

22.7 Negativbeurteilung des LTT (Auwaerter et al, 2011)

In der Publikation von Auwaerter et al wird auf eine einzige Studie zum LTT Bezug genommen und zwar auf die Publikation von Zoschke et al. In dieser Studie wurde der LTT an 12 Patienten mit Lyme-Borreliose und 12 gesunden Kontrollen durchgeführt. Der LTT war bei 11/12 der LB-Patienten und bei 8/12 der gesunden Kontrollen positiv. Die Autoren zogen die Schlussfolgerung: LTT bei Gesunden häufig positiv, jedoch in der vorliegenden Studie LTT bei LB-Patienten signifikant höher als bei gesunden Kontrollpersonen. Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass derzeitig (also im Jahre 1991, Anm. Dr. Berghoff) ein positiver LTT schwer zu interpretieren sei.

Zoschke et al wiesen auf methodische Unterschiede zwischen ihrer Arbeit und den beiden vorausgegangenen Publikationen von Sigal et al und Dattwyler et al hin. In der Studie aus 1986 hatten Sigal et al nachgewiesen, dass in allen Stadien, abgesehen von der akuten Frühphase, der LTT positiv war. In der Studie von Dattwyler et al (1988) zeigten sich hoch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Lyme-Borreliose und Kontrollpersonen (Anlage 2).

Während also in den ersten Studien von Sigal et al bzw. Dattwyler et al die diagnostische Wertigkeit des LTT eindeutig bestätigt wurde, gelang dies in der Arbeit von Zoschke et al nicht.

Wie bei vielen Laboruntersuchungen gilt es auch bei dem LTT eine Trennlinie zwischen „normal“ und „pathologisch“ zu ziehen. Dieser „cut-off“ muss durch methodische Studien mit ausreichenden Untersuchungszahlen definiert werden. Dieser „cut-off“ ist in modernen Studien, z.B. von Valentine-Thon bzw. von von Baehr in entsprechenden Untersuchungsserien bestimmt worden (Anlage X31). Die Problematik des „cut-off“ ist in der Arbeit von Zoschke offensichtlich nicht gelungen. Auch weist Zoschke auf die methodischen Unterschiede zu der vorausgegangenen, in der Aussage positiven Arbeit von Sigal et al hin. Entsprechend zurückhaltend äußert sich Zoschke in seiner Publikation, indem er sinngemäß ausführt, dass bei einer Lyme-Borreliose die Interaktion zwischen *Borrelia burgdorferi* und dem

Immunsystem zur Auslösung pathologischer Veränderungen bei chronischem Verlauf führt. Über diese Zusammenhänge lägen jedoch noch keine Studien vor. Zitat: „Solange entsprechende Studien nicht durchgeführt sind, glauben wir, dass der LTT zur Diagnose und zum Management der LB wenig beiträgt“. Dass die vorausgehenden Arbeiten von Sigal et al bzw. Dattwyler et al zu anderen Ergebnissen kamen, wird in der Publikation von Zoschke in diesem Zusammenhang nicht weiter diskutiert.

Auch zur antibiotischen Behandlung der Lyme-Borreliose nimmt die Publikation Stellung. Die Autoren stellen fest, dass sich die antibiotische Behandlung der Lyme-Borreliose auf publizierte, peer-reviewed-Studien stützt. Danach reicht eine 10- bis 28-tägige antibiotische Behandlung aus, um das Erythema migrans aber auch eine Lyme-Arthritis zu beseitigen.

Zunächst sei angemerkt, dass die peer-reviewed-Studien zur chronischen Lyme-Borreliose (Lyme-Arthritis) überhaupt nicht existieren. Studien gibt es nur zur antibiotischen Behandlung des Erythema migrans. Für die antibiotische Behandlung der Lyme-Borreliose existieren jedoch überhaupt keine Evidenz-basierten Studien; die Leitlinien der IDSA stützen sich ausschließlich auf Expertenmeinungen.

Ferner wird in der Studie behauptet, dass eine antibiotische Nachbehandlung nach erfolglosen Erstbehandlungen das Krankheitsbild nicht positiv beeinflusst. Dabei wird Bezug genommen auf die Publikationen von Klempner et al, 2001, Krupp et al, 2003 und Fallon et al, 2008. In diesem Zusammenhang wird von vier durch die NIH geförderten Studien gesprochen, erwähnt werden jedoch nur die oben genannten drei Publikationen. Mit der vierten Publikation ist wahrscheinlich die Arbeit von Logigian et al, 1999 gemeint.

Alle vier Arbeiten (Klempner et al (19), Kaplan et al (36), Krupp et al (37), Logigian et al (12)) werden von der AAN als maßgeblich eingestuft. Diese Arbeiten stellen also im Wesentlichen die Basis dar, auf der die AAN das Problem von neurologischen Krankheitsmanifestationen im Spätstadium einschätzt und ihre entsprechenden Leitlinien begründet. Die Gesamtschau dieser Arbeiten zeigt jedoch erhebliche Diskrepanzen bei Befunden und Interpretationen, so dass abschließend die

Erkenntnis bleibt, dass – wie auf vielen anderen Gebieten der Lyme-Borreliose – keine ausreichenden klinischen Studien vorliegen, die diagnostischen und therapeutischen Leitlinien bei den neurologischen Manifestationen im Spätstadium eine ausreichende Basis verleihen.

Würden die Inhalte der Publikationen in extremer Verkürzung auf ihren Kernpunkt gebracht, so ergäben sich für die einzelnen Arbeiten folgende Erkenntnisse:

- Klempler et al (19): Die Studie erfasst den krankheitstypischen spontanen Verlauf der chronischen Lyme-Borreliose in Schüben und beschwerdeärmeren Intervallen und den fehlenden Einfluss der in der Studie eingesetzten (ineffizienten) antibiotischen Behandlung
- Kaplan et al (36): Design und untersuchte Kollektive sind identisch mit der Studie von Klempler et al (59). Der Unterschied zwischen den Arbeiten betrifft die Untersuchungsparameter. Bei Selbsteinschätzung der Krankheitsausprägung durch die untersuchten Patienten ergibt sich eine signifikante Besserung von Schmerz, Störung der Kognition und Einschränkung der Sozialfunktion. In sogenannten objektiven neuropsychologischen Tests zeigte sich dagegen vor und nach antibiotischer Behandlung ein Normalbefund.
- Krupp et al (37): Das Fatigue wurde unter antibiotischer Behandlung signifikant gebessert. Der Befund wird von den Autoren jedoch selbst in Frage gestellt, indem sie vermuten, dass die Maskierung im Rahmen der Doppelblindstudie beeinträchtigt war.
- Logigian et al (12): Bei Patienten mit anamnestisch dokumentierter Lyme-Borreliose und antibiotischer Vorbehandlung führte eine erneute antibiotische Behandlung zur Besserung der Hirnleistungsstörung (Encephalopathie), des pathologischen Liquorbefundes und der cerebralen Durchblutung. Die Veränderungen waren gering, jedoch signifikant. Obwohl zwischen den Arbeitsgruppen enge Verbindungen bestehen, kommen also Logigian und Mitarbeiter (Co-Autor Kaplan) (12) zu der Erkenntnis, dass die Encephalopathie im Spätstadium der Lyme-Borreliose Ausdruck einer aktiven

Borrelieninfektion ist und durch Antibiotika gebessert werden kann, während ein solcher Zusammenhang in der Arbeit von Klempner et al (19) und Kaplan et al (36) verneint wird.

Schließlich sei auf die wesentlichen Problemfelder eingegangen. Die entscheidenden Kritikpunkte an der Meinung der AAN. Sie betreffen im Wesentlichen die Negierung des Krankheitszustandes einer chronischen Lyme-Borreliose, Verneinung der Zweckmäßigkeit einer antibiotischen Langzeitbehandlung und die Behauptung, dass eine „sogenannte adäquate antibiotische Behandlung“ („nach Standard“) eine Lyme-Borreliose eradiziert.

Die AAN stützt diese falschen Behauptungen auf die wiedergegebenen Publikationen, obwohl tatsächlich das Gegenteil belegt wird:

- Klempner et al (19) sprechen von einer chronischen Lyme-Borreliose, die mit erheblichen körperlichen und psychischen Störungen einhergeht und durch eine antibiotische Nachbehandlung nicht gebessert werden kann. Logigian et al (12) weisen dagegen nach, dass auch nach vermeintlich adäquater antibiotischer Behandlung eine chronische Borreliose persistiert; durch eine antibiotische Nachbehandlung lassen sich die Krankheitsmanifestationen im zentralen Nervensystem signifikant bessern. Krupp et al (37) stellen fest, dass das führende Symptom der chronischen Lyme-Borreliose, nämlich das Fatigue auch nach sog. adäquater antibiotischer Behandlung persistiert, sich jedoch durch eine erneute antibiotische Behandlung signifikant bessern lässt.

Die Publikationen belegen, dass bei der antibiotischen Vorbehandlung im Rahmen von 3 Zyklen über Zeiträume von 2 bis über 3 Monate behandelt wurde und dass auch die antibiotische Nachbehandlung sich über einen Zeitraum von 3 Monaten erstreckte. Die Behandlungszeiträume erreichen also Dimensionen, die einer antibiotischen Langzeitbehandlung entsprechen.

Die sogenannte adäquate antibiotische Behandlung der Lyme-Borreliose nach Standard (IDSA) garantiert keine ausreichende Therapie. Dies ergibt sich aus allen vier Arbeiten, bei denen die Patienten trotz einer solchen adäquaten

Behandlung weiter an den Symptomen der chronischen Lyme-Borreliose litten.

- Das sogenannte Post-Lyme-Syndrom wird zwar in einigen Publikationen als Begriff angeführt, die Krankheit wird jedoch nicht definiert.
- alle 4 Arbeiten belegen, dass die antibiotische Nachbehandlung zu einer Besserung der Symptomatik oder bestimmter Symptome, insbesondere des Fatigue, führt.

Persistierende Symptome nach erfolgloser antibiotischer Vorbehandlung korrelieren entgegen der Ansicht der AAN sehr wohl mit objektiven Krankheitsdaten (Einschränkung der Hirnleistung, Liquorbefund und cerebrale Durchblutung, Logigian et al (12)).

- Der Rückgang oder das Verschwinden von serologischen Befunden (Antikörper) ist kein Hinweis auf die Beherrschung der Krankheit. Die Arbeiten zeigen, dass trotz vermeintlich adäquater antibiotischer Vorbehandlung Symptome und Beschwerden persistieren, obwohl in 50% der Fälle Seronegativität vorliegt (Klempner et al (19)).
- Die antibiotische Nachbehandlung (Langzeitbehandlung) führte zu einer signifikanten Besserung der Krankheitssymptomatik; dies ergibt sich sowohl aus der Selbsteinschätzung durch die Patienten (Kaplan et al (36)), als auch aus objektiven Daten (Krupp et al (37) und Logigian et al (12)).
- Die Beschwerdesymptomatik bei den Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose wies einen signifikanten Unterschied gegenüber gesunden Vergleichspersonen auf (Klempner et al (19)).
- Die antibiotische Behandlung führte zu einer Besserung der pathologischen Befunde und der Beschwerdesymptomatik; die Besserung war signifikant, jedoch gering und weit von einer Normalisierung entfernt (Logigian et al (12)).

Bezüglich der Einzelheiten und der Literatur sei auf den Text „Behandlungsparameter der Neuroborreliose, Qualitätsstandards der Amerikanischen Akademie für Neurologie (AAN), 2007“ verwiesen: www.praxis-berghoff.de.

Seidel et al

Abstract

86 Patienten mit diagnostizierter Lyme-Borreliose oder Verdacht auf Lyme-Borreliose wurden in die Studie einbezogen. 60% hatten Zeckenstich, 33% Erythema migrans, 47% seropositiv für Borrelien. 75 waren zuvor antibiotisch behandelt worden, 12 hatten keine Antibiotika erhalten.

9% hatten chronische Lyme-Borreliose, 28% litten an degenerativen Erkrankungen (Alter 59 +/- 18 Jahre, signifikant höher als bei den anderen Patienten), 17% Arthropathia psoriatica oder RA, 7% keine eindeutige Diagnose.

Schlussfolgerung: Der Anteil von Borrelia-assoziierten Krankheiten war in der vorliegenden Studie gering.

(Anm. Dr. Berghoff: Entgegen der Behauptung der Autoren (Seltzer et al) macht die Publikation von Seidel et al keine Aussage zur Wirkung von Antibiotika auf das Post-Lyme-Syndrom).

Fallon et al

Methode:

Patienten mit gut dokumentierter Lyme-Borreliose, vorausgehend mindestens 3 Wochen antibiotische Behandlung, Seropositivität, objektivierte Einschränkung des Gedächtnisses. Kontrollgruppe bestand aus gesunden Individuen. 10-wöchige

Behandlung mit Ceftriaxon i.v. oder Placebo i.v. als Doppelblindstudie. Überprüfung mittels neurokognitiver Tests nach 12 und 24 Wochen.

Ergebnisse:

Aus 3.368 Patienten und 305 Freiwilligen wurden 37 Patienten und 20 gesunde Personen in die Studie einbezogen. Die Patienten litten an leichter oder mäßiger Beeinträchtigung kognitiver Leistungen und erheblichen Beschwerden in Form von Fatigue, Schmerzen und Einschränkung der Körperfunktionen.

12 Wochen nach Antibiotika-Behandlung zeigte die antibiotisch behandelte Gruppe eine generalisierte und mäßige Besserung, nach 24 Wochen war diese Besserung nicht mehr nachweisbar.

Patienten mit stärkerem Fatigue, Schmerzen und beeinträchtigter Körperfunktion zeigten eine Besserung nach 12 Wochen. Die Besserung war auch nach 24 Wochen bezüglich Schmerz und Körperfunktion noch vorhanden.

Schlussfolgerung:

Ceftriaxon führt für kurze Zeit zu einer Besserung kognitiver Störungen (Encephalopathie), danach jedoch Rückfall. Benötigt wird daher eine Behandlung, die zu einer anhaltenden Besserung der kognitiven Störungen gewährleistet.

(Stellungnahme Dr. Berghoff: Entgegen der Meinung der Autoren (Seltzer et al) spricht auch die Publikation von Fallon et al keinesfalls dafür, dass ein sogenanntes Post-Lyme-Syndrom nicht auf Antibiotika anspricht).

Literaturverzeichnis:

Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6): 780-5.

Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED. Lyme Arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes. *Pediatrics* 1998; 102(4 Pt 1): 905-8.

Shadick NA, Phillips CB, Sangha O et al. Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* 1999; 131(12): 919-26.

Kaiser R. [Clinical courses of acute and chronic neuroborreliosis following treatment with ceftriaxone]. [Article in German]. *Nervenarzt* 2004; 75(6): 553-7

Cerar D, Cerar T, Ruzic-Sabljić E, Wormser GP, Strle F. Subjective symptoms after treatment to early Lyme disease. *Am J Med* 2010; 123:79-86.

Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *JAMA* 2000; 283(5): 609-16.

Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K-P, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:69-79.

Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnosis of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(9):611-7.

Fallon BA, Keip JB, Corbera KM, Petkova E, Britton CM, Dwyer E et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008; 70(13):992-1003.

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.

Krupp I et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003; 60:1923-1930.

Kaplan R et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003; 60:1916-1922.

Logigian EL et al. Successful Treatment of Lyme Encephalopathy with iv. Ceftriaxone. *J Infect Dis* 1999; 180:377-383.

19. 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
36. Kaplan R et al, Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help?, *Neurology* (2003), 60: 1916-1922
37. Kaplan R et al, Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help?, *Neurology* (2003), 60: 1916-1922
12. Logigian EL et al, Successful Treatment of Lyme Encephalopathy with iv. Ceftriaxone, *J. infect. Dis.* (1999), 180: 377-383
59. Wormser GP et al, Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America, *Clin. Infekt. Dis.* (2000), 31 (Suppl. 1): 1-14