

Deutsche Borreliose Gesellschaft
Universität Karlsruhe (TH)
Am Fasanengarten 5
76131 Karlsruhe
Germany
prautzsch@borreliose-gesellschaft.de

To
IDSA Lyme Disease Review Panel
lyme@idsociety.org

Die Deutsche Borreliose Gesellschaft e.V. (German Society of Lyme-Borreliosis) hat Einwände gegen die IDSA Guidelines 2006. Die Einwände betreffen die late lyme disease (LD), chronic lyme borreliosis and the so called post lyme syndrome.

- LD ist stets mit einer generalisierten Dissemination im gesamten Organismus verbunden, also auch mit involvement des CNS. Die antibiotische Behandlung sollte daher mit liquorgängigen Antibiotika erfolgen, unabhängig von verschiedenen Krankheitsmanifestationen (Arthritis, Neuroborreliose, Neuropathie, ACA, Karditis, Encephalopathie). Die von der IDSA empfohlenen Antibiotika Doxycyclin, Amoxicillin und Cefuroxim sind nicht ausreichend liquorgängig, im Gegensatz zu Minocyclin und Gemifloxacin; die parenteral applizierten Cephalosporine der dritten Generation erreichen offensichtlich aufgrund der therapeutischen Breite ausreichende Liquorkonzentrationen.
- Seronegativität kommt bei LD häufig vor und schließt eine chronisch persistierende Lyme-Borreliose nicht aus (1-18).
- Entgegen der Meinung der IDSA sind folgende Antibiotika und Behandlungsmethoden nachweislich von Vorteil: Carbapeneme, Ketolide und Gemifloxacin (19), pulsed-dosing (20).

- Die Differentialdiagnose MS / LNB auf der Basis serologischer Untersuchungen in CSF und Serum ist in 25% der Fälle nicht möglich (9-11, 21).
- Die periphere Neuropathie ist nicht selten, sondern kommt in über 20% der Fälle bei LD vor (22-25).
- Der sogenannte Zwei-Stufen-Test ist zur serologischen Diagnostik bei der LB nicht geeignet. Dies gilt insbesondere auch für die Spätphase und zwar aus folgenden Gründen:
 - o Die Sensivität der Suchteste beträgt 50%-90% (vgl. 1, 79, 81)
 - o Die auf dem Markt befindlichen Testverfahren sind hinsichtlich der analytischen Wertigkeit nicht standardisiert
 - o Die Sensivität des Westernblot liegt etwa 10% höher als die der Suchtests (vgl. 1, 78, 80-82)
 - o Wegen der unterschiedlichen Sensivität besteht also die Gefahr, dass der Suchtest negativ ist, während der Westernblot positiv ausfällt
 - o Weder Suchtest noch Westernblot garantieren den Nachweis einer Borrelieninfektion, d.h. es besteht die Problematik einer Seronegativität (auf der Basis von Suchtest und Westernblot), obwohl die Krankheit persistiert und durch Erregernachweis bestätigt wird
- Einwände gegen proposal definition of post-lyme-disease-syndrome of IDSA:
 - o Antibiotische Behandlung nach Standard (guidelines IDSA) garantieren keine Beseitigung der LB
 - o Wenn subjektive Beschwerden zu keiner wesentlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, ist die Annahme einer Krankheit (PLS) nicht erforderlich
- Die von Steere et al (26) als minor signs and symptoms und von Bujak (27) als Post-Lyme-Syndrom bezeichnete Krankheitssituation stellen für die betroffenen Patienten erhebliche Belastungen dar, die, entsprechend den Darstellungen von Klempner et al (2) mit dekompensierter Herzinsuffizienz,

degenerativen Gelenkerkrankungen, ausgeprägtem Diabetes mellitus oder Zustand nach Myokardinfarkt vergleichbar waren.

- Für die Existenz einer chronischen Lyme-Borreliose durch vitale Borrelien sprechen folgende Fakten:
 - Persistierende Symptomatik einer LB mit Erregernachweis trotz intensiver antibiotischer Behandlung (28-46)
 - Die Mitglieder der Deutschen Borreliose Gesellschaft haben 150 derartige Fälle dokumentiert, ISBN 978-3-640-19378-3, submitted to Future Drugs, Expert Review of antiinfective therapy
 - Auch nach mehrfacher antibiotischer Behandlung mit Ceftriaxon, Doxycyclin und Cefotaxim waren Borrelien in der Haut nachweisbar (47-49)
 - Es gibt umfangreiche Literatur über die Existenz einer chronischen Lyme-Borreliose (45, 50-55)
 - In jedem Stadium der LB konnte der Erreger angezüchtet werden (28-44), auch nach intensiver antibiotischer Behandlung (20, 41, 56-60)
 - Die Resistenz von Bb gegen zahlreiche Antibiotika wurde nachgewiesen (61)
 - Zahlreiche Publikationen befassten sich mit der chronischen LB und den Problemen bei deren antibiotischen Behandlung (20, 48-49, 62-66)
 - Beim EM weist die antibiotische Behandlung eine Versagerquote von 10% auf (15, 41, 45, 47, 67-74)
 - Es besteht eine hohe Versagerquote bei der antibiotischen Behandlung der Lyme-Borreliose im Spätstadium (52, 54-56, 65, 75-77)
- Die sogenannte adäquate antibiotische Therapie (according to IDSA guidelines) unterliegt folgenden Einschränkungen:
 - Wegen möglicher Resistenz von Bb gegenüber verschiedenen Antibiotika (einschließlich those recommended by guidelines) ist ggfs. Wechsel auf andere Antibiotika indiziert (vgl. 61)

- (Erythromycin zur Behandlung der LB nicht geeignet (26, 83-85))
- Behandlungsdauer muss sich nach der Krankheitsausprägung und dem Krankheitsverlauf (therapeutischer Effekt) richten (vgl. 2, 20, 25-26, 41, 45-47, 49, 51, 53-54, 56, 60-66, 71-73, 75, 86-94)

Literaturverzeichnis

1. Kalish RA et al, Persistence of Immunoglobulin M or Immunoglobulin G Antibody Responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 Years after Active Lyme Disease, *Clinical Infectious Diseases* (2001), 33: 780-5
2. Klempner M et al, Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease, *N Engl J Med* (2001), 345: 85-92
3. Dejmekova H et al, Seronegative Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*, *Clinical Rheumatology* (2002), 21(4): 330-4
4. Tylewska-Wierzbanska S, Chmielewski T, Limitation of serologic testing for Lyme borreliosis: evaluation of ELISA and western blot in comparison with PCR and culture methods, *Wien Klin Wochenschr* (2002), 114(13-14): 501-5
5. Breier F et al, Isolation and polymerase chain reaction typing of *Borrelia afzelii* from a skin lesion in a seronegative patient with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus, *Br J Dermatol* (2001), 144(2): 387-392
6. Wang P, Hilton E, Contribution of HLA alleles in the regulation of antibody production in Lyme disease, *Front Biosci* (2001), 6:B10-B16
7. Grignolo MC et al, Reliability of a polymerase chain reaction (PCR) technique in the diagnosis of Lyme borreliosis, *Minerva Med* (2001), 92(1): 29-33
8. Honegr K et al, Persistence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in patients with Lyme borreliosis, *Epidemiol Mikrobiol Immunol* (2001), 50(1): 10-6
9. Eldoen G et al, Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal, *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening* (2001), 121(17): 2008-11
10. Wilke M et al, Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review, *Arch Dis Child* (2000), 83(1): 67-71
11. Bertrand E et al, Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinicopathological correlation of three post-mortem cases, *Folia Neuropathol* (1999), 37(1): 43-51
12. Oksi J et al, *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis, *Annals of Medicine* (1999), 31(3): 225-32
13. Aberer E et al, Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin, *American Journal of Dermatopathology* (1996), 18(6): 571-9
14. Luft BJ et al, Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial, *Annals of Internal Medicine* (1996), 124(9): 785-91
15. Mursic VP et al, Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast L-form variants, *Infection* (1996), 24(3): 218-26
16. Coyle PK et al, Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease, *Neurology* (1995), 45: 2010-2014
17. Häupl T et al, Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis, *Arthritis & Rheumatism* (1993), 36(11): 1621-6
18. Nadelman RB et al, Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease, *American Journal of Medicine* (1990), 88: 21-6

19. Hunfeld K-P et al, Standardized in vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* against well-known and newly developed antimicrobial agents – Possible implications for new therapeutic approaches to Lyme disease, *Int J Med Microbiol* (2002), 291 (suppl 33): 125-137
20. Hassler D et al, Pulsed high dose cefotaxime therapy in refractory Lyme borreliosis, *Lancet* 338 (1991), 193 (Letter)
21. Keller TL et al, PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients, *Neurology* (1992), 42(1):32-42
22. Kindstrand E et al, Polyneuropathy in late Lyme borreliosis – a clinical, neurophysiological and morphological description, *Acta Neurol Scand* (2000), 101(1):47-52
23. Halperin JJ, Lyme disease and the peripheral nervous system, *Muscle Nerve* (2003), 28(2):133-43
24. Kristoferitsch W, *Neuropathie bei Lyme-Borreliose*, Springer Verlag Wien/New York, 1989
25. Asch ES et al, Lyme Disease: An Infectious and Postinfectious Syndrome, *The Journal of Rheumatology* (1994), 21:3
26. Steere AC et al, Treatment of early manifestations of Lyme Disease, *Ann Intern Med* (1983), 99:22-26
27. Bujak DI et al, Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome, *J Rheumatol* (1996), 23(8):1392-7
28. Johnson RC, Isolation techniques for spirochetes and their sensitivity to antibiotics in vitro and in vivo, *Rev. Infect. Dis.* (1989) 11 Suppl 6: 1505-10
29. Asbrink E, Hovmark A, Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans, *Acta pathol. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. B* (1985), 93: 161-163
30. Preac-Mursic V et al, European *Borrelia burgdorferi* isolated from humans and ticks culture conditions and antibiotic susceptibility, *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg.* (1986), A 263(1-2): 112-8
31. Pfister HW et al, Latent Lyme neuroborreliosis: Presence of *Borrelia burgdorferi* without concurrent inflammatory signs, *Neurology* (1989) 39: 1118-1120
32. Nadelmann RB et al, Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease, *Am. J. Med.* (1990), 88: 21-26
33. Nadelmann RB et al, Detecting *Borrelia burgdorferi* in blood from patients with Lyme disease, *J. Infect. Dis.* (1994), 169 (6): 1410-1
34. Berger BW et al, Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of two patients with erythema migrans lesions lacking extracutaneous signs and symptoms of Lyme disease, *J. Am. Acad. Dermatol* (1994), 30 (1): 48-51
35. Goodman JL et al, Bloodstream invasion in early Lyme disease: results from a prospective, controlled, blinded study using the polymerase chain reaction, *Am. J. Med* (1995), 99(1): 6-12
36. Koning J de, Hoogkamp-Korstanje JA, Diagnosis of Lyme disease by demonstration of spirochetes in tissue biopsies, *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg.* (1986), A. 263(1-2): 179-88
37. Koning J de et al, Demonstration of spirochaetes in patients with Lyme disease with a modified silver stain, *J. Med. Microbiol.* (1987) 23(3): 261-7
38. Koning J de et al, Demonstration of spirochetes in cardiac biopsies of patients with Lyme disease, *J. Infect. Dis.* (1989), 160(1): 150-3

39. Stanek G et al, Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy, *N. Engl. J. Med.* (1990), 322(4): 249-52
40. Schmidli J et al, Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from joint fluid three month after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis, *J. Infect. Dis.* (1988), 158: 905-906
41. Preac-Mursic V et al, Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated Patients with Lyme Borreliosis, *Infection* (1989), 17: 355-359
42. Häupl T et al, Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis, *Arthritis Rheum.* (1993), 36(11): 1621-6
43. Johnston YE et al, Lyme Arthritis. Spirochetes found in synovial microangiopathic lesions, *Am. J. Pathol.* (1985), 118: 26-34
44. Weber K et al, Spirochetes isolated from two patients with Morphaea, *Infection* (1988), 16: 25-26
45. Phillips SE et al, A proposal for the reliable culture of *Borrelia burgdorferi* from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated, *Infection* (1998), 26(6):364-7
46. Kleemann, W et al, Prolonged antibiotic therapy in PCR confirmed persistent Lyme disease, submitted to *Future Drugs*, Expert Review of antiinfective therapy
47. Steere AC, Lyme-Disease, *New Engl. J. Med.* (1989), 321: 586-596
48. Dattwyler RJ et al, Treatment of late Lyme-Borreliosis – Randomised comparison of Ceftriaxone and Penicillin, *Lancet*, (1988a) 1191-1194
49. Hassler D et al, Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease – prospective, randomized therapeutic study, *Infection* (1990) 18(1): 16
50. Brorson O, Brorson SH, An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine, *Int. mikrobiol* (2002), 5: 25-31
51. Sigal LH, Treatment of Lyme Disease, UpToDate 2006
52. Logigian EL et al, Chronic neurologic manifestations of Lyme disease, *N. Engl. J. Med.* (1990), 323: 1438-1444
53. Logigian EL et al, Successful Treatment of Lyme Encephalopathy with iv. Ceftriaxone, *J. infect. Dis.* (1999), 180: 377-383
54. Ziska MH et al, Physician Preferences in the Diagnosis and Treatment of Lyme Disease in the United States, *Infection* (1996) 24 No. 2, MMV Medizin Verlag GmbH, München, 1996
55. Asch ES et al, Lyme Disease: Ann. Infectious and Postinfectious Syndrome, *J. Rheumatol.* (1994), 21: 454-456
56. Hassler D, Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet, Habilitationsschrift Universität Erlangen (1997)
57. Koning J de, Histopathologic Aspects of Lyme Borreliosis, Groningen (1995), 145 S., Selbstverlag
58. Kraiczy P et al, Mechanism of complement resistance of pathogenic *Borrelia burgdorferi* isolates, *Intern. Immunopharmacol* (2001), 1: 393-401

59. Kraiczky P et al, Immune evasion of *Borrelia burgdorferi*; Insufficient killing of the pathogen by complement and antibody, *Int. J. Med. Microbiol.* (2002), 291: 141-146 (Suppl.33)
60. Duray PH, Steere AC, Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. In: *Lyme disease and related disorders*, *Ann. NY Acad. Sci.*, (1988), 539: 65-79
61. Hunfeld K-P et al, In vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi sensu lato* isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy, *Antimicrob Agents Chemother.* (2005), 49(4): 1294-301
62. Hassler D, Cefotaxim in der Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose, *Fortschr. Antimicrob. Antineopl. Chemother.* (1992) 11:109-118
63. Hassler D, Maiwald M, Zweimalige Re-Infektion mit *Borrelia burgdorferi* bei einem immunkompetenten Patienten, *Dtsch Med Wochenschr* (1994), 119: 338-42
64. Liu NY et al, Randomized trial of doxycycline vs. amoxicillin/probenecid for the treatment of Lyme arthritis: treatment of non responders with iv penicillin or ceftriaxone, *Arthritis Rheum.* (1989), 32: 46
65. Steere AC et al, Treatment of Lyme Arthritis, *Arthritis & Rheumatism* (1994), 37: 878-888
66. Halperin JJ, Abnormalities of the nervous System in Lyme Disease: Response to antimicrobial Therapy, *Rev. of Inf. Dis.*, Vol II, Sppl. 6 (1989), 1499-1504
67. Steere AC, Seronegative Lyme disease, *JAMA* (1993), 270(11): 1369
68. Weber K et al, A randomized Trial of Ceftriaxone versus Oral Penicillin for the Treatment of Early European Lyme Borreliosis, *Infection* (1990), 18: 91-96
69. Weber K et al, Clinical features of Lyme Borreliosis, In: Weber K, Burgdorfer W: *Aspects of Lyme Borreliosis*, Springer-Verlag, Heidelberg (1993), 93-104
70. Strie F et al, Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings, *Infection* (1993), 21(2): 83-8
71. Manning PG, Fulminant refractory Lyme disease, *Iowa Med* (1989), 79:277-80
72. Gasser R et al, Cases of Lyme borreliosis resistant to conventional treatment: improved symptoms with cephalosporin plus specific beta-lactamase inhibition, *Microb Drug Resist* (1995), 1:341-4
73. Limbach FX et al, Treatment resistant Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*, *Ann Rheum Dis* (2001), 60:284-6
74. Thanassi WT, Schoen RT, The Lyme disease vaccine: conception, development, and implementation, *Ann Intern Med* (2000), 132:661-668
75. Dattwyler RJ et al, Treatment of late Lyme disease, *Lancet* (1988), 1: 1191-4
76. Dattwyler RJ et al, Treatment of late Lyme disease – a comparison of 2 weeks vs 4 weeks of ceftriaxone, VII International Congress of Lyme Borreliosis, San Francisco (1996), abstract D662
77. Steere AC et al, The spirochetal etiology of Lyme disease, *N Engl J Med* (1983), 308:733-40
78. Goettner G et al, Improvement of Lyme borreliosis serodiagnosis by a newly developed recombinant immunoglobulin G (IgG) and IgM line immunoblot assay and addition of VlsE and DbpA homologues, *J Clin Microbiol* (2005), 43(8):3602-9

79. Bingnan MA et al, Serodiagnosis of Lyme Borreliosis by Western Immunoblot: Reactivity of Various Significant Antibodies against *Borrelia burgdorferi*, *Journal of Clinical Microbiology* (1992), 30(2):370-376
80. Tilton RC et al, The Western Immunoblot for Lyme Disease: Determination of Sensitivity, Specificity, and Interpretive Criteria with Use of Commercially Available Performance Panels, *Clin Infect Dis* (1997), 25(Suppl1):31-4
81. Aguero-Rosenfeld ME et al, Diagnosis of Lyme Borreliosis, *Clinical Microbiology Reviews* (2005), 484-509
82. Lomholt H et al, Long-term serological follow-up of patients treated for chronic cutaneous borreliosis or culture-positive erythema migrans, *Acta Derm Venereol* (2000), 80(5):362-6
83. Hansen K et al, Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an in vitro and in vivo animal susceptibility study and a clinical trial in patients with erythema migrans, *Acta Dermatologica Venerologica* (1992), 72:297-300
84. Oschmann P, Kaiser R, Therapy and prognosis. IN: Oschmann P et al: Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis, UNI-Med Verlag AG (1999b), International Medical Publishers, Bremen, Germany, pp. 112-119
85. Wormser GP et al, Practice guidelines for the treatment of Lyme disease, The Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* (2000), 31(Suppl. 1):1-14
86. Dattwyler RJ et al, Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease, *J Infect Dis* (1987), 155:1322-5
87. Oksi J et al, Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (1988), 17(10):715-9
88. Fallon BA et al, A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy, *Neurology* (2007), 10(Epub ahead of print)
89. Massengo SA et al, Severe neuroborreliosis: The benefit of prolonged high-dose combination of antimicrobial agents with steroids- - an illustrative case, Department of Neurology, Centre Hospitalier de Mont de Marsan, 40000 Mont de Marsan, France
90. Kaplan R et al, Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help?, *Neurology* (2003), 60:1916-1922
91. Krupp I et al, Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial, *Neurology* (2003), 60:1923-1930
92. Pfister HW et al, Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis, *J Infect Dis* (1991), 163(2):311-8
93. Kohlhepp W et al, Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin, *J Neurol* (1989), 236:464-69
94. Gasser R und Dusleag J, Oral treatment of late lyme borreliosis with roxythromycine plus co-trimoxazole, *Lancet* (1990), 1189-90