

**21.8 Leitlinie „Neuroborreliose“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
(Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Neuroborreliose,
Entwicklungsstufe S1, Stand September 2012, gültig bis 2015)**

Eine kritische Stellungnahme

von

W. Berghoff

Im Folgenden werden einige Passagen der Leitlinie „Neuroborreliose“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) epikritisch zusammengefasst (Zitat) und jeweils anschließend kritisch kommentiert (Stellungnahme). Die Überschriften der einzelnen Kapitel der Leitlinie werden übernommen.

Was gibt es Neues?

Zitat

Eine weitere Leitlinie zur Neuroborreliose ist zwischenzeitlich unter dem Dach der „European Federation of Neurological Societies“ (EFNS) erschienen. Die EFNS-Leitlinie stimmt mit der DGN-Leitlinie überein.

Stellungnahme

Bei gesundheitspolitischen Auseinandersetzungen und im Rahmen medizinischer Begutachtung wird nicht selten auf die EFNS-Leitlinie hingewiesen. Ein informativer Zugewinn ergibt sich jedoch nicht, da die Inhalte mit der Leitlinie der DGN übereinstimmen.

Zitat

Im Rahmen der „European Union Conserted Action on Lyme borreliosis“ (EUCALB) wurden klinische Falldefinitionen aktualisiert (Stanek et al, 2011). Diese

(aktualisierten) definierten Kriterien zur Diagnose der Neuroborreliose stimmen ebenfalls mit der DGN-Leitlinie überein.

Stellungnahme

Der Hinweis auf EUCALB, wie er im oben genannten Zusammenhang nicht selten erfolgt, stellt also ebenfalls keinen Informationsgewinn gegenüber der aktuellen DGN-Leitlinie dar. Im Übrigen befasst sich die Studie von Stanek et al, 2011 nicht mit der Neuroborreliose sondern vielmehr mit der Lyme-Borreliose im Allgemeinen. Die Publikation enthält auch keine Aktualisierung klinischer Falldefinitionen, sie benennt lediglich einige Krankheitsmanifestationen, die mit einer Lyme-Neuroborreliose vereinbar sind.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Zitat

Die Diagnose Neuroborreliose ergibt sich aus einer typischen klinischen Symptomatik, entzündlichem Liquor und dem Nachweis intrathekalen Antikörper.

Stellungnahme

Im Kapitel „Diagnostik“ der DGN-Leitlinie wird zum Ausdruck gebracht, dass für eine gesicherte Diagnose einer Neuroborreliose statt des Nachweises einer intrathekalen Antikörpersynthese auch der Erregernachweis mittels PCR im Liquor in Betracht kommt. Zudem ist zu beachten, dass eine Pleozytose bei der Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium fehlen kann, obwohl die Beschwerdesymptomatik persistiert (Hansen und Lebbech, 1992).

Zitat

Die Entität eines „Post-Lyme-Disease-Syndroms“ mit unspezifischen Beschwerden ist nicht belegt.

Stellungnahme

Bereits in den 1980er Jahren, spätestens nach der Publikation von Steere et al, 1983 (1) ist bekannt, dass bei einer Lyme-Borreliose, die antibiotisch behandelt wurde, Beschwerden persistieren können. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff „Post-Lyme-Syndrom“ (PLS) eingeführt (Dattwyler et al, 1989) (1). Es sollte offensichtlich zum Ausdruck gebracht werden, dass die Persistenz von Beschwerden nicht auf eine fortbestehende Infektion zu beziehen sei, sondern vielmehr eine Art Folgezustand nach Beseitigung der Infektion darstelle. In der Konsequenz wäre eine erneute antibiotische Behandlung nicht indiziert.

Jedoch wurde in zahlreichen Publikationen durch Erregernachweis belegt, dass trotz Antibiose bei Patienten mit anhaltender Beschwerdesymptomatik die Infektion persistierte (2).

Unbestritten ist auch, dass es sich beim Spätstadium der Lyme-Borreliose (Stadium III) um eine chronisch persistierende Infektion mit *Borrelia burgdorferi* (Bb) handelt, nicht selten nach vorausgehendem Frühstadium, das antibiotisch behandelt worden war. Dieser Zusammenhang wurde bereits in der Arbeit von Steere et al, 1983 (1) dargestellt. Die umfangreiche Literatur zu dieser Problematik zeigt eindeutig, dass eine Eradikation von Bb bzw. eine Heilung der Lyme-Borreliose durch eine antibiotische Behandlung nicht garantiert werden kann.

Entsprechend heißt es in der DGN-Leitlinie im Kapitel „Therapie“: „Sollte der Patient sechs Monate nach antibiotischer Behandlung nicht beschwerdefrei sein und noch eine erhöhte Liquorzahl vorliegen, empfiehlt sich ein erneuter Antibiotika-Zyklus“. Auch diese Passage dokumentiert, dass bei der antibiotischen Behandlung der Lyme-Borreliose mit Therapie-Versagern zu rechnen ist. Unverständlich in diesem Zusammenhang ist der Hinweis in der DGN-Leitlinie, dass nach adäquater antibiotischer Behandlung bislang keine persistierende Infektion beschrieben worden sei. Der Hinweis steht also im Widerspruch zu der Empfehlung einer antibiotischen Nachbehandlung bei Beschwerdepersistenz und anhaltender Pleozytose.

Zitat

Nicht geeignet zur Labordiagnostik der Lyme-Borreliose ist der Lymphozytentransformationstest (LTT).

Stellungnahme

Die Ablehnung des LTT wird in der DGN-Leitlinie, Kapitel „Diagnostik“ mit Bedenken bezüglich der Spezifität begründet (falsch positive Befunde). Literaturangaben fehlen, der Beleg der diagnostischen Wertigkeit des LTT durch die wissenschaftliche Literatur seit 1989 (3) bleibt unberücksichtigt.

Der LTT kam ursprünglich bei Patienten zum Einsatz, die anamnestisch und klinisch Hinweise auf eine persistierende Lyme-Borreliose aufwiesen, bei denen jedoch keine Antikörper nachweisbar waren (Seronegativität). Ein LTT mit pathologischem Ergebnis diente also als Hinweis auf eine stattgehabte Bb-Infektion und wurde in zahlreichen Publikationen entsprechend dargestellt (3). Dies kommt auch in der Arbeit von Steere et al, 1993 zum Ausdruck (13).

Der Vollständigkeit halber sei darauf hingewiesen, dass die DGN-Leitlinie sich bezüglich LTT nicht nur auf die Lyme-Neuroborreliose bezieht, sondern auf die Lyme-Borreliose als Multiorganerkrankung generell.

Definition und Basisinformationen**Zitat**

Nach Tier-experimentellen Daten muss die Blutmahlzeit der Zecke in der Regel 16-24 Stunden andauern, um Spirochäten zu übertragen.

Stellungnahme

Nach klinischen Erhebungen muss damit gerechnet werden, dass bei einer Ansaugzeit von 6 Stunden 20%, nach 12 Stunden 40% der betroffenen Personen infiziert werden (Stanek et al, Strle et al) (4).

Zitat

Nach Zeckenstich treten bei 2,6%-5,6% der Betroffenen Antikörper auf (Serokonversion) und bei 0,3%-1,4% eine manifeste Erkrankung (Paul et al, 1987, Heininger et al, 1993, Maiwald et al, 1998). Das Infektionsrisiko in der Schweiz liegt bei 5% (Nahimana et al, 2004).

Stellungnahme

In der Publikation von Paul et al wurde festgestellt, dass bei 41 Personen nach Stich durch infizierte Zecken nur in einem Fall ein Erythema migrans auftrat. Entsprechend wurde die Manifestationsrate mit 4% angegeben. Heininger et al untersuchten 43 Patienten nach Zeckenstich, 4 zeigten eine Serokonversion, davon blieben 2 asymptomatisch, 1 Patient entwickelte unspezifische Symptome, ein anderer ein Lymphozytom. In der Studie von Maiwald et al wurden 60 Patienten nach Stich von Borrelien-PCR-positiven Zecken untersucht. Die Transmissionsrate betrug 26,7%. Die Autoren sind der Ansicht, dass die Transmissionsrate deutlich höher ist, als in sonstigen Publikationen dargestellt; bei der hohen Transmissionsrate sei eine antibiotische Prophylaxe sinnvoll. Nahimana et al führte eine retrospektive Studie durch. Untersucht wurden Personen nach Zeckenstich. 0,8% zeigten ein Erythema migrans mit Serokonversion. Bei 1,3% Erythema migrans ohne Serokonversion.

Aufgrund der vorliegenden Literatur lässt sich also das Infektionsrisiko nicht sicher beurteilen.

Zitat

Eine Prophylaxe mit Doxycyclin (1 x 200 mg innerhalb von 72 Stunden nach Zeckenstich) reduzierte die Inzidenz des Erythema migrans (Nadelman et al, 2001).

Stellungnahme

Wenn eine Prophylaxe lediglich zu einer Reduktion der Inzidenz, jedoch nicht zur Verhinderung der Krankheit führt, wäre die Konsequenz eine länger dauernde antibiotische Prophylaxe. Entscheidend ist jedoch, dass die Literatur zur Problematik der antibiotischen Prophylaxe nach Zeckenstich sehr widersprüchlich ist (12).

Zitat

In Einzelfällen kann auch (in Europa) eine Doxycyclin-Prophylaxe erwogen werden, z.B. bei multiplen Zeckenstichen, ängstlichen Personen oder nach Zeckenstich in Hochendemiegebieten.

Stellungnahme

Wie bereits ausgeführt, ist eine antibiotische Prophylaxe nur indiziert, wenn ihre Effizienz nachgewiesen wurde. Die Literatur ist widersprüchlich (12).

Zitat

Der Erregernachweis aus angesogenen Zecken wird wegen mangelnder Zuverlässigkeit nicht empfohlen (Wormser et al, 2006, Wilske et al, 2007b).

Stellungnahme

Bei der Publikation Wormser et al, 2006 handelt es sich um die Leitlinie der IDSA (Infectious Diseases Society of America). Die Empfehlung, keine Untersuchung der Zecke auf Infektiosität durchzuführen, wird mit dem Empfehlungsgrad D-II versehen; es handelt sich um eine schwache Empfehlung, bei Zugrundelegung von nicht Evidenz-basierten Studien. Die Empfehlung, auf Erregernachweis in der Zecke zu verzichten, wird also nicht durch adäquate Literatur belegt. Das Gleiche gilt auch für die Publikation von Wilske et al, 2007b.

Klinische Manifestationen

Zitat

Die frühe Borrelieninfektion manifestiert sich in 80%-90% als lokales Erythema migrans, bei der akuten Neuroborreliose tritt ein Erythema migrans in etwa 50% der Fälle auf.

Stellungnahme

Auch diese Behauptung wird durch Literatur nicht belegt. Das Erythema migrans ist für das Frühstadium der Lyme-Borreliose krankheitsbeweisend. Bei Sichtung der Literatur ergibt sich eine Häufigkeit von etwa 50% (5) und nicht, wie in der DGN-Leitlinie behauptet, von 80%-90%. Bei der Hälfte der Fälle fehlt also ein krankheitsbeweisendes Erythema migrans. Auch die Tatsache, dass bei der akuten Neuroborreliose nur 50% der Fälle ein Erythema migrans aufweisen, steht im Widerspruch zu der zunächst geäußerten Häufigkeit von 80%-90%.

Zitat

In einer prospektiven Studie im Raum Würzburg wurde eine Inzidenz von 111 / 100.000 Einwohner gefunden (Huppertz et al, 1999).

Stellungnahme

Die Studie stützt sich auf Meldungen klinisch tätiger Ärzte in der Region. Die gemeldeten Fälle betrafen in 92% der Fälle das Erythema migrans, 5% die Lyme-Arthritis. Diese Zahlen stehen in einer nicht akzeptablen Diskrepanz zu den Angaben der Literatur: Erythema migrans 50%, Lyme-Arthritis 40% (5). Die Studie von Huppertz et al, 1999 ist also für die Einschätzung der Inzidenz und der Häufigkeit der Krankheitssymptome ungeeignet.

Nach Daten der TKK betrug die Inzidenz (BRD) in 2009 ca. 800.000. Die Inzidenz nach den Daten der TKK liegt also etwa zehnmal so hoch wie in der Studie von Huppertz et al, 1999.

Zitat

Bei einer peripheren Fazialisparese bei Lyme-Borreliose kommt bei etwa 5% zu Residuen.

Stellungnahme

Keine Literaturangabe. Die DGN-Leitlinie bezieht sich jedoch unter vielen Aspekten auf die Arbeit von Hansen und Lebbech, 1992 (6). Danach kommt es bei der unilateralen Fazialisparese bei 18%, bei der bilateralen Fazialisparese bei 44% und bei der Abduzenzparese in 22% der Fälle zu Folgeschäden.

Zitat

Eine Polyneuropathie als Ausdruck einer Borrelieninfektion wird bei europäischen Patienten meist in Assoziation mit einer Akrodermatitis chronica atrophicans (ACA) gesehen (Hopf, 1975). Isolierte Polyneuropathien ohne weitere eindeutige Symptome der Lyme-Borreliose wurden bei amerikanischen Patienten beschrieben, sind aber in Europa eine Rarität (Halperin et al, 1990, Logigian et al, 1999).

Stellungnahme

Im Zusammenhang mit Polyneuropathie / ACA wird auf die Publikation von Hopf, 1975 verwiesen, also eine Publikation, die vor Entdeckung der Lyme-Borreliose erschien. Die Publikation von Hopf beschreibt lediglich die Beobachtung, dass eine Polyneuropathie bei Akrodermatitis chronica atrophicans auftreten kann. Über die Häufigkeit der Polyneuropathie bei Lyme-Borreliose macht die Publikation von Hopf verständlicherweise keine Aussage, da – wie gesagt – die Lyme-Borreliose zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch nicht bekannt war.

Bei der Behauptung, dass die Polyneuropathie in Europa eine Rarität sei, wird in der Leitlinie der DGN auf die Publikation von Halperin et al, 1990 und Logigian et al, 1999 (7) verwiesen. Diese Publikationen befassen sich ausschließlich mit der Polyneuropathie bei Lyme-Borreliose in den USA, treffen jedoch zur Häufigkeit der Polyneuropathie bei Lyme-Borreliose in Europa überhaupt keine Aussage.

Hingewiesen sei jedoch auf die Tatsache, dass beide Publikationen die Polyneuropathie ohne Assoziation mit ACA beschreiben und Angaben zur Häufigkeit machen. In der Arbeit von Logigian et al, 1990 wird die Häufigkeit der Polyneuropathie bei LNB mit 70%, in der Arbeit von Halperin et al, 1987 mit 35% angegeben. In der Publikation von Steere et al, 1993 lag bei Patienten mit Lyme-Borreliose (also nicht nur Lyme-Neuroborreliose) in 75% der Fälle eine Polyneuropathie vor (13).

Zitat

Die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges zwischen Polyneuropathie und Lyme-Borreliose hängt davon ab, ob weitere klinische Symptome einer Lyme-Borreliose bestehen und typische Liquorveränderungen vorliegen.

Stellungnahme

Entsprechend der Publikation von Logigian und Steere, 1992 ist der Liquor bei der Polyneuropathie in der Regel unauffällig (7).

Zitat

Unspezifische Beschwerden nach einer Lyme-Borreliose sind nicht häufiger als bei Kontrollpersonen bzw. nach anderen Erkrankungen (Steere et al, 1993, Seltzer et al, 2000). Außerdem hat die Lyme-Borreliose, abgesehen von wenigen Ausnahmen, eine günstige Prognose (Gerber et al, 1998, Shadick et al, 1999, Seltzer et al, 2000, Kalish et al, 2001, Kaiser, 2004).

Stellungnahme

Die meisten angeführten Arbeiten stellen Meinungspublikationen dar und keine Evidenz-basierten Studien. Allen Publikationen gemeinsam ist die Tendenz, das Problem der Lyme-Borreliose im Stadium III (Spätstadium, chronische Lyme-Borreliose) zu verharmlosen (8).

Die Behauptung, dass unspezifische Beschwerden nach Lyme-Borreliose nicht häufiger als bei Kontrollpersonen vorkommen, wird ausschließlich in der Arbeit von Seltzer et al, 2000 geäußert, nicht jedoch in der Arbeit von Steere et al, 1993. Bei der Publikation von Seltzer et al bestehen erhebliche Bedenken hinsichtlich der Kontrollgruppe (8). In der Publikation von Gerber et al 1998 wird festgestellt, dass die Lyme-Arthritis eine günstige Prognose hat; dies bezieht sich auf Kinder, die 7 Jahre nach antibiotischer Behandlung untersucht wurden. Über die Krankheitssituation während dieser 7 Jahre enthält die Publikation keine Angaben. In der Arbeit von Shadick et al wird festgestellt, dass trotz antibiotischer Behandlung der Lyme-Borreliose Gelenkschmerzen und kognitive Störungen persistieren. Die „Gelenkschmerzen konnten jedoch bei der körperlichen Untersuchung nicht objektiviert werden“, das Gleiche galt für die kognitiven Störungen bei neuropsychologischen Tests. Auf dieser fragwürdigen Basis stellten die Autoren fest, dass die Beschwerden (Gelenkschmerzen, kognitive Störungen) bei Kontrollpersonen mit gleicher Häufigkeit auftreten. Bei der Publikation von Seltzer et al handelt es sich um eine retrospektive Studie. Ein Teil des Kollektivs, bei dem zunächst eine Lyme-Borreliose diagnostiziert worden war, wurde von den Autoren im Nachhinein als Personen ohne Lyme-Borreliose deklariert und als Kontrollgruppe verwendet. In der Publikation von Kalish et al zeigten sich 10 bis 20 Jahre nach Auftreten einer Lyme-Borreliose bei gut einem Drittel der Patienten noch erhebliche Beschwerden und zwar Knieschmerzen und Einschränkung der Gedächtnisleistung. Die Kontrollgruppe wies in 40% der Fälle ein Fatigue auf. Es kann sich daher bei den Kontrollpersonen nicht um gesunde Probanden gehandelt haben. In der Publikation von Kaiser, 2004 wurde nachgewiesen, dass die akute Lyme-Neuroborreliose eine günstige Prognose hat. Dies betraf im Wesentlichen die Neuroradikulitis und die craniellen Neuropathien. Dagegen betrug die Heilungsquote bei der chronischen LNB nur 66%.

In der Publikation von Steere et al, 1993 ist von unspezifischen Beschwerden nicht die Rede. Vielmehr wurde dargestellt, dass bei einem Teil des untersuchten Kollektivs zunächst eine Lyme-Borreliose bestand, bei einer späteren Nachuntersuchung jedoch andere Krankheiten, im Wesentlichen CFS, Fibromyalgie und degenerative Erkrankungen des Skelettsystems vorlagen.

Gegen eine generell günstige Prognose einer Lyme-Borreliose spricht auch die Publikation von Steere et al, 1993. Bei Nachuntersuchungen nach vorausgegangener Lyme-Borreliose litten 23% der Patienten weiterhin an einer aktiven Lyme-Borreliose, obwohl in 50% eine antibiotische Behandlung nach empfohlenem Standard vorausgegangen war. Patienten, bei denen nach zunächst aufgetretener Lyme-Borreliose die persistierenden Beschwerden als CFS und Fibromyalgie gedeutet wurden, sprachen auf die antibiotische Behandlung überhaupt nicht an. Auch bei der Lyme-Arthritis im Spätstadium war die Antibiose nicht erfolgreich.

Zitat

Diese unspezifischen Beschwerden sprechen nicht auf eine erneute Antibiotika-Behandlung an (Klempner et al, 2001, Kaplan et al, 2003).

Stellungnahme

Klempner et al sprechen von einer chronischen Lyme-Borreliose die mit erheblichen körperlichen und psychischen Störungen einhergeht und durch eine antibiotische Nachbehandlung nicht gebessert werden kann. Von unspezifischen Beschwerden ist also in der Publikation überhaupt nicht die Rede.

Die Publikation von Kaplan et al entspricht bezüglich Design und untersuchtem Kollektiv der Studie von Klempner et al. Untersucht wird ausschließlich die Auswirkung einer antibiotischen Nachbehandlung auf die Encephalopathie. Dabei ergab sich, dass bei Selbsteinschätzung durch die Patienten durch eine antibiotische Nachbehandlung eine Besserung der Kognitionsstörungen und der Einschränkung der Sozialfunktionen erzielt wurde, auch besserten sich die

Schmerzen bei Lyme-Borreliose. Die wesentliche Aussage in der Publikation von Kaplan et al ist die Feststellung, dass eine Besserung der Kognition (die subjektiv von den Patienten empfunden wurde) sich durch neurologische Testverfahren nicht objektivieren ließ. Dagegen zeigte die Studie von Logigian et al (1999) (Co-Autor Kaplan), dass eine erneute antibiotische Behandlung bei Encephalopathie zur Besserung der Hirnleistungsstörung führte. Wie in der Arbeit von Klempner et al, 2001 ist auch in der Studie von Kaplan et al, 2003 von unspezifischen Beschwerden und deren Ansprechen auf antibiotische Nachbehandlung nicht die Rede (8).

Auch die Publikation von Steere et al, 1993 zeigt, dass bei Patienten, die zuvor wegen Lyme-Borreliose antibiotisch behandelt worden waren, in 23% der Fälle die Krankheit persistierte (13).

In einer Langzeitstudie mit einem Beobachtungszeitraum von etwa 4 Jahren zeigte sich, dass nach akuter Lyme-Borreliose im Rahmen der nachfolgenden Kontrolle eine über Jahre persistierende Encephalopathie bestand. Die Funktionsstörung wurde objektiviert und zeigte signifikante Unterschiede gegenüber gesunden Kontrollpersonen. Die Autoren stellten fest, dass ihre Beobachtungen ähnlich wie die von Krupp et al, 1991 eine so genannte Lyme-Encephalopathie nahe legen, die mit lang andauernden neuropsychologischen Defiziten verbunden ist, insbesondere im Hinblick auf die mnestiche Funktion (14).

Zitat

(Sinngemäß): Bei unspezifischen Beschwerden und positivem serologischen Befund kann eine probatorische Antibiotika-Behandlung durchgeführt werden. Ergibt sich kein nachhaltiger Beschwerderückgang, spricht dies gegen das Vorliegen einer chronischen Lyme-Borreliose (Steere et al, 1993, Gartner, 2000).

Stellungnahme

Eine erfolglose probatorische Antibiotika-Behandlung kann eine persistierende Borrelieninfektion nur dann ausschließen, wenn die eingesetzte antibiotische Behandlung die Beseitigung der Lyme-Borreliose garantieren würde. Eine solche

Annahme kann jedoch grundsätzlich nicht begründet werden, da keine Evidenzbasierten Studien zur Effizienz der antibiotischen Behandlung einer Lyme-Borreliose im Stadium III vorliegen. Die Publikation von Steere et al, 1993 nimmt zur „probatorischen Antibiotika-Behandlung bei unspezifischen Beschwerden“ überhaupt nicht Stellung. In der Publikation wird im Wesentlichen zum Ausdruck gebracht, dass eine antibiotische Behandlung erfolglos ist, wenn fälschlicherweise eine Lyme-Borreliose angenommen wird, tatsächlich jedoch eine andere Krankheit vorliegt (13).

Diagnostik

Zitat

In dem größten Teil der Patienten mit Neuroborreliose liegen intrathekale Antikörper vor (Hansen und Lebbech, 1992, Kaiser und Rauer, 1998). Intrathekale Antikörper sind nach drei Wochen Krankheitsdauer in 75%, nach acht Wochen in über 99% nachweisbar.

Stellungnahme

Diese Aussage kann durch die Arbeit von Hansen und Lebbech, 1992 nicht gestützt werden, da das Vorliegen intrathekaler Antikörper ein Einschlusskriterium darstellte. Auch die Publikation von Kaiser und Rauer, 1998 stützt die Aussage nicht, vielmehr ist der Arbeit zu entnehmen, dass bei etwa 20% der Fälle keine intrathekalen Antikörper nachweisbar waren. Nach der in der Leitlinie der DGN zitierten Publikation von Hammers-Berggren et al, 1993 waren 1 ½ Jahre nach akuter Neuroborreliose in 30% der Fälle intrathekale Antikörper nachweisbar und zwar bei Patienten mit Folgebeschwerden.

Zitat

Bei immunkompetenten Patienten mit Symptomen über einen Zeitraum von mehr als zwei bis drei Monaten schließt Seronegativität (im Blut) eine Lyme-Neuroborreliose aus (Hansen und Lebbech, 1992). Intrathekale Antikörperproduktion ohne Liquor-

Pleozytose oder ohne Blut-Liquor-Schrankenstörung spricht für eine durchgemachte Neuroborreliose ohne aktuelle Krankheitsaktivität.

Stellungnahme

Diese Aussage ist durch Literatur nicht belegt. Überdies heißt es in der Arbeit von Hansen und Lebbech, 1992: „Monate nach dem Krankheitshöhepunkt können niedrige oder normale Zellzahlen im Liquor gefunden werden, obwohl die Symptome persistieren. Diese Patienten weisen jedoch intrathekale Antikörper auf“.

Die Äußerung von Hansen und Lebbech, 1992, dass Seronegativität im Blut eine Lyme-Neuroborreliose ausschließt, wenn die Dauer der neurologischen Symptomatik mindestens 2-3 Monate beträgt, ist durch Literatur nicht belegt. Es handelt sich also um eine Behauptung und nicht um eine durch Studien belegte Erkenntnis.

Zitat

Der Erregernachweis aus Liquor mittels Kultur oder PCR hat bei der akuten Neuroborreliose eine Sensivität von 10%-30% (Wilske et al, 2007a).

Stellungnahme

Nach Lebbech et al, 2000 war der Erregernachweis mittels PCR bei der akuten Lyme-Neuroborreliose bei 50% der Fälle positiv, bei längerer Krankheitsdauer bei 13%.

Diagnostische Kriterien der Neuroborreliose (Halperin et al, 1996, Kaiser, 1998)

Zitat

Mögliche LNB:

Typisches klinisches Bild

Seropositivität (Blut)

Wahrscheinliche LNB:

Wie mögliche LNB

plus Entzündlicher Liquor

(Pleozytose, Blut-Liquor-Schrankenstörung, intrathekale Immunglobulinsynthese)

Gesicherte LNB:

Wie Wahrscheinliche LNB

plus intrathekale Antikörper gegen Bb

Erregernachweis im Liquor (PCR oder Kultur)

Stellungnahme

Bei den diagnostischen Kriterien wird nicht nach akuter und chronischer Lyme-Neuroborreliose unterschieden. In diesem Zusammenhang sei auf die Publikation von Hansen und Lebbech, 1992 verwiesen. Dort heißt es: „Der Begriff „chronisch“ sollte auf Situationen beschränkt bleiben, bei denen keine Selbstlimitierung der Krankheit erkennbar ist oder (!) bei persistierenden Entzündungszeichen im Liquor über sechs Monate“. (Jedoch) können Monate nach dem Krankheitshöhepunkt niedrige oder normale Zellzahlen im Liquor gefunden werden, obwohl die Symptome persistieren. Diese Patienten weisen jedoch intrathekale Antikörper auf. Da die Persistenz intrathekaler Antikörper nach Lyme-Neuroborreliose möglicherweise nicht Ausdruck einer persistierenden Infektion ist (9) bleibt festzustellen, dass die Symptomatik der Lyme-Neuroborreliose bestehen kann, selbst wenn keine Pleozytose mehr vorliegt. Diese Erkenntnis wäre also bei den diagnostischen Kriterien der Neuroborreliose (DGN) bezüglich wahrscheinlicher bzw. gesicherter LNB zu beachten.

In der DGN-Leitlinie kommt nicht zum Ausdruck, dass die diagnostischen Kriterien im Wesentlichen für die Lyme-Neuroborreliose, also Krankheitsmanifestationen im

zentralen Nervensystem gelten. Bei Erkrankungen des peripheren Nervensystems sind die diagnostischen Kriterien keinesfalls obligat.

Polyneuropathie ohne Liquorveränderungen und ohne sonstige Symptome einer Lyme-Borreliose sind beschrieben (Halperin et al, 1990, Logigian et al, 1990) (7). Auch bei der Neuroradikulitis (Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom) ist nur in einem Teil der Fälle der Liquor entzündlich verändert (10). Liquorveränderungen bei der Poly-Neuroradikulitis sind also nicht obligat; entsprechend sind auch diesbezüglich die diagnostischen Kriterien (DGN) zu relativieren.

Auch bei der peripheren Fazialisparese als mit Abstand wichtigsten craniellen Neuropathie einer Lyme-Neuroborreliose sind Liquorveränderungen nicht obligat, allerdings häufig (Bielmann et al, Albisetti et al) (11).

Zitat

Therapie:

Wirksamkeit von Doxycyclin bei akuter LNB belegt (Dotevall und Hagberg 1999, Karkkonen et al 2011). Vor dem Hintergrund der Studienlage (Dotevall und Hagberg 1999) könnte die Gabe von 300 mg Doxycyclin über 14-21 Tage eine sinnvolle Dosierung darstellen.

8 Europäische Studien (2 Studien Klasse II, 6 Studien Klasse III bzw. IV) wurden einer Meta-Analyse unterzogen (Halperin et al 2007). Einbezogen wurden 300 Patienten mit definitiver Neuroborreliose. Der Vergleich von Doxycyclin vs Ceftriaxon oder Penicillin G zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Bisherigen Therapiestudien über Doxycyclin beziehen sich überwiegend auf M. Bannwarth. Bei schwerer Meningitis, verzögertem Ansprechen auf Doxycyclin oder bei parenchymatöser Beteiligung wird Ceftriaxon, Cefotaxim oder Penicillin G empfohlen (keine Angabe von Gründen, keine Angabe von Literatur, Anm. d. Verf.).

Zur Therapiedauer gibt es keine kontrollierten Studien. Therapiedauer von zwei Wochen wird empfohlen. Bei der chronischen LNB 2 bis 3 Wochen (Kaiser 2004).

Wenn 6 Monate nach antibiotischer Behandlung keine Beschwerdefreiheit besteht, ist Kontrolle des Liquors indiziert. Bei Pleozytose erneut Antibiotika-Zyklus.

Therapieerfolg sollte anhand der Besserung der neurologischen Symptomatik und der Normalisierung (!) der Liquor-Pleozytose erfolgen.

Bisher keine persistierende Infektion einer LNB nach adäquater antibiotischer Behandlung beschrieben.

Nicht zu empfehlen: Vancomycin, Metronidazol, Trimethoprim, Sulfomethoxazol, Isoniazid, Fluconazol, Amantadin, gepulste Therapie, Behandlungsdauer oder Dosierung deutlich oberhalb der Empfehlungen.

Stellungnahme

In der Leitlinie „Neuroborreliose“ der DGN werden vier Publikationen angegeben: Halperin et al, 2007 (15), Dotevall et al, 1999 (16), Karkkonen et al, 2001 (17) und Kaiser R, 2004 (18). Bei der Arbeit von Halperin handelt es sich um die Empfehlungen der American Academy of Neurology (AAN), also nicht um eine Studie. Die Studie wird als „evidenz-based-review“ bezeichnet. Die wesentlichen Empfehlungsstärken lauten jedoch „B“. Es wird also Bezug genommen auf Studien mit mäßiger Evidenz. Die Arbeit von Dotevall et al befasst sich ausschließlich mit der Fazialisparese und Begleitmeningitis. Die Studie ist nicht Evidenz-basiert. Bei der Arbeit von Karkkonen et al handelt es sich um eine retrospektive Studie, also ebenfalls nicht Evidenz-basiert. Die Arbeit von Kaiser betrifft vorwiegend Patienten mit akuter Lyme-Neuroborreliose bei der ganz überwiegenden Zahl in Form einer Neuroradikulitis (M. Bannwarth). Bei 15 Patienten wurde die Behandlung einer chronischen LNB untersucht. Die Heilungsrate betrug entsprechend den Angaben in der Studie 66%. Auch diese Studie ist nicht Evidenz-basiert. Auch bei dieser Publikation handelt es sich um eine retrospektive Studie. Bei der Arbeit von Dotevall und Hagberg, 1989 (19) handelt es sich um eine orientierende Studie über

Konzentrationen von Doxycyclin in Serum und Liquor bei unterschiedlicher Dosierung.

Zwecks detaillierter Information werden die in der Leitlinie der DGN zitierten Publikationen im Folgenden epikritisch dargestellt. Ergänzend wird die Arbeit von Dotevall und Hagberg, 1989 über die Liquorgängigkeit von Doxycyclin einbezogen (15-19).

Literaturübersicht antibiotische Behandlung der Lyme-Neuroborreliose nach Leitlinie DGN

Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, Krupp L, Gronseth G, Bever CT Jr, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007; 69(1):91-102.

Analyse von 37 Publikationen. Lyme-Neuroborreliose spricht gut auf Penicillin, Ceftriaxon, Cefotaxim und Doxycyclin an (Empfehlungsstärke B). In den meisten Studien wurden perenterale Behandlungen eingesetzt, jedoch gibt es einige europäische Studien über die orale Behandlung mit Doxycyclin bei Meningitis, cranieller Neuropathie und Neuroradikulitis (Empfehlungsstärke B). Die perenteralen Behandlungsformen sollten bei Patienten mit parenchymatösen ZNS-Manifestationen zum Einsatz kommen sowie bei einer ernsten neurologischen Symptomatik oder mangelndem Behandlungserfolg bei der oralen Antibiose. Es gibt keine überzeugenden Hinweise, dass eine antibiotische Langzeitbehandlung irgend einen Vorteil bei dem Post-Lyme-Syndrom bietet (Empfehlungsstärke A).

Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28(3):569-74.

29 Patienten mit Fazialisparese und Meningitis. Behandlung: Doxycyclin 2-400 mg für 9-17 Tage. 28% der Patienten hatten eine bilaterale Fazialisparese. Nach 6 Monaten Heilung ohne Folgezustände bei 90%. Bei 10% bleibende Parese (nur bei Patienten mit bilateraler Fazialisparese). Nach Behandlung Pleozytose und Proteingehalt im Liquor deutlich reduziert. Die Behandlung mit Doxycyclin entspricht der Effizienz der in anderen Studien durchgeführten intravenösen Antibiose. Schlussfolgerung: Doxycyclin effektiv bei Fazialisparese infolge Lyme-Borreliose.

Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33(4):259-62.

Retrospektive Studie. 69 Patienten. Behandlung der Lyme-Neuroborreliose mit Doxycyclin. Verlaufsbeobachtung nach 14 Tagen bis zu 2 Jahren (durchschnittlich 7 Monate). Alle Patienten zeigten eine Besserung, komplette Heilung bei 80% nach 14 Tagen bis zu 9 Monaten (durchschnittlich 6 Wochen). 13% persistierende Krankheitsfolgen ein Jahr nach antibiotischer Behandlung. Bei 6 Patienten Nachbehandlung wegen neuer oder persistierender Symptome. Bei keinem Patienten Behandlungsversager, bei keinem Patienten Rezidiv 2-9 Jahre nach Behandlung. Doxycyclin bei Behandlung der Lyme-Neuroborreliose effektiv.

Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. Der Nervenarzt 2004; 75(6):553-557.

Retrospektive Studie. 101 Patienten mit Lyme-Neuroborreliose (Liquor: Pleozytose, erhöhte intrathekale Bb AK). 86 Patienten mit akuter Lyme-Neuroborreliose, 15 mit chronischer Lyme-Neuroborreliose. Behandlung mit Ceftriaxon 2 g bei akuter LNB 2 Wochen, bei chronischer LNB 3 Wochen. Nachuntersuchung 3, 6 und 12 Monate nach Behandlung. Nach 6 Monaten bei akuter LNB 93% geheilt, bei chronischer LNB 20%. Nach einem Jahr bei akuter LNB 95%, bei chronischer LNB 66% Heilungsrate. Bei 4 Patienten mit akuter LNB persistierten leichte Fazialisinnervationsstörungen. Bei 5 Patienten mit chronischer LNB persistierten Störungen der Motorik und Koordination.

Dotevall L, Hagberg L. Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33(7):1078-80.

Behandlung der LNB mit Doxycyclin bei unterschiedlicher Dosierung. Bestimmung der Konzentration in Serum und Liquor. 12 Patienten Doxycyclin 100 mg 2 x täglich, 10 Patienten 200 mg 2 x täglich. Untersuchung der Antibiotika-Spiegel 5-8 Tage nach Therapiebeginn. In den beiden Gruppen betrug die Konzentration im Serum 4,7 bzw. 7,5 mg / l, im Liquor 0,6 bzw. 1,1 mg / l. Da die MIC für *Borrelia burgdorferi* bei 0,6-0,7 mg / l angenommen wird, wäre bei LNB die höhere Dosis des Doxycyclin vorzuziehen.

Literaturverzeichnis

1. Text:
„Symptomatik der LB im Spätstadium (Einschlusskriterien, Bestandsaufnahme 2012) und sog. Post-Lyme-Syndrom“
www.praxis-berghoff.de
2. Text:
„Chronische LB mit Erregernachweis, Literaturübersicht“
www.praxis-berghoff.de
3. Text:
„Liquordiagnostik bei LNB und chronischer LB mit Encephalopathie“
www.praxis-berghoff.de
4. Text:
„Ansaugdauer / Infektionshäufigkeit“
www.praxis-berghoff.de
5. Text:
„Häufigkeit der Krankheitsmanifestationen (LB)“
www.praxis-berghoff.de
6. Text:

- „Publikation Hansen und Lebech (1992), Epikrise in deutscher Übersetzung von W. Berghoff“
www.praxis-berghoff.de
7. Text:
„Literaturübersicht Polyneuropathie bei Lyme-Borreliose“
www.praxis-berghoff.de
8. Text:
„Verharmlosung der chronischen LB“
www.praxis-berghoff.de
9. Text:
„Dauer der intrathekalen Antikörperproduktion bei LB III“
www.praxis-berghoff.de
10. Text:
„Literaturübersicht Neuroradikulitis (M. Bannwarth)“
www.praxis-berghoff.de
11. Text:
„Literatur Liquor bei cranieller Neuropathie“
www.praxis-berghoff.de
12. Text:
„Infektionsrisiko und antibiotische Prophylaxe bei Lyme-Borreliose“
www.praxis-berghoff.de
13. Text:
„Zur Fehldiagnose bei chronischer Lyme-Borreliose (nach Steere et al, 1993)“
www.praxis-berghoff.de
14. Benke T, Gasse T, Hittmair-Delazer M, Schmutzhard E; Lyme encephalopathy: long-term neuropsychological deficits years after acute neuroborreliosis. In: Acta Neurol Scand. 1995; 91(5): 353-7.
15. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, Krupp L, Gronseth G, Bever CT Jr, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007; 69(1):91-102.

16. Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28(3):569-74.
17. Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2001; 33(4):259-62.
18. Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. *Der Nervenarzt* 2004; 75(6):553-557.
19. Dotevall L, Hagberg L. Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(7):1078-80.