

Lyme-Borreliose: Standortbestimmung und Zielsetzung

von

E. L. Maloney, MD

Zeugenprotokoll

IOM* Lyme-Borreliose-Kommission

August 2010

Originaltitel: Elizabeth L. Maloney, MD

Written Testimony

IOM Lyme Disease Panel

August 3, 2010

Lyme-Disease: Assessing Where We are and Where We Need to Go

Exzerpt in deutscher Übersetzung

von

W. Berghoff

Vorbemerkung: Im Folgenden werden die wesentlichen Inhalte des Textes von E. L. Maloney sinngemäß wiedergegeben.

Epidemiologie: Erfordernisse, Erkenntnisse, zukünftige wissenschaftliche Untersuchungen

Es besteht Übereinstimmung, dass die Lyme-Borreliose unterschätzt wird, allerdings ist das Ausmaß dieser Unterschätzung unbekannt (1, 2, 3).

Restriktive Einschlusskriterien über die Definition der Lyme-Krankheit führen zu einer Unterschätzung der Problematik. Insbesondere bei den neurologischen Manifestationen führen diese restriktiven Definitionen zu einer unzureichenden Beachtung von ALS-ähnlichen (4), MS-ähnlichen (5), Parkinson-ähnlichen (6) und

IOM = Institute of Medicine

zahlreichen anderen Syndrome im Rahmen der Lyme-Neuroborreliose (7). Selbst die Encephalopathie bei der chronischen Lyme-Borreliose, die Gegenstand verschiedener klinischer Studien war (8, 9), fällt nicht unter die derzeit gültigen Einschlusskriterien.

Insbesondere bei der Lyme-Neuroborreliose liegt in einem erheblichen Prozentsatz Seronegativität vor. C6 ELISA war bei der Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium in 73% der Fälle positiv, bei der frühen LNB 60% (10). Dagegen wiesen Patienten mit einer Lyme-Arthritis im Spätstadium in 94% einen positiven serologischen Befund auf. Auch in der Studie von Dressler (7, 11) zeigten sich Unterschiede bei der serologischen Untersuchung: Der Westernblot war bei der Lyme-Arthritis in 56% positiv, bei Patienten mit LNB in 72%. Bei Einsatz von Suchtests und Westernblot nach dem Zwei-Stufen-Test-Verfahren waren bei der Lyme-Arthritis 90% und bei neurologischen Manifestationen 53% der Patienten seropositiv. Dabei wurden die falsch negativen serologischen Resultate dahingehend interpretiert, dass keine Lyme-Krankheit vorlag. Folge dieser Korrelation zur Serologie ist also eine Unterschätzung der Lyme-Borreliose.

Zielsetzung der Wissenschaft muss es daher sein, bessere Methoden zu finden, um Patienten mit LNB zu identifizieren. In diesem Zusammenhang wären Studien zu fordern, bei denen zwei Gruppen miteinander verglichen werden:

- Probanden die die CDC-Kriterien erfüllen
- Probanden deren Diagnose sich auf klinische Kriterien stützt

Mikrobiologie

B. burgdorferi (Bb) besitzt die Fähigkeit zum intrazellulären Aufenthalt (12, 13, 14, 15). Miklossy wies Bb in Hirnzellen, also intrazellulär bei Autopsien nach (16).

L-Formen und „Zysten“ verdienen erhöhte Aufmerksamkeit.

Bb verändert unter ungünstigen Lebensbedingungen seine Form. Die mobile Spirochäte verwandelt sich in Zysten (7, 11, 14, 17, 18). Diese Zystenbildung beruht

auf einer physikalisch-chemischen Veränderung der äußeren Membran von Bb (17, 18). Dieser Umwandlungsvorgang erfordert eine Proteinsynthese, d.h. Zysten sind nicht nur ein „Abfallprodukt“ mobiler Bb (14). Eine Hemmung der Proteinsynthese führt zu einer geringeren Produktion von zystischen Formen (9, 14). Zysten enthalten nicht mobile Spirochäten (10, 14, 18). Die Zysten können sich in mobile Spirochäten zurückverwandeln, sowohl in vitro als in vivo (7, 11, 14, 17, 18). Zystische Formen wurden im Liquor, in der Haut und im Gehirn nachgewiesen. Die entsprechenden Patienten litten nachweislich an einer Lyme-Borreliose (8, 11, 22, 24). Zysten sind extrazellulär oder intrazellulär lokalisiert (22, 23, 24, 25).

Der Metabolismus der Zysten ist reduziert (18). Die Zystenbildung stellt einen adaptiven Mechanismus dar, der das Überleben von Bb möglicherweise begünstigt.

Auch können sich Zysten möglicherweise besser dem Immunsystem des Wirtsorganismus entziehen. Zysten präsentieren andere Antigene als die spirochätale Form, wie mittels Westernblot nachgewiesen wurde (14).

Latente Perioden von Monaten bis Jahren sind bei infizierten Patienten nicht ungewöhnlich (26, 27). Diese beschwerdefreien Perioden erinnern an den Verlauf bei der unbehandelten Syphilis.

Die Umwandlung aus zystischen Formen in mobile Spirochäten wurde bereits von Burgdorfer angesprochen: „Die Spekulation liegt nahe, dass zystische Formen das Überleben der Spirochäten ermöglichen und so die chronischen oder rezidivierenden Krankheitsverläufe bedingen“ (28).

Penicillin und Ceftriaxon begünstigen die Zysten-Bildung, während dies bei Doxycyclin weniger ausgeprägt ist (7). Die oben angesprochene Proteinsynthese, die zur Zystenbildung erforderlich ist, wird durch Doxycyclin gehemmt. Dies gilt auch für Telithromycin (20).

Tetracyclin und Makrolide sind gegen Zysten nicht wirksam, während Metronidazol, Tinidazol und Hydroxychloroquin die zystischen Formen zerstören (13, 16, 19).

Literaturverzeichnis

7. Preac Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast L-form variants. *Infection* 1989; 17:355-9.
8. Hulinska, D., Bartak, P., Hercogova, J., Hancil, J., Basta, J. & Schramlova, J. (1994). Electron microscopy of Langerhans cells and *Borrelia burgdorferi* in Lyme disease patients. *Zentbl Bakteriologie* 280, 348±359.
9. Kersten A, Poitscheck S, Rauch S, Aberer E. Effects of penicillin, ceftriaxone, and doxycycline on morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1127-33.
10. Brorson O, Brorson SH. Transformation of cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to normal, mobile spirochetes. *Infection* 1997; 25(4):240-6. Elizabeth L. Maloney, MD 4
- *11. Brorson O, Brorson SH. *In vitro* conversion of *Borrelia burgdorferi* to cystic forms in spinal fluid, and transformation to mobile spirochetes by incubation in BSK-H medium. *Infection* 1998; 26(3):144-50.
12. Brorson O, Brorson SH. A rapid method for generating cystic forms of *Borrelia burgdorferi*, and their reversal to mobile spirochetes. *APMIS* 1998; 106(12):1131-41.
- *13. Brorson O, Brorson SH. An *in vitro* study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. *APMIS* 1999; 107(6):566-76.
- *14. Alban PS, Johnson PW, Nelson DR. Serum-starvation-induced changes in protein synthesis and morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Microbiology* 2000;146 (Pt 1):119-27.
15. Gruntar I, Malovrh T, Murgia R, Cinco M. Conversion of *Borrelia garinii* cystic forms to motile spirochetes *in vivo*. *APMIS* 2001; 109(5):383-8.
16. Brorson O, Brorson SH. An *in vitro* study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. *Int Microbiol* 2002; 5(1):25-31.
17. Murgia R, Piazzetta C, Cinco M. Cystic forms of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: induction, development, and the role of RpoS. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(13-14):574-9.
18. Murgia R, Cinco M. Induction of cystic forms by different stress conditions in *Borrelia burgdorferi*. *APMIS*. 2004; 112(1):57-62.
- *19. Brorson O, Brorson SH. An *in vitro* study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to tinidazole. *Int Microbiol*. 2004 Jun;7(2):139-42.
20. Brorson O, Brorson SH. An *in vitro* study of the activity of telithromycin against mobile and cystic forms of *Borrelia afzelii*. *Infection* 2006;34(1):26-8.
21. Brorson O, Brorson SH. Grapefruit seed extract is a powerful *in vitro* agent against motile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Infection* 2007; 35(3):206-8.
- *22. Miklossy J, Kasas S, Zurn AD, McCall S, Yu S, McGeer PL. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation* 2008; 25;5:40
- *23. MacDonald AB. Concurrent neocortical borreliosis and Alzheimer's disease: Demonstration of a spirochetal cyst form. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539:468-70.

24. Aberer E, Kersten A, Klade H, Poitschek C, Jurecka W. Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin. *Am J Dermatopathol* 1996;18(6):571-9.
25. Duray PH Yin SR, Ito Y, Bezrukov L, Cox C, Cho MS, Fitzgerald W, Dorward D, Zimmerberg J, Margolis L. et al.. Invasion of Human Tissue Ex Vivo by *Borrelia Burgdorferi*. *J Infect Dis* 2005;191:1747-54.
26. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990;323:1438-44.
27. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme disease. *Lancet* 1988;1:1191-4.
28. Burgdorfer W. Keynote Address - The complexity of Vector-borne Spirochetes. 12th International Conference on Lyme Disease and Other Spirochetal and Tick-Borne Disorders. 1999
29. http://www.fda.gov/Medwatch/SAFETY/2004/jun_PI/Flagyl_PIpdf.pdf

Immunologie: Wissenschaftliche Zielsetzung

Folgende Fakten und Überlegungen sollten Gegenstand wissenschaftlicher Arbeiten sein:

- Untersuchungen der immunologischen Effizienz
z.B. Untersuchung serologisch positiver Patienten ohne anamnestischen Hinweis auf eine Lyme-Borreliose, dabei Beachtung der vorliegenden Subspezies und der Immunantwort des Wirtsorganismus
- Zeckenspeichel supprimiert die TH1 Antwort (17)
- Steroide wirken sich in der Frühphase negativ aus (18)
- Sind andere Therapieformen zu beachten, die ebenfalls negative Wirkung auf die Entwicklung der LB haben
- Muss im Zusammenhang mit einem hypothetischen Krankheitsmodell die Eradikation des Erregers Zielsetzung sein oder kann das „Genitalherpesvirusmodell“ herangezogen werden
- CD 57 ist ein wertvoller Test, um den Behandlungserfolg zu beurteilen (19)
- Warum sind IgM-Antikörper im Krankheitsverlauf weiter nachweisbar oder treten erneut auf
- Kann IgM ein Indikator für eine aktive Infektion sein, wenn es mehr als vier bis sechs Wochen nachweisbar ist
- Seronegativität bei chronischer Lyme-Borreliose (21, 22)
- Bedeutung von C3a und C4a (23)

Weiterentwicklung der Labordiagnostik

Die derzeitig zur Verfügung stehenden diagnostischen Labormethoden sind unzureichend. Dies gilt insbesondere für die chronische Lyme-Neuroborreliose. Zudem werden Methoden benötigt, die eine Beurteilung des Behandlungserfolges ermöglichen.

Coinfektionen

Coinfektionen und Lyme-Borreliose sind untrennbar miteinander verbunden. Zecken (*Ixodes scapularis*) übertragen folgende Erreger: *Babesia* ssp, *Anaplasma phagocytophilum*, *Bartonella* ssp. *Bartonella* wurde bei Patienten gefunden, die sowohl durch *Bb* als auch Bartonellen infiziert waren (24, 25). – Bei sehr komplizierten und ausgeprägten Krankheitsverläufen zeigt sich meistens eine Anamnese im Hinblick auf Coinfektionen (vgl. 26, 27, 28).

Die wissenschaftliche Forschung muss sich zum Ziel setzen, die diagnostischen Testverfahren im Hinblick auf sämtliche Zecken-übertragenen Krankheiten und deren Behandlung zu verbessern.

Behandlung

Die vier vom National Institute of Health (NIH) geförderten Studien führen zu einer Überschätzung der in diesen Studien überprüften Behandlung (29):

- Der Therapieerfolg wurde im Hinblick auf eine antibiotische Prophylaxe und auf das Frühstadium der Lyme-Borreliose überschätzt
- Entsprechende Studien wurden nicht bei der Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium durchgeführt
- Die positive Wirkung einer Nachbehandlung wurde ignoriert oder erheblich unterbewertet

Die derzeitigen Schlussfolgerungen aus diesen NIH-Studien sind falsch.

Prophylaxe

Es werden mehr Studien über eine antibiotische Prophylaxe benötigt.

Die Studien von Nadelman sind zur Beurteilung einer wirksamen Prophylaxe unzureichend (4-9). Patienten können zunächst asymptomatisch bleiben, bevor Monate oder Jahre nach der Infektion Beschwerden auftreten (10-12). Die Studie von Nadelman hat einen Beobachtungszeitraum von 6 Wochen, so dass Lyme-Erkrankungen in der Spätphase nicht erfasst wurden. Entgegen der Ansicht von Nadelman wird durch seine Studien also nicht belegt, dass eine einmalige Dosis von Doxycyclin 200 mg die Lyme-Krankheit verhindert.

20%-40% der Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose verneinen anamnestisch ein Erythema migrans (13). In der Studie von Nadelman traten bei mehreren Patienten grippeartige Beschwerden auf, ohne dass sich ein Erythema migrans entwickelte. Obwohl in der Studie von Nadelman Symptome und Laborbefunde auftraten, die mit einem Frühstadium vereinbar sind, wurden die Fälle nicht als Krankheitsfälle betrachtet. Es gibt weiterhin Fälle, in denen eine Lyme-Borreliose im Frühstadium verkannt wird, da das Erythema migrans fehlt (14). Nadelman selbst räumt ein: „Das Erythema migrans an der Stelle des Zeckenstichs könnte zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Inzidenz der Bb-Infektion beitragen“.

Es ist nicht ausgeschlossen, dass in der Studie von Nadelman nachgewiesen wurde, dass eine prophylaktische einmalige Gabe von Doxycyclin die Entwicklung eines Erythema migrans verhindert, jedoch nicht die Entwicklung einer chronischen Lyme-Borreliose.

Auch bei einer zehntägigen Prophylaxe konnte die Wirksamkeit nicht belegt werden, da sowohl in der Placebo- als in der Verumgruppe kein Erythema migrans auftrat (31, 32, 33).

Im Maus-Modell wurde unter Einsatz eines Doxycyclin-Präparates mit einer Wirkdauer von neunzehn Tagen eine 100%-ige Beseitigung der Infektion erzielt, sowohl im Hinblick auf Bb, als auch im Hinblick auf *A. phagocytophilum* (34, 35).

Es wäre daher hilfreich, wenn eine Studie durchgeführt würde, um eine einmalige Gabe von 200 mg Doxycyclin bzw. eine zwanzigtägige Behandlung mit Doxycyclin 200 mg täglich zu vergleichen. Gleichzeitig könnte auch der Effekt einer Prophylaxe bei Behandlung über einen Zeitraum von zehn Tagen geprüft werden.

Bei Kindern wäre zudem zu überprüfen, inwieweit die Prophylaxe mittels Amoxicillin und Cefuroxim möglich ist.

Literaturverzeichnis

4. Steere A, Bartenhagen N, Craft J, Hutchinson GJ, Newman JH, Rahn DW et al.. The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983;99:76-82.
5. Halperin JJ; Little BW; Coyle PK; Dattwyler RJ. Lyme disease: Cause of a treatable peripheral neuropathy. *Neurology* 1987; 37:1700-6.
6. Duray PH. Clinical pathologic correlations of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl. 6):S1487-93.
7. Coyle PK; Schutzer SE. Neurologic presentations in Lyme disease. *Hospital Practice* 1991; 26(11):55-66.
8. Lo R; Menzies DJ; Archer H; Cohen TJ. Complete heart block due to Lyme carditis. *Journal of Invasive Cardiology* 2003; 15(6):367-9.
9. Fallon, BA. Lyme Borreliosis: Neuropsychiatric aspects and Neuropathology. *Psychiatric Annals* 2006; 36(2):120-8.
10. Albert S, Schulze J, Riegel H, Brade V. Lyme arthritis in a 12-year-old patient after a latency period of 5 years. *Infection* 1999; 27(4-5):286-8.
11. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990; 323:1438–44.
12. Pachner AR. Neurologic manifestations of Lyme disease, the new "Great Imitator." *Rev Inf Dis* 1989; 11(Suppl 6):S1482-6.
13. *MMWR* 2004; 53(17):365-9.
14. Steere A, Dhar A, Hernandez J, Fischer PA, Sikand VK, Schoen RT et al.. Systemic Symptoms Without Erythema Migrans as the Presenting Picture of Early Lyme Disease. *Am J Med* 2003; Elizabeth L. Maloney, MD 8 114:58-62.

Frühstadium der Lyme-Borreliose

Es gibt acht prospektive Studien über die Behandlung der Lyme-Borreliose im Frühstadium (22, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42). Aus statistischen Gründen sind drei Studien zu eliminieren. Der Behandlungserfolg für Doxycyclin, Amoxicillin und Cefuroxim lag bei rund 65%. Wegen dieser niedrigen Erfolgsrate entschloss sich die IDSA in zukünftigen Leitlinien nicht mehr von einer hoch effektiven antibiotischen Behandlung zu sprechen, sondern nurmehr von einer effektiven Behandlung.

In verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass zwischen dem Auftritt bestimmter Symptome und der Versagerquote der antibiotischen Behandlung eine Beziehung besteht. Dies gilt für Dysästhesien (36), Parästhesien (40), multiple Erythemata migrantia (40, 45), Gereiztheit (41), anhaltendes Fatigue (45), Kopfschmerzen (45), Nackensteifigkeit (45) und stärkere Krankheitsausprägung in der Frühphase (55).

Nadelman stellte fest, dass eine unvollständige Rückbildung von Befunden und Symptomen ein Monat nach antibiotischer Behandlung häufiger mit Therapieversagen verbunden ist, wie sich dies bei Verlaufsbeobachtung ein Jahr nach Behandlung zeigte. Ähnliche Feststellungen machte Luft (22). Eine ähnliche Tendenz zeigte auch die Arbeit von Wormser (37).

Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium

Es gibt nur eine kleine Zahl von Studien über die Behandlung der Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium. Die Mehrheit dieser Studien zeigt, dass der ursprünglich (gesunde) Zustand der Patienten nicht wiederhergestellt werden konnte.

Es gibt fünf Studien (USA) über die Lyme-Neuroborreliose in der Spätphase und deren Behandlung (9, 18, 46, 47, 48). In allen Studien wurde Ceftriaxon als Antibiotikum eingesetzt. Zwischen den Studien bestanden Diskrepanzen hinsichtlich Dosis und Behandlungsdauer. In der Arbeit von Dattwyler et al aus 2005 stellten die

Autoren fest, dass der Behandlungserfolg aufgrund der Studie nicht beurteilbar sei; folglich kann diese Studie entfallen.

Bei der Encephalopathie waren die neuropsychologischen Tests zur Feststellung des mentalen Status oft normal (8, 9, 18, 49, 50, 51, 52) und zwar auch vor Einleitung der antibiotischen Behandlung. Dadurch wird eine Beurteilung bezüglich der Encephalopathie stark eingeschränkt. – Ein großer Teil der Patienten zeigte jedoch Besserung bezüglich Encephalopathie, Polyneuropathie und Fatigue. Die minimale Verlaufsbeobachtung in diesen Studien betrug sechs Monate.

In der Studie von Dattwyler et al zeigte sich unter Ceftriaxon eine Besserung der Neuropathie in 88% der Fälle und bei der Encephalopathie in 90%. Rund 20% der Patienten litten unter anhaltendem Fatigue.

In der Studie von Logigian et al (9, 47) ergab sich bei Verlaufsbeobachtung ein bzw. zwei Jahre nach der antibiotischen Nachbehandlung folgendes Resultat: 11% der Patienten zeigten eine leichte Besserung, 50% eine erhebliche Besserung, 39% waren beschwerdefrei. Nur 16% der Patienten betrachteten ihren Zustand als normalisiert, 16% zeigten nach vorübergehender Besserung einen Rückfall. Die Rückfallquote war nach zweiwöchiger Behandlung mit Ceftriaxon größer als nach vierwöchiger Behandlung. 9% der Patienten sprachen auf die Behandlung überhaupt nicht an.

Der Therapieerfolg in den genannten Studien ist unakzeptabel niedrig. Die Befunde zeigen, dass nach einer zwei- bzw. vierwöchigen Behandlung mit Ceftriaxon viele Patienten keine ausreichende Besserung erfahren (9, 18, 46, 47). Die Therapiekonzepte müssen daher überprüft werden. Patienten mit einer Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium erfordern eine antibiotische Behandlung mit längerer Behandlungsdauer oder wiederholten Behandlungszyklen.

Daraus folgt, dass Studien über antibiotische Behandlungen notwendig sind, die über 30 Tage hinausgehen. In den genannten Studien wird darauf hingewiesen, dass der Behandlungserfolg nur langsam eintritt und unkomplett bleiben kann.

Halperin et al berichteten, dass bei der Polyneuropathie eine Besserung unter antibiotischer Behandlung relativ rasch zu erzielen ist (53, 54). Es gibt also keine ausreichende Erkenntnis über den zeitlichen Ablauf bei der Besserung neurologischer Syndrome unter und nach antibiotischer Behandlung.

Bei der Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium können auch genetische Faktoren eine Rolle spielen, ebenso wie Begleitkrankheiten, Coinfektionen und Medikamentennebenwirkungen (26).

Persistierende Lyme-Borreliose nach antibiotischer Behandlung

Das Post-Lyme-Syndrom (PLS) ist definiert als ein Zustand nach Therapieversagen nach einer einzigen antibiotischen Behandlung und als Misserfolg, Symptome vereinbar mit Lyme-Borreliose zu eliminieren. Bereits Steere et al (45) berichteten in 50% der Fälle über persistierende Symptome nach antibiotischer Behandlung. Nachfolgende Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (8, 9, 18, 22, 36, 39, 40, 55, 56, 57, 58). Persistierende Symptome (also PLS) werden beobachtet nach Behandlung eines jeglichen Stadiums der Lyme-Borreliose (8, 9, 18, 22, 26, 36, 39, 40, 57, 59). Es besteht eine Korrelation zwischen einem solchen PLS und der Krankheitsausprägung zu Beginn der Erkrankung bzw. der Dauer der Erkrankung vor Antibiose; zudem lassen sich Spätstadien schwerer beeinflussen (9, 45, 47).

Das PLS kann sich bei einigen Patienten im Laufe der Zeit zurückbilden (37). Eine solche Besserung wurde auf eine Rückbildung der Krankheits-induzierten Entzündung zurückgeführt, nachdem die Infektion beseitigt war (28). Eine solche Hypothese wird jedoch durch die Tatsache widerlegt, dass Patienten nach einer antibiotischen Behandlung über viele Jahre krank bleiben; ein solch chronischer gleichbleibender Krankheitszustand ist mit einem vorübergehenden entzündlichen Prozess nicht vereinbar (56, 57, 58, 59).

Asch zeigte in einer retrospektiven Studie an 215 Patienten, dass nur 38% Jahre nach Behandlung der Krankheit beschwerdefrei waren (56). Eine ähnlich hohe Zahl an chronischen Lyme-Borreliose trotz durchgeführter Antibiose ergibt sich aus der

Arbeit von Shadick, in denen 36% der behandelten Patienten weiter unter der Krankheit litten (57).

Einige Autoren behaupten, dass die Beschwerden beim PLS lediglich „Hintergrundbeschwerden“ darstellen, also Beschwerden, die auch schon vor Auftreten der Lyme-Borreliose vorlagen. Dagegen sprechen folgende Fakten:

- Es ist zu erwarten, dass eine erfolgreiche Behandlung zu einem normalen Gesundheitszustand führt, wie er vor der behandelten Erkrankung (Lyme-Borreliose) vorlag
- Die Tatsache, dass die Symptomatik der Lyme-Borreliose mit der Infektion oder kurz danach auftritt, kann nicht als Zufall gedeutet werden
- Allgemeinbeschwerden aus anderen Gründen sind bei der Allgemeinbevölkerung sehr viel seltener als bei Patienten, die eine Lyme-Borreliose erlitten und bei denen eine persistierende Symptomatik vorliegt. – Während bei der Allgemeinbevölkerung 7,8% eine Arthritis angeben, lag der Prozentsatz bei Patienten mit Lyme-Borreliose entsprechend der Studie von Asch bei 41% (60, 56). Arthritis und Fatigue lassen sich bei der Allgemeinbevölkerung mit 2,3% kalkulieren, während diese Symptome in der Studie von Asch in 31% der Fälle vorlag (58). Die persistierende Symptomatik nach einer antibiotisch behandelten Lyme-Borreliose, also das sogenannte PLS, ist also nicht gleichzusetzen mit sogenannten „Hintergrundsymptomen“.

Auch ist der pathophysiologische Mechanismus für derartig persistierende Symptome (PLS) bis heute ungeklärt.

Auch die oft in der Literatur behauptete Gleichsetzung zwischen PLS und Fibromyalgie ist nicht überzeugend. Körperliche Symptome und Ergebnisse bei der neuropsychiatrischen Testung zeigen erhebliche Differenzen zwischen Fibromyalgie und PLS. Persistierende Beschwerden durch einen Folgeschaden müssten eine gewisse Konstanz aufweisen. Tatsächlich zeigt sich jedoch, dass die Beschwerdesymptomatik nach einer (ineffektiven) antibiotischen Behandlung deutlich progressiv war. Andererseits führten Nachbehandlungen im Spätstadium zu

einer deutlichen Besserung der Symptomatik. Diese Daten zeigen, dass die Hypothese „Folgeschaden nach Lyme-Borreliose“ nicht haltbar ist (9, 47, 64).

Die von Steere geäußerte Hypothese über einen Autoimmunprozess (65) ist unbewiesen.

Für die Annahme einer persistierenden Infektion, die die anhaltende Krankheitssymptomatik bedingt, spricht die bereits oben erwähnte Besserung der Beschwerden nach zusätzlicher antibiotischer Behandlung (8, 9, 18, 36, 46, 59). Sowohl das Wiederauftreten bzw. die Verschlimmerung von Beschwerden und die Besserung nach antibiotischer Behandlung legen nahe, dass die Beschwerdesymptomatik Ausdruck einer persistierenden Infektion ist. Im Maus-Modell wurde nachgewiesen, dass Bb nach der üblichen antibiotischen Behandlung mit Ceftriaxon oder Tygecyclin im Organismus persistiert (66, 67). Zwar haben Antibiotika bis zu einem gewissen Grade eine entzündungshemmende Wirkung, diese kann jedoch für die Besserung der Beschwerden nicht entscheidend sein, da andere antiphlogistische Substanzen, z.B. die nicht-steroidalen Antiphlogistika zur Behandlung der Symptomatik bei Lyme-Borreliose im Hinblick auf die nicht schmerzassoziierten Beschwerden unwirksam sind.

Das prinzipielle Argument gegen eine persistierende Infektion basiert auf den Studien von Klempner und Krupp. Dabei wird das höchst primitive Argument ins Feld geführt, dass die Unwirksamkeit einer antibiotischen Behandlung beweist, dass keine persistierende bakterielle Infektion vorliegt (Anm. d. Übers.: Es wird also unterstellt, dass eine antibiotische Behandlung in jedem Fall die Beseitigung einer Lyme-Borreliose garantiert); die oben erwähnten, in der Literatur beschriebenen Fehlerquoten bei antibiotischer Behandlung werden also ignoriert. Dies gilt insbesondere auch im Hinblick auf die NIH-Studien, in denen die Probanden bereits mehrfach intensiv antibiotisch behandelt worden waren, ohne dass eine Besserung des Krankheitszustandes erzielt wurde. Aus diesem Grunde wurde in den Studien die Wirksamkeit einer erneuten antibiotischen Nachbehandlung überprüft).

All diese Nachbehandlungsstudien mit Ceftriaxon betrafen Patienten, die bereits antibiotische Behandlung erhielten, ohne dass eine Besserung erzielt wurde (8, 58, 59).

Ähnliche Studien über andere Antibiotika oder über eine synchron kombinierte antibiotische Behandlung liegen nicht vor.

Daher ist die Feststellung verfrüht, dass eine persistierende Infektion nur bei sehr seltenen Fällen (rarest of patients) vorkommt.

Dies trifft insbesondere zu, wenn mehrere Zecken-übertragbare Krankheitserreger vorliegen. Es ist daher zu prüfen, ob eine Kombinationstherapie, die auch die zystischen Formen und den intrazellulären Aufenthalt von Bb berücksichtigt, Vorteile bietet.

Es ist daher von elementarer Bedeutung, dass die Ätiologie (Verursachung) der persistierenden Symptome bei Lyme-Borreliose nach antibiotischer Behandlung geklärt wird.

Gefahren der Fehleinschätzung

- Laboruntersuchungen sind bei der Lyme-Neuroborreliose weniger sensitiv als bei der Lyme-Arthritis.
- Die Lyme-Neuroborreliose führt zu einer vielfältigen Symptomatik. Bei entsprechend sorgfältiger ärztlicher Untersuchung könnte das Persistieren von Symptomen bei der Lyme-Neuroborreliose möglicherweise häufiger festgestellt werden, als dies bei einer Lyme-Arthritis der Fall ist.
- Die Lyme-Neuroborreliose spricht auf eine Antibiose schlechter an, als Beschwerden des Muskelskelettsystems.
- Die Lyme-Neuroborreliose kann eine erhebliche Progression aufweisen, während dies bei der Lyme-Arthritis eher nicht vorkommt.

Für die antibiotische Behandlung ist wahrscheinlich nicht die minimale inhibitorische Konzentration (MIC) allein maßgebend, vielmehr hat offensichtlich die Dauer der Behandlung größere Bedeutung als die MIC. Dies ergibt sich aus verschiedenen Studien (Luft, Zeidner). Auch ist zu beachten, dass die Subspezies von Bb und die

verschiedenen Unterstämmen eine unterschiedliche Sensitivität gegenüber Antibiotika aufweisen (68).

Zusammenfassung

Die Lyme-Borreliose ist eine noch unzureichend verstandene und zu wenig diagnostizierte Krankheit. Der hochdifferenzierte Krankheitserreger hat die Fähigkeit sich dem menschlichen Immunsystem zu entziehen. Studien sind erforderlich, um das Erkrankungsrisiko der Bevölkerung und die Epidemiologie der Krankheit zu definieren. Grundlegende Fragen ergeben sich auch im Zusammenhang mit der Veränderung von Bb in zystische Formen und bei dem intrazellulären Aufenthalt. Weitere Erkenntnisse sind erforderlich, welche Faktoren zu einer unangemessenen Immunantwort (und damit zu einer stärkeren Ausprägung der Krankheit, Anm. d. Übers.) führen.

Die derzeitigen Labortests sind unzureichend; sie müssen durch bessere Verfahren ergänzt werden.

Es sind klinische Studien in ausreichender Dimensionierung zu fordern, um die Effizienz der Behandlung bei der Lyme-Borreliose zu untersuchen. Dies gilt insbesondere auch für die antibiotische Kombinationsbehandlung, neue Medikamente und die Dosierung.

Literaturverzeichnis:

1. Coyle BS, Strickland GT, Liang YY, Peña C, McCarter R, Israel E. Public impact of Lyme disease in Maryland. *J Infect Dis* 1996;173:1260-2.
2. Meek JI, Roberts CL, Smith EV Jr, Cartter ML. Underreporting of Lyme disease by Connecticut physicians, 1992. *J Public Health Management Practice*. 1996; 2:61-5.
3. Naleway AL, Belongia EA, Kazmierczak JJ, Greenlee RT, Davis JP. Lyme disease incidence in Wisconsin: a comparison of state-reported rates and rates from a population-based cohort. *Am J Epidemiol*. 2002 Jun 15;155(12):1120-7.

4. Harvey WT, Martz D. Motor neuron disease recovery associated with IV ceftriaxone and anti-Babesia therapy. *Acta Neurol Scand* 2006;115:129–31
5. Brinar VV, Habek M. Rare infections mimicking MS. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Sep;112(7):625-8. Epub 2010 May 2.
6. Cassarino DS, Quezado MM, Ghatak NR, Duray PH. Lyme-associated parkinsonism: a neuropathologic case study and review of the literature. *Arch Pathol LabMed* 2003;127:1204-1206.
7. *MMWR* 2008; 57(02):42-45.
8. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008;70:992-1003.
9. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis* 1999;180:377–83.
10. Bacon RM, Bickerstaff BJ, Schreifer ME et al. Serodiagnosis of Lyme Disease by Kinetic Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Using Recombinant VlsE1 or Peptide Antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-Tiered Testing Using Whole Cell Lysates. *J Infect Dis* 2003;187:1187-99.
11. Dressler F, Whalen JA; Reinhardt BN; Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993; 167(2): 392-400.
12. Livengood JA, Gilmore RD Jr. Invasion of human neuronal and glial cells by an infectious strain of *Borrelia burgdorferi*. *Microbes Infect* 2006;8(14-15):2832-40. Elizabeth L. Maloney, MD 16
13. Girschick HJ, Huppertz HI, Russmann H, Krenn V, Karch H. Intracellular persistence of *Borrelia burgdorferi* in human synovial cells. *Rheumatol Int* 1996;16:125–32.
14. Ma Y, Sturrock A, Weis JJ. Intracellular localization of *Borrelia burgdorferi* within human endothelial cells. *Infect Immun* 1991;59:671–8.
15. Klempner MS, NoringR, Rogers RA. Invasion of human skin fibroblasts by the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis* 1993;167:1074–81.
16. Miklossy J, Kasas S, Zurn AD, McCall S, Yu S, McGeer PL. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation* 2008;
17. Zeidner NS, Schneider BS, Rutherford JS, Dolan MC. Suppression of Th2 Cytokines Reduces Tick-Transmitted *Borrelia burgdorferi* Load in Mice. *J. Parasitol.*, 94(3), 2008, pp. 767–769.
18. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis—randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; 1:1191–4.
19. Stricker RB, Winger EE. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol Lett*. 2001 Feb 1;76(1):43-8.
20. Craft JE, Fischer DK, Shimamoto GT, Steere AC. Antigens of *Borrelia burgdorferi* Recognized during Lyme Disease Appearance of a New Immunoglobulin M Response and Expansion of the Immunoglobulin G Response Late in the Illness. *J Clin Invest*. 1986 Oct;78(4):934-9.
21. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Seronegative late Lyme borreliosis: dissociation of *Borrelia burgdorferi* specific T and B lymphocyte responses following early antibiotic therapy. *N Engl J Med* 1988; 319:1441–6.
22. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, et al.. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans: a double blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124:785–91.

23. Stricker RB, Savely VR, Motanya NC, Giclas PC. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Scand J Immunol.* 2009 Jan;69(1):64-9.
24. Billeter SA, Levy MG, Chomel BB, Breitschwerdt EB. Vector transmission of Bartonella species with emphasis on the potential for tick transmission. *Medical and Veterinary Entomology* 2008; 22: 1–15.
25. Eskow E, Rao RV, Mordechai E. Concurrent infection of the central nervous system by Borrelia burgdorferi and Bartonella henselae : evidence for a novel tick-borne disease complex . *Archives of Neurology* 2001; 58:1357 – 63.
26. Krause P, Telford SR III, Spielman A, et al.. Concurrent Lyme disease and Babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 1996;275:1657-60.
27. DeMartino SJ, Carlyon JA, Fikrig E. Coinfections with Borrelia burgdorferi and the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med* 2001;345:150–1.
28. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED et al. The clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43(9):1089-134.
29. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. *Applied Longitudinal Analysis*. Hoboken, N.J. Wiley-Interscience, ©2004; pp 391-4.
30. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med* 2001; 345: 79–84.
31. Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bite for the prevention of Lyme Disease. *Am J Dis Child* 1993; 147:945-7.
32. Costello C, Steere A, Pinkerton R, Feder H Jr. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. *J Infect Dis* 1989; 159:136-9.
33. Shapiro E, Gerber M, Holabird N et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *N Engl J Med* 1992; 327:1769-73.
34. Zeidner N, Brandt KS, Dadey E, Dolan MC, Happ C, Piesman J. Sustained-Release Formulation of Doxycycline Hyclate for Prophylaxis of Tick Bite Infection in a Murine Model of Lyme Borreliosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2697–9.
35. Zeidner N, Massung R, Dolan M et al. A sustained-release formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi transmitted by tick bite. *J Med Microbio* 2008; 57:463–8.
36. Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, et al.. Treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 1992; 92:396–403.
37. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, et al.. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138:697–704. Elizabeth L. Maloney, MD 17
38. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1990; 336:1404–6.
39. Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. *Pediatrics* 2002; 109:1173–7.
40. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992; 117:273–80.

41. Luger SW, Paparone P, Wormser GP, et al.. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:661–7.
42. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel M, et al.. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997; 337:289–94.
43. Schulz K, Grimes D. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359: 781–85.
44. Infectious Diseases Society of America: Final Report of the Lyme Disease Review Panel of the Infectious Diseases Society of America. April 22, 2010. <http://www.idsociety.org/Content.aspx?id=16499>.
45. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Treatment of early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; 99:22–6.
46. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H, Luft BJ. Ceftriaxone as effective therapy for refractory Lyme disease. *J Infect Dis* 1987;155:1322–5.
47. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990; 323:1438–44.
48. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:393–7.
49. Coyle PK. Neurologic aspects of Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002;86(2):261-84.
50. Halperin JJ, Pass HL, Anand AK, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Nervous system abnormalities in Lyme disease. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539:24-34.
51. Halperin JJ, Krupp LB, Golightly MG, Halperin JJ, Krupp LB, Golightly MG, Volkman DJ. Lyme borreliosis-associated encephalopathy. *Neurology* 1990;40:1340-3.
52. Logigian EL. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. *Neurology* 1997;49(6):1661-70.
53. Halperin J, Luft B, Anand A, Roque C, Alvarez o, Volkman D, Dattwyler R. Lyme neuroborreliosis: Central nervous system manifestations. *Neurology* 1989; 39:753-759.
54. Halperin JJ, Little BW, Coyle PK, Dattwyler RJ. Lyme disease: cause of a treatable peripheral neuropathy. *Neurology*. 1987 Nov; 37(11):1700-6.
55. Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and post-infectious syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21:454–61.
56. Shadick N, Musculoskeletal and Neurologic Outcomes in Patients with Previously Treated Lyme Disease *Ann Intern Med*. 1999;131:919-926.
57. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP 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.
58. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60(12):1923–30.
59. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol* 2005; 34:1340–5.
60. Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring progress in arthritis management—United States and 25 states, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:484–8.
61. Maloney EL. The Need for Clinical Judgment in the Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *J Am Physicians Surgeons* 2009; 14(3): 82-9. On-line: <http://www.jpands.org/vol14no3/maloney.pdf>

62. Kaplan RF, Meadows ME, Vincent LC, Logigian EL, Steere AC. Memory impairment and depression in patients with Lyme encephalopathy: comparison with fibromyalgia and non-psychotically depressed patients. *Neurology* 1992; 42:1263–7.
63. Clark JR, Carlson RD, Sasaki CT, Pachies AR, Steere AC. Facial paralysis in Lyme disease. *Laryngoscope* 1985; 95:1341–5.
64. Steere A, Malawista S, Newman J, Spieler P, Bartenhagen N. Antibiotic Therapy in Lyme Disease. *Ann Intern Med* 1980; 93(1):1-8.
65. Stricker RB, Johnson L. Searching for autoimmunity in “antibiotic-refractory” Lyme arthritis. *Mol Immunol* 2008; 45(11):3023-4. Elizabeth L. Maloney, MD 18
66. Hodzic E, Feng S, Holden K, Freet KJ, Barthold SW. Persistence of *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 May; 52(5):1728-36.
67. Barthold SW, Hodzic E, Imai DM, Feng S, Yang X, Luft BJ. Ineffectiveness of Tigecycline Against Persistent *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2010; 54(2):643-51.
68. Preac Mursic V, Marget W, Busch U, Pleterski Rigler D, Hagl S. Kill kinetics of *Borrelia burgdorferi* and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. *Infection*. 1996;24(1):9-16.