

23.d Literaturübersicht

Antibiotische Behandlung Lyme-Borreliose Stadium III

Die vorliegende Literaturübersicht stellt in Form kurzer Inhaltsangaben Publikationen über die antibiotische Langzeitbehandlung bzw. über Rezidivquoten nach antibiotischer Behandlung dar. Die Übersichten sind chronologisch geordnet.

Antibiotische Langzeitbehandlung der Lyme-Borreliose

Steere 1985 (1)

40 Patienten, Lyme-Arthritis, Benzathin-Penicillin, 35% komplette Heilung, bei Placebo keine Besserung.

Dattwyler 1988 (6)

23 Patienten, Behandlung mit Penicillin bzw. Ceftriaxon, bei Penicillin 50% Therapieversager, bei Ceftriaxon 8% Therapieversager.

Pfister 1989 (7)

Penicillin und Ceftriaxon gleichen Effekt auf Radikulitis oder Neuroborreliose.

Hassler 1990 (8)

Cefotaxim 10 Tage wesentlich effektiver als Penicillin. Erfolg bei Cefotaxim 88%, bei Penicillin 61%.

Pfister 1991 (9)

Cefotaxim oder Ceftriaxon 10 Tage, Besserung der neurologischen Symptomatik 26/30 Patienten. Cefotaxim und Ceftriaxon gleich wirksam.

Hassler 1991 (14)

2 Patienten, gepulste Behandlung mit Cefotaxim für 10 Wochen. Ein Patient war nach 6 Monaten beschwerdefrei, der andere zeigte Besserung.

Bei einem Patienten nach Ceftriaxon-Behandlung wurde 7 Monate später der Erreger im Liquor nachgewiesen.

Steere 1994 (10)

Lyme-Arthritis. Behandlung mit Doxycyclin versus Amoxicillin + Probenecid. Bei Versagen der oralen Medikation nach 3 Monaten iv-Behandlung mit Ceftriaxon für 2 Wochen, bei 16/18 Patienten nach Amoxicillin und 18/20 Patienten behandelt mit Doxycyclin Arthritis innerhalb von 3 Monaten beseitigt, jedoch bei 5 Patienten Entwicklung von Neuroborreliose. Selbst nach Beseitigung der Arthritis besteht also die Gefahr einer Neuroborreliose.

Valesova 1996 (15)

Patienten mit Lyme-Arthritis, 2 Wochen Ceftriaxon, 3 Jahre später 19/26 symptomfrei, 6/26 Rückfall.

Cimmino 1996 (19)

Analyse von Publikationen 1985 bis 1991 über antibiotische Behandlung der Lyme-Borreliose. Folgerung der Autoren: Über Art und Dauer der antibiotischen Behandlung besteht kein Konsens.

Donta 1997 (16)

277 Patienten, Behandlung mit Tetracyclin für durchschnittlich 4 Monate. 20% geheilt, 70% signifikant gebessert, 10% keine Besserung. Besserung bereits nach ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn. Bei Patienten, die länger als ein Jahr Beschwerden hatten trat die Besserung oft erst vier bis sechs Wochen nach Behandlungsbeginn ein.

Oksi 1998 (11)

Behandlung mit Ceftriaxon als antibiotische Langzeitbehandlung war signifikant günstiger als orale Antibiose.

Fallon 1999 (12)

Gedächtnisprobleme nach erneuter iv-Behandlung deutlich besser. Daher wurde eine neue Studie mit wiederholten Behandlungen (iv-Behandlung) geplant (siehe Fallon 2004).

Logigian 1999 (13)

Ceftriaxon 30 Tage (Nachbehandlung). Alle Patienten zeigten ein bis zwei Jahre nach dieser Nachbehandlung Beseitigung der Symptomatik.

Oksi 1999 (17)

13 Patienten, 3 Monate orale Antibiotika, danach PCR positiv, nachfolgend Ceftriaxon 4 bis 6 Wochen. Nach Ceftriaxon-Behandlung PCR bei keinem der Patienten mehr positiv. 9 zeigten Besserung. Antibiotische Behandlung für mehr als 3 Monate garantiert keine Elimination von Borrelia, daher ggfs. längere Behandlung erforderlich.

Klempner 2001 (2), Kaplan 2003 (3)

Kein signifikanter Unterschied zwischen seropositiven und seronegativen Patienten sowie bei Patienten mit oder ohne Behandlung. 64% der Patienten hatten anhaltende Beschwerdesymptomatik.

Krupp 2003 (4)

Zeigt positiven Effekt der antibiotischen Langzeitbehandlung gegen LB.

Donta 2003 (18)

235 Patienten mit Lyme-Borreliose Stadium III. Behandlung Makrolide + Hydroxychloroquin für einen oder mehrere Monate. 120 zeigten Rückfall. Tetracyclin + nachfolgend Ceftriaxon waren deutlich weniger erfolgreich als Makrolide + Hydroxychloroquin.

Fallon 2004 (5)

10 Wochen iv-Behandlung, signifikante Verbesserung. 3.400 Patienten. Screening an der Columbia Universität, iv-Behandlung 2-3 Monate, orale antibiotische Behandlung 7,5 Monate, ggfs. Behandlung über 18 Monate.

Rückfall nach antibiotischer Behandlung

Steere et al 1977 (75)

Die antibiotische Behandlung wird skeptisch beurteilt. 8 Patienten behandelt mit Penicillin, Erythromycin oder Cephalexin wegen EM. In 1/8 Fällen persistierte das EM für zwei Monate trotz Behandlung. 7/8 Patienten entwickelten Gelenkmanifestationen, neurologische Symptome oder kardiale Abnormitäten.

Steere et al 1983 (74)

Trotz Behandlung mit drei verschiedenen Antibiotika (Penicillin, Erythromycin, Doxycyclin) entwickelte die Hälfte der Patienten „minor late symptoms“ wie Kopfschmerzen, Muskelskelettschmerzen und Fatigue. Diese Komplikationen korrelierten signifikant mit der initialen Ausprägung der Erkrankung.

Berger 1986 (73)

14/61 Patienten mit erheblichem Rezidiv erforderten Nachbehandlung. 5 der Nachbehandelten entwickelten LB III mit Fazialisparese und Gelenkschmerzen.

Dattwyler et al 1987 (72)

5 Patienten mit LB Stadium III trotz vorausgehender antibiotischer Behandlung mit Tetracyclin im Frühstadium wegen EM.

Steere et al 1988 (67)

12 Patienten mit LB. Antibiotische Behandlung. Synoviektomie. Bei 6/12 Patienten Nachweis von Bb in der Umgebung normaler oder beschädigter Blutgefäße. Ähnlichkeit mit Syphilis und Tuberkulose drängen sich auf, auch hier reichen wenige Erreger, um über Jahre eine synoviale Läsion auszulösen.

Dattwyler et al 1988 (68)

17 Patienten mit LB Stadium II und prompter antibiotischer Behandlung. Dennoch Entwicklung einer chronischen LB.

Schmidli et al 1988 (69)

Paralyse konnte antibiotisch beseitigt werden, nachfolgend jedoch Arthritis. Erregernachweis im Gelenkerguss. Die anfängliche antibiotische Behandlung (Amoxicillin-Clavulansäure, nachfolgend Doxycyclin) führte nicht zur Eradikation des

Erregers. Nachfolgend Ceftriaxon 2 Wochen, Arthritis klang ab, bei der nachfolgenden Beobachtung von 11 Monaten beschwerdefrei.

Berger 1988 (70)

2 von 80 Patienten mit geringem Rezidiv und 17 von 81 Patienten mit deutlichem Rezidiv erforderten antibiotische Nachbehandlung.

Weber et al 1988 (71)

Nachweis von Bb in Gehirn und Leber bei einem Neugeborenen, dessen Mutter im ersten Trimester der Schwangerschaft wegen LB mit Penicillin behandelt wurde.

Schoen 1989 (63)

Nicht alle Patienten mit neurologischen Manifestationen oder Arthritis bei LB reagieren auf orale oder intravenöse Antibiotika. Oft ist Nachbehandlung erforderlich. Nachbehandlung ist auch indiziert bei rezidivierender Arthritis, in späten Phasen einer LB kommen Therapie-refraktäre Fälle vor.

Dieterle et al 1989 (64)

6 Patienten wegen LB Behandlung mit Penicillin G Infusionen. Rückfall. Nachbehandlung mit Penicillin, Doxycyclin oder Ceftriaxon.

Preac-Mursic et al 1989 (65)

Persistenz von Bb nach antibiotischer Behandlung kann weder im Frühstadium noch im Stadium III aufgrund von Seronegativität ausgeschlossen werden. Patienten entwickeln später Symptome trotz antibiotischer Behandlung. Es ist daher fraglich, ob Antibiotika Bb eradizieren können. Bei Neuro-Syphilis wurde die Persistenz des Erregers nach Penicillin G Behandlung im zentralen Nervensystem nachgewiesen. Penicillin nur mäßig wirksam, daher größere Dosen und längere Behandlung mit Antibiotika erforderlich. Seronegativität bedeutet nicht Beseitigung der LB. Seronegativität kann vorkommen trotz Persistenz von Bb.

Kohler et al 1989 (66)

2 Patienten mit EM und gleichzeitig Meningo-Polyneuritis. Penicillin G führte innerhalb von wenigen Tagen zur Besserung der klinischen Befunde und des Liquor,

danach jedoch erneut neurologische Symptome in Form von craniellen Neuropathien und Paresen mit radikulärer Zuordnung.

McDonald et al 1990 (59)

Nach antibiotischer Behandlung Rezidiv bei LB möglich. Bb oft nicht in der Lage, längere Zeit im Wirtsorganismus zu überleben. – 63 Patienten mit EM, Biopsien in 16 Fällen positiv und zwar nach längerer Inkubation bis zu 10,5 Monate. Einige Patienten benötigen offenbar mehr als die aktuell empfohlene Behandlung mit Antibiotika für nur zwei bis drei Wochen. Dies gilt insbesondere für Subspezies von Bb mit langsamer Reproduktion.

Logigian et al 1990 (60)

Beobachtung von Patienten 6 Monate nach zweiwöchiger Antibiose mit Ceftriaxon. 63% Besserung, 22% Besserung aber Rezidiv, 15% keine Besserung. Die neurologische Symptomatik begann Monate bis Jahre nach Infektionsbeginn (wie bei Neuro-Syphilis). Grund für die Rezidive sind offensichtlich Therapieversagen. Persistierende Symptome sind höchstwahrscheinlich Ausdruck der anhaltenden Infektion.

Sigal 1990 (61)

9 Patienten. Zuvor erfolgreich behandelt wegen LB, jedoch Rezidiv von unspezifischen Symptomen.

Nadelman et al 1990 (62)

5/7 Patienten blieben durchschnittlich 4 Monate nach Behandlung noch symptomatisch.

Pfister et al 1991 (57)

33 Patienten. LNB. 10 Tage Ceftriaxon oder Cefotaxim. Nachbeobachtung nach 8,1 Monaten. 10/27 Patienten weiterhin Beschwerden und Persistenz von Bb im Liquor. Autoren folgern: Verlängerung der Therapie könnte notwendig sein.

Agger et al 1991 (58)

Auch bei längerer oder häufiger perenteraler Antibiose erfordert LB III oft Nachbehandlung wegen mangelnder klinischer Besserung.

Halperin et al 1992 (76)

In vielen Fällen persistiert bei LB die Infektion und ist wesentlich für die anhaltenden Symptome, unabhängig davon, wie gering die Zahl von Bb im Organismus ist. Antibiotische Behandlung führt im Allgemeinen zur klinischen Besserung.

Georgilis et al 1992 (53)

Nachweis von Bb nach vielfachen antibiotischen Behandlungen. Fibroblasten schützen Bb gegen Antibiotika und Immunsystem. In vitro überlebte Bb in Anwesenheit von Fibroblasten, nicht aber ohne Fibroblasten. Auch Keratinozyten, HEp-2 Zellen und Vero Zellen haben eine ähnlich protektive Wirkung wie Fibroblasten. Die Tatsache, dass Fibroblasten und Keratinozyten Bb „beschützen“ ist von besonderem Interesse, da der Erstkontakt die Haut betrifft.

Cooke et al 1992 (54)

Die Diversität von Symptomen (Lyme-Arthritis) von mild und selbstlimitierend bis zu schwer chronisch trotz antibiotischer Behandlung ist ein Signal, dass bei der Pathogenese ein Wirtsfaktor von Bedeutung ist.

Feder et al 1992 (55)

32 Patienten mit LB. Beobachtung 16 Monate nach antibiotischer Behandlung. 9/32 persistierende oder rezidivierende Symptome. Die Serologie trägt zur Erkenntnis von Persistenz und Rezidiv nicht bei.

Dinerman et al 1992 (56)

15 Patienten mit LB. Langzeitstudie. Alle Patienten erhielten antibiotische Behandlung, meistens Ceftriaxon für 2 bis 4 Wochen. – Einzelfall. Gonarthrit ging zurück jedoch weiterhin Symptome wie Fibromyalgie, Gelenkbeschwerden. Zweite antibiotische Behandlung mit Ceftriaxon ein Jahr später nur vorübergehende leichte Besserung, danach Rezidiv mit schlechtem Allgemeinzustand, Fatigue, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, kognitive Störungen, Gereiztheit. Behandlung mit Imipenem 250 mg 3 x täglich 1 Monat. Besserung der Beschwerden für mehrere

Monate, dann Rezidiv. Dabei dann auch M. Bannwarth im Bereich thorakaler Nervenwurzeln (Schmerzen in der Brustkorbwand), Taubheit und Hyperästhesie rechte Gesichtshälfte, Taubheit an Händen und Füßen. Seronegativität. Patienten mit negativem ELISA wiesen später positiven Westernblot und positiven LTT auf.

Preac-Mursic et al 1993 (46)

Bb nachgewiesen in Kultur nach antibiotischer Behandlung. 2/6 Patienten seronegativ. Antibiotische Behandlung könnte Antikörperbildung verhindern. Persistenz von Bb kann nicht ausgeschlossen werden bei Seronegativität.

Klempner et al 1993 (47)

Bb kann bei antibiotischer Behandlung überleben durch Aufenthalt in Fibroblasten und Keratinocyten. Dadurch nicht angreifbar durch Betalactame selbst bei hoher Konzentration. Bb gehört zu den wenigen Bakterien, die sich intrazellulär aufhalten können und sich somit der Wirkung von Antibiotika und des Immunsystems entziehen.

Häupl et al 1993 (48)

Nachweis von Bb in Ligamenten (gewonnen bei Operation). Bb kulturell und mittels PCR nachgewiesen. Die Daten belegen Persistenz trotz mehrfacher antibiotischer Behandlung, selbst wenn die Symptome abgeklungen sind und Seronegativität eintrat. Spirochäten befinden sich zwischen den Kollagenfasern oder in Fibroblasten. Bei weiterem Verlauf trotz Persistenz der LB Seronegativität und Rückgang des LTT Borrelien.

Chancellor et al 1993 (49)

Neurologische und urologische Symptome gingen nur sehr langsam zurück. Es bestand eine verzögerte Rekonvaleszenz. Häufig Rezidive im Sinne einer aktiven Lyme-Borreliose und bleibende neurologische Defizite.

Reik 1993 (50)

(Einzelfall). Mehrfache Schlaganfälle 18 Monate nach antibiotischer Behandlung wegen Lyme-Borreliose im Frühstadium mit Fazialisparese. Pleozytose, intrathekale Antikörper, Ansprechen auf antibiotische Behandlung.

Battafarano et al 1993 (51)

Einzelfall. LB, Gonarthritits für 7 Jahre trotz wiederholter antibiotischer Behandlung. Synoviektomie, dabei Nachweis des Erregers in Synovium und Gelenkflüssigkeit mittels PCR.

Liu 1993 (52)

Im Frühstadium orale Antibiotika wirksam. Bei Stadium III intravenöse Behandlung mit hohen Dosen erforderlich. Rezidivrate 16%.

Wahlberg et al 1994 (40)

Antibiotische Kurzzeitbehandlungen nicht effektiv, daher Empfehlung einer antibiotischen Langzeitbehandlung. Zunächst Ceftriaxon, später Amoxicillin + Probenecid oder Cephadroxil.

Malawista et al 1994 (41)

Untersuchungen an Mäusen. Trotz antibiotischer Behandlung Persistenz der Infektion. Nachweis des Erregers mittels Kultur und PCR.

Bradley et al 1994 (42)

Nachweis von Bb intraartikulär bei Arthritis, selbst bei antibiotisch behandelten Patienten.

Asch et al 1994 (43)

Verlaufsbeobachtung nach durchschnittlich 3,2 Jahren nach antibiotischer Behandlung. Viele Patienten erhielten wiederholt Antibiotika, danach voller oder partieller Behandlungserfolg.

Shadick et al 1994 (44)

10 von 38 Patienten erlitten Rezidiv innerhalb eines Jahres. Rezidive trotz intensiver antibiotischer Behandlung. Eine Patientin litt an AVB II der nach Penicillin verschwand. Danach Herz-Rhythmus-Störung, zwei Jahre später vorübergehend Ceftriaxon, trotzdem Entwicklung AVB III, Schrittmacher. Ein anderer Patient erhielt zwei Wochen Penicillin iv, später progressive Sprachstörung, Bradykinesie,

Augenmotilitätsströrung, cerebrale Läsionen. Erneute Behandlung mit Ceftriaxon nicht effektiv. Patient verstarb. Bei Autopsie Nachweis von Bb im Cortex, ein Erreger außerhalb der Leptomeningen-Gefäße.

Lopez-Andreu et al 1994 (45)

Einzelfall. Wiederholt antibiotische Behandlung (Ceftriaxon, Penicillin, Doxycyclin, Azithromycin). Allgemeinbefinden gebessert, jedoch Rezidiv nach jedem antibiotischen Behandlungszyklus.

Lawrence et al 1995 (35)

Einzelfall. Wiederholt neurologische Rückfälle trotz antibiotischer Therapie. Seronegativität. 6 Behandlungszyklen mit Ceftriaxon, einmal mit Cefotaxim und zweimal mit Doxycyclin für 19 und 8 Wochen. Zunehmende Hemiparese rechts, Kurzatmigkeit wegen Schwäche der Interkostalmuskulatur. Sechsmal stationäre Behandlung. Antibiotische Langzeitbehandlung (22 Monate) mit Clarithromycin. Clarithromycin nicht liquorgängig jedoch Anreicherung in Makrophagen. Behandlung klinisch erfolgreich für inzwischen 22 Monate. Vorliegender Fall ist Beispiel für chronisch rezidivierende Bb-Infektion. In solchen Fällen ist zu prüfen, ob eine antibiotische Langzeitbehandlung eine Option ist.

Waniek et al 1995 (36)

Einzelfall. Letale neuropsychiatrische LB. Frontallappendemenz. Erhebliche subkortikale Degeneration. Antibiotische Behandlung führte zu vorübergehender Besserung. Rückfall nach Absetzen der Antibiotika, daher antibiotische Langzeitbehandlung möglicherweise notwendig.

Steere et al 1995 (37)

Behandlung mit Antibiotika für einen Monat muss nicht immer vitale Spirochäten (Borrelien) beseitigen.

Vartiovaara 1995 (38)

Finnischer Arzt. 1987 Zeckenstich. 1992 Aufgabe der beruflichen Tätigkeit (Journalist) wegen Arbeitsunfähigkeit. 1992 LTT positiv. 2 Monate Doxycyclin 300 mg. Hierunter leichte Besserung jedoch nur für 2 Monate, danach Rezidiv und sogar

Verschlechterung. Nachweis des Erregers mittels PCR, d.h. 6 Jahre nach Zeckenstich Erreger noch nachweisbar trotz antibiotischer Behandlung, u.a. mit Ceftriaxon für 4 Wochen und synchron kombinierter Antibiose für 6 Wochen. Auch bei Seronegativität sollte in solchen Fällen antibiotisch behandelt werden.

Ferris et al 1995 (39)

Einzelfall. Über zwei Jahre 7 antibiotische Kurzzeitbehandlungen. Vorübergehende Besserungen, trotzdem insgesamt zunehmende Verschlechterung. Eingesetzt wurde Ceftriaxon für 12 Monate, Roxithromycin für 2 Monate und Ciprofloxacin für 2 Monate. Nach Ceftriaxon Fortsetzung der Behandlung mit Minocyclin 200 mg, 7 Monate. Allgemeinzustand erheblich verbessert. Die Behandlung wird sehr viel besser toleriert als die Lyme-Borreliose, daher antibiotische Langzeitbehandlung auch bei anderen Patienten, bis eine eindeutige Besserung erzielt oder eine Progression verhindert wird.

Weber 1996 (26)

Erythema migrans sprach auf Antibiotika nicht an. Möglicherweise sind alle bisher eingesetzten Antibiotika mit Therapieversagern verbunden.

Nanagara 1996 (27)

EM und intermittierendes EM Bb intrazellulär nachweisbar und extrazellulär in synovialen Bindegewebe. Wenn die Spirochäten bereits intrazellulär lokalisiert sind oder sich in Fibroblasten aufhalten, sind hohe Antibiotika-Dosen ggfs. kombinierte Antibiose über lange Zeiträume erforderlich.

Mursic 1996 (28)

Aktive Lyme-Borreliose tritt auf trotz adäquater antibiotischer Behandlung. Ursache sind offensichtlich Zysten.

Luft 1996 (29)

57% der Patienten mit Rückfall einer Lyme-Borreliose waren seronegativ.

Bayer et al 1996 (30)

Patienten nach antibiotischer Behandlung der Lyme-Borreliose: 74% nach Behandlung PCR im Urin positiv. Nach antibiotischer Behandlung lediglich für einige Monate PCR negativ, danach zunehmend allgemeine Krankheitszustände mit neurologischen Symptomen und Arthritis, Behandlung musste wiederholt werden.

Aberer 1996 (31)

Neuralgien 6 Monate nach EM trotz antibiotischer Behandlung, seropositiv, perineural Borrelia nachweisbar.

Oksi 1996 (32)

Antibiotische Behandlung, 6 Monate später Autopsie. Im Gehirn PCR positiv trotz vorausgegangener 6-monatiger antibiotischer Behandlung, darunter zweimal dreiwöchige Behandlung mit Ceftriaxon.

Valesova 1996 (33)

26 Patienten. 3 Jahre später bei 19 Heilung oder deutliche Besserung, bei 6 Rückfall und bei 4 Patienten neue Symptome.

Preac et al 1996 (34)

Persistenz von Bb und klinischer Rückfall trotz vorausgegangener antibiotischer Behandlung, bei Seropositivität oder Seronegativität.

Branigan 1997 (25)

6 PCR-positive Patienten, serologisch negativ.

Straubinger 1998 (23)

Versuche an Hunden. Antibiotische Behandlung beseitigte Arthritis, PCR war jedoch weiter nachweisbar. Bei Immunsuppression brach die Krankheit wieder aus.

Treib 1998 (24)

44 Patienten mit Neuroborreliose. Ceftriaxon 10 Tage. Über die Hälfte der Patienten behielt unspezifische Beschwerden (Fatigue). IgM AK blieben positiv.

Straubinger 2000 (20)

Nach antibiotischer Behandlung PCR vorübergehend negativ, später jedoch wieder positiv (Untersuchung an Hunden).

Straubinger 2000 (21)

16 Hunde, persistierende Infektion nach antibiotischer Behandlung, allerdings nurmehr geringe Bakterienbelastung.

Breier 2001 (22)

Viermal Behandlung mit Ceftriaxon. Trotzdem Progression von Lichen sclerosus et atrophicus. PCR positiv.

Literaturverzeichnis

1. Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, Malawista SE. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. *N Engl J Med* 312(14):869-74; 1985.
2. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, Norton D, Levy L, Wall D, McCall J, Kosinski M, Weinstein A. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 346(2):85-92; 2001.
3. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dombush R, Hu LT, Evans J, Weinstein A, Schmid CH, Klempner MS. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 60(12):1916-22; 2003.
4. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, Dattwyler R, Chandler B. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 60(12):1923-30; 2003
5. Fallon BA. Testimony at public hearings in re Lyme disease for the State of Connecticut Department of Public Health. 134-153; 2004.
6. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis- -randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1(8596):1191-4; 1988.
7. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhäupl KM. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. *Arch Neurol* 46(11):1190-4; 1989.

8. Hassler D, Zöller L, Haude M, Hufnagel HD, Heinrich F, Sonntag HG. Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease - - prospective, randomized therapeutic study. *Infection* 18(1):16-20; 1990.
9. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sörgel F, Einhäupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 163(2):311-8; 1991.
10. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH 3rd, Liu NY, Schmid CH. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 37(6):878-88; 1994.
11. Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17(10):715-9; 1998.
12. Fallon et al. Repeated antibiotic treatment in chronic Lyme disease. *J Spirochetal Tick Dis* 6:91-101; 1999.
13. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis* 180(2):377-83; 1999.
14. Hassler D, Riedel K, Zom J, Preac-Mursic V. Pulsed high-dose cefotaxime therapy in refractory Lyme borreliosis. *Lancet* 338(8760):193; 1991.
15. Valesová H, Mailer J, Havlik J, Hulinská D, Hercogová J. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. *Infection* 24(1):98-102; 1996.
16. Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis* 25 Suppl 1:S52-6; 1997.
17. Oksi J, Marjamäki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med* 31(3):225-32; 1999.
18. Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. *Med Sci Monit* 9(11):PI136-42; 2003.
19. Cimmino MA, Moggiana GL, Parisi M, Accardo S. Treatment of Lyme arthritis. *Infection* 24(1):91-3; 1996.
20. Straubinger RK. PCR-Based quantification of *Borrelia burgdorferi* organisms in canine tissues over a 500-Day postinfection period. *J Clin Microbiol* 38(6):2191-9; 2000.
21. Straubinger RK, Straubinger AF, Summers BA, Jacobson RH. Status of *Borrelia burgdorferi* infection after antibiotic treatment and the effects of corticosteroids: An experimental study. *J Infect Dis* 181(3):1069-81; 2000.

22. Breier F, Khanakah G, Stanek G, Kunz G, Aberer E, Schmidt B, Tappeiner G. 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* 144(2):387-92; 2001.
23. Straubinger RK, Straubinger AF, Summers BA, Jacobson RH, Erb HN. Clinical manifestations, pathogenesis, and effect of antibiotic treatment of Lyme borreliosis in dogs. *Wien Klin Wochenschr* 110(24):874-81; 1998.
24. Treib J, Fernandez A, Haass A, Grauer MT, Holzer G, Woessner R. Clinical and serological follow-up in patients with neuroborreliosis. *Neurology* 51(5):1489-91; 1998.
25. Branigan P, Rao J, Rao J, Gerard H, Hudson A, Williams W, Arayssi T, Pando J, Bayer M, Rothfuss S, Clayburne G, Sieck M, Schumacher HR. PCR evidence for *Borrelia burgdorferi* DNA in synovium in absence of positive serology. *American College of Rheumatology* 40(9) Suppl. Sept, p.S270; 1997.
26. Weber K. Treatment failure in Erythema migrans - - a review. *Infection* 24(1):73-5; 1996.
27. Nanagara R, Duray PH, Schumacher HR Jr. Ultrastructural demonstration of spirochetal antigens in synovial fluid and synovial membrane in chronic Lyme disease: possible factors contributing to persistence of organisms. *Hum Pathol* 27(10):1025-34; 1996.
28. Mursic VP, Wanner G, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 24(3):218-26; 1996.
29. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, Masters EJ, Grunwaldt E, Gadgil SD. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of Erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 124(9):785-91; 1996.
30. Bayer ME, Zhang L, Bayer MH. *Borrelia burgdorferi* DNA in the urine of treated patients with chronic Lyme disease symptoms. A PCR study of 97 cases. *Infection* 24(5):347-53; 1996.
31. Aberer E, Kersten A, Klade H, Potschek C, Jurecka W. Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin. *Am J Dermatopathol* 18(6):571-9; 1996.
32. Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamäki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature. *Brain* 119(Pt 6):2143-54; 1996.
33. Valesová H, Mailer J, Havlik J, Hulinská D, Hercogová J. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. *Infection* 24(1):98-102; 1996.

34. 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* 24(1):9-16; 1996.
35. Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol* 35(2):113-7; 1995.
36. Waniek C, Prohovnik I, Kaufman MA, Dwork AJ. Rapidly progressive frontal-type dementia associated with Lyme disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7(3):345-7; 1995.
37. Steere AC. Musculoskeletal manifestations of Lyme disease. *Am J Med* 98(4A):44S-48S; discussion 48S-51S; 1995.
38. Vartiovaara I. Living with Lyme. *Lancet* 345(8953):842-4; 1995.
39. Ferris I, Tortajada J, López Andreu JA, Salcede Vivó J, Sala Lizarraga JV. Lyme borreliosis. *Lancet* 345(8962):1436-7; 1995.
40. Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppälä I. Treatment of late Lyme borreliosis. *J Infect* 29(3):255-61; 1994.
41. Malawista SE, Barthold SW, Persing DH. Fate of *Borrelia burgdorferi* DNA in tissues mice after antibiotic treatment. *J Infect Dis* 170(5):1312-6; 1994.
42. Bradley JF, Johnson RC, Goodman JL. The persistence of spirochetal nucleic acids in active Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 120(6):487-9; 1994.
43. Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* 21(3):454-61; 1994.
44. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, Duray PH, Larson MG, Wright EA, Ginsburg KS, Katz JN, Liang MH. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 121(8):560-7; 1994.
45. López-Andreu JA, Ferris J, Canosa CA, Sala-Lizárraga JV. Treatment of late Lyme disease: a challenge to accept. *J Clin Microbiol* 32(5):1415-6; 1994.
46. Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, Burk R, Wilske B, Reinhardt S, Böhmer R. First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy. *J Clin Neuroophthalmol* 13(3):155-61; 1993.
47. Klempner MS, Noring R, Rogers RA. Invasion of human skin fibroblasts by the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis* 167(5):1074-81; 1993.
48. Häupl T, Hahn G, Rittig M, Krause A, Schoerner C, Schönherr U, Kalden JR, Burmester GR. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum* 36(11):1621-6; 1993.

49. Chancellor MB, McGinnis DE, Shenot PJ, Kiilholma P, Hirsch IH. Urinary dysfunction in Lyme disease. *J Urol* 149(1):26-30; 1993.
50. Reik L Jr. Stroke due to Lyme disease. *Neurology* 43(12):2705-7; 1993.
51. Battafarano DF, Combs JA, Enzenauer RJ, Fitzpatrick JE. Chronic septic arthritis caused by *Borrelia burgdorferi*. *Clin Orthop Relat Res* (297):238-41; 1993.
52. Liu AN. [Lyme disease in China and its ocular manifestations]. [Article in Chinese]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 29(5):271-3; 1993.
53. Georgilis K, Peacocke M, Klempner MS. Fibroblasts protect the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, from ceftriaxone in vitro. *J Infect Dis* 166(2):440-4; 1992.
54. Cooke WD, Dattwyler RJ. Complications of Lyme borreliosis. *Annu Rev Med* 43:93-103; 1992.
55. Feder HM Jr, Gerber MA, Luger SW, Ryan RW. Persistence of serum antibodies to *Borrelia burgdorferi* in patients treated for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 15(5):788-93; 1992.
56. Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann Intern Med* 117(4):281-5; 1992.
57. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sörgel F, Einhäupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 163(2):311-8; 1991.
58. Agger W, Case KL, Bryant GL, Callister SM. Lyme disease: clinical features, classification, and epidemiology in the upper Midwest. *Medicine (Baltimore)* 70(2):83-90; 1991.
59. MacDonald AB, Berger BW, Schwan TG. Clinical implications of delayed growth of the Lyme borreliosis spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Acta Trop* 48(2):89-94; 1990.
60. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 323(21):1438-44; 1990.
61. Sigal LH. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. *Am J Med* 88(6):577-81; 1990.
62. Nadelman RB, Pavia CS, Magnarelli LA, Wormser GP. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease. *Am J Med* 88(1):21-6; 1990.
63. Schoen RT. Treatment of Lyme disease. *Conn Med* 53(6):335-7; 1989.

64. Dieterle L, Kubina FG, Staudacher T, Büdingen HJ. [Neuro-borreliosis of intervertebral disk prolapsed?]. [Article in German]. *Dtsch Med Wochenschr* 114(42):1602-6; 1989.
65. Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, Prokop J. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 17(6):355-9; 1989.
66. Kohler J, Schneider H, Vogt A. High-dose intravenous penicillin G does not prevent further progression in early neurological manifestation of Lyme borreliosis. *Infection* 17(4):216-7; 1989.
67. Steere AC, Duray PH, Butcher EC. Spirochetal antigens and lymphoid cell surface markers in Lyme synovitis. Comparison with rheumatoid synovium and tonsillar lymphoid tissue. *Arthritis Rheum* 31(4):487-95; 1988.
68. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med* 319(22):1441-6; 1988.
69. Schmidli J, Hunziker T, Moesli P, Schaad UB. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis. *J Infect Dis* 158(4):905-6; 1988.
70. Berger BW. Treatment of Erythema chronicum migrans of Lyme disease. *Ann N Y Acad Sci* 539:346-51; 1988.
71. Weber K, Bratzke HJ, Neubert U, Wilske B, Duray PH. *Borrelia burgdorferi* in a newborn despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 7(4):286-9; 1988.
72. Dattwyler RJ, Halperin JJ. Failure of tetracycline therapy in early Lyme disease. *Arthritis Rheum* 30(4):448-50; 1987.
73. Berger BW. Treating Erythema chronicum migrans of Lyme disease. *J Am Acad Dermatol* 15(3):459-63; 1986.
74. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, Sigal LH, Craft JE, DeSanna ET, Malawista SE. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 99(1):22-6; 1983.
75. Steere AC, Hardin JA, Malawista SE. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: cryoimmunoglobulins and clinical activity of skin and joints. *Science* 196(4294):1121-2; 1977.
76. Halperin JJ, Heyes MP. Neuroactive kynurenines in Lyme borreliosis. *Neurology* 42(1):43-50; 1992.