

21.5 Verharmlosung der chronischen Lyme-Borreliose

Die Literatur enthält einige Publikationen, die das Problem der chronischen Lyme-Borreliose (Lyme-Borreliose Stadium III) verharmlosen. Bei diesen Publikationen handelt es sich um Studien und drei Meinungspublikationen. Im Folgenden werden zunächst die Studien dargestellt, danach folgen am Ende des Kapitels die Meinungspublikationen von Stanek et al, Auwaerter et al sowie Feder et al. Im Text wird nur der Erstautor genannt, die komplette Benennung der einzelnen Publikationen erfolgt im Literaturverzeichnis.

Zunächst werden die Publikationen (in deutscher Sprache) epikritisch zusammengefasst (Epikrise) und nachfolgend kritisch kommentiert (Stellungnahme).

Studien (Publikationen)

Kalish et al (2001) (1)

Epikrise

Von 1976 bis 1983 Untersuchung von LB-Patienten, die 10 bis 20 Jahre zuvor an typischen Symptomen einer Lyme-Borreliose litten. Das Patientenkollektiv wurde in drei Gruppen unterteilt, wobei die einzelnen Gruppen jeweils durch eine typische Krankheitsmanifestation zu Beginn der Erkrankung gekennzeichnet war: Fazialisparese, Erythema migrans oder Lyme-Arthritis.

Die Gruppen wiesen folgende Häufigkeiten auf:

- Fazialisparese 31 Patienten
- Erythema migrans 26 Patienten
- Lyme-Arthritis 30 Patienten

Kontrollpersonen 30

(Familienangehörige oder Nachbarn der LB-Patienten ohne Zeichen oder Symptome einer LB).

Alle drei LB-Gruppen wiesen auch sonstige Symptome einer LB auf (Tab. 1 der Publikation):

- Sekundäres Erythema migrans
- Kopfschmerz
- Nackenschmerz
- Dysästhesien
- Meningitis
- Neuroradikulitis mit motorischer Schwäche
- AVB
- Arthralgien (ausschließlich)

Antibiotische Behandlung (zu Beginn der Erkrankung nur bei einem Teil der Patienten, Angabe in %):

- Fazialisparese 48%
- EM 76%
- Lyme-Arthritis 21%

Durchschnittliche Zeitspanne zwischen Ersterkrankung und Nachuntersuchung:

- Fazialisparese 15 Jahre
- Erythema migrans 15 Jahre
- Lyme-Arthritis 16 Jahre

16 LB-Patienten (des Gesamtkollektivs), die keine antibiotische Behandlung erhalten hatten, entwickelten in 88% eine Lyme-Arthritis und die meisten wiesen Zeichen einer ausgedehnten Dissemination auf. Betroffen waren Nervensystem und andere Organe.

Bei den EM-Patienten bestanden im weiteren Krankheitsverlauf bei 36% Kopf- und Nackenschmerzen, bei 44% Gelenkschmerzen und bei 48% ein sekundäres Erythem.

Im Laufe der Jahre wurden die meisten LB-Patienten aus allen drei Gruppen antibiotisch nachbehandelt.

Bei der Nachuntersuchung etwa 15 Jahre nach Ersterkrankung, ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich Knieschmerzen und Konzentrationsfähigkeit, die bei LB-Patienten deutlich häufiger waren als beim Kontrollkollektiv.

In der LB-Gruppe mit Lyme-Arthritis wiesen bei der Nachuntersuchung 10 bis 20 Jahre nach Ersterkrankung 15% IgM-Antikörper und 62% IgG-Antikörper auf. Die Autoren behaupten, dass die persistierende Seropositivität (zu diesem späten Zeitpunkt) keine aktive Infektion anzeigt; diese Ansicht wird in der Publikation nicht diskutiert oder gar begründet und steht im Widerspruch zur Literatur (vgl. 11-32).

Bei den Kontrollpersonen bestand in 43% der Fälle ein Fatigue und zwar mit gleicher Häufigkeit, wie bei den LB-Patienten. Zudem gaben die Kontrollpersonen diffuse Körperschmerzen an und zwar häufiger als die LB-Patienten. Eine Erläuterung dieser Symptome bei den Kontrollpersonen (Fatigue, generalisierte Körperschmerzen) enthält die Studie nicht. Es ist also unklar, ob die Kontrollpersonen an Krankheiten litten oder welche Krankheiten vorlagen.

Die Autoren vertreten die Ansicht, dass die Lyme-Arthritis ein Risikofaktor für eine nachfolgende Arthrose ist.

Fazit der Studie:

- Kein Unterschied bei den Symptomen und neuropsychologischen Tests zwischen LB-Patienten und Kontrollen

Bei dieser Beurteilung bezieht sich der Begriff „Symptome“ auf objektivierbare Krankheitsmanifestationen. Bei der anamnestischen Befragung gaben die LB-Patienten an, dass sie nach eigener Einschätzung an einer Einschränkung der Gedächtnisleistung und an Knieschmerzen litten. Die Angabe über diese Beschwerden war signifikant häufiger als bei Kontrollpersonen.

Bei den Kontrollpersonen wiesen 40% ein Fatigue auf, also mit gleicher Häufigkeit wie bei LB. All diese Ergebnisse werden in der Arbeit nicht diskutiert. Bei den Kontrollpersonen ist also wegen der Häufigkeit und der Ausprägung der Symptome anzunehmen, dass sie an Krankheiten litten, die in der Publikation allerdings nicht erwähnt werden. Es ist also anzunehmen, dass es sich bei den Kontrollpersonen nicht um gesunde Probanden handelte.

Abstract:

Um die Langzeitauswirkung der Lyme-Borreliose zu klären, wurden 84 Patienten mit Anamnese eines Erythema migrans, einer Fazialisparese oder einer Lyme-Arthritis 10 bis 20 Jahre nach Ersterkrankung untersucht und mit 30 Kontrollpersonen verglichen. Bei dieser späten Nachuntersuchung ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei LB-Gruppen einerseits und den Kontrollen andererseits und dies weder im Hinblick auf die aktuellen Symptome (current symptoms) noch auf die neuropsychologischen Tests bei der Verlaufsbeobachtung. Allerdings hatten Patienten aus der Gruppe „Fazialisparese“ häufiger Residuen der Fazialisparese oder Defizite im Bereich des peripheren Nervensystems. Zudem hatten die Patienten in der Gruppe „Fazialisparese“, die zu Beginn der Erkrankung nicht antibiotisch behandelt worden waren, bei der Verlaufsbeobachtung signifikant häufiger Gelenkschmerzen, Schlafstörungen, ungünstigere Werte beim Ganzkörperschmerzindex und einen niedrigeren Wert bei der Bestimmung der Lebensqualität. Insgesamt war der Status der Patienten bei der Nachuntersuchung gut, jedoch bestanden Folgebeschwerden bei Patienten aus der Gruppe „Fazialisparese“, die zu Beginn nicht antibiotisch behandelt worden waren.

Stellungnahme

Entgegen der Interpretation der Autoren, ergibt sich aus der Arbeit jedoch vielmehr, dass 10 bis 20 Jahre nach Auftreten einer Lyme-Borreliose bei gut einem Drittel der Patienten noch erhebliche Beschwerden bestanden. Knieschmerzen und eingeschränkte Gedächtnisleistung (entsprechend Selbsteinschätzung) waren bei den LB-Patienten signifikant häufiger. Auffallend ist, dass bei den Kontrollpersonen

Fatigue und diffuse Körperschmerzen in der Hälfte der Fälle vorlagen und sich von der Gruppe der LB-Patienten nicht unterschieden.

Es bestehen also erhebliche Zweifel im Hinblick auf die Kontrollgruppe. In Anbetracht des häufigen Fatigue und der Ganzkörperschmerzen kann es sich nicht um gesunde Personen gehandelt haben.

Gerber et al (1998) (2)

Epikrise

Aus einem Patientenkollektiv der Pädiatrischen Rheumatologischen Klinik, Newington, CT mit der Primärdiagnose Lyme-Borreliose wurden 90 Kinder evaluiert, bei denen im Krankheitsverlauf eine Lyme-Arthritis auftrat.

Von den 90 Kindern mit Lyme-Arthritis waren nur in 26% ein Frühstadium (Erythema migrans, EM) vorausgegangen. Nur 35% der Kinder mit EM wurden im Frühstadium adäquat antibiotisch behandelt.

Bei 90% der Kinder trat die Lyme-Arthritis in mindestens einem Kniegelenk auf, bei etwa 75% war die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit erhöht, im Gelenkerguss befanden sich vorwiegend Neutrophile.

Die antibiotische Behandlung der Lyme-Arthritis erfolgte durchschnittlich zwei Monate nach Arthritis-Beginn (2 Tage bis 5,5 Jahre nach erstmaligem Auftreten der Arthritis). Knapp 5% wurden überhaupt nicht antibiotisch behandelt. Nach der antibiotischen Behandlung trat bei 51% nur einmal eine Arthritis auf, 49% hatten eine rezidivierende Arthritis für durchschnittlich 6 Monate (eine Woche bis 8 Jahre). 2% entwickelten eine chronische (anhaltende) Arthritis und unterzogen sich einer Synovektomie.

Die Verlaufsbeobachtung erfolgte durchschnittlich nach 7 Jahren (2-12 Jahre) nach Beginn der Lyme-Arthritis. Zu diesem Zeitpunkt klagten noch 4% der Kinder über muskulo-skelettale Beschwerden mit mäßiger Beeinträchtigung beim Schulsport. Eine aktive Arthritis war bei keinem Kind des Gesamtkollektivs mehr vorhanden.

Schlussfolgerung der Autoren:

Die Untersuchungen legen nahe, dass die Prognose für Kinder mit Lyme-Arthritis bei adäquater antibiotischer Behandlung hervorragend ist.

Stellungnahme

Zunächst sei darauf hingewiesen, dass es sich um eine Studie bei Kindern mit Lyme-Arthritis handelt. Eine Übertragung auf die chronische Lyme-Borreliose bei Erwachsenen wäre also problematisch, da bei Erwachsenen mit Lyme-Borreliose nach antibiotischer Behandlung in 53% der Fälle persistierende Beschwerden nachgewiesen wurden (Asch ES et al (9)).

Überdies zeigt die Studie keineswegs eine günstige Prognose sondern häufig anhaltende Krankheitszustände. Untersucht wurden 90 Kinder mit Lyme-Arthritis. Nur bei 22 Kindern hatte ein Frühstadium (also Erythema migrans) bestanden, das jedoch nur bei 8 Patienten antibiotisch behandelt wurde. Eine antibiotische Behandlung in der Frühphase (EM) war also nur bei 8 der insgesamt 90 untersuchten Kinder erfolgt. Bei Einbeziehung in die Studie litten alle 90 Kinder an einer Lyme-Arthritis. Nach antibiotischer Behandlung der Arthritis trat bei 51% der Patienten in der Folgezeit eine einzige Episode einer Arthritis auf, bei 49% rezidivierende Episoden für eine Woche bis zu 8 Jahren (Durchschnitt 6 Monate), 2 litten an einer permanenten Arthritis und wurden mittels Synovektomie behandelt.

Die antibiotische Behandlung wurde bei 95% der Kinder mit Arthritis durchgeführt. Die Antibiose wurde gestartet 2 Tage bis zu 5 ½ Jahren nach Beginn der Arthritis (Durchschnitt 2 Monate). Anschließend erfolgte Verlaufsbeobachtung und zwar 2 bis 12 Jahre nach Beginn der Arthritis. Zu diesem Zeitpunkt (also durchschnittlich etwa 7 Jahre nach antibiotischer Behandlung der Arthritis) hatten noch etwa 4% Muskelskelettbeschwerden, jedoch bei keinem der 90 Kinder war noch eine Arthritis vorhanden.

Die Autoren vertreten die Meinung, dass die Prognose einer Lyme-Arthritis bei adäquater antibiotischer Behandlung günstig sei.

Diese Feststellung einer angeblich günstigen Prognose bezieht sich auf den (durchschnittlichen) Zeitpunkt 7 Jahre nach antibiotischer Behandlung der Lyme-Arthritis. Über den Krankheitsverlauf während dieser 7 Jahre enthält die Publikation keine Informationen. Die Art der durchgeführten antibiotischen Behandlung wird nicht präzisiert. Über sonstige Symptome bei den untersuchten Kindern mit Lyme-Borreliose in der Spätphase (Stadium III) enthält die Publikation keine Angaben. Erwähnt werden ausschließlich Arthritis und Muskelskelettbeschwerden.

Shadick et al (2000) (3)

Epikrise

Retrospektive Studie über Patienten mit Lyme-Borreliose in den 1980-er Jahren.

Die Studie bezieht sich auf den Verlauf von muskulo-skelettalen und neurologischen Krankheitsmanifestationen bei LB-Patienten nach vorausgegangener antibiotischer Behandlung

186 LB-Patienten, 167 Kontrollpersonen.

Die Analyse erfolgte im Mittel 6 Jahre nach Beginn der LB. Zum Zeitpunkt der Evaluation gaben die Patienten mit (vorausgegangener) LB häufiger Gelenkschmerzen, herabgesetztes Gedächtnis, vermehrt Schmerzen und Einschränkung der Sozialfunktionen an als Probanden der Kontrollgruppe.

Bei der Evaluation der LB-Patienten zeigten sich jedoch bezüglich Muskelskelett-Auffälligkeiten, neurologischen Manifestationen oder neurokognitiven Leistungen keine Unterschiede gegenüber den Kontrollen. Es bestand also ein Unterschied zwischen LB-Patienten und Kontrollen bezüglich der geklagten Beschwerden, nicht jedoch der sogenannten objektiven Befunde. Diese Feststellung ist nicht verwunderlich, da Gelenkschmerzen bei LB-Patienten häufig ohne objektivierbare

Entzündungszeichen einhergehen (vgl. Asch et al, 1994 (9)). Mittels neuropsychologischer Tests werden kognitive Leistungseinschränkungen oft nicht erfasst, während sie bei subjektiver Einschätzung (mittels entsprechender Testverfahren) nachweisbar sind (vgl. Kaplan et al, 2003 (10)).

Bei den Patienten mit persistierenden Symptomen nach antibiotischer Behandlung (35% der Fälle) lag häufiger eine ausgeprägte Symptomatik in der Akutphase vor als bei solchen Patienten, die prompt auf die antibiotische Behandlung ansprachen: je ausgeprägter die Krankheit zu Beginn, also in der Akutphase war, desto häufiger persistierten Symptome (muskulo-skelettale, neurologische und neurokognitive Beschwerden) nach antibiotischer Behandlung. Jedoch zeigte sich auch zwischen diesen beiden Gruppen (Persistieren von Symptomen nach antibiotischer Behandlung bzw. promptes Ansprechen auf antibiotische Behandlung) kein Unterschied bei den neurokognitiven Untersuchungen.

Schlussfolgerung der Autoren:

„Patienten mit vorausgegangener Lyme-Borreliose zeigten 6 Jahre nach Krankheitsbeginn keine Folgeerscheinungen bei der körperlichen Untersuchung und den neurokognitiven Tests. Daher scheinen Muskelskelettbeschwerden und neurokognitive Störungen einen günstigen Verlauf zu haben. Jedoch können die Sozialfunktionen über einen langen Zeitraum beeinträchtigt bleiben“.

Stellungnahme

Die subjektiv empfundenen Beschwerden waren – wie gesagt – bei den LB-Patienten sehr viel häufiger, als bei Kontrollpersonen. Die Studie erfasste im Wesentlichen Gelenkschmerz und herabgesetzte Gedächtnisleistung. Diese beiden Symptome fanden kein Korrelat bei der körperlichen bzw. neuropsychologischen Untersuchung. Eine solche Korrelation ist jedoch nicht zu erwarten, da Gelenkschmerzen auch ohne objektivierbare Zeichen bei der LB häufig vorkommen. Kognitive Störungen sind mittels neuropsychologischer Tests bei LB-Patienten oft nicht nachweisbar, wohl jedoch bei persönlicher Selbsteinschätzung mittels entsprechender Testverfahren (Kaplan et al (10)). Die Autoren vertreten die Ansicht, dass der körperliche

Untersuchungsbefund und die neurokognitiven Tests, die gegenüber Kontrollen keine Unterschiede aufweisen, für einen günstigen Verlauf von muskulo-skelettalen und neurokognitiven Krankheitsmanifestationen sprächen. Einer solchen Deutung kann aus den oben genannten Gründen nicht gefolgt werden. Zudem ist es grundsätzlich problematisch, subjektiv empfundene Beschwerden zu verharmlosen allein mit der Begründung, dass bei der körperlichen Untersuchung bzw. bei den neurokognitiven Tests keine entsprechenden pathologischen Befunde zu erheben waren, insbesondere wenn mit derartigen auffälligen Untersuchungsbefunden nicht zu rechnen ist (vgl. Kaplan et al (10)).

Kaiser (2010) (4)

Epikrise

Zwischen 1990 und 2000 wurden 101 Patienten mit Lyme-Neuroborreliose untersucht. Davon litten 86 an einer akuten LNB, 15 an einer chronischen LNB. Die LNB wurde bewiesen durch klinische Daten sowie einen pathologischen Liquorbefund (Pleozytose, intrathekale Antikörper). Behandlung erfolgte mit Ceftriaxon 2 g für zwei oder drei Wochen. Nachuntersuchung klinisch und serologisch nach drei, sechs und zwölf Monaten. Bei den Patienten mit akuter LNB waren nach sechs Monaten 93% und nach zwölf Monaten 95% der Patienten geheilt. Bei den Patienten mit chronischer Lyme-Neuroborreliose wurde eine Heilung nach sechs Monaten bei 20% und nach zwölf Monaten bei 66% der Fälle erreicht. In der Gruppe der akuten LNB litten ein Jahr nach Behandlung noch vier Patienten an Fazialisparese; bei der chronischen LNB lag bei 5 Patienten noch eine mäßige spastische Gangataxie vor.

Stellungnahme

Die Studie betrifft also 101 Patienten mit Neuroborreliose. 86% akute LNB, 15% chronische LNB. Behandlung mit Ceftriaxon für zwei bis drei Wochen. Die akute LNB zeigte eine Heilungsquote von 95%, die chronische LNB von 66%. Ein Jahr nach

Durchführung der antibiotischen Behandlung lag bei der chronischen LNB also eine therapeutische Versagerquote von etwa 35% vor.

Bezüglich der Krankheitsmanifestationen bei der akuten und chronischen Lyme-Neuroborreliose sei auf die Originaltabelle der Studie verwiesen.

Die Tabelle zeigt, dass bei der akuten Neuroborreliose ganz überwiegend Fälle mit Neuroradikulitis (M. Bannwarth) bzw. cranieller Neuropathie vorlagen. Nur in 3/63 Fällen war das Myelon beteiligt (Myelo-Radikulitis). Dagegen lag bei den Patienten mit einer chronischen Lyme-Neuroborreliose ausschließlich eine Encephalomyelitis vor. Wenn der Autor also auf die günstigen Erfolge bei der akuten Neuroborreliose hinweist, so betrifft dies im Wesentlichen die Neuroradikulitis und die cranielle Neuropathien; während der geringere Therapieerfolg bei der chronischen Lyme-Neuroborreliose die Encephalomyelitis betrifft.

Zudem ist anzumerken, dass die akute Neuroborreliose für zwei Wochen, die chronische für drei Wochen antibiotisch behandelt wurde.

Die Diagnose der Lyme-Neuroborreliose stützte sich auf die positive Serologie im Serum sowie eine Pleozytose und den Nachweis intrathekaler Antikörper im Liquor. Aus der Publikation geht nicht hervor, ob diese Labordaten Einschlusskriterien darstellten, dies insbesondere unter dem Aspekt, dass die craniellen Neuropathien und die Neuroradikulitis nur in einem Teil der Fälle mit einem entzündlich veränderten Liquor einhergehen (33-37).

Cerar et al (2010) (5)

Epikrise

Hintergrund:

Es bestehen Kontroversen über Bedeutung und Existenz von Post-Lyme-Disease-Symptomen, da ähnliche Symptome häufig bei der allgemeinen Bevölkerung auftreten.

Methode:

Vergleichsstudie über Effizienz von Doxycyclin vs Cefuroxim bei Erythema migrans. Die EM-Patienten wurden zum Zeitpunkt 0, 2 Wochen, 2, 6 und 12 Monate, die Kontrollen zum Zeitpunkt 0, 6 und 12 Monaten überprüft. Untersucht wurde, ob seit Beginn des Erythema migrans oder nach Einbeziehung der Kontrollen in die Studie neue oder zunehmende Symptome auftraten.

Ergebnis:

12 Monate nach Studienbeginn zeigten von den 230 untersuchten Patienten mit EM nur 2,2% neue oder zunehmende Symptome. Es bestand kein Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe.

Folgerung der Autoren:

Unspezifische Symptome nach Behandlung von Patienten mit Erythema migrans kommen nicht häufiger vor als in der Kontrollgruppe. Es wird daher dafür plädiert, dass in künftigen Studien Kontrollgruppen einbezogen werden.

Stellungnahme

Sogenannte „unspezifische Symptome“ waren nach einem Jahr nur bei 2,2% der Patienten bzw. der Kontrollpersonen nachweisbar, also bei knapp 5 Patienten bzw. 5 Kontrollpersonen. Diese Zahlen sind selbstverständlich zu klein, um eine Differenz bei der Häufigkeit zu prüfen. Daher dient diese orientierende Studie entsprechend den Aussagen der Autoren auch lediglich der Forderung, bei künftigen Studien zu der Problematik „unspezifische Beschwerden“ bei sogenanntem Post-Lyme-Disease-Symptomen eine Kontrollgruppe mit einzubeziehen.

Die niedrige Quote der Patienten mit persistierenden Beschwerden nach EM spricht dafür, dass die durchgeführte antibiotische Behandlung im Frühstadium, also bei Auftreten des Erythema migrans, rechtzeitig und adäquat durchgeführt wurde. Aus der Literatur ist bekannt, dass bei rechtzeitiger Behandlung des Frühstadiums die therapeutische Erfolgsquote mindestens 90% beträgt (11-14).

Die vorliegende Publikation belegt also keinesfalls die Ansicht, dass Beschwerden bei einer chronischen Lyme-Borreliose nicht häufiger vorkommen als bei gesunden Kontrollen. Vielmehr hat sie die wesentliche Botschaft, dass eine rechtzeitige und adäquate antibiotische Behandlung des Erythema migrans das Auftreten nachfolgender Symptome verhindert.

Eine Aussage über Existenz und Häufigkeit von Symptomen bei einer chronischen Lyme-Borreliose lässt sich der Publikation nicht entnehmen.

Seltzer et al (2000) (6)

Epikrise

Retrospektive Studie über Patienten mit Verdacht auf Lyme-Borreliose, die in Connecticut Departement of Public Health von 1984 bis 1991 betreut wurden.

212 Patienten mit Verdacht auf Lyme-Borreliose, 212 Kontrollpersonen.

Die Patienten wurden aus einer größeren Gruppe ausgewählt (678 Patienten), 52% Frauen, 34% Kinder (folglich 14% Männer).

64% erfüllten die Kriterien der LB nach CDC. 86% der LB-Patienten waren antibiotisch behandelt worden.

Verlaufsbeobachtung erfolgte im Schnitt gut 4 Jahre (5-135 Monate) nach Diagnosestellung.

Bei 69% der LB-Patienten bestand eine Zunahme in der Häufigkeit von Symptomen, z.B. Schmerzen, Fatigue und Schwierigkeiten bei der Alltagsgestaltung. Jedoch führten nur 19% der betroffenen Patienten das Beschwerdebild auf LB zurück.

Es bestand kein Unterschied zwischen LB-Patienten und Kontrollpersonen.

Methodik:

Kontrollpersonen boten anamnestisch keinen Hinweis auf LB.

Untersuchungsmethode:

Die Einschätzung des Krankheitszustandes erfolgte mittels SF-36 (Prüfung der Lebensqualität) und CES-D (Einschätzung bezüglich depressiver Stimmung). LB-Patienten und Kontrollpersonen wurden gefragt, ob andere Krankheiten vorlagen nämlich Herzkrankheit, Nierenkrankheit, Leberkrankheit, etc. LB-Patienten und Kontrollpersonen wurden gefragt, ob in den letzten 5 Jahren Episoden von Gelenkschmerzen häufiger, weniger häufig oder mit gleichbleibender Häufigkeit vorlagen.

In der Publikation wird nicht dargestellt, an welchen Krankheiten die Kontrollpersonen litten (Anm. d. Verf.).

Klassifikation der LB-Patienten:

- Patienten mit EM wurden klassifiziert als Frühstadium mit Dissemination
- Patienten mit Hirnnervenlähmung, aseptischer Meningitis, peripherer Neuropathie, Herzerkrankung (AVB) und Seropositivität wurden als frühdisseminierte Lyme-Krankheit eingeordnet
- Patienten mit Arthritis, Encephalopathie oder Polyneuropathie und Seropositivität wurden als LB im Spätstadium eingeordnet
- Bei unspezifischen Symptomen (Gelenkschmerzen, Fatigue), (seropositiv oder seronegativ) wurde LB verneint
- Bei Patienten mit Symptomen einer LB (außer EM) aber Seronegativität wurde LB ebenfalls verneint

Ergebnisse:

Von den LB-Patienten nahmen 71% an, dass sie von LB geheilt waren. 9% glaubten nicht, geheilt zu sein. 20% waren unsicher.

Von den Patienten mit zunehmender Beschwerdesymptomatik und Abnahme der Sozialaktivität nahmen nur 19% einen Zusammenhang mit LB an. Die meisten Patienten bezogen die Verschlechterung bei Beschwerden und Sozialaktivität auf Alter und andere Krankheiten.

86% waren antibiotisch behandelt worden (genaue Beschreibung der antibiotischen Behandlung ist in der Publikation nicht enthalten (Anm. d. Verf.)). Bei Patienten, die keine antibiotische Behandlung erhielten, waren Gelenk- und Muskelschmerzen signifikant häufiger als bei antibiotisch behandelten Patienten.

Art der Kollektive:

Als Kontrollpersonen (Kontrollgruppe) wurden Patienten ausgewählt ohne anamnestischen Hinweis auf eine Lyme-Borreliose. In der Studie wird nicht erwähnt, an welchen Krankheiten die Kontrollpersonen litten (Anm. d. Verf.).

Von den LB-Patienten waren 151 Erwachsene und 61 Kinder.

LB-Patienten schilderten Zunahme der Beschwerdesymptomatik und vermehrte Einschränkung der Sozialfunktionen. Diese Krankheitsbelastungen waren jedoch nicht häufiger als bei Kontrollpersonen, ausgenommen für folgende Krankheitsmanifestationen:

- Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen
- Herabgesetzte Fähigkeit, Ideen zu formulieren

Diskussion (der Autoren):

(Zitat)

„Die Daten belegen, dass die antibiotische Behandlung bei LB hervorragend wirkt.

Bei Patienten, bei denen angeblich eine LB vorgelegen hatte und die nicht die CDC-Kriterien erfüllten, hatten $\frac{3}{4}$ nur unspezifische Symptome (Fatigue, Arthralgien, Kopfschmerz). In Anbetracht der mangelnden Spezifität der Serologie und der nur unspezifischen Symptome ist es wahrscheinlich, dass die Diagnose Lyme-Krankheit unkorrekt war.

LB-Patienten, die die CDC-Kriterien erfüllten, klagten über Gelenk- und Muskelschmerzen sowie Schwierigkeiten bei der Formulierung von Ideen. Es

bestand jedoch hinsichtlich der Häufigkeit kein Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe.

In seltenen Fällen kann es vorkommen, dass Patienten mit vorausgegangener Lyme-Krankheit Komplikationen aufweisen, v.a. rezidivierende Arthritis, und zwar wenn nicht prompt antibiotisch behandelt wurde, insbesondere auch wenn bei genetischer Prädisposition eine Entwicklung einer Autoimmun-vermittelten Arthritis begünstigt wird. Entscheidend ist, dass eine konventionelle antibiotische Behandlung exzellente Ergebnisse zeitigt“.

Stellungnahme

Anmerkung zum Kontroll-Kollektiv:

- Die Kontrollgruppen wurden als Untergruppe einem Kollektiv von 678 Patienten entnommen, die unter Verdacht auf Lyme-Krankheit in Connecticut, Department of Public Health von 1984 bis 1991 untersucht wurden. Der durch die Autoren vorgenommene nachträgliche Ausschluss der Lyme-Borreliose bei dieser Kontrollgruppe stützte sich auf folgende Fakten:
 - 212 randomisiert ausgesuchte Patienten, die angeblich (nach Ansicht der Autoren fälschlicherweise) an Lyme-Borreliose litten
 - anamnestisch kein Hinweis auf LB

Diagnose LB stützt sich auf folgende Faktoren:

- Erythema migrans
- Hirnnervenläsionen, aseptische Meningitis, periphere Neuropathie, Herzerkrankung (akuter AVB) und Seropositivität
- Arthritis, Encephalopathie oder Polyneuropathie, Seropositivität (nach CDC)

LB verneint in folgenden Situationen:

- unspezifische Symptome (Arthralgien, Fatigue), Seropositivität oder Seronegativität
- Symptome vereinbar mit LB außer Erythema migrans (z.B. Arthritis), jedoch Seronegativität

Für die Kritik ist der Abschnitt „Setting and participance“ entscheidend:

- Sämtliche Patienten, die wegen Verdacht auf Lyme-Borreliose dem Connecticut Department of Public Health von 1984 bis 1991 überwiesen worden waren, wurden in eine Langzeitstudie einbezogen. Aus der Gesamtzahl wurden 678 Patienten randomisiert für die Studie ausgewählt. Aus diesem Kollektiv wurde ein Unterkollektiv, wiederum randomisiert ausgewählt und zwar 212 Patienten mit Lyme-Krankheit und 212 Patienten ohne Lyme-Krankheit.
- Die Kontrollen stammen also aus dem Kollektiv von Patienten, bei denen zuvor der Verdacht auf eine Lyme-Borreliose geäußert wurde.
- Bei der vorliegenden Studie wurde im Nachhinein festgestellt, dass ein bestimmtes Kollektiv die diagnostischen Voraussetzungen für eine Lyme-Borreliose nicht erfüllten. Dabei wurden folgende Fakten zu Grunde gelegt:
 - unspezifische Beschwerden (Arthralgie, Fatigue (seropositiv oder seronegativ))
 - Patienten mit Symptomen einer Lyme-Krankheit außer EM (z.B. Arthritis) mit Seronegativität (nach CDC-Kriterien)

Das Kollektiv der Patienten ohne Lyme-Krankheit wird in der Publikation nicht in einem eigenen Kapitel dargestellt, sondern lediglich in dem Abschnitt „Classification of patients with Lyme-Disease“ am Ende des Textes unter den oben genannten Kriterien definiert.

Insgesamt wurden zunächst 8.764 Krankenberichte über Patienten mit Verdacht auf Lyme-Borreliose einbezogen, die von 1984 bis 1991 im Health Department untersucht worden waren. Aus dieser Gruppe wurden 1.325 Patienten (15%) randomisiert ausgewählt, bei denen nach den Angaben in den Krankenberichten eine Lyme-Krankheit vorlag. Aus verschiedenen Gründen konnten die 1.325 Patienten

nicht alle einbezogen werden, es blieb ein Rest von 678 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden.

- 445 Erwachsene, 233 Kinder
- Erwachsene: 350 Frauen, 115 Männer

Entscheidender Einwand gegen die Seltzer-Publikation:

Die Kontrollen stammten aus einem größeren Kollektiv von Patienten, die von 1984 bis 1991 unter der Verdachtsdiagnose Lyme-Krankheit untersucht worden waren.

Von diesen Patienten wurde im Rahmen der Studie im Nachhinein ein Teil ausgewählt, bei dem die Lyme-Borreliose verneint wurde und zwar aufgrund der oben genannten Daten.

Es gibt gute Gründe für die Annahme, dass bei den Kontrollpersonen jedoch tatsächlich eine Lyme-Krankheit vorlag, zumindest bestanden Symptome, die für eine Zuordnung zur Lyme-Borreliose sprachen. Andernfalls wären die Patienten nicht zunächst als LB-Patienten betrachtet und behandelt worden. Arthralgien und Fatigue werden von den Autoren (willkürlich) als unspezifische Symptome deklariert und der Zusammenhang mit einer Lyme-Borreliose trotz Seropositivität nach DCD-Kriterien verneint. Auch bei typischen Krankheitsmanifestationen z.B. der Arthritis (klassisches Symptom der Spätphase) wird ein Zusammenhang mit der Lyme-Borreliose verneint und zwar ausschließlich wegen Seronegativität; dabei werden die unter klinischem Aspekt überhöhten Anforderungskriterien für Seropositivität nach CDC zu Grunde gelegt. Unberücksichtigt bleibt von den Autoren auch die Tatsache, dass bei 50% der Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose mit Seronegativität zu rechnen ist (15-32).

Seidel et al (2007) (7)

Epikrise

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

9% hatten chronische Lyme-Borreliose, 28% litten an degenerativen Erkrankungen der Wirbelsäule, 17% an Arthropathia psoriatica oder RA (rheumatoide Arthritis), 7% hatten keine eindeutige Diagnose.

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

Stellungnahme

Entgegen der Behauptung in der Publikation Stanek et al (siehe Kapitel „Meinungspublikationen“, **Seite 24**) machen Seidel et al keine Aussage zur Wirkung von Antibiotika auf das Post-Lyme-Syndrom.

Fallon et al (2009) (8)

Epikrise

Methode:

Patienten mit gut dokumentierter Lyme-Borreliose, vorausgehend mindestens 3 Wochen antibiotische Behandlung, Seropositivität, objektivierte Einschränkung des Gedächtnisses. Kontrollgruppe bestand aus gesunden Individuen. 10-wöchige Behandlung der LB-Patienten mit Ceftriaxon i.v. oder Placebo i.v. als Doppelblindstudie. Überprüfung mittels neurokognitiver Tests nach 12 und 24 Wochen.

Ergebnisse:

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

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

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

Schlussfolgerung der Autoren:

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

Stellungnahme

Entgegen der Behauptung von Stanek et al (vgl. Kapitel „Meinungspublikationen“, **Seite 24**) spricht die Publikation von Fallon et al keinesfalls dafür, dass ein sogenanntes Post-Lyme-Syndrom nicht auf Antibiotika anspricht).

Literaturverzeichnis

1. RA Kalish, RF Kaplan, E Taylor, L Jones-Woodward, K Workman, AC Steere. Evaluation of Study Patients with Lyme Disease, 10-20-Year Follow-up. The Journal of Infectious Diseases 2001; 183:453-60.
2. MA Gerber, LS Zemel, ED Shapiro. Lyme arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes. Pediatrics 1998; 102(4 Pt 1):905-8.

3. NA Shadick, CB Phillips, O Sangha, EL Logigian, RF Kaplan, EA Wright, AH Fossil, K Fossil, V Berardi, RA Lew, MH Linag. Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* 1999; 131(12):919-26.
4. R. Kaiser. [Clinical courses of acute and chronic neuroborreliosis following treatment with ceftriaxone]. [Article in German]. *Nervenarzt* 2004; 75(6):553-7.
5. D Cerar, T Cerar, E Ruzjc-Sabjic, GP Wormser, F Strle. Subjective Symptoms after Treatment of Early Lyme Disease. *The American Journal of Medicine* 2010; 123(1):79-86.
6. EG Seltzer, MA Gerber, ML Cartter. Long-term Outcomes of Persons With Lyme Disease. *JAMA* 2000; 283(5):609-16.
7. MF Seidel, AB Domene, H Vetter. Differential diagnosis of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(9):611-7.
8. BA Fallon, JG Keilp, KM Corbera, E Petkova, CB Britton, E Dwyer, I Slavov, J Cheng, J Dobkin, DR Nelson, HA Sackeim. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008; 70(13):992-1003.
9. ES Asch et al. Lyme Disease: An Infectious and Postinfectious Syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21:454-456.
10. RF Kaplan RF, RP Trevino, GM Johnson *et al.* Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003; 60(12):1916-22.
11. AC Steere. Seronegative Lyme disease. *JAMA* 1993; 270(11):1369.
12. K Weber, V Preac-Mursic, B Wilske, R Thurmayer, U Neubert, C Scherwitz. A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis. *Infection* 1990; 18(2):91-6.
13. F Strle, V Preac-Mursic V, J Cimperman J, E Ruzic, V Maraspin, M Jereb. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993; 21(2):83-8.
14. V Preac-Mursic, K Weber, HW Pfister *et al.* Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 1989; 17(6):355-9.

15. RA Kalish, G McHugh, J Granquist, B Shea, R Ruthazer, AC Steere. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6):780-5.
16. MS Klempner, LT Hu, J Evans *et al.* Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345(2):85-92.
17. H Dejmková, D Hulínska, D Tegzová, K Pavelka, J Gatterová, P Vavřík. Seronegative Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*. *Clin Rheumatol* 2002; 21(4):330-4.
18. S Tylewska-Wierzbanowska, T Chmielewski. Limitation of serological testing for Lyme borreliosis: evaluation of ELISA and western blot in comparison with PCR and culture methods. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(13-14):601-5.
19. F Breier, G Khanakah, G Stanek *et al.* 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* 2001; 144(2):387-92.
20. P Wang, E Hilton. Contribution of HLA alleles in the regulation of antibody production in Lyme disease. *Front Biosci* 2001; 6:B10-6.
21. MC Grignolo, L Buffrini, P Monteforte, G Rovetta. [Reliability of a polymerase chain reaction (PCR) technique in the diagnosis of Lyme borreliosis]. [Article in Italian]. *Minerva Med* 2001; 92(1):29-33.
22. K Honegr, D Hulínská, V Dostál *et al.* [Persistence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in patients with Lyme borreliosis]. [Article in Czech]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2001; 50(1):10-6.
23. G Eldøen, IS Vik, E Vik, R Midgard. [Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal]. [Article in Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121(17): 2008-11.
24. M Wilke, H Eiffert, HJ Christen, F Hanefeld. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch Dis Child* 2000; 83(1):67-71.
25. E Bertrand, GM Szpak, E Piłkowska *et al.* Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases. *Folia Neuropathol* 1999; 37(1):43-51.

26. J Oksi, M Marjamäki, J Nikoskelainen, MK Viljanen. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med* 1999; 31(3):225-32.
27. E Aberer, A Kersten, H Klade, C Poitschek, W Jurecka. Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin. *Am J Dermatopathol* 1996; 18(6):571-9.
28. BJ Luft, RJ Dattwyler, RC Johnson *et al.* Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124(9):785-91.
29. VP Mursic, G Wanner, S Reinhardt, B Wilske, U Busch, W Marget. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 1996; 24(3):218-26.
30. PK Coyle, SE Schutzer, Z Deng *et al.* Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. *Neurology* 1995; 45(11):2010-5.
31. T Häupl, G Hahn, M Rittig *et al.* Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36(11):1621-6.
32. RB Nadelman, CS Pavia, LA Magnarelli, GP Wormser. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease. *Am J Med* 1990; 88(1):21-6.
33. EL Logigian, AC Steere. Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease, *Neurology* 1992; 42(2):303-11.
34. AL Belman, L Reynolds, T Preston, D Postels, R Grimson, PK Coyle. Cerebrospinal fluid findings in children with Lyme disease-associated facial nerve palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151(12):1224-8.
35. M Millner. [Neurologic manifestations of Lyme borreliosis in children]. *Wien Med Wochenschr* 1995; 145(7-8):178-82.
36. P Pohl, E Schmutzhard, G Stanek. Cerebrospinal fluid findings in neurological manifestations of Lyme disease. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1987; 263(3):314-20.
37. U Baumhackl, W Kristoferitsch, E Sluga, G Stanek. Neurological manifestations of *Borrelia burgdorferi*-infections: the enlarging clinical spectrum. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1987; 263(3):334-6.

Meinungspublikationen

Die Literatur enthält drei Meinungspublikationen, die das Problem der Lyme-Borreliose bagatellisieren, bei der wissenschaftlichen Diskussion und Argumentation jedoch wesentliche Beachtung finden:

Stanek et al (1)

Auwaerter et al (29)

Feder et al (35)

Stanek et al (2010) (1)

Epikrise

Die Publikation benennt neue Falldefinitionen für die europäische Lyme-Borreliose mit dem Ziel, dass (bestimmte) klinische Manifestationen gestützt durch relevante Laborbefunde beachtet werden und im klinischen Bereich sowie bei wissenschaftlichen Studien genutzt werden.

Die Publikation enthält folgende wesentliche Punkte:

1. Zielsetzung der Publikation: Neue Falldefinition für die europäische Lyme-Borreliose
2. Objektiviert Langzeitfolgen bei adäquat behandelten Patienten sind unbekannt
3. Selbst wenn Symptome nach antibiotischer Behandlung persistieren, z.B. Lyme-Arthritis, kommt es offensichtlich nachfolgend nicht zur Entwicklung einer ACA oder einer späten LNB
4. Nach EM kommt es bei adäquater antibiotischer Behandlung zu keinen Spätfolgen

5. Bei der LNB wird in den ersten Wochen der Erholung von einer erheblichen Zahl der Patienten Arbeitsunfähigkeit reklamiert. Hierbei handelt es sich um neurasthenische Symptome und eine reduzierte Stressbelastbarkeit.
(wird durch Literatur nicht belegt, Anm. d. Verf.)
6. Wenn die LNB verspätet diagnostiziert wird, kann die Rückbildung unkomplett sein
7. ACA, Polyneuropathie und Gelenkveränderungen persistieren nur dann, wenn vor der antibiotischen Behandlung entsprechend schwere Gewebsschäden auftraten
8. Lyme-Arthritis bildet sich unter antibiotischer Behandlung in der Regel zurück. weniger als 10% haben einen prolongierten Verlauf. Dabei reagiert die Arthritis nicht auf Antibiotika. Auch ist in solchen Fällen Erregernachweis mittels Kultur und PCR nicht vorhanden. Wahrscheinlich handelt es sich um einen immunpathologischen Mechanismus. Behandlung mit NSAR zwecks symptomatischer Behandlung und um die Entzündung abzukürzen.
9. Persistieren der Symptome nach adäquater antibiotischer Behandlung stellen ein Post-Lyme-Syndrom dar
10. Unter Post-Lyme-Syndrom sind unspezifische Symptome zu verstehen, die mehr als 6 Monate nach antibiotischer Behandlung persistieren
(wird durch Literatur nicht belegt, Anm. d. Verf.)
11. Dieses sogenannte Post-Lyme-Syndrom spricht nicht auf Antibiotika an

Stellungnahme

Unter Hinweis auf die fortlaufenden Ziffern wird zu diesen Punkten im Folgenden kritisch Stellung genommen:

Ad 2:

In zahlreichen Studien wurde belegt, dass trotz so genannter „adäquater antibiotischer Behandlung“ die Infektion persistieren kann und dass eine derartige antibiotische Behandlung die Beseitigung einer Lyme-Borreliose keinesfalls garantiert (2-15).

Ad 3:

In der Tat liegen keine Publikationen zu dem Auftreten einer ACA nach vorausgehender „adäquater antibiotischer Behandlung“ vor. Jedoch entspricht es der Erfahrung zahlreicher Borreliose-erfahrener Ärzte, dass die ACA (auch vergesellschaftet mit Polyneuropathie) bei der Lyme-Neuroborreliose Stadium III auftreten kann, auch wenn vorausgehend „adäquat antibiotisch behandelt“ wurde. Das Auftreten von neurologischen Symptomen trotz adäquater Behandlung im Frühstadium ergibt sich insbesondere aus der Arbeit von Logigian et al (7), aber auch aus den Publikationen von Kaplan et al (16) und Krupp et al (17).

Ad 4:

Die so genannte adäquate antibiotische Behandlung des Erythema migrans hat eine Versagerquote von 10% (18-21).

Im Zusammenhang mit diesem Punkt beziehen sich die Autoren auf die Arbeit von Lipsker D et al (22). Zunächst sei darauf hingewiesen, dass in der Arbeit von Lipsker et al 36% der insgesamt 50 untersuchten Patienten seronegativ waren. In der Studie von Lipsker et al erfolgte bei 37 von 51 Patienten Nachuntersuchung nach sechs Wochen und nach drei Jahren. Bei den Nachuntersuchungen ergab sich kein Hinweis auf eine Lyme-Borreliose. Die Autoren schlussfolgern, dass die Prognose einer behandelten Frühborreliose (in Frankreich) hervorragend sei, Nachuntersuchungen seien daher nicht erforderlich. Die Publikation bezieht sich also ausschließlich auf das Frühstadium und dessen meist erfolgreiche antibiotische Behandlung; sie macht keinerlei Aussagen zur chronischen LB (Lyme-Borreliose, Stadium III).

Ad 7:

Die Autoren beziehen sich auf die Publikation Müllegger RR, Glatz M (2008) (23).

Bei der Publikation handelt es sich nicht um eine Studie, sondern um eine Meinungspublikation. Im Übrigen ist die Aussage banal; selbstverständlich ist mit relevanten Folgeschäden nur dann zu rechnen, wenn vor der Behandlung „entsprechende schwere Gewebsschäden auftraten“.

Ad 8:

Die Autoren nehmen Bezug auf die Publikation von Steere AC, Angelis SM (2006) (24). Auch bei dieser Publikation handelt es sich nicht um eine Studie, sondern um eine Meinungspublikation. Die Anmerkungen zur Behandlung mittels NSAR suggerieren eine günstige Prognose. Studien zum Erfolg von NSAR bei antibiotikaresistenter chronischer Gonarthrit der Lyme-Borreliose liegen jedoch überhaupt nicht vor.

Ad 9:

Die Autoren beziehen sich auf die Publikation Bujak DI et al (1996) (25). Bujak hat 1989 im Zusammenhang mit den von Steere beschriebenen Patienten, die nach Behandlung noch an „minor signs and symptoms“ litten, den Begriff Post-Lyme-Syndrom eingeführt. In den Leitlinien Neuroborreliose der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird das Post-Lyme-Syndrom als nicht definierte Entität bezeichnet. Im Übrigen sei auf das **Kapitel 3a.7** verwiesen.

Ad 11:

Die Autoren zitieren die Arbeiten von Krupp et al, 2003 (17), Kaplan et al, 2003 (16), Klempner et al, 2001(26), Seidel et al, 2007 (27) und Fallon et al, 2008 (28).

Zunächst sei zu drei der Publikationen Stellung genommen (Klempner et al, Kaplan et al, Krupp et al). Ergänzend wird die von der American Academy of Neurology (AAN) ebenfalls herausgestellte Publikation von Logigian einbezogen. Bezüglich der Arbeiten von Seidel et al bzw. Feder et al sei auf **Seite 18 bzw. 34** verwiesen.

Alle vier Arbeiten (Klempner et al (26), Kaplan et al (16), Krupp et al (17), Logigian et al (7)) werden von der AAN als maßgeblich eingestuft. Diese Arbeiten stellen also im Wesentlichen die Basis dar, auf der die AAN (American Academy of Neurology) das Problem von neurologischen Krankheitsmanifestationen im Spätstadium einschätzt und ihre entsprechenden Leitlinien begründet. Die Gesamtschau dieser Arbeiten zeigt jedoch erhebliche Diskrepanzen bei Befunden und Interpretationen, so dass abschließend die Erkenntnis bleibt, dass – wie auf vielen anderen Gebieten der Lyme-Borreliose – keine ausreichenden klinischen Studien vorliegen, die diagnostischen und therapeutischen Leitlinien bei den neurologischen Manifestationen im Spätstadium eine ausreichende Basis verleihen.

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

- Klempner et al (26): Die Studie erfasst den krankheitstypischen spontanen Verlauf der chronischen Lyme-Borreliose in Schüben und beschwerdeärmeren Intervallen und den fehlenden Einfluss der in der Studie eingesetzten (ineffizienten) antibiotischen Behandlung
- Kaplan et al (16): Design und untersuchte Kollektive sind identisch mit der Studie von Klempner et al (26). Der Unterschied zwischen den Arbeiten betrifft die Untersuchungsparameter. Bei Selbsteinschätzung der Krankheitsausprägung durch die untersuchten Patienten ergibt sich unter antibiotischer Nachbehandlung eine signifikante Besserung von Schmerz, Störung der Kognition und Einschränkung der Sozialfunktionen. In sogenannten objektiven neuropsychologischen Tests zeigte sich dagegen vor und nach antibiotischer Nachbehandlung ein Normalbefund.
- Krupp et al (17): Das Fatigue wurde unter antibiotischer Nachbehandlung signifikant gebessert. Der Befund wird von den Autoren jedoch selbst in Frage

gestellt, indem sie vermuten, dass die Maskierung im Rahmen der Doppelblindstudie beeinträchtigt war.

- Logigian et al (7): Bei Patienten mit anamnestisch dokumentierter Lyme-Borreliose und antibiotischer Vorbehandlung führte eine erneute antibiotische Behandlung zur Besserung der Hirnleistungsstörung (Encephalopathie), des pathologischen Liquorbefundes und der cerebralen Durchblutung. Die Veränderungen waren gering, jedoch signifikant. Obwohl zwischen den Arbeitsgruppen enge Verbindungen bestehen, kommen also Logigian und Mitarbeiter (Co-Autor Kaplan) zu der Erkenntnis, dass die Encephalopathie im Spätstadium der Lyme-Borreliose Ausdruck einer aktiven Borrelieninfektion ist und durch Antibiotika gebessert werden kann, während ein solcher Zusammenhang in der Arbeit von Klempner et al (26) und Kaplan et al (16) verneint wird.

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

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

- Klempner et al (26) sprechen von einer chronischen Lyme-Borreliose, die mit erheblichen körperlichen und psychischen Störungen einhergeht und durch eine antibiotische Nachbehandlung nicht gebessert werden kann. Logigian et al (7) weisen dagegen nach, dass auch nach vermeintlich adäquater antibiotischer Behandlung eine chronische Borreliose persistiert; durch eine antibiotische Nachbehandlung lassen sich die Krankheitsmanifestationen im zentralen Nervensystem jedoch signifikant bessern. Krupp et al (17) stellen fest, dass das führende Symptom der chronischen Lyme-Borreliose, nämlich das Fatigue auch nach sog. adäquater antibiotischer Behandlung persistiert,

sich jedoch durch eine erneute antibiotische Behandlung signifikant bessern lässt.

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

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

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

Persistierende Symptome nach erfolgloser antibiotischer Vorbehandlung korrelieren entgegen der Ansicht der AAN sehr wohl mit objektiven Krankheitsdaten (Einschränkung der Hirnleistung, Liquorbefund und cerebrale Durchblutung, Logigian et al (7)).

- Der Rückgang oder das Verschwinden von serologischen Befunden (Antikörper) ist kein Hinweis auf die Beherrschung der Krankheit. Die Arbeiten zeigen, dass trotz vermeintlich adäquater antibiotischer Vorbehandlung Symptome und Beschwerden persistieren, obwohl in 50% der Fälle Seronegativität vorlag (Klempner et al (26)).

- Die antibiotische Nachbehandlung (Langzeitbehandlung) führte zu einer signifikanten Besserung der Krankheitssymptomatik; dies ergibt sich sowohl aus der Selbsteinschätzung durch die Patienten (Kaplan et al (16)), als auch aus objektiven Daten (Krupp et al (17) und Logigian et al (7)).
- Die Beschwerdesymptomatik bei den Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose wies einen signifikanten Unterschied gegenüber gesunden Vergleichspersonen auf (Klempner et al (26)).
- Die antibiotische Behandlung führte zu einer Besserung der pathologischen Befunde und der Beschwerdesymptomatik; die Besserung war signifikant, jedoch gering und weit von einer Normalisierung entfernt (Logigian et al (7)).

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

Auwaerter et al (2011) (29)

Epikrise

Die Arbeit wendet sich gegen Aktivisten einer unwissenschaftlichen Bewegung, insbesondere gegen die Behauptung, dass die Lyme-Borreliose zu unspezifischen Symptomen führe und nur durch eine antibiotische Langzeitbehandlung behandelt werden kann. Die Beziehungen und Aktivitäten solcher Aktivisten stelle eine Bedrohung des öffentlichen Gesundheitssystems dar.

In der Publikation wird auf eine einzige Studie zum LTT (Lymphozyten-Transformations-Test Borrelien) Bezug genommen und zwar auf die Publikation von Zoschke et al 1991 (30). In dieser Studie wurde der LTT an 12 Patienten mit Lyme-Borreliose und 12 gesunden Kontrollen durchgeführt. Der LTT war bei 11/12 der LB-Patienten und bei 8/12 der gesunden Kontrollen positiv. Die Autoren zogen die Schlussfolgerung: LTT-Werte bei Gesunden häufig positiv, allerdings in der vorliegenden Studie LTT bei LB-Patienten signifikant höher als bei gesunden

Kontrollpersonen. Die Autoren folgerten, dass derzeitig (also im Jahre 1991) ein positiver LTT schwer zu interpretieren sei.

Zoschke et al wiesen auf methodische Unterschiede zwischen ihrer Arbeit und den beiden vorausgegangenen Publikationen von Sigal et al (1986) (31) und Dattwyler et al (1988) (32) hin. Sigal et al hatten nachgewiesen, dass in allen Stadien, abgesehen von der akuten Frühphase, der LTT positiv war. In der Studie von Dattwyler et al (1988) zeigten sich hoch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Lyme-Borreliose und Kontrollpersonen.

Während also in den ersten Studien von Sigal et al (31) und Dattwyler et al (32) die diagnostische Wertigkeit des LTT eindeutig bestätigt wurde, gelang dies in der Arbeit von Zoschke et al (30) nicht.

Stellungnahme

Wie bei vielen Laboruntersuchungen gilt es auch bei dem LTT eine Trennlinie zwischen „normal“ und „pathologisch“ zu ziehen. Dieser „cut-off“ muss durch methodische Studien mit ausreichenden Untersuchungszahlen definiert werden. Ein solcher „cut-off“ ist in modernen Studien, z.B. von Valentine-Thon (33) bzw. von v. Baehr (34) in entsprechenden Untersuchungsserien bestimmt worden. Die Problematik des „cut-off“ wurde in der Arbeit von Zoschke offensichtlich nicht gelöst. Auch weist Zoschke (30) auf die methodischen Unterschiede zu der vorausgegangenen, in der Aussage positiven Arbeit von Sigal et al (31) hin. Entsprechend zurückhaltend äußern sich Zoschke et al in ihrer Publikation, indem sie sinngemäß ausführen, dass bei einer Lyme-Borreliose die Interaktion zwischen *Borrelia burgdorferi* und dem Immunsystem zur Auslösung pathologischer Veränderungen bei chronischem Verlauf führt. Über diese Zusammenhänge lägen jedoch noch keine Studien vor. Zitat: „Solange entsprechende Studien nicht durchgeführt sind, glauben wir, dass der LTT zur Diagnose und zum Management der LB wenig beiträgt“. Dass die vorausgehenden Arbeiten von Sigal et al (31) bzw. Dattwyler et al (32) zu anderen Ergebnissen kamen, wird in der Publikation von Zoschke et al nicht weiter diskutiert.

Im Übrigen sei auf das Kapitel „Lymphozytentransformationstest bei der Lyme-Borreliose“, Seite **XXX** verwiesen.

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

Zunächst sei angemerkt, dass peer-reviewed-Studien zur chronischen Lyme-Borreliose (Lyme-Arthritis) überhaupt nicht existieren. Studien gibt es nur zur antibiotischen Behandlung des Erythema migrans, also des Frühstadiums. Die Leitlinien der IDSA (Infectious Diseases Society of America) zur chronischen LB stützen sich ausschließlich auf Expertenmeinungen und nicht auf Evidenz-basierte Studien.

Ferner wird in der Studie behauptet, dass eine antibiotische Nachbehandlung nach erfolglosen Erstbehandlungen das Krankheitsbild nicht positiv beeinflusst. Dabei wird Bezug genommen auf die Publikationen von Klempner et al, 2001 (26), Krupp et al, 2003 (17) und Fallon et al, 2008 (28). In diesem Zusammenhang wird von vier durch die NIH geförderten Studien gesprochen, erwähnt werden jedoch nur die oben genannten drei Publikationen. Mit der vierten Publikation ist wahrscheinlich die Arbeit von Logigian et al, 1999 (7) gemeint.

Alle vier Arbeiten (Klempner et al (26), Kaplan et al (16), Krupp et al (17), Logigian et al (7)) werden von der AAN (American Academy of Neurology) als maßgeblich eingestuft. Diese Arbeiten stellen also im Wesentlichen die Basis dar, auf der die AAN das Problem von neurologischen Krankheitsmanifestationen im Spätstadium einschätzt und ihre entsprechenden Leitlinien begründet. Die Gesamtschau dieser Arbeiten zeigt jedoch erhebliche Diskrepanzen bei Befunden und Interpretationen, so dass abschließend die Erkenntnis bleibt, dass – wie auf vielen anderen Gebieten der Lyme-Borreliose – keine ausreichenden klinischen Studien vorliegen, die diagnostischen und therapeutischen Leitlinien bei den neurologischen Manifestationen im Spätstadium eine ausreichende Basis verleihen.

Zu der Problematik wurde oben bereits im Zusammenhang mit der Arbeit von Stanek et al Stellung genommen.

Feder et al (2007) (35)

Epikrise

Die Autoren bezeichnen die Publikation als eine kritische Beurteilung der „chronischen Lyme-Krankheit“. Die Lyme-Borreliose stelle ein ernsthaftes Problem des öffentlichen Gesundheitswesens dar.

Die Lyme-Borreliose habe einige objektive Krankheitsmanifestationen:

- Erythema migrans
- Bestimmte neurologische Manifestationen
- Bestimmte kardiale Manifestationen
- Arthritis
(die häufigste Manifestation der Lyme-Borreliose im Spätstadium (nach Meinung der Autoren))

Die genannten Krankheitsmanifestationen sprächen gut auf konventionelle antibiotische Therapie an.

Nach antibiotischer Behandlung komme es bei einer Minorität der Patienten zu Fatigue, Muskelschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten oder eingeschränktes Neuzeitgedächtnis. All diese Manifestationen seien von geringer Ausprägung und selbstlimitierend.

In der vorliegenden Publikation werden die geringen und selbstlimitierten subjektiven Symptome als „Post-Lyme Disease Symptoms“ bezeichnet. Wenn diese Symptome länger als sechs Monate anhalten, werden sie als „Post-Lyme Disease-Syndrome“ bezeichnet.

Bei Beschwerden unter sechs Monaten wird also der Begriff „symptoms“ benutzt, bei über sechs Monaten der Begriff „syndrome“. Eine Erläuterung zu dieser willkürlichen Unterscheidung enthält die Publikation nicht.

Der Fokus der vorliegenden Publikation läge bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium (late Lyme disease) und nicht bei der unpräzise definierten „chronic Lyme disease“.

Der Begriff „chronic Lyme disease“ würde von einer kleinen Zahl von niedergelassenen Ärzten benutzt, die bei Patienten eine angeblich bestehende persistierende Infektion mit *B. burgdorferi* beschreiben soll. Zudem suggeriere der Begriff, dass in solchen Fällen („chronic Lyme disease“) eine antibiotische Langzeitbehandlung erforderlich sei. Überdies würden diese Ärzte behaupten, dass die „chronic Lyme disease“ in einem Teil der Fälle unheilbar sei.

Die Autoren stellen also den Krankheitszustand „late Lyme disease“ nicht in Frage. Sie möchten jedoch verhindern, dass nicht eindeutig diagnostizierte Beschwerden als „chronic Lyme disease“ bezeichnet werden, weil nach Ansicht der Autoren unter diesem Etikett (chronic Lyme disease) häufig Krankheitssituationen fehldiagnostiziert würden.

Der Begriff „chronic Lyme disease“ umfasse das Post-Lyme Disease-Syndrome, das ebenfalls ein breites Spektrum von Krankheiten und Symptomenkomplexen umfasse und das keinerlei Beziehung zur *B. burgdorferi*-Infektion aufweise.

Stellungnahme

Zu diesen Ausführungen der Autoren ist im Hinblick auf die Problematik grundsätzlich festzustellen, dass folgende Begriffe Synonyma darstellen:

- Lyme-Borreliose Stadium III
- Lyme-Borreliose im Spätstadium
- Late Lyme Disease
- Chronische Lyme-Borreliose

Eine Lyme-Borreliose im Spätstadium ist in der Literatur klar definiert; es wird vorausgesetzt, dass in einem Spätstadium die Infektion persistiert. Entsprechend erfolgt im Spätstadium antibiotische Behandlung. Dies ist Konsens sämtlicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften. Beispielhaft seien die Leitlinien der IDSA (Infectious Diseases Society of America) angeführt (36).

Daher ist die Behauptung der Autoren unzutreffend, dass die chronische Lyme-Borreliose das Post-Lyme-Disease-Syndrome umfasst. Das Post-Lyme-Disease-Syndrome ist ebenso wie das Synonym Post-Lyme-Syndrom keine Bezeichnung für einen definierten Krankheitszustand. Entsprechend heißt es in der Leitlinie Neuroborreliose der Deutschen Gesellschaft für Neurologie:

„Die Entität eines „Post-Lyme-Disease-Syndroms“ mit unspezifischen Beschwerden ist nicht belegt (37)“.

Bereits in der ursprünglichen Arbeit von Steere et al (1983) (38) wurde der Krankheitszustand der Lyme-Borreliose im Spätstadium (Late Lyme Disease) beschrieben und unter der Annahme einer persistierenden Infektion (also einer chronischen Lyme-Borreliose) die antibiotische Behandlung wiederholt (38).

Im Übrigen sei auf die Kapitel 6.4 „Unspezifische Beschwerden“ und 6.5 „IDSA-Leitlinien“ verwiesen, in denen zu der Problematik ausführlicher Stellung genommen wird.

Die Autoren behaupten, der Begriff „chronische Lyme-Borreliose (chronic Lyme disease)“ würde in Nordamerika und zunehmend in Europa als Diagnose bei Patienten benutzt, die an persistierenden Schmerzen, neurokognitiven Symptomen und Fatigue leiden und zwar auch ohne pathologisch serologischen Befund und ohne vorausgehende Lyme-Borreliose im Früh- oder Spätstadium (early or late Lyme disease).

Diese Passage der Publikation ist als Feststellung formuliert, obwohl sie weder begründet noch erläutert wird. Die Passage drückt daher eher eine Besorgnis der Autoren aus, dass leichtfertig und falsch die Diagnose einer chronischen Lyme-

Borreliose gestellt werden könnte. Die Besorgnis betrifft also auch in dieser Passage die Möglichkeit von Fehldiagnosen.

Zu beachten ist, dass die Lyme-Borreliose im Spätstadium (chronische Lyme-Borreliose) auch ohne vorausgehendes Frühstadium auftreten kann (39, 40).

Die Formulierung in der Publikation, dass eine chronische Lyme-Borreliose ohne vorausgehende late Lyme disease diagnostiziert würde, ist unverständlich, da beide Begriffe Synonyma darstellen.

Die Autoren meinen, dass die Diagnose der chronischen Lyme-Borreliose oft lediglich auf der klinischen Einschätzung und weniger auf klar definierte klinische Kriterien oder Evidenz-basierte Laborstudien basiere. Zudem würde eine chronische Lyme-Borreliose oft diagnostiziert, obwohl sich die Patienten nicht in endemischen Gebieten aufhielten.

Dabei verkennen die Autoren die Tatsache, dass die Lyme-Borreliose im Stadium III, also die chronische Lyme-Borreliose sich in der Regel auf klinische Manifestationen stützt. Krankheitsbeweisend für das Stadium III ist die Akrodermatitis chronica atrophicans und weitgehend akzeptiert auch die Lyme-Arthritis (insbesondere als Gonarthrit) sowie kardiale Manifestationen mit Schäden des Erregungleitungssystems. Auch ist es unbestritten und in der Literatur vielfach erwähnt, dass derartige Krankheitszustände des Stadium III (chronische Lyme-Borreliose) eine antibiotische Behandlung erfordern und dass die Effizienz der Antibiose in dieser Situation belegt ist. Zudem liegt eine große Zahl von Publikationen vor, in denen das Stadium III der Lyme-Borreliose (chronische Lyme-Borreliose) durch Erregernachweis bewiesen wurde (**vgl. Kapitel 3b „Ausschlussdiagnostik“ (Anlage X110), Kapitel 5 „Chronische LB mit Erregernachweis“ (Anlage X109) und Kapitel 2 „Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose (Anlage X64).**)

Die Autoren behaupten, dass sich die Diagnose einer chronischen Lyme-Borreliose auf die klinische Beurteilung (clinical judgement) stützt, ohne genauer zu definieren, was damit gemeint ist.

Es dürfte jedoch als selbstverständlich gelten, dass ein solches „clinical judgement“ durch Fakten begründet ist, d.h. durch die Gesamtheit der anamnestischen Daten, den körperlichen Untersuchungsbefund, medizinisch-technischen Befunden und eine subtile Differentialdiagnose. Diese diagnostische Forderung gilt umso mehr, wenn die oben erwähnten krankheitsbeweisenden Symptome aktuell nicht nachweisbar sind. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass wichtige, möglicherweise krankheitsbeweisende Fakten, die während des Krankheitsverlaufes auftraten, diagnostisch im Hinblick auf eine Lyme-Borreliose im Stadium III zu beachten sind, wenn sich dies aus der Kontinuität der Daten, insbesondere auch der Beschwerdesymptomatik ergibt. Die Nichtbeachtung solcher Krankheitsdaten, möglicherweise mit krankheitsbeweisendem Charakter wäre bei einer anhaltenden Krankheitssituation, die mit einer Lyme-Borreliose im Stadium III vereinbar ist, nicht vertretbar.

Unakzeptabel ist die Forderung der Autoren, dass sich die Diagnose einer Lyme-Borreliose im Stadium III auf die Kriterien von Evidenz-basierten Laborstudien stützen müsse. Mit dieser Meinung stehen die Autoren allein, es ist internationaler Konsens, dass ein pathologischer serologischer Befund in aller Regel nur die stattgehabte Infektion belegt, jedoch keine Aussage zur Existenz oder zum Ausmaß der Krankheit (Lyme-Borreliose) zulässt (41), abgesehen von besonderen Konstellationen, z.B. eindeutig progrediente Befunde bei der Serologie in Parallelität zu einem Krankheitsbild vereinbar mit Lyme-Borreliose Stadium III oder bei Auftreten von Antikörper im Krankheitsverlauf bei vorausgehender Seronegativität. Jedoch sei auch in diesem Zusammenhang darauf verwiesen, dass in einem beachtlichen Teil der Lyme-Borreliose im Stadium III Seronegativität vorliegt (**Kapitel 2 „Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose“ (Anlage X64)**).

Da in Europa Borrelien-infizierte Zecken nahezu ubiquitär vorkommen, ist das Argument der Autoren hinsichtlich endemischer Gebiete nicht nachvollziehbar.

Entsprechend bedarf auch die Behauptung der Autoren, dass eine seronegative Lyme-Borreliose Stadium III nicht bewiesen sei, keiner weiteren Beachtung; das Faktum der Seronegativität bei chronischer Lyme-Borreliose ist durch die Literatur

vielfach belegt (**Kapitel 2 „Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose (Anlage X64)“**). Die Behauptung der Autoren, dass bei der chronischen Lyme-Borreliose Antibiotika Verwendung finden, deren Effektivität in vitro ausgeschlossen wurde und dass Injektionen mit Bismut und sogar die Inokulation mit Malariaerregern zum Einsatz kämen, bedarf keiner weiteren Kommentierung. Ärzte, die sich mit der Problematik der Lyme-Borreliose im Stadium III (chronische Lyme-Borreliose) auskennen, behandeln mit Antibiotika auf der Basis umfangreicher wissenschaftlicher Erkenntnisse.

Unter Angabe verschiedener Kategorien der chronischen Lyme-Borreliose beanstanden die Autoren im Wesentlichen folgende Punkte:

- Fehlen von objektiven klinischen Manifestationen oder Laborbefunden
- Ausschließlich unspezifische Symptome
- Fehldiagnose
- Besserung der Symptomatik unter antibiotischer Behandlung durch antientzündliche Wirkung
- Diagnosestellung ausschließlich auf der Basis eines pathologisch serologischen Befundes

All diese Kritikpunkte sind selbstverständlich gerechtfertigt; die Basis für die Diagnose einer Lyme-Borreliose im Stadium III (chronische Lyme-Borreliose) wurde oben dargestellt. Anzunehmen ist jedoch der erste Kritikpunkt „Fehlen von objektiven klinischen Manifestationen oder Laborbefunden“. Zahlreiche Beschwerden der Lyme-Borreliose Stadium III lassen sich nicht durch klinische Befunde (Manifestationen) objektivieren. Auch das Fehlen von pathologischen Laborbefunden schließt eine Lyme-Borreliose im Stadium III nicht aus, da etwa 50% der Fälle bei Lyme-Borreliose Stadium III Seronegativität aufweisen (vgl. Kap. „Studien (Publikationen)“).

Den Beweis der chronischen Lyme-Borreliose durch Erregernachweis stellen die Autoren in Frage, in dem sie auf die Arbeit von Phillips et al (5) hinweisen und auf Publikationen, in denen die Erreger mittels PCR im Urin nachgewiesen wurden. Eine solche Kritik ist zumindest nachvollziehbar, unverständlich ist jedoch die Tatsache, dass die Autoren zahlreiche Publikationen übergehen, in denen bei Patienten mit

Lyme-Borreliose im Stadium III der Erreger mit allgemein anerkannten Methoden nachgewiesen wurde. Beispielhaft sei auf die Arbeit von Kleemann et al (10) verwiesen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich die Publikation von Feder et al nicht gegen die Existenz und Behandlungsbedürftigkeit der Lyme-Borreliose im Stadium III (Spätphase, late Lyme disease) wendet, sondern gegen die „chronische Lyme-Borreliose“ und den Missbrauch dieses Begriffes bei tatsächlich vorliegenden Fehldiagnosen oder bei Krankheitszuständen, die nicht mit der genügenden diagnostischen Sicherheit als Lyme-Borreliose im Stadium III aufzufassen sind.

Literaturverzeichnis:

1. G Stanek, V Fingerle, K-P Hunfeld, B Jaulhac, R Kaiser, A Krause, W Kristoferitsch, S O'Connell, K Ornstein, F Strle, J Gray. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect 2011; 17:69-79.
2. F Strle, V Preac-Mursic, J Cimperman, E Ruzic, V Maraspin, M Jereb. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infection 1993; 21(2):83-8.
3. V Preac-Mursic, K Weber, HW Pfister *et al.* Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. Infection 1989; 17(6):355-9.
4. KP Hunfeld, E Ruzic-Sabljić, DE Norris, P Kraiczky, F Strle. In vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(4):1294-301.
5. SE Phillips, LH Mattman, D Hulínská, H Moayad. A proposal for the reliable culture of *Borrelia burgdorferi* from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated. Infection 1998; 26(6):364-7.
6. D Hassler, K Riedel, J Zorn, V Preac-Mursic. Pulsed high-dose cefotaxime therapy in refractory Lyme borreliosis. Lancet 1991; 338(8760):193.
7. EL Logigian, RF Kaplan, AC Steere. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999; 180(2):377-83.
8. AC Steere, SE Malawista, DR Snyderman *et al.* Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. Arthritis Rheum 1977; 20(1):7-17.
9. PH Duray, AC Steere. Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. Ann N Y Acad Sci 1988; 539:65-79.
10. W Klemann, BT Huismans. Patienten mit Erreger-Direktnachweis bei chronischer Lyme-Borreliose : Klinik, Labordiagnostik, Antibiotika-Therapie und Krankheitsverlauf – Eine retrospektive Studie. umwelt-medizin-gesellschaft, 22, 2/2009.

11. D Hassler. Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet. Habilitationsschrift Universität Erlangen, 1997.
12. VP Mursic, G Wanner, S Reinhardt, B Wilske, U Busch, W Marget. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 1996; 24(3):218-26.
13. F Strle, V Preac-Mursic, J Cimperman, E Ruzic, V Maraspin, M Jereb. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993; 21(2):83-8.
14. VP Mursic, B Wilske, G Schierz, M Holmburger, E Süß. In vitro and in vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6(4):424-6.
15. RC Johnson. Isolation techniques for spirochetes and their sensitivity to antibiotics in vitro and in vivo. *Rev Infect Dis* 1989; 11 Suppl 6:S1505-10.
16. RF Kaplan RF, RP Trevino, GM Johnson *et al.* Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003; 60(12):1916-22.
17. LB Krupp, LG Hyman, R Grimson *et al.* Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003; 60(12):1923-30.
18. AC Steere. Seronegative Lyme disease. *JAMA* 1993; 270(11):1369.
19. K Weber, V Preac-Mursic, B Wilske, R Thurmayer, U Neubert, C Scherwitz. A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis. *Infection* 1990; 18(2):91-6.
20. F Strle F, V Preac-Mursic, J Cimperman, E Ruzic, V Maraspin, M Jereb. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993; 21(2):83-8.
21. V Preac-Mursic, K Weber, HW Pfister *et al.* Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 1989; 17(6):355-9.
22. D Lipsker, N Antoni-Bach, Y Hansmann, B Jaulhac. Long-term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. *Br J Dermatol* 2002; 146(5):872-6.
23. RR Müllegger, M Glatz. Skin manifestations of lyme borreliosis: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9(6):355-68.

24. AC Steere, SM Angelis. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(10):3079-86.
25. DI Bujak, A Weinstein, RL Dornbush. Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome. *J Rheumatol* 1996; 23(8):1392-7.
26. MS Klemperer, LT Hu, J Evans, CH Schmid, GM Johnson, RP Trevino, D Norton, L Levy, D Wall, J McCall, M Kosinski, A Weinstein. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 85-92.
27. MF Seidel, AB Domene, H Vetter. Differential diagnosis of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(9):611-7.
28. BA Fallon, JG Keilp, KM Corbera, E Petkova, CB Britton, E Dwyer, I Slavov, J Cheng, J Dobkin, DR Nelson, HA Sackeim. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008; 70(13):992-1003.
29. PG Auwaerter, JS Bakken, RJ Dattwyler, JS Dumler, JJ Halperin, E McSweeney, RB Nadelman, S O'Connell, ED Shapiro, SK Sood, AC Steere, A Weinstein, GP Wormser. Antiscience and ethical concerns associated with advocacy of Lyme disease. *Lancet Infect Dis* 2011; 11(9):713-9.
30. DC Zoschke, AA Skemp, DL Defosse. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in Lyme disease. *Ann Intern Med* 1991; 114:285-89.
31. LH Sigal, AC Steere, DH Freeman, JM Dwyer. Proliferative responses of mononuclear cells in Lyme disease. Reactivity to *Borrelia burgdorferi* antigens is greater in joint fluid than in blood. *Arthritis Rheum* 1986; 29(6):761-9.
32. RJ Dattwyler, DJ Volkman, BJ Luft, JJ Halperin, J Thomas, MG Golightly. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med* 1988; 319(22):1441-6.
33. E Valentine-Thon, K Ilsemann, M Sandkamp. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA) for Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57(1):27-34.
34. V von Baehr et al. Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes bei Patienten mit Borreliose. *J Lab Med* 2007; 31(3):149-158.

35. HM Feder, BJB Johnson, S O'Connell, ED Shapiro, AC Steere, GP Wormser. Ad Hoc International Lyme Disease Group. A Critical Appraisal of "Chronic Lyme Disease". *N Engl J Med* 2007; 357:1422-1430.
36. GP Wormser, RJ Dattwyler, ED Shapiro, JJ Halperin, AC Steere, MS Klemperer, PJ Krause, JS Bakken, F Strle, G Stanek, L Bockenstedt, D Fish, JS Dumler, RB Nadelman. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *IDSA Guidelines, CID* 2006; 43(1089-134).
37. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) – Expertengruppe Neuroborreliose: R Kaiser, HW Kölmel, HW Pfister, S Rauer, B Wilske. Leitlinie Neuroborreliose. Sonderauszugsausgabe aus Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Herausgegeben von HC Diener, N Putzki und P Berlit und der Kommission Leitlinien der DGN, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage, Verlag Thieme.
38. AC Steere, GJ Hutchinson, DW Rahn, LH Sigal, JE Craft, ET DeSanna, SE Malawista. Treatment of the Early Manifestations of Lyme Disease. *Annals of Internal Medicine* 1983; 99:22-26.
39. ES Asch et al. Lyme Disease: An Infectious and Postinfectious Syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21:454-456.
40. H Linden et al. Clinical manifestations of Lyme disease in adults. *UpToDate*, Mai 2009.
41. N Satz, M Knoblauch. Diagnostische Möglichkeiten und Grenzen bei der Lyme-Borreliosis. *Schw Med Wochenschr* 1989; 119:1883-1893.