeben. Bei den verbleibenden 4 Fällen (8,9%) haben wir ein indifferentes Ergebnis erhalten. (siehe Abb. 9)



**Abbildung 9**

In 34 Fällen ist zusätzlich zum IgG-ELISA auch ein IgG-Immunoblot durchgeführt worden. Dieser ist in 33 Fällen (97,1%) positiv gewesen. In einem Fall ist der Immunoblot negativ gewesen. Bei dem negativen Immunoblot ist der ELISA ebenfalls negativ gewesen. Bei den anderen durchgeführten Immunoblots ist der ELISA immer positiv gewesen. Die Immunoblots sind allerdings nicht einheitlich im selben Labor durchgeführt worden. Es sind also nicht alle Banden in allen IB bestimmt worden. Sowohl die VlsE Bande als auch die p41 Bande des IgG IB waren in allen 27 Fällen, in denen sie getestet worden sind, positiv. In 26 von 27 Fällen war die p100-Bande positiv (96,3%). Der verbleibende ist negativ gewesen. Die p58 Bande ist in 92% positiv gewesen. 8% sind als indifferent gewertet worden. Die p39 Bande ist zu 74,1% positiv, zu 11,1% negativ und 14,8 indifferent gewesen. Die beiden „outer surface“ Proteine OspA und OspC sind in der Mehrheit der Fälle

negativ gewesen. Bei OspA sind 92,3% als negativ gewertet worden und nur 7,7% sind positiv gewesen. OspC ist in 52% negativ und in 32% positiv gewesen. 16% sind als indifferent eingestuft worden. Die p18 Bande ist in 42,9% negativ und in 42,9% positiv gewertet worden. 14,3% sind indifferent gewesen.

Der IgM-Immunoblot ist, so wie der IgG IB, in 33 Fällen durchgeführt worden. In 11 davon (33,3%) ist er positiv gewesen, in 21 (63,6%) negativ und in einem Fall (3%) indifferent. (siehe Abb. 10)

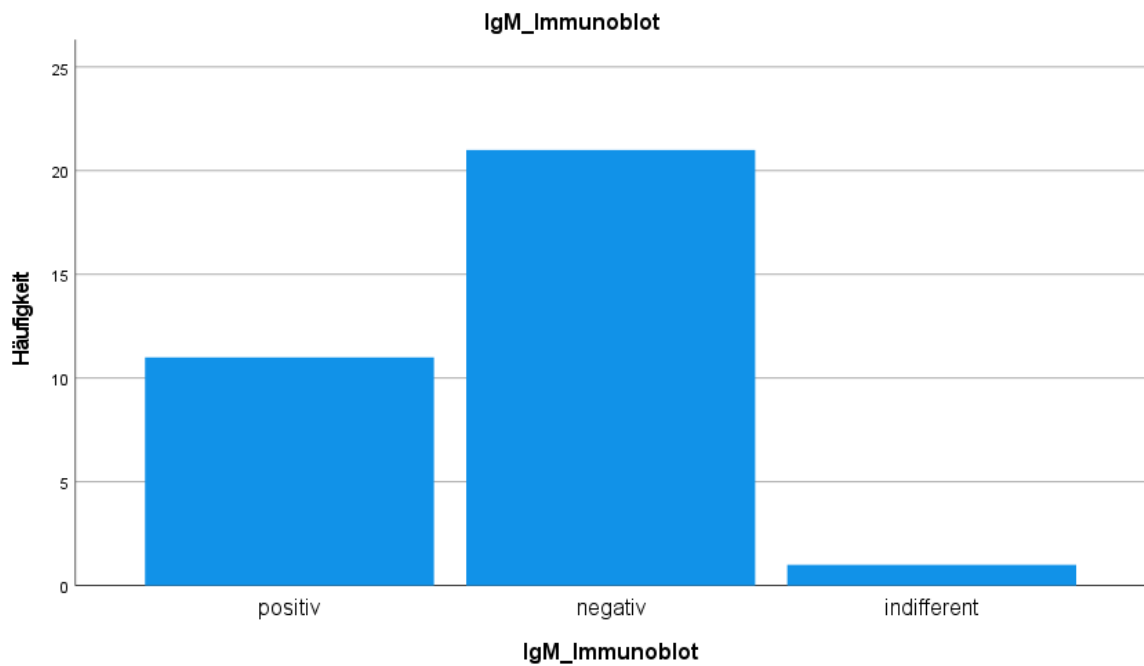
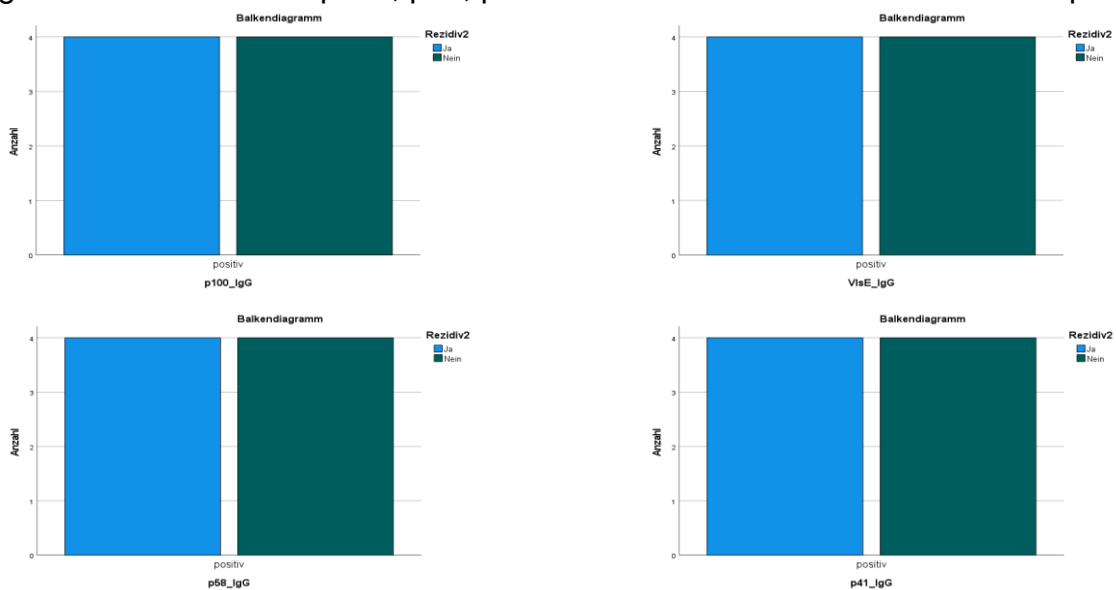


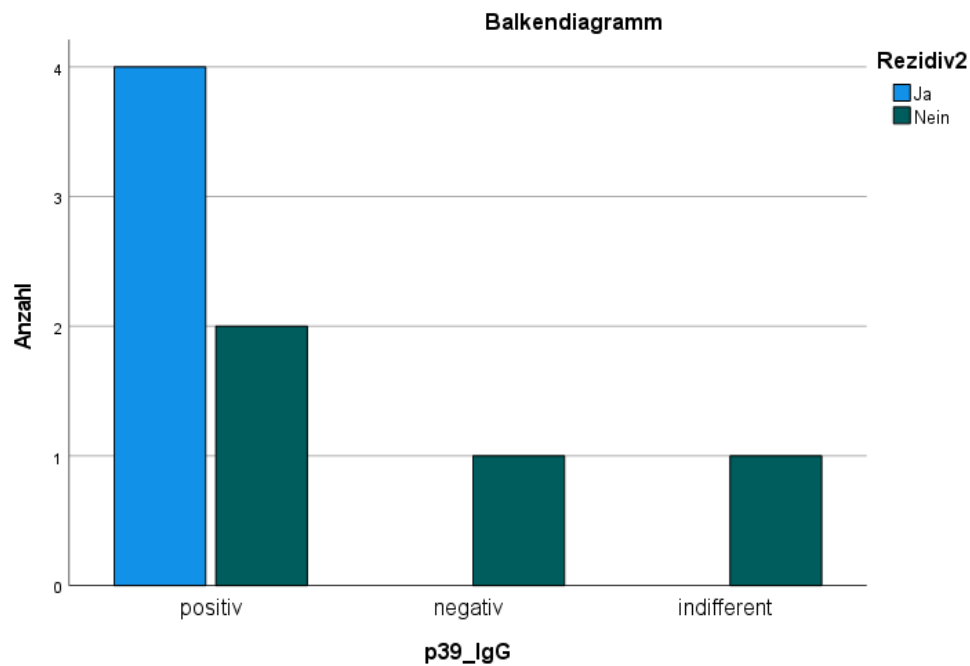
Abbildung 10

Bei den 4 Patient\*innen, die eine ARLA entwickelt haben, ist der IB stets positiv gewesen. Die Banden p100, p38, p41 und VisE waren ebenfalls bei allen 4 positiv.



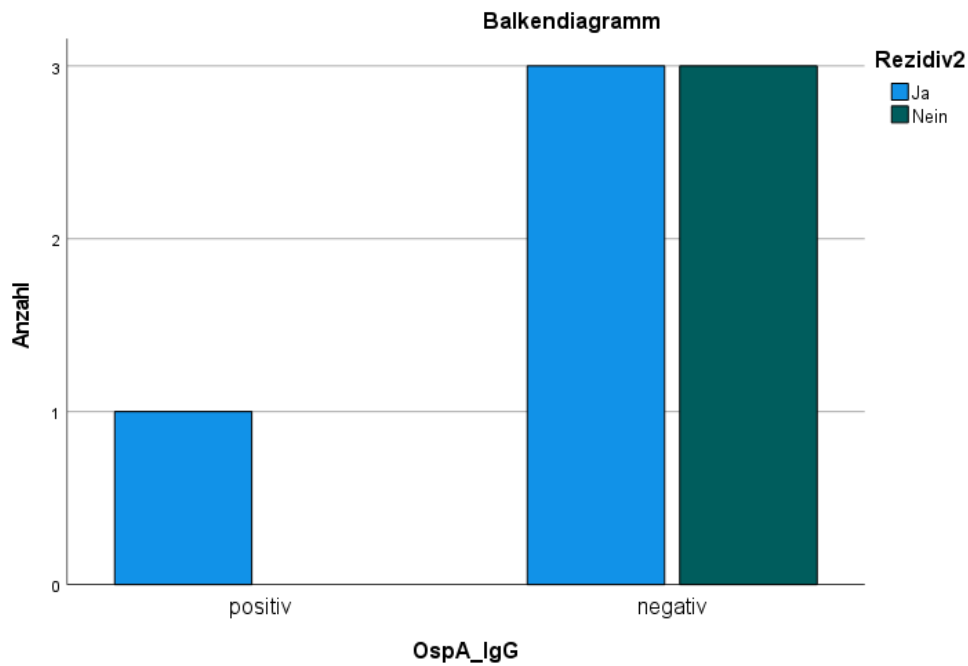
Diese Banden waren allerdings auch bei allen 4 Patient\*innen, die nach dem 2. Antibiotikazyklus kein Rezidiv mehr hatten, positiv. (siehe Abb. 11)

Die p39 Bande war bei allen ARLA-Patient\*innen positiv, allerdings nur bei 2 der 4 Patient\*innen, die kein zweites Rezidiv erlitten haben. (siehe Abb.12)



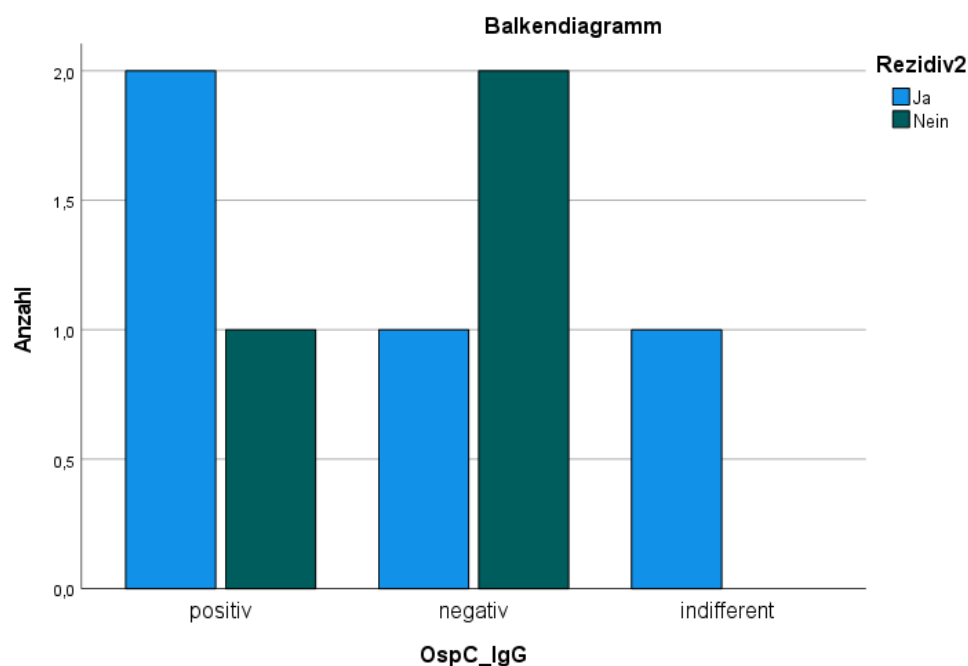
**Abbildung 12**

OspA ist in einem ARLA-Fall positiv gewesen und bei den verbleibenden drei negativ. Bei denen ohne zweites Rezidiv war diese Bande bei allen Fällen negativ. (siehe Abb.13)

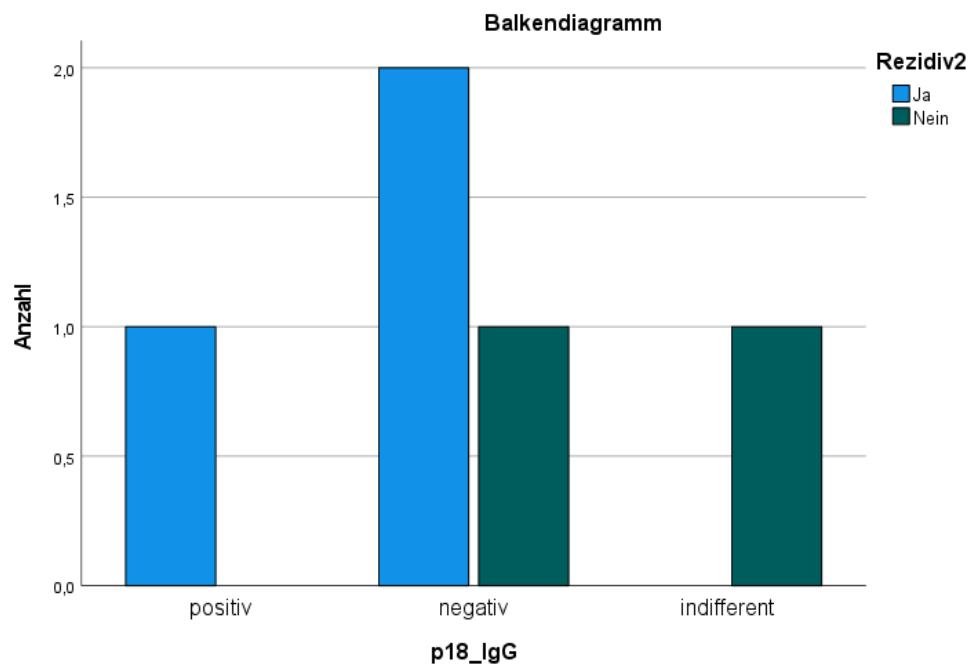


**Abbildung 13**

OspC ist in zwei der ARLA-Fälle als positiv, bei einem als negativ und bei einem als indifferent gewertet worden. Bei denen ohne zweites Rezidiv war einer von 3 positiv und 2 negativ. Allerdings sind nicht alle Banden bei allen Patient\*innen getestet worden. Die Banden p100, VlsE, p38, p41 und p39 sind bei 8 Patient\*innen nach dem zweiten Therapiezyklus bestimmt worden. OspA und C bei jeweils 7 und p18 bei 5. (siehe Abb. 14)



Bei der p p18 Bande ist einer von drei Patient\*innen mit ARLA als positiv gewertet worden, bei den anderen beiden ist sie negativ gewesen. Bei den nicht ARLA Fällen ist die Bande einmal negativ und einmal positiv gewertet worden.



**Abbildung 15**

## 4 Diskussion

In der von der CDC zusammengefassten Studie Surveillance for Lyme Disease, United States 1992-2006 machen männliche Patienten 53% der Fälle aus. (7) In einer Studie von Gerber et al aus dem Jahr 1998 sind 63% der insgesamt 90 betroffenen Kinder männlich gewesen. (10) In Graz sind 73% männlich. Die hohe Diskrepanz in den Werten könnte eventuell auf die oft geringe Patient\*innenzahl zurückgeführt werden. Eindeutig ist jedoch, dass männliche Kinder im Schnitt häufiger betroffen sind als weibliche.

In einer Studie aus 1998 waren bei 90% der Kinder die Knie betroffen. In insgesamt 63% der Fälle war nur ein einziges Gelenk befallen. Das zweithäufigste betroffene Gelenk war in dieser Studie die Hüfte mit 14%. (10) Bereits bei der Erstbeschreibung der Lyme-Arthritis war in 84-86% zumindest ein Kniegelenk betroffen und damit mit Abstand das häufigste. (1) In Graz war in 87,76% das Kniegelenk mitbetroffen. In knapp 80% waren nur die Knie betroffen. Die mit Abstand häufigste Manifestation ist die einseitige Gonarthrit mit über 71% der Fälle. Diese Daten entsprechen denen aus anderen Studien. Das Knie ist auch bei beiden Geschlechtern und in allen Altersgruppen das am häufigsten betroffene Gelenk.

Tory et al. geben die Häufigkeit der ARLA in ihrer Studie mit 23% an. Sie gehen allerdings davon aus, dass diese hohe Zahl darauf zurückzuführen ist, dass sie Patienten in einem großen Zentrum untersucht haben und die Häufigkeit in der Normalbevölkerung geringer ist. Diese Annahme beruht auf der Tatsache, dass 2/3 der Patienten den ersten Zyklus an Antibiotika bereits auswärtig erhalten haben. (39) Steere et al gehen davon aus, dass ungefähr 10% der LA Patient\*innen eine ARLA entwickeln. (50)

In unserer Studie erfüllen 4 Patienten die Kriterien einer ARLA. Das entspricht 8,16% der in der Analyse untersuchten Kinder. Aufgrund der geringen Datenmenge ist dieser Unterschied ohne Signifikanz. Die Häufigkeit einer reaktiven Arthritis in Form einer ARLA entspricht also jener, die Steere in der Gesamtbevölkerung angibt. Die Tatsache, dass die Daten aus einer Universitätsklinik stammen, könnte darauf schließen lassen, dass die ARLA in Österreich insgesamt seltener ist, als es Steere et al für die USA angeben.

97,9% unserer Kinder haben als Erstlinientherapie ein Antibiotikum erhalten. Bis zu einem Alter von 10 Jahren ist bei 85,7% Amoxicillin als Erstlinientherapie verabreicht worden. In der Altersgruppe von 10 bis 18 Jahren haben 96,1% der Kinder als Erstlinientherapie ein Antibiotikum erhalten. In 52% handelte es sich dabei um ein orales Antibiotikum. Beim Wirkstoff der oralen Antibiose ist bei den unter 14-Jährigen Amoxicillin die am häufigsten verwendete Substanz. Bei den 14–18-Jährigen ist Doxycyclin der meistgenutzte Wirkstoff.

Beim zweiten Therapiezyklus ist in 41,7% ein orales Antibiotikum, i.e.L Doxycyclin, verabreicht worden. In 33,3% ist eine intravenöse Antibiotikatherapie mit Ceftriaxon genutzt worden und in 16% wurde eine IAGC Applikation durchgeführt. Bei allen ARLA Patient\*innen wurde als dritte Therapie eine IAGC Injektion verabreicht.

In den amerikanischen Leitlinien wird als Erstlinientherapie eine orale Antibiose empfohlen. Bei Kindern unter 8 Jahren soll Amoxicillin und bei Kindern über 8 Jahren Doxycyclin verwendet werden. (80) Diese strikte Alterseinteilung wird bei unseren Patienten nicht eingehalten, jedoch ist ein Trend zu Doxycyclin bei älteren Kindern zu sehen. Es wurde außerdem nicht in allen Fällen auf eine orale Antibiose zurückgegriffen. Dies kann einerseits auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass die ersten Daten vor über 20 Jahren erhoben wurden, zum anderen auch darauf, dass nicht alle Therapieentscheidungen von einem Kinderrheumatologen entschieden wurden.

Als zweiter Therapiezyklus soll bei milder Symptomatik auf einen weiteren Kurs einer oralen Antibiose zurückgegriffen werden. Bei schwererer Symptomatik soll eine intravenöse Antibiotikakur durchgeführt werden. (40) Dieses Vorgehen wurde bei den Grazer Patient\*innen ebenso durchgeführt. Eine Zweitlinientherapie mit Glukokortikoiden, wie von Horton et al. empfohlen wird, wurde auch in Graz in einigen Fällen durchgeführt. Als Therapie der Wahl bei ARLA wurde eine IAGC-Applikation durchgeführt, wie es von mehreren Autoren empfohlen wird. (39,81)

Bei einer/einem Patienten/Patientin konnte trotz 6-wöchiger antibiotischer Therapie und zweifacher IAGC-Applikation keine ausreichende Besserung erreicht werden. Das entspricht 2% der in der Analyse ausgewerteten Patientendaten. Es wurde eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden oder Methotrexat empfohlen. Eine weitere Therapie wurde jedoch abgelehnt. Dieses Vorgehen entspricht allerdings dem empfohlenen Vorgehen bei einer therapierefraktären Lyme-Arthritis. Bei leichten Fällen wird eine Therapie mit NSARs empfohlen. In schwereren Fällen soll

in erster Linie Methotrexat angewendet werden. Alternativ dazu können Glukokortikoide systemisch verabreicht werden. (39,81)

Im IgG Immunoblot konnte bei den Banden p100, p38, p41, VlsE und OspC kein Unterschied zwischen Kindern mit oder ohne ARLA gefunden werden. Die Bande OspA war bei ARLA Patient\*innen ein wenig häufiger positiv als bei nicht ARLA Kindern. Der größte Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte bei der p39 Bande gefunden werden. Diese war bei allen ARLA Patient\*innen positiv, allerdings nur bei der Hälfte der Kinder ohne ARLA. Eine positive p39 Bande könnte also bereits vor der Antibiotikatherapie ein Hinweis auf eine bevorstehende ARLA sein. Ein limitierender Faktor in dieser Untersuchung ist mit Sicherheit die kleine Population von 4 ARLA Kindern und 4 Kontrollpatient\*innen ohne Rezidiv nach dem zweiten Antibiotikazyklus. Außerdem war bei der Kontrollgruppe ein Fall mit einer negativen p39 Bande und ein Fall mit einem indifferenten Befund. Der Unterschied der beiden Gruppen ist bei einer größeren Studienpopulation vielleicht nicht gegeben. In der Literatur wird, neben einer HLA-DR4 Positivität, auch eine erhöhte Reaktivität aus OspA und OspB als Risikofaktor für eine ARLA beschrieben. (39,89,90) Bei den hier untersuchten Kindern kann eine gering erhöhte OspA Positivität bei ARLA Patient\*innen als bei nicht ARLA Kindern gefunden. Jedoch ist die Aussagekraft bei der geringen Population sehr begrenzt. Aus OspB Antikörper und HLA-DR4 Positivität haben wir nicht getestet.

Bezüglich der Frage, ob aus dem Immunoblot ein Hinweis auf eine bevorstehende ARLA hervorgeht, ist definitiv mehr Forschung mit größeren Populationen notwendig, um eine Aussage zu treffen. Es könnte die Möglichkeit bestehen, eine Risikoabschätzung für eine mögliche ARLA bereits vor der ersten Antibiotikatherapie durchzuführen. Dann könnten Hochrisikopatienten von einer IAGC-Applikation bereits als Zweittherapie profitieren. Die Niedrigrisikopatienten könnten mehr von 2 Zyklen mit Antibiotika profitieren. Eine weitere spannende Frage ist, bei wie vielen der Patienten mit einer LA die Borrelien-PCR aus einem Gelenkspunktat positiv ist. Eine Untersuchung der Zusammenhänge zwischen PCR, Serologie und der Entwicklung einer ARLA könnte wichtige Neuerungen in der Therapie der Lyme-Arthritis bringen.

## Literaturverzeichnis

1. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, u. a. An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum.* Januar 1977;20(1):7–17.
2. Steere AC, Malawista SE. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum. *annals of internal medicine*; 1977.
3. Burgdorfer W, Barbour AG. Lyme Disease - a tickborne spirochetosis? *International Journal of Systematic Bacteriology*; 1984.
4. Marques AR, Strle F, Wormser GP. Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe. *Emerging infectious diseases*; 2021.
5. Mead PS. Epidemiology of Lyme Disease. *Infectious Disease Clinics of North America*; 2015.
6. Rizzoli A, Hauffe HC, Carpi G, Vourc'h GI, Neteler M, Rosà R. Lyme borreliosis in Europe. *Eurosurveillance*; 2011.
7. Bacon RM, Kugeler KJ, Mead PS. Surveillance for Lyme Disease --- United States, 1992--2006. *MMWR Surveillance Summaries*; 2008.
8. Borchers AT, Keen CL, Huntley AC, Gershwin EM. Lyme disease: A rigorous review of diagnostic criteria and treatment. *J Autoimmun.* 16. Oktober 2014;(57):82–115.
9. Thompson A, Mannix R, Bachur R. Acute pediatric monoarticular arthritis: distinguishing lyme arthritis from other etiologies. *Pediatrics.* März 2009;123(3):959–65.
10. Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED. Lyme arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes. *Pediatrics.* Oktober 1998;102(4 Pt 1):905–8.
11. Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Döring E, Ganser G, Thon A, u. a. Lyme arthritis in European children and adolescents. The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. *Arthritis Rheum.* März 1995;38(3):361–8.
12. Cardenas-de la Garza JA, De la Cruz-Valadez E, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Clinical spectrum of Lyme disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* Februar 2019;38(2):201–8.
13. Tibbles CD, Edlow JA. Does this patient have Erythema migrans. *JAMA.* 2007;(297):2617–27.
14. Clark KL, Leydet B, Hartman S. Lyme borreliosis in human patients in Florida and Georgia, USA. *Int J Med Sci.* 23. Mai 2013;10:915–31.
15. Kramer MD, Moter SE, Hofmann H, Schaible UE, Simon MM, Wallich R. [Symptoms and diagnosis of Lyme borreliosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 26. März 1993;118(12):423–7.

16. O'Connell S, Wolfs TFW. Lyme borreliosis. *Pediatr Infect Dis J*. April 2014;33(4):407–9.
17. Forrester JD, Meiman J, Mullins J, Nelson R, Ertel SH, Cartter M, u. a. Notes from the field: update on Lyme carditis, groups at high risk, and frequency of associated sudden cardiac death--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 31. Oktober 2014;63(43):982–3.
18. Cimmino MA. Relative frequency of Lyme borreliosis and of its clinical manifestations in Europe. European Community Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis. *Infection*. 1998;26(5):298–300.
19. Robinson ML, Kobayashi T, Higgins Y, Calkins H, Melia MT. Lyme Carditis. *Infect Dis Clin North Am*. Juni 2015;29(2):255–68.
20. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringér A, Elmrud H, u. a. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med*. 16. November 1995;333(20):1319–27.
21. Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology*. Januar 1985;35(1):47–53.
22. Halperin JJ. Nervous System Lyme Disease. *Infect Dis Clin North Am*. Juni 2015;29(2):241–53.
23. Åsbrink E, Hovmark A, Olsson I. Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 Swedish patients. *Zentralblatt Für Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene Supplementum Microbiol Infect Dis Virol Parasitol*. Dezember 1986;263(1–2):253–61.
24. Arvikar SL, Steere AC. Lyme Arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. September 2022;36(3):563–77.
25. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *The Lancet*. Februar 2012;379(9814):461–73.
26. Strle F, Ruzic-Sabljić E, Logar M, et al. Comparison of erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi* and *Borrelia garinii*.
27. Strle F, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Comparison of Findings for Patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* Isolated from Cerebrospinal Fluid. *Clin Infect Dis*. 15. September 2006;43(6):704–10.
28. Grillon A, Scherlinger M, Boyer PH, De Martino S, Perdriger A, Blasquez A, u. a. Characteristics and clinical outcomes after treatment of a national cohort of PCR-positive Lyme arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. Juni 2019;48(6):1105–12.
29. Berglund J, Hansen BU, Eitrem R. Lyme arthritis--a common manifestation in a highly endemic area in Sweden. *J Rheumatol*. April 1995;22(4):695–701.
30. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiol Rev*. 1. Mai 2018;42(3):233–58.

31. Eisen L. Pathogen transmission in relation to duration of attachment by *Ixodes scapularis* ticks. *Ticks Tick-Borne Dis.* März 2018;9(3):535–42.
32. Wilson TC, Legler A, Madison KC, Fairley JA, Swick BL. Erythema migrans: a spectrum of histopathologic changes. *Am J Dermatopathol.* Dezember 2012;34(8):834–7.
33. Nowakowski J, McKenna D, Nadelman RB, Bittker S, Cooper D, Pavia C, u. a. Blood cultures for patients with extracutaneous manifestations of Lyme disease in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1. Dezember 2009;49(11):1733–5.
34. Wormser GP, McKenna D, Carlin J, Nadelman RB, Cavaliere LF, Holmgren D, u. a. Brief communication: hematogenous dissemination in early Lyme disease. *Ann Intern Med.* 3. Mai 2005;142(9):751–5.
35. Nowakowski J, Schwartz I, Liveris D, Wang G, Agüero-Rosenfeld ME, Girao G, u. a. Laboratory diagnostic techniques for patients with early Lyme disease associated with erythema migrans: a comparison of different techniques. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15. Dezember 2001;33(12):2023–7.
36. Wormser GP, Nadelman RB, Schwartz I. The amber theory of Lyme arthritis: initial description and clinical implications. *Clin Rheumatol.* Juni 2012;31(6):989–94.
37. Steere AC. The Clinical Evolution of Lyme Arthritis. *Ann Intern Med.* 1. November 1987;107(5):725.
38. Horton DB, Taxter AJ, Davidow AL, Groh B, Sherry DD, Rose CD. Pediatric Antibiotic-refractory Lyme Arthritis: A Multicenter Case-control Study. *J Rheumatol.* August 2019;46(8):943–51.
39. Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP. Outcomes of Children Treated for Lyme Arthritis: Results of a Large Pediatric Cohort. *J Rheumatol.* Mai 2010;37(5):1049–55.
40. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, u. a. 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.* 1. November 2006;43(9):1089–134.
41. Steere AC, Duray PH, Butcher EC. Spirochetal antigens and lymphoid cell surface markers in Lyme synovitis. *Arthritis Rheum.* April 1988;31(4):487–95.
42. Lochhead RB, Strle K, Arvikar SL, Weis JJ, Steere AC. Lyme arthritis: linking infection, inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol.* August 2021;17(8):449–61.
43. Wong KH, Shapiro ED, Soffer GK. A Review of Post-treatment Lyme Disease Syndrome and Chronic Lyme Disease for the Practicing Immunologist. *Clin Rev Allergy Immunol.* Februar 2022;62(1):264–71.
44. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Agüero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, u. a. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of

- America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 23. Januar 2021;72(1):1–8.
45. Aiyer A, Hennrikus W, Walrath J, Groh B, Ostrov B. Lyme arthritis of the pediatric lower extremity in the setting of polyarticular disease. *J Child Orthop.* August 2014;8(4):359–65.
  46. Daikh BE, Emerson FE, Smith RP, Lucas FL, McCarthy CA. Lyme Arthritis: A Comparison of Presentation, Synovial Fluid Analysis, and Treatment Course in Children and Adults. *Arthritis Care Res.* Dezember 2013;65(12):1986–90.
  47. Milewski MD, Cruz AI, Miller CP, Peterson AT, Smith BG. Lyme Arthritis in Children Presenting with Joint Effusions. *J Bone Jt Surg.* 2. Februar 2011;93(3):252–60.
  48. Li X, McHugh GA, Damle N, Sikand VK, Glickstein L, Steere AC. Burden and viability of *Borrelia burgdorferi* in skin and joints of patients with erythema migrans or lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* August 2011;63(8):2238–47.
  49. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by Polymerase Chain Reaction in Synovial Fluid from Patients with Lyme Arthritis. *N Engl J Med.* 27. Januar 1994;330(4):229–34.
  50. Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: Strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum.* Oktober 2006;54(10):3079–86.
  51. Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. Prospective Study of Serologic Tests for Lyme Disease. *Clin Infect Dis.* 15. Juli 2008;47(2):188–95.
  52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 11. August 1995;44(31):590–1.
  53. Mead P, Petersen J, Hinckley A. Updated CDC Recommendation for Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 16. August 2019;68(32):703.
  54. Leeflang MMG, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, u. a. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* Dezember 2016;16(1):140.
  55. Talagrand-Reboul E, Raffetin A, Zachary P, Jaulhac B, Eldin C. Immunoserological Diagnosis of Human Borrelioses: Current Knowledge and Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol.* 19. Mai 2020;10:241.
  56. Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J Clin Microbiol.* Februar 1995;33(2):419–27.

57. Hauser U, Lehnert G, Wilske B. Validity of Interpretation Criteria for Standardized Western Blots (Immunoblots) for Serodiagnosis of Lyme Borreliosis Based on Sera Collected throughout Europe. *J Clin Microbiol.* Juli 1999;37(7):2241–7.
58. Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, McKenna DF, Carbonaro CA, Wormser GP. Serodiagnosis in early Lyme disease. *J Clin Microbiol.* Dezember 1993;31(12):3090–5.
59. Schulte-Spechtel U, Lehnert G, Liegl G, Fingerle V, Heimerl C, Johnson BJB, u. a. Significant Improvement of the Recombinant *Borrelia* -Specific Immunoglobulin G Immunoblot Test by Addition of VlsE and a DbpA Homologue Derived from *Borrelia garinii* for Diagnosis of Early Neuroborreliosis. *J Clin Microbiol.* März 2003;41(3):1299–303.
60. Branda JA, Aguero-Rosenfeld ME, Ferraro MJ, Johnson BJB, Wormser GP, Steere AC. 2-Tiered Antibody Testing for Early and Late Lyme Disease Using Only an Immunoglobulin G Blot with the Addition of a VlsE Band as the Second-Tier Test. *Clin Infect Dis.* Januar 2010;50(1):20–6.
61. Dessau RB, Møller JK, Kolmos B, Henningsson AJ. Multiplex assay (Mikrogen recomBead) for detection of serum IgG and IgM antibodies to 13 recombinant antigens of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in patients with neuroborreliosis: the more the better? *J Med Microbiol.* 1. März 2015;64(3):224–31.
62. Ma B, Christen B, Leung D, Vigo-Pelfrey C. Serodiagnosis of Lyme borreliosis by western immunoblot: reactivity of various significant antibodies against *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol.* Februar 1992;30(2):370–6.
63. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western Blotting in the Serodiagnosis of Lyme Disease. *J Infect Dis.* Februar 1993;167(2):392–400.
64. Lawson JP, Steere AC. Lyme arthritis: radiologic findings. *Radiology.* Januar 1985;154(1):37–43.
65. Schwartz AM, Hinckley AF, Mead PS, Hook SA, Kugeler KJ. Surveillance for Lyme Disease - United States, 2008-2015. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 10. November 2017;66(22):1–12.
66. McCarthy CA, Helis JA, Daikh BE. Lyme Disease in Children. *Infect Dis Clin North Am.* September 2022;36(3):593–603.
67. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol.* Dezember 2021;19(1):135.
68. Deanehan JK, Kimia AA, Tan Tanny SP, Milewski MD, Talusan PG, Smith BG, u. a. Distinguishing Lyme From Septic Knee Monoarthritis in Lyme Disease–Endemic Areas. *Pediatrics.* 1. März 2013;131(3):e695–701.
69. Huppertz HI, Bentas W, Haubitz I, Girschick HJ, Ganser G, Thon A, u. a. Diagnosis of paediatric Lyme arthritis using a clinical score. *Eur J Pediatr.* 24. März 1998;157(4):304–8.

70. Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR. Differentiating Between Septic Arthritis and Transient Synovitis of the Hip in Children: An Evidence-Based Clinical Prediction Algorithm\*†. *J Bone Jt Surg*. Dezember 1999;81(12):1662–70.
71. Ecklund K, Vargas S, Zurakowski D, Sundel RP. MRI Features of Lyme Arthritis in Children. *Am J Roentgenol*. Juni 2005;184(6):1904–9.
72. Ilowite NT. Muscle, reticuloendothelial, and late skin manifestations of Lyme disease. *Am J Med*. April 1995;98(4):63S-68S.
73. Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, u. a. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. *N Engl J Med*. 4. April 1985;312(14):869–74.
74. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis--randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet Lond Engl*. 28. Mai 1988;1(8596):1191–4.
75. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, Liu NY, u. a. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum*. Juni 1994;37(6):878–88.
76. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, u. a. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr*. Juni 2005;117(11–12):393–7.
77. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med*. 15. August 1992;117(4):273–80.
78. Gaubitz M, Dressler F, Huppertz HI, Krause A. Empfehlungen der DGRh zur Therapie der Lyme-Borreliose, speziell des Erythema migrans sowie der Lyme-Arthritis. 2011.
79. Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, Steere AC. Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy. *Arthritis Rheum*. August 1991;34(8):1056–60.
80. Meissner HC, Steere AC. Management of Pediatric Lyme Disease: Updates From 2020 Lyme Guidelines. *Pediatrics*. 1. März 2022;149(3):e2021054980.
81. Nimmrich S, Becker I, Horneff G. Intraarticular corticosteroids in refractory childhood Lyme arthritis. *Rheumatol Int*. Juli 2014;34(7):987–94.
82. Zulian F. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology*. 13. Juli 2004;43(10):1288–91.
83. Horton DB, Taxter AJ, Davidow AL, Groh BP, Sherry DD, Rose CD. Intraarticular Glucocorticoid Injection as Second-line Treatment for Lyme Arthritis in Children. *J Rheumatol*. August 2019;46(8):952–9.
84. Ravelli A, Lattanzi B, Consolaro A, Martini A. Glucocorticoids in paediatric rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(5 Suppl 68):S148-152.

85. Steere AC. Treatment of Lyme Arthritis. *J Rheumatol*. August 2019;46(8):871–3.
86. Szer IS, Taylor E, Steere AC. The Long-Term Course of Lyme Arthritis in Children. *N Engl J Med*. 18. Juli 1991;325(3):159–63.
87. Dhakal A, Sbar E. Jarisch-Herxheimer Reaction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [zitiert 27. Mai 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557820/>
88. Brescia AC, Rose CD, Fawcett PT. Prolonged synovitis in pediatric Lyme arthritis cannot be predicted by clinical or laboratory parameters. *Clin Rheumatol*. Mai 2009;28(5):591–3.
89. Steere AC, Klitz W, Drouin EE, Falk BA, Kwok WW, Nepom GT, u. a. Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a *Borrelia burgdorferi* peptide. *J Exp Med*. 17. April 2006;203(4):961–71.
90. Kalish RA, Leong JM, Steere AC. Association of treatment-resistant chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and antibody reactivity to OspA and OspB of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun*. Juli 1993;61(7):2774–9.
91. Arvikar SL, Crowley JT, Sulka KB, Steere AC. Autoimmune Arthritides, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, or Peripheral Spondyloarthritis Following Lyme Disease. *Arthritis Rheumatol*. Januar 2017;69(1):194–202.
92. Shapiro ED, Dattwyler R, Nadelman RB, Wormser GP. Response to meta-analysis of Lyme borreliosis symptoms. *Int J Epidemiol*. 1. Dezember 2005;34(6):1437–9.
93. Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius JWR, u. a. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primer*. 15. Dezember 2016;2(1):16090.
94. Jutras BL, Lochhead RB, Kloos ZA, Biboy J, Strle K, Booth CJ, u. a. *Borrelia burgdorferi* peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis. *Proc Natl Acad Sci*. 2. Juli 2019;116(27):13498–507.
95. Chaconas G, Castellanos M, Verhey TB. Changing of the guard: How the Lyme disease spirochete subverts the host immune response. *J Biol Chem*. 10. Januar 2020;295(2):301–13.
96. Tracy KE, Baumgarth N. *Borrelia burgdorferi* Manipulates Innate and Adaptive Immunity to Establish Persistence in Rodent Reservoir Hosts. *Front Immunol* [Internet]. 20. Februar 2017 [zitiert 27. Mai 2024];8. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00116/full>
97. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, u. a. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): A randomized double masked clinical trial. *Neurology*. 24. Juni 2003;60(12):1923–30.
98. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, u. a. Cognitive function in post-treatment Lyme disease Do additional antibiotics help? *Neurology*. 24. Juni 2003;60(12):1916–22.

99. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, u. a. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology*. 25. März 2008;70(13):992–1003.
100. Stiehm ER. Adverse Effects of Human Immunoglobulin Therapy. *Transfus Med Rev*. Juli 2013;27(3):171–8.