

## 23. Antibiotische Therapie der Lyme-Borreliose (LB)

Bereits vor der Entdeckung der Lyme-Borreliose durch AC Steere (1, 2) und des Erregers durch Burgdorfer in 1981 (3) wurden Antibiotika gegen Krankheitsmanifestationen eingesetzt, die aus heutiger Sicht der Lyme-Borreliose zuzuordnen sind. Die in diesem Zusammenhang wichtigsten Arbeiten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1

**Antibiotische Behandlung von Krankheitsmanifestationen der Lyme-Borreliose vor Erstbeschreibung der Krankheit und Entdeckung des Krankheitserregers (1, 3)**

Jahr der Publikation	Autor (Erstautor)	Klinische Manifestation / Sonstige Daten	Literaturstelle
1946	Svartz	ACA Behandlung mit Penicillin	4
1951	Hollström	EM-assoziierte Meningitis, Penicillin-Therapie erfolgreich	5
1974	Weber	EM-assoziierte Meningitis Erfolgreiche Therapie mit Penicillin	6
1977	Steere	Antibiotische Behandlung EM, Arthritis Penicillin, Erythromycin, Tetracyclin	2

Steere (2) setzte 1977 Penicillin zur Behandlung des Erythema migrans und der Arthritis ein und bezog sich dabei auf die Arbeit von Afzelius (7), der das Erythema migrans 1921 in seiner charakteristischen Form darstellte, und auf Hollström (5), der 1951 die erfolgreiche Behandlung der EM-assoziierten Meningitis mit Penicillin beschrieben hatte. Alternativ zum Penicillin verwandte Steere (2) Erythromycin und Tetracyclin in Fällen von Penicillin-Allergie.

Von 1980 bis 1982 untersuchte Steere in 2 Studien die Wirksamkeit der von ihm eingesetzten Medikamente Penicillin, Erythromycin und Tetracyclin. Entsprechend der Wirksamkeit ergab sich für diese Antibiotika folgende Rangordnung: Tetracyclin, Penicillin (Phenoxymethyl-Penicillin), Erythromycin. Dies betraf sowohl die Wirkung

der Antibiotika auf das EM, als auch die Verhinderung von damals sogenannten „Spätkomplikationen“.

Die grundlegenden Studien von Steere zeigten bereits, dass durch antibiotische Behandlung des Erythems die Häufigkeit einer nachfolgenden Arthritis vermindert werden kann: Bei unbehandelten Patienten trat eine Arthritis in 67% der Fälle auf, bei Behandlung in 35%. Die antibiotische Behandlungsdauer betrug damals 10 oder 20 Tage. Bei mangelndem therapeutischem Erfolg wurde antibiotisch nachbehandelt. Auch die Jarisch-Herxheimer-Reaktion wurde in den Studien von Steere beobachtet und war bei Penicillin und Tetracyclin häufiger als bei Erythromycin (2). Der Beginn der antibiotischen Behandlung erfolgte in der Studie von Steere zeitnah zum Auftreten des EM, d.h. im Durchschnitt etwa 10 Tage nach Krankheitsbeginn. Ferner zeigten die Studien von Steere, dass in einem beträchtlichen Anteil, d.h. ca. 50% die antibiotische Behandlung nicht zur Beschwerdefreiheit führte. Steere bezeichnete solche „Restbeschwerden“ als „minor signs and symptoms“, obwohl zu derartig vermeintlich geringen Restbeschwerden Symptome wie Muskelskelettschmerzen, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Lethargie, superventrikuläre Tachykardien und rezidivierende Arthritiden (Dauer unter 2 Wochen) gehörten. Die Folgeerscheinungen (minor symptoms) waren umso ausgeprägter, je heftiger sich die Symptomatik im Frühstadium dargestellt hatte. Diese Korrelation zeigte bereits die Bedeutung des humanen Immunsystems für die Bewältigung der Borrelieninfektion. Ferner zeigte sich, dass eine verzögerte antibiotische Behandlung die Entwicklung einer chronischen Lyme-Borreliose (late disease) begünstigte.

Abschließend stellt Steere (2) fest, dass die Persistenz von Symptomen nach antibiotischer Behandlung (minor symptoms) Ausdruck einer persistierenden Infektion sein könnte.

Aus heutiger Sicht sind zur Arbeit von Steere einige Anmerkungen zu machen, die in Anbetracht der umfassenden Forschung nach Entdeckung der LB nicht kritisch gemeint sind, sondern vielmehr zeigen, dass spätere Forschungserkenntnisse in der Arbeit von Steere (2) bereits erkennbar, also gewissermaßen vorweggenommen wurden:

- Ein Teil der Patienten wies mit Auftreten des EM bereits eine schwere Krankheitsausprägung (severe illness) auf, so dass in einem Teil der Fälle offensichtlich bereits ein Zustand nach Dissemination vorlag
- Es werden zahlreiche Symptome des Frühstadiums erwähnt, die für eine bereits stattgehabte Dissemination (disseminiertes Frühstadium) sprechen: erheblicher Kopfschmerz, Nackensteifigkeit, Fatigue über 1 Monat, schwere Krankheitsausprägung; zudem erfolgte die antibiotische Behandlung z.T. mit Verzögerung
- Die eingesetzten Antibiotika (Penicillin, Tetracyclin, Erythromycin):  
Aus heutiger Sicht ist Phenoxymethyl-Penicillin nur zur Behandlung des lokalisierten Frühstadiums, nicht jedoch zur Behandlung der LB nach Dissemination geeignet. Möglicherweise liegt hier der Grund für die Therapieversagerquote (minor symptoms) von 50%
- Erythromycin ist aus heutiger Sicht zur Behandlung der LB nicht geeignet  
In der Studie von Steere war Erythromycin das am geringsten wirksame Antibiotikum
- Eine schwerwiegende Manifestation (major symptoms) war in mehreren Fällen nach Behandlung mit Phenoxymethyl-Penicillin und Erythromycin vorhanden, nicht jedoch nach Behandlung mit Tetracyclinen  
Tetracycline haben sich zur Behandlung der chronischen LB (also nach Dissemination) bewährt, während dies für Phenoxymethyl-Penicillin und Erythromycin nicht zutrifft
- Bei Versagen der antibiotischen Erstbehandlung erfolgte Nachbehandlung
- Korrelation zwischen Ausprägung des Frühstadiums und Wahrscheinlichkeit einer chronischen Borreliose, d.h. je mehr „Begleitsymptome“ mit dem EM auftraten, umso häufiger entwickelte sich ein Spätstadium (late disease). Die zum Teil zahlreichen und ausgeprägten „Begleitsymptome“ waren offensichtlich bereits ein Ausdruck einer stattgehabten Dissemination, so dass die antibiotische Behandlung einen Übergang in eine Spätstadium seltener verhinderte  
Der Erfolg einer antibiotischen Behandlung ist in den ersten vier Wochen nach Infektionsbeginn größer als danach (53)
- Bei schwerkranken Patienten (Encephalomyelitis) wurde erfolgreich mit G-Penicillin nachbehandelt
- Behandlungsdauer betrug 10 oder 20 Tage, ohne dass sich hierbei ein signifikanter Unterschied ergab
- In einem Fall wurde trotz antibiotischer Behandlung der Erreger (Bb) im Liquor nachgewiesen
- Die antibiotische Behandlung begann im Mittel 10 Tage nach Krankheitsbeginn. Zu diesem Zeitpunkt bestanden bei einem Teil der Patienten bereits ausgeprägte „Begleitsymptome“, also Diskrepanz zwischen Krankheitsdauer und Ausprägung der Symptomatik
- 15% der Patienten mit minor late disease hatten erhebliche Muskel-Skelett-Schmerzen, erhebliches Fatigue und erhöhtes Gesamt-IgM. Nachbehandlung mit G-Penicillin 20 Mio für 10 Tage führte zu keiner Besserung (vermutlich infolge der kurzen Behandlungsdauer)

- Major symptoms sind durch Persistieren der Infektion (vitale Erreger), minor symptoms möglicherweise durch Persistieren einer vergleichsweise geringen Zahl von Erregern bedingt (Meinung Steere)
- Perspektivisch Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose (late complications of LD) mit hohen Dosen von Penicillin

Nach Steere (2) wurde erst 10 Jahre später von Nadelmann et al (8) die zweite randomisierte Studie über die antibiotische Behandlung (Cefuroxim Axetil, Doxycyclin) der Lyme-Borreliose im Frühstadium durchgeführt. Dabei zeigte sich neben der Symptomenvielfalt der chronischen Lyme-Borreliose auch die begrenzte Wirkung der antibiotischen Behandlung im Frühstadium; 70% der Patienten wurden erfolgreich behandelt, bei 20% wurde lediglich eine Besserung erzielt, in 10% war die Behandlung erfolglos. Bereits diese Versagerquoten im Frühstadium zeigen, dass eine antibiotische Behandlung die Beseitigung einer LB nicht garantiert und den Übergang in eine chronische Krankheitsphase oder ein Spätstadium nicht grundsätzlich verhindert.

Nach der erfolgreichen Behandlung des EM mittels Phenoxymethyl-Penicillin und Tetracyclin (2) wurden in der Folgezeit weitere Antibiotika eingesetzt: Cefuroxim Axetil, Doxycyclin (8), Azithromycin (12, 47) und Amoxicillin (24, 60). In vitro erwies sich Azithromycin als wirksamstes Makrolid (62). Von besonderer Bedeutung war die Einführung der Cephalosporine der dritten Generation, d.h. Ceftriaxon und Cefotaxim (10, 19, 20, 21, 22, 27, 34, 64). Die Behandlung der akuten Lyme-Borreliose (Stadium II, akute Lyme-Neuroborreliose) erfolgte mit hochdosiertem Penicillin G, Cephalosporinen und Doxycyclin (48, 49, 50). Dabei erwies sich Cefotaxim dem Penicillin überlegen (27, 60, 61). Die sogenannte gepulste antibiotische Behandlung, d.h. der Einsatz eines Antibiotikums nur an einigen Tagen der Woche über längere Zeiträume, geht auf die Studien von Hassler zurück (21, 27). Sonstige Antibiotika (Carbapeneme, Acylaminopenicilline und Gemifloxacin) erwiesen sich in vitro als sehr wirksam, klinische Studien liegen allerdings bisher nicht vor.

Eine erfolgreiche antibiotische Behandlung ist nur bei einem effizienten Immunsystem möglich. Tatsächlich ist das humane Immunsystem (Wirtsorganismus) entscheidend für die Beherrschung der Infektion (LB); die Antibiotika bewirken

lediglich eine Schwächung des Krankheitserregers und fördern so die immunologische Abwehr.

Die Behandlungsdauer ist für die Effizienz der antibiotischen Behandlung von entscheidender Bedeutung. Im Frühstadium, d.h. in den ersten 4 Wochen nach Infektionsbeginn (Inokkulation) ist mit einer Versagerquote von 10% zu rechnen (9, 10, 12, 14), während sie bei den chronischen Verlaufsformen wesentlich höher liegt und bis zu 50% betragen kann (14, 16, 19, 33, 34, 35, 37). Bereits frühere Arbeiten hatten auf das Problemfeld der chronischen Lyme-Borreliose und deren begrenzten therapeutischen Beeinflussbarkeit hingewiesen (14, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26). In all diesen Studien war die Behandlungsdauer begrenzt und betrug meistens höchstens vier Wochen. Auch bei wiederholten Behandlungszyklen im Rahmen einer solchen Behandlungsdauer zeigten sich erhebliche therapeutische Versagerquoten (44, 45, 54).

Die chronische Lyme-Borreliose ist als Krankheit definiert und in der Literatur präzise dargestellt (43, 51, 53, 58, 59,).

Inzwischen liegen einige Studien vor, die den positiven Effekt einer antibiotischen Langzeitbehandlung belegen, zum Teil im Hinblick auf Einzelaspekte (2, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 34, 35, 37, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 53, 54, 55, 58, 59).

Die begrenzte Wirkung der antibiotischen Behandlung zeigt sich in zahlreichen Studien: Selbst nach hochwirksamer antibiotischer Therapie wurden Erreger angezüchtet (2, 12, 14, 27, 33, 36, 37, 43, 46, 47, 57). Zudem kommen in vivo noch andere Faktoren hinzu, die Bb befähigen, sich dem Immunsystem zu entziehen (28, 14, 15, 29, 30, 31, 63). Nach mehrfacher antibiotischer Behandlung (Ceftriaxon, Doxycyclin, Cefotaxim) konnten Borrelien aus der Haut isoliert werden (12, 14, 21, 32, 46, 47, 56, 57). Hinsichtlich der grundsätzlichen Problematik der Antibiotikaresistenz bei der Lyme-Borreliose sei auf die Arbeiten von Hunfeld verwiesen und dabei insbesondere auf die Diskrepanz zwischen der Antibiotikaempfindlichkeit der Borrelien in vitro versus in vivo (33).

Die Resistenz der Borrelien gegenüber Antibiotika werden u.a. auf den intrazellulären Aufenthalt (71) der Borrelien und auf biologisch wenig aktive eukaryote Formen (Zystenform) zurückgeführt (15, 24, 30, 31, 36, 51). Zudem wurde für die Borrelien eine Schleimschicht nachgewiesen mit dem Effekt einer Komplementresistenz und typischem Shedding (29, 30, 31). Auch Schutzschichten aus Decorin oder Fibronectin wurden nachgewiesen (72).

Typische Biofilme wurden erstmalig von der Arbeitsgruppe Sapi et al dargestellt (69) und deren Bedeutung bei der Abwehr der Antibiotika belegt (70).

Auch andere Mechanismen, z.B. die Diversifizierung membranständiger Lipoproteine, Verlust von Plasmiden, verschiedene Vorgänge zur Inaktivierung von Komplement (29, 30, 31) begünstigen den auch bei anderen Bakterien nachgewiesenen „escape-Mechanismus“, d.h. die Befähigung des Erregers, sich dem Immunsystem zu entziehen. Auch die Fähigkeit des Erregers zur down-Regulation von Proteinen (pore-forming protein) könnte zur Beeinträchtigung der antibiotischen Wirkung beitragen. Bezüglich der zahlreichen Einzelfaktoren im Hinblick auf die Resistenz der Borrelien sei auf die Übersichten von Hunfeld (38) und Kraiczy (39) verwiesen. Die zahlreichen Effizienzfaktoren, welche die Wirkung der Antibiose bei der LB bestimmen, sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

**Tab. 2**  
**Effizienzfaktoren bei antibiotischer Behandlung der Lyme-Borreliose**

Wirksamkeit des Antibiotikums

Ausreichende Gewebskonzentration

Liquorgängigkeit

Natürliche Resistenz

Erworbene Resistenz (empirisch)

Intrazellulärer Aufenthalt

Aufenthalt der Borrelien in wenig durchbluteten Kompartimenten

Zystische Formen, L-Formen

(Epitopen) immunologisch

Escape-Mechanismen (immunologisch)

Down-Regulierung von porenbildenden Proteinen  
(Verhinderung der Antibiotikawirkung)

Coinfektionen (hypothetisch)

Neben den in Tabelle 2 dargestellten wesentlichen Effizienzfaktoren sind auch sonstige Faktoren zu beachten, die in Tabelle 3 zusammengefasst sind.

**Tab. 3**  
**Sonstige Effizienzfaktoren bei der antibiotischen Behandlung der LB**

Diskrepanz zwischen in vitro Befunden und klinischem Erfolg

Übereinstimmung in vitro-/in vivo-Wirkung bei Betalactamen, Carbapenemen, Makroliden und Tetracyclinen

Antibiotische Wirkung stärker abhängig von Einwirkzeit als von Konzentration des Antibiotikums

Genospezies haben unterschiedliche Suszeptibilität

Bg empfindlicher als Bbss und Ba

Unterschiedliche Sensibilität auch innerhalb der einzelnen Spezies

Therapieversager bei allen Antibiotika beschrieben

Ketolide (Telithromycin) erreichen hohe Plasmakonzentration (90-270mal höher als MIC 90)

Wegen erwiesener Unwirksamkeit sind eine Reihe von Antibiotika zur Behandlung der Lyme-Borreliose nicht geeignet (Tabelle 4).

**Tab. 4**  
**Antibiotika, die nicht bei der Lyme-Borreliose zum Einsatz kommen, Ausnahmen werden benannt. Erythromycin ist in vitro sehr wirksam, besitzt jedoch keine klinische Effizienz**

Carboxypenicilline

Acylaminopenicilline

(vermutlich wirksam, keine klinischen Erfahrungen, üblicherweise im Rahmen stationärer Behandlung eingesetzt)

Cefazolin

Cefotaxim

Oralcefalosporine der ersten Generation

Oralcefalosporine der zweiten Generation, außer Cefuroxim-Axetil (in Frühphase)

Chinolone

(Gyrase-Hemmer)

Außer Gemifloxacin

Aminoglykoside

Chloramphenicol

Clindamycin

Glykopeptid-Antibiotika

Folatantagonisten

(außer Trimethoprim, Cotrimoxazol nach Gasser (55))

Atovaquon

Nitrofurane

(Erythromycin)

Im Hinblick auf die Wirksamkeit der antibiotischen Behandlung der LB sind zwei Erkenntnisse von herausragender Bedeutung:

- Die Antibiose ist im Frühstadium (Stadium I) wirksamer als in der Spätphase (Stadium III) (74, 75)
- Bei jedem Antibiotikum kann der Therapieerfolg verzögert oder gar nicht auftreten, so dass Nachbehandlung, ggfs. mit einem anderen Antibiotikum erforderlich ist (76, 77, 79, 80)]

Die wissenschaftliche Basis für die antibiotische Behandlung der LB ist immer noch unzureichend, mit Ausnahme des lokalisierten Frühstadiums (EM vor Dissemination). Die erheblichen Defizite der wissenschaftlich-klinischen Analyse spiegeln sich in therapeutischen Leitlinien wieder, deren Empfehlungsstärke und Evidenzbasis in der



internationalen Literatur deutlich begrenzt ist (76, 77, 78, 79, 80) und den Anforderungen unter medizinischen und gesundheitspolitischen Aspekten nicht genügt.

Bei den internationalen Empfehlungen (76, 77, 78, 78, 80) werden folgende Evidenzkriterien zu Grunde gelegt:

- I Mindestens eine randomisierte Studie
- II Mindestens eine gut strukturierte (well-designed) nicht randomisierte Studie
- III Erfahrung von Experten auf der Basis klinischer Erfahrung

Die Empfehlungsstärke richtet sich nach dem Evidenzgrad:

- A. Gute Evidenz
- B. Mäßige Evidenz
- C. Schwache Evidenz

Entsprechend ergeben sich folgende Empfehlungsgrade nach der internationalen Literatur, wie sie von der IDSA (Infectious Disease Society of America) [118] vertreten wird:

- Lokalisiertes Frühstadium A-I  
(Bei Kindern unter 8 Jahren Amoxicillin) B-II  
(Cefuroxim) B-III
- Disseminiertes Frühstadium B-II – B-III  
(Stadium II)  
(abhängig von Art des Antibiotikums  
und Krankheitssituation)
- Spätphase B-II – B-III  
(Stadium III)

Bei der Einstufung B-III wird also die Expertenmeinung bzw. die klinische Erfahrung gleichgesetzt mit einer schwachen Evidenz auf der Basis nicht randomisierender Studien.

Für die Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose liegen 4 randomisierte Studien vor (19, 20, 24, 41), bei denen Ceftriaxon und Cefotaxim eingesetzt wurden, die dem Penicillin-G überlegen waren (vgl. S. 4). Doxycyclin führt bei der üblichen Dosierung nur zu relativ niedrigen Serumspiegeln und Gewebskonzentrationen, während die Konzentrationen bei den Cephalosporinen deutlich höher sind, d.h. im Hinblick auf die minimale Hemmkonzentration (MHK) liegen die Werte bei den Cephalosporinen mindestens zehnfach so hoch wie bei Doxycyclin (27). Wegen dieser hohen Gewebskonzentrationen ist der Einsatz von Cephalosporinen zur Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose unverzichtbar. Eine Alternative bietet unter diesem Aspekt das Gemifloxacin, das ebenfalls sehr hohe Gewebskonzentrationen erreicht. Eine große therapeutische Breite bzw. hohe Gewebskonzentrationen der Antibiotika sind insbesondere im Hinblick auf wenig durchblutete Kompartimente (vorwiegend bindegewebige Strukturen wie Gelenkkapseln, Faszien, Sehnen) von Bedeutung, da die Borrelien eine besondere Affinität zu derartigen Geweben besitzen.

Für einige Antibiotika wurden erhebliche Diskrepanzen im Hinblick auf die *in vitro* Wirkung bzw. den klinischen Erfolg nachgewiesen. Eine gute Übereinstimmung besteht dagegen bei den Betalactamen, Carbapenemen, Makroliden und Tetracyclinen. Die bakterizide Wirkung ist offensichtlich weniger von der Konzentration als von der Einwirkzeit abhängig. Die Genospezies weisen unterschiedliche Suszeptibilität auf, auch innerhalb ein und derselben Spezies kann die Sensibilität variieren. Therapieversager sind bei praktisch allen gebräuchlichen Antibiotika nachgewiesen (Übersichten bei Hunfeld (33)).

Die Wirksamkeit sonstiger Antibiotika, insbesondere der Carbapeneme und des Telithromycins kommen zwar bereits zur klinischen Anwendung. Der Einsatz dieser Antibiotika stützt sich allerdings auf Untersuchungen *in vitro*, klinische Studien liegen nicht vor (Übersicht bei Hunfeld (33)).

Die gegen Borrelien wirksamen Antibiotika sind in Tabelle 5 wiedergegeben. Angegeben werden auch die intrazelluläre Wirkung, die Liquorgängigkeit (Liquor-/Serumkonzentration in %) und die Wirkdauer (Plasmahalbwertszeit), sowie die Wirkung auf zystische Formen und Biofilme.

Wie bereits oben ausgeführt (S. 5) besitzen Borrelien die Fähigkeit sich morphologisch zu verändern, d.h. sogenannte zystische Formen zu bilden, die gegen die meisten Antibiotika resistent sind. Aus den zystischen Formen können sich wieder normale Borrelien entwickeln. Wie die Tabelle zeigt, haben nur die Substanzen Tinidazol, Metronidazol und Hydroxychloroquin Einfluss auf die zystischen Formen (51, 70, 72, 73). Zunächst war angenommen worden, dass nur Hydroxychloroquin nicht aber Metronidazol auf mobile Borrelien wirkt (51, 52). In den jüngeren Studien von Sapi et al wurde allerdings gezeigt, dass die Nitroimidazole auf mobile Borrelien und Zysten wirken (70). Hydroxychloroquin wirkt nicht nur auf Zysten, sondern verstärkt als lysosomotrope Substanz die Wirkung von Makroliden (51) und möglicherweise auch die der Tetracycline.

Eine weitere wesentliche Wirkung von Tinidazol und Metronidazol ist deren Einfluss auf den Biofilm. Dabei erwiesen sich beide Substanzen als wirksam, Tinidazol war jedoch deutlich effektiver (69). (Tinidazol unterscheidet sich gegenüber Metronidazol durch ein SO<sub>2</sub>-Molekül) (66, 67, 68).

Die Behandlung kann entweder in Form der Monotherapie (Tabelle 6) oder in Form einer synchronen Kombinationsbehandlung (Tabelle 7) erfolgen.

Die Cephalosporine der dritten Generation haben wegen der großen therapeutischen Breite und dadurch möglicher hoher Gewebkonzentrationen besondere Bedeutung; sie sind bei dramatischen Krankheitssituationen unverzichtbar, kommen also bei der akuten Lyme-Borreliose (Stadium II), der akuten Lyme-Neuroborreliose und der chronischen Lyme-Neuroborreliose mit entzündlichen Erkrankungen im ZNS grundsätzlich zum Einsatz. Entgegen der Darstellung in verschiedenen Leitlinien ist bei der akuten Lyme-Neuroborreliose Doxycyclin keine Alternative zu Ceftriaxon (**vgl. Kapitel 23.4a**).

Die Effizienz einer antibiotischen Kombinationsbehandlung ist bisher wissenschaftlich nicht belegt; diese Behandlungsform basiert auf mikrobiologischen Befunden und bisher nicht systematisch untersuchten empirischen Daten.

Die antibiotische Behandlung der Lyme-Borreliose wurde bereits im Kapitel 3 detailliert dargestellt. An dieser Stelle werden aus praktischen Erwägungen die Tabellen des Kapitels 3 erneut angeführt.

Die antibiotische Behandlung der Lyme-Borreliose im Spätstadium (Stadium III) erfordert Antibiotika mit bestimmten Wirkungsmerkmalen: hohe Gewebskonzentration, Wirksamkeit im Intrazellularraum und im ZNS, Wirksamkeit auf zystische Formen und auf Biofilm (Tab. 21).

Da kein Antibiotikum zur Verfügung steht, das all diese Voraussetzungen für eine effektive Behandlung besitzt, ergibt sich die Notwendigkeit, verschiedene Antibiotika zu kombinieren und zwar zeitgleich und über einen ausreichend langen Zeitraum. Die Lyme-Borreliose Stadium III erfordert also eine synchron kombinierte Langzeitantibiose.

Das Prinzip der synchron kombinierten Antibiose ist anhand von häufig praktizierten Behandlungsschemata dargestellt (Tab. 22). Neben diesen Beispielen sind eine Reihe weiterer Kombinationen und Alternativen in Tab. 23 wiedergegeben.

Die für die synchron kombinierte Langzeitantibiose geeigneten Antibiotika, deren Dosierung und die erforderliche Behandlungsdauer sind in der Übersicht der Tab. 24 zusammengestellt.

Tab. 21

## Antibiotische Behandlung der Lyme-Borreliose

## Wirkungsmerkmale verschiedener Antibiotika

Hohe Gewebs- konzentration	intracellulär wirksam	wirksam im ZNS	wirksam auf zystische Formen	wirksam auf Biofilm
Betalactame	Minocyclin	Betalactame	Tinidazol	Tinidazol
(Ceftriaxon Cefotaxim Carbapeneme Piperacillin Mezlocillin)	Azithromycin Clarithromycin Telithromycin	Minocyclin Azithromycin	Metronidazol Hydroxychloroquin	Metroni- dazol (POA)* (Otoba)* (Sera- pepti- dase)
Tigegyclin	Tigecyclin	Tigecyclin		

Phytotherapeutika:

\*POA = pentazyklisches Oxindol-Alkaloid (*Uncaria tomentosa*)

\*\*Otoba (*Otoba parvifolia*)

Tab. 22

**Antibiotische Behandlung der Lyme-Borreliose****Beispiele für synchron kombinierte Antibiose****Beispiel A**

Ceftriaxon	wirksam im ZNS hohe Gewebskonzentration
+ Minocyclin	wirksam im ZNS intrazellulär wirksam
+ Tinidazol	wirksam auf zystische Formen und Biofilme

**Beispiel B**

Azithromycin	wirksam im ZNS intrazellulär wirksam
+ Minocyclin	wirksam im ZNS intrazellulär wirksam
+ Tinidazol	wirksam auf zystische Formen und Biofilme

**Beispiel C**

Azithromycin	wirksam im ZNS intrazellulär wirksam
+ Tinidazol	Wirksam auf zystische Formen und Biofilme
+ POA + Otoba (und/oder Serapeptidase)	wirksam auf Biofilme

## Tab. 23

## Beispiele einer synchron kombinierten Antibiose

Ceftriaxon 2 g  
 Minocyclin 150-300 mg  
 Tinidazol 250 mg

Ceftriaxon 2 g  
 Minocyclin 150-300 mg  
 Hydroxychloroquin 200 mg alle 2 Tage

Ceftriaxon 2 g  
 Minocyclin 150-300 mg  
 Hydroxychloroquin 200 mg alle 2 Tage  
 Tinidazol 250-500 mg

Ceftriaxon 2 g  
 Azithromycin 250 mg  
 Hydroxychloroquin 200 mg alle 2 Tage

Ceftriaxon 2 g  
 Azithromycin 250 mg  
 Hydroxychloroquin 200 mg alle 2 Tage  
 Tinidazol 250-500 mg

## Alternativen zu Ceftriaxon 2 g

- Cefotaxim 2x4 g
- Ertapenem 1 g
- Imipenem 2x1 g
- Mezlocillin 2x4 g
- Piperacillin / Tazobactam 2x4 g
- Benzyl-Penicillin-Benzathin 1.2 Mio IE 2x/Woche

Gemifloxacin 320 mg  
 Azithromycin 250 mg  
 Hydroxychloroquin 200 mg alle 2 Tage

Azithromycin 250 mg  
 Hydroxychloroquin 200 mg alle 2 Tage  
 Tinidazol 250-500 mg

Minocyclin 150-300 mg  
 Hydroxychloroquin 200 mg alle 2 Tage  
 Tinidazol 250-500 mg

Azithromycin 250 mg  
 Minocyclin 150-300 mg  
 Hydroxychloroquin 200 mg alle 2 Tage

Azithromycin 250 mg  
 Minocyclin 150-300 mg  
 Hydroxychloroquin 200 mg alle 2 Tage  
 Tinidazol 250-500 mg

## Alternativen zu Azithromycin 250 mg

- Clarithromycin 1 g
- Telithromycin 400 mg

**Tab. 24**  
**Antibiotische Kombinationstherapie der Lyme-Borreliose**

<b>Antibiotika</b>	<i>Dosis / Tag</i>	<i>Dauer</i>
<b>Betalactame</b>		
Ceftriaxon	2 g	generell 2 bis 3 Monate
Cefotaxim	2 x 4 g	
Imipenem	2 x 1 g	
Meropenem	2 x 1 g	
Mezlocillin	2 x 4 g	
Ertapenem	1 g	
Piperacillin	2 x 4 g	
<b>Tetracycline</b>		
Minocyclin	200 mg	
Doxycyclin	400 mg	
<b>Makrolide</b>		
Azithromycin	500 mg	
Clarithromycin	2 x 500 mg	
Telithromycin	800 mg	
<b>Gyrase-Hemmer</b>		
Gemifloxacin	320 mg	
<b>Tinidazol</b>	250 mg	Tinidazol oder Metronidazol täglich im Rahmen der Langzeitantibiose
<b>Metronidazol</b>	400 mg	
<b>Hydroxychloroquin</b>	200 mg tägl. jeden 2. Tag	Im Rahmen der Langzeitantibiose.

**Tab. 24:** Antibiotische Kombinationsbehandlung bei chronischer Lyme-Borreliose

Die synchron kombinierte Langzeitantibiose stützt sich auf die unterschiedlichen Wirkungsmerkmale verschiedener Antibiotika (vgl. Tab. 21). Bei der Behandlung werden die Antibiotika zeitgleich und über einen längeren Zeitraum eingesetzt, es handelt sich also um eine synchron kombinierte Langzeitantibiose. Möglichst sollte ein Cephalosporin der dritten Generation eingesetzt werden, bei Unwirksamkeit kommen alternativ Carbapeneme, Mezlocillin oder Piperacillin zum Einsatz. Die Wirkung von Tetracyclinen und Makroliden wird durch die gleichzeitige Gabe von Hydroxychloroquin verstärkt. Zudem wirkt Hydroxychloroquin auf zystische Formen. Noch wirksamer sind Tinidazol und Metronidazol auf zystische Formen, zudem wirken sie auf Biofilme, wobei das Tinidazol dem Metronidazol überlegen ist. Die kombinierte Antibiose sollte daher grundsätzlich auch Tinidazol (oder Metronidazol) einbeziehen. Tinidazol ist in Deutschland nicht auf dem Markt, kann jedoch aus Ländern der EU importiert werden. Gemifloxacin ist intrazellulär und im ZNS wirksam, steht jedoch in Deutschland nicht zur Verfügung. Azithromycin erreicht im Hirngewebe hohe Konzentrationen, ist jedoch im Liquor nicht nachweisbar.

Grundsätzlich sollte ein Cephalosporin der dritten Generation mit einem oder zwei oralen Antibiotika zum Einsatz kommen. Bei Unwirksamkeit der Cephalosporine kommen die übrigen in der Tabelle benannten Betalactame in Betracht. Bezüglich der Einzelheiten sei auf Kapitel 3.2 verwiesen.



Cephalosporine der dritten Generation sind bei der akuten Lyme-Borreliose und akuten Lyme-Neuroborreliose unverzichtbar; dies gilt auch für die Lyme-Neuroborreliose im Stadium III bei parenchymatöser Erkrankung des ZNS. In diesem Zusammenhang wurde zu der Leitlinie „Neuroborreliose“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie kritisch Stellung genommen (Kapitel 21.8). Bezüglich alternativ in Betracht kommender Antibiotika sei auf die Tabellen verwiesen.

**Tab. 5**  
**Wirksame Antibiotika bei Lyme-Borreliose**

Antibiotikum	intrazellulär wirksam	liquorgängig (in ZNS wirksam)	wirksam auf zystische Formen	wirksam auf Bio-film	Plasma-halbwert-
<b>Betalactame</b>					
Ceftriaxon	-	(+)*	-	-	8 Std
Cefotaxim	-	(+)*	-	-	1 Std
Cefuroxim-Axetil	-	-	-	-	1 Std
(Benzyl-Penicillin)					
(G-Penicillin)	-	+	-	-	40 Min
(Benzyl-Penicillin)					
(Benzathin)	-	+	-	-	3 Tage
(Phenoxymethyl-Penicillin)	-	-	-	-	30 Min
Amoxicillin	-	-	-	-	1 Std
Imipenem	-	(+) (5%)	-	-	1 Std
Mezlocillin	-	(+)*	-	-	1 Std
Ertapenem	-	(+)*	-	-	5 Std
Meronem	-	(+)*	-	-	1 Std
Piperacillin	-	(+)*	-	-	45 Min
<b>Tetracycline</b>					
Doxycyclin	+	(+) 14%	-	-	15 Std
Minocyclin	+	+ 40%	-	-	15 Std

Antibiotikum	intrazellulär wirksam	liquorgängig (im ZNS wirksam)	wirksam auf zystische Formen	wirksam auf Biofilm	Plasma- halbwert- zeit
<b>Makrolide</b>					
Clarithromycin	+	- (2-5%)	-	-	4 Std
Azithromycin	+	+*	-	-	68 Std (Gewebs- halbwertzeit)
Telithromycin	+	-	-	-	2-3 Std
(Roxithromycin n. Gasser (3))	+	-	-	-	10 Std
<b>Gyrase-Hemmer</b>					
Gemifloxacin	+	+ (20%)	-	-	>12 Std
<b>Tinidazol</b>	+	+	+	+	<b>10 Std</b>
<b>Metronidazol</b>	+	+	+	+	7 Std
<b>Hydroxychloroquin</b>	+	+	+	-	30-60 Tage (Gewebs- halbwertzeit)
<b>Tigecyclin</b>	+	+	+	+	42 Std

\*Anreicherung im ZNS, nicht nachweisbar im Liquor

Angabe der Wirkdauer (Plasmahalbwertzeit), der Liquorgängigkeit, der intrazellulären Wirkung und der Wirkung auf zystische Formen. Liquorgängigkeit: Liquor / Serum-Konzentration in %.

\*Die Betalactame haben eine geringe Liquorgängigkeit, erreichen jedoch im Rahmen ihrer großen therapeutischen Breite Liquorkonzentrationen, die deutlich über der minimalen inhibitorischen Konzentration (MIC) liegen (vgl. 164).

- \*\* Tinidazol und Metronidazol wirken auf Biofilm (Tinidazol > Metronidazol, Kaur N et al, 2010 (unveröffentlicht)).

- \*\*\*Tygecyclin gehört zur Klasse der Glycylcyclin-Antibiotika, in vitro hoch wirksam gegen Borrelien, ist liquorgängig, wirkt intrazellulär und auf zystische Formen und besitzt eine lange Plasmahalbwertzeit, klinisch bei LB noch nicht getestet (185, 186).

Stadium	Antibiotikum	Dosis	Dauer
Frühstadium (lokalisiert)	Doxycyclin	400 mg tägl.	Abhängig vom klinischen Verlauf, mind. 4 Wochen, bei fehlender Effizienz hinsichtlich EM höchstens 2 Wochen (dann wechseln)
	Azithromycin	500 mg tägl.	
	Amoxicillin	3000 mg tägl.	
	Cefuroxim	500 mg tägl.	
	Clarithromycin	500 mg tägl.	
Frühstadium (disseminiert)	Ceftriaxon	2 g	Abhängig vom klinischen Verlauf, bei Unwirksamkeit Antibiotikum wechseln frühestens nach 6 Wochen, spätestens nach 8 Wochen - Behandlungsdauer 3 Monate
	Cefotaxim	2-3 x 4 g	
	Mezlocillin	2 x 4 g	
	Imipenem	2 x 1 g	
	Ertapenem	1 g	
	Meropenem	2 x 1 g	
	Piperacillin	2 x 4 g	
	Penicillin-G	24 Mio tägl.	
	Minocyclin*	200 mg tägl.	
	Doxycyclin*	400 mg tägl.	
	Azithromycin	500 mg tägl.	
	Clarithromycin	2 x 500 mg tägl.	
	Telithromycin	800 mg	
	Gemifloxacin	320 mg	
Chronische Borreliose	wie bei disseminiertem Frühstadium		
	Benzyl-Penicillin-Benzathin	1.2 Mega 2 x / Wo	
	Tinidazol	250-500 mg	Tinidazol oder Metronidazol in Verbindung mit Langzeitantibiose Hydroxychloroquin bei KG > 85 kg 200 mg tägl. Behandlungsdauer: 3 Monate oder länger
	Metronidazol	400 mg	
	Hydroxychloroquin	200 mg (jeden 2. Tag)	
	Imipenem	2 x 1 g	
	Meropenem	2 x 1 g	
	Mezlocillin	2 x 4 g	
	Ertapenem	1 g	
	Piperacillin	2 x 4 g	
	Gemifloxacin	320 mg	6 Wochen oder länger
	Vancomycin	2 x 500 mg	Keine ausreichende Erfahrung

**Tab. 6: Antibiotische Behandlung der Lyme-Borreliose**

**Anmerkung:** Wöchentliche Kontrolle von kleinem Blutbild, GPT und Kreatinin. Bei Ceftriaxon sonographische Kontrolle der Gallenblase zum Ausschluss von Sludge alle drei Wochen, bei Makroliden EKG alle zwei Wochen. Bei jeder antibiotischen Behandlung der Borreliose unabhängig vom Stadium ist die Gefahr einer Herxheimer-Reaktion zu beachten. Dabei sollten Kortikoide perenteral in Abhängigkeit von der Ausprägung der Reaktion appliziert werden. Tinidazol, Metronidazol und Quensyl siehe Legende Tab. 7. – Bei Rezidiv nach antibiotischer Langzeitbehandlung kommt u.a. Cefotaxim über einen Zeitraum von 4 Wochen, ggfs. wiederholte Behandlungen in Betracht oder eine gepulste Behandlung, d.h. antibiotische Behandlung an 3 aufeinander folgenden Tagen der Woche (Hassler (21)). Bei unzureichender Wirkung der Cephalosporine der dritten Generation kommt der Einsatz von Carbapenemen (Imipenem, Meropenem, Ertapenem) oder von Acylaminopenicillinen (Piperacillin, Mezlocillin) in Betracht.

**\*Minocyclin gut liquorgängig im Gegensatz zu Doxycyclin.**

<b>Antibiotika</b>	<b>Dosis</b>	<b>Dauer</b>
<b>Betalactame</b>		
Ceftriaxon	2 g tägl.	generell 2 bis 3 Monate Metronidazol 10 Tage (bei Metronidazol 400 mg tägl., 4 Wochen). Imipenem, Meropenem, Mezlocillin, Ertapenem, Piperacillin 4 Wochen oder länger
Cefotaxim	2 x 4 g tägl.	
Imipenem	2 x 1 g	
Meropenem	2 x 1 g	
Mezlocillin	2 x 4 g	
Ertapenem	1 g	
Piperacillin	2 x 4 g	
<b>Tetracycline</b>		
Minocyclin	200 mg tägl.	
Doxycyclin	400 mg tägl.	
<b>Makrolide</b>		
Azithromycin	500 mg tägl.	
Clarithromycin	2 x 500 mg tägl.	
Telithromycin	800 mg tägl.	
<b>Gyrase-Hemmer</b>		
Gemifloxacin	320 mg tägl.	
<b>Tinidazol</b>		
<b>Metronidazol</b>	250-500 mg 400 mg	Tinidazol oder Metronidazol täglich in Verbindung mit Langzeitantibiose
<b>Hydroxychloroquin</b>	200 mg tägl. jeden 2. Tag	Hydroxychloroquin bei KG > 85 kg 200 mg tägl.
<b>Sulbactam</b>	2 x 2 g tägl. (nach Gasser R et al (16))	

**Tab. 7: Antibiotische Kombinationsbehandlung bei chronischer Lyme-Borreliose**

Grundsätzlich sollte ein Cephalosporin der dritten Generation eingesetzt werden; Kombination mit dem Beta-Lactamase-Hemmer Sulbactam (nach Gasser R et al (16)); allerdings ist die Substanz nicht liquorgängig. Bei Unwirksamkeit der Cephalosporine kommen alternativ Imipenem, Meropenem, Mezlocillin oder Piperacillin zum Einsatz. Die Wirkung von Tetracyclinen und Makroliden wird durch die gleichzeitige Gabe von Hydroxychloroquin verstärkt. Zudem wirkt Hydroxychloroquin auf zystische Formen. Noch wirksamer sind Tinidazol und Metronidazol auf zystische Formen und zudem auf Biofilm, wobei das Tinidazol dem Metronidazol überlegen ist. Die kombinierte Antibiose sollte daher grundsätzlich auch Tinidazol oder Metronidazol einbeziehen. Die synchron kombinierte Antibiose sollte daher drei Antibiotika enthalten: Cephalosporine der 3. Generation, Minocyclin, Tinidazol oder Metronidazol. Minocyclin ist (neben Gemifloxacin, s.u.) das einzige Antibiotikum, das liquorgängig ist, also im zentralen Nervensystem Wirkung entfaltet und zudem die Borrelien intrazellulär erreicht. Bei Unverträglichkeit von Minocyclin ergäbe sich ein Kompromiss durch den Einsatz von Doxycyclin oder Makroliden (beide nicht liquorgängig). Bei Unverträglichkeit von Cephalosporinen der 3. Generation oder auch von Minocyclin stellt Gemifloxacin eine Alternative dar (gute Liquorgängigkeit, zudem intrazellulär wirksam) (Gemifloxacin in der BRD nicht zugelassen, daher von der Deutschen Borreliose Gesellschaft nicht empfohlen). Bezüglich der intrazellulären Wirkung, Liquorgängigkeit, Wirkdauer (Plasmahalbwertszeit, Gewebshalbwertszeit) und Beeinflussung von Biofilm sei auf die Legende der Tabelle 5 verwiesen.

## Literaturverzeichnis

1. Steere AC et al, Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities, *Arthritis Rheum*, 20:7-17, 1977
2. Steere AC et al, Treatment of the Early Manifestations of Lyme Disease, *Annals of Internal Medicine*, 99:22-26, 1983
3. Burgdorfer W, Discovery of the Lyme disease spirochete: A historical review, *Zbl Bakt Hyg A*, 263:7-10, 1986
4. Svartz N, Penicillinbehandling vid dermatitis atrophicans Herxheimer, *Nord Med* 32, 2783, 1946
5. Hollström E, Successfull treatment of erythema migrans Afzelius, *Acta Derm Venerol (Stockholm)*, 31:235-243, 1951
6. Weber K, Erythema-chronicum-migrans-Meningitis: eine bakterielle Infektionskrankheit?, *Münch med Wochenschr*, 116:1933-38, 1974
7. Afzelius A, Erythema chronicum migrans, *Acta Derm Venereol (Stockh)*, 2:120-5, 1921
8. Nadelman RB et al, Comparison of Cefuroxime Axetil and Doxycycline in the Treatment of Early Lyme Disease, *Annals of Internal Medicine*, 117:273-280, 1992
9. Steere AC, Seronegative Lyme disease, *JAMA*, 270(11): 1369, 1993
10. Weber K et al, A randomized Trial of Ceftriaxone versus Oral Penicillin for the Treatment of Early European Lyme Borreliosis, *Infection*, 18: 91-96, 1990

11. Weber K et al, Clinical features of Lyme Borreliosis, In: Weber K, Burgdorfer W: Aspects of Lyme Borreliosis, Springer-Verlag, Heidelberg, 93-104, 1993
12. Strie F et al, Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings, *Infection*, 21(2): 83-8, 1993
13. Manning, PG, Fulminant refractory Lyme disease, *Iowa Med*, 79:277-80, 1989
14. Preac-Mursic V et al, Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis, *Infection*, 17(6): 355-9, 1989
15. Mursic VP et al, Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast L-form variants, *Infection*, 24(3): 218-26, 1996
16. Gasser, R et al, Cases of Lyme borreliosis resistant to conventional treatment: improved symptoms with cephalosporin plus specific beta-lactamase inhibition, *Microb Drug Resist*, 1:341-4, 1995
17. Limbach, FX et al, Treatment resistant Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*, *Ann Rheum Dis*, 60:284-6, 2001
18. Thanassi, WT and Schoen, RT, The Lyme disease vaccine: conception, development, and implementation, *Ann Intern Med*, 132:661-668, 2000
19. Dattwyler RJ et al, Treatment of late Lyme-Borreliosis – Randomised comparison of Ceftriaxone and Penicillin, *Lancet*, 1191-1194, 1988
20. Hassler D et al, Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease – prospective, randomized therapeutic study, *Infection*, 18(1): 16, 1990
21. Hassler D et al, Pulsed high dose cefotaxime therapy in refractory Lyme borreliosis, *Lancet* 338, 193 (Letter), 1991

22. Hassler D, Cefotaxim in der Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose, Fortschr Antimicrob Antineopl Chemother, 11:109-118, 1992
23. Hassler D, Maiwald M, Zweimalige Re-Infektion mit *Borrelia burgdorferi* bei einem immunkompetenten Patienten, Dtsch Med Wochenschr, 119: 338-42, 1994
24. 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., 32: 46, 1989
25. Steere AC et al, Treatment of Lyme Arthritis, Arthritis & Rheumatism, 37: 878-888, 1994
26. Halperin JJ, Abnormalities of the nervous System in Lyme Disease: Response to antimicrobial Therapy, Rev. of Inf. Dis., Vol II, Sppl. 6, 1499-1504, 1989
27. Hassler D, Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet, Habilitationsschrift Universität Erlangen, 1997
28. Koning J de, Histopathologic Aspects of Lyme Borreliosis, Groningen, 145 S., Selbstverlag, 1995
29. Kraiczy P et al, Mechanism of complement resistance of pathogenic *Borrelia burgdorferi* isolates, Intern Immunopharmacol, 1: 393-401, 2001
30. Kraiczy P et al, Immune evasion of *Borrelia burgdorferi*; Insufficient killing of the pathogen by complement and antibody, Int J Med Microbiol, 291: 141-146 (Suppl.33), 2002
31. Kraiczy P et al, Complement regulator-acquiring surface proteins of *Borrelia burgdorferi*: A new protein family involved in complement resistance, Wien Klin Wochenschr, 114: 568-573, 2002

32. Duray PH, Steere AC, Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. In: Lyme disease and related disorders, Ann NY Acad Sci, 539: 65-79, 1988
33. 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, 49(4): 1294-301, 2005
34. Dattwyler RJ et al, Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease, J Infect Dis, 155:1322-5, 1987
35. Manning PG, Fulminant refractory Lyme disease, Iowa Med, 79:277-80, 1989
36. Preac-Mursic V et al, Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants, Infection 24:218-226, 1996
37. Phillips SE et al, Proposal for the reliable culture of *Borrelia burgdorferi* from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated, Infection, 26:364-7, 1995
38. Hunfeld K-P, Contributions to Seroepidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Susceptibility of *Borrelia*, *Ehrlichia*, and *Babesia* as Indigenous Tick-conducted Pathogens, Shaker Verlag Aachen, Band 2, 2004
39. Kraiczky P, Natürliche Komplementresistenz und humorale Immunabwehr bei *Borrelia burgdorferi*, dem Erreger der Lyme-Borreliose, Shaker Verlag Aachen, Band 1, 2004
40. 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, 17(10):715-9, 1988



41. Fallon BA et al, A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy, *Neurology*, 10(Epub ahead of print), 2007
42. 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
43. Logigian EL et al, Successful Treatment of Lyme Encephalopathy with iv. Ceftriaxone, *J Infect Dis*, 180:377-383, 1999
44. Kaplan R et al, Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help?, *Neurology*, 60:1916-1922, 2003
45. Krupp I et al, Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial, *Neurology*, 60:1923-1930, 2003
46. Kleemann W et al, Prolonged antibiotic therapy in PCR confirmed persistent Lyme disease (in Vorbereitung)
47. Strle F et al, Azithromycin versus doxycycline for the treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings, *Infection* 21(2):83-88, 1993
48. Pfister HW et al, Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis, *J Infect Dis*, 163(2):311-8, 1991
49. Kohlhepp W et al, Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin, *J Neurol*, 236:464-69, 1989
50. Kristoferitsch W et al, High dose Penicillin therapy in meningopolyneuritis of Garin-Bujadoux-Bannwarth: Clinical and CSF data, *Zbl Bakt Hyg A*, 263:357-364, 1990

51. Brorson O und Brorson SH, An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine, *Int Microbiol*, 5(1):25-31, 2002
52. Brorson O und Brorson SH, An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole, *APMIS*, 107(6):566-76, 1999
53. Asch ES et al, Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome, *Rheumatol*, 21:454-456, 1994
54. 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*, 345:85-92, 2001
55. Gasser R und Dusleag J, Oral treatment of late lyme borreliosis with roxythromycine plus co-trimoxazole, *Lancet*, 1189-90, 1990
56. Johnson RC, Isolation techniques for spirochetes and their sensitivity to antibiotics in vitro and in vivo, *Rev Infect Dis*, 11 Suppl 6:1505-10, 1989
57. Preac-Mursic V et al, In vitro and in vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi*, *Eur J Clin Microbios*, 6(4):424-6, 1987
58. Sigal LH, Treatment of Lyme Disease, UpToDate, 2006
59. Ziska MH et al, Physician Preferences in the Diagnosis and Treatment of Lyme Disease in the United States, *Infection* 24 No. 2, MMV Medizin Verlag GmbH München, 1996
60. Dattwyler RJ et al, Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis, *Lancet*, 336(8728):1404-6, 1990

61. Pfister HW et al, Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study, Arch Neurol, 46(11):1190-4, 1989
62. Preac-Mursic V et al, Comparative antimicrobial activity of the new macrolides against *Borrelia burgdorferi*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 8(7):651-3, 1989
63. Kersten A et al, Effects of penicillin, ceftriaxone, and doxycycline on morphology of *Borrelia burgdorferi*, Antimicrob Agents Chemother, 39(5):1127-33, 1995
64. Luft BJ et al, New Chemotherapeutic Approaches in the Treatment of Lyme Borreliosis, Ann NY Acad Sci, 539:352-361, 1988
65. Stille et al, Antibiotika-Therapie, 11. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart, 2006
66. Sapi E, MacDonald A, Biofilms of *Borrelia burgdorferi* in chronic cutaneous borreliosis, Am J Clin Pathol, 129:988-989, 2008
67. Dunham-Ems SM et al. Live imaging reveals a bisphasic mode of dissemination of *Borrelia burgdorferi* within ticks, J Clin Invest, 119:3652-3665, 2009
68. Eisendle M et al. Biofilms of *Borrelia burgdorferi* in chronic cutaneous borreliosis, Am J Clin Pathol, 129:988-989, 2008
69. Sapi E, Bastian S, Mpoy Cm et al. Characterization of biofilm formation by *Borrelia burgdorferi* in vitro. PLoS One. 2012; 7(10):e48277.
70. Sapi E, Kaur N, Anyanwu S, Luecke DF, Datar A, Patel S, Rossi M, Stricker RB, Evaluation of in-vitro antibiotic susceptibility of different morphological forms of *Borrelia burgdorferi*. 2011; Infection and Drug Resistance 2011:4 97-113.

71. 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* 1996; 27(10):1025-34.
72. Brorson O, Brorson SH, Scythes J, MacAllister J, Wier A, Margulis L. Destruction of spirochetes *Borrelia burgdorferi* round body propagules (RBs) by the antibiotic tigecycline. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(44):18656-61.
73. Yang X, Nguyen A, Qiu D, Luft BJ. In vitro activity of tigecycline against multiple strains of *Borrelia burgdorferi*. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(4): 709-12.
74. Feder HM Jr, Whitaker DL. Misdiagnosis of erythema migrans. *Am J Med* 1995; 99(4):412-9.
75. Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21(3):454-61.
76. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; 321(9):586-96.
77. Steere AC, Dhar A, Hernandez J *et al*. Systemic symptoms without erythema migrans as the presenting picture of early Lyme disease. *Am J Med* 2003; 114(1):58-62.
78. IDSA practice guidelines for the treatment of Lyme disease. UpToDate 2006.
79. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis--randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; 1(8596):1191-4.
80. 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.