

**Beweis für die Existenz der chronischen Lyme-Borreliose
von Daniel J. Cameron**

**Epikrise in deutscher Übersetzung
von Walter Berghoff**

Die folgende Epikrise (in deutscher Übersetzung) bezieht sich auf folgende Publikation:

Daniel J. Cameron
Proof That Chronic Lyme Disease Exists
Hindawi Publishing Corporation
Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases
Volume 2010, Article ID 876450

Abstract

Mit ständig zunehmender Evidenz zeigt sich, dass die chronische Lyme-Borreliose existiert und eine gesundheitspolitische Lösung fordert. Vier Studien des National Instituts of Health (USA) zeigen die Existenz und Ausprägung der chronischen Lyme-Borreliose. Trotz dieser Evidenz wird die Existenz der chronischen Lyme-Borreliose von einigen Ärzten verneint und damit Bemühungen um die Problemlösung behindert. Würde das Problem der chronischen Lyme-Borreliose adäquat realisiert, ergäben sich Vorteile, die in Studien der NIH beschriebene diagnostische Verzögerung von 2 Jahren und die Dauer der Erkrankung von 4,7 bis 9 Jahren zu verhindern. Bei der Risikoabwägung muss der Sorge über die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen das soziale Risiko der Bevölkerung durch die chronische Lyme-Borreliose entgegengestellt werden. Auch sollte die Entwicklung von erkrankten Kindern in entsprechenden Studien untersucht werden. Die Mediziner sollten ermutigt werden, folgende Probleme zu untersuchen:

1. Innovative Behandlungsmethoden zur Behandlung der frühen Lyme-Borreliose, um einen Übergang in das chronische Stadium zu verhindern

2. Frühe Diagnose einer chronische Lyme-Borreliose könnte den Therapieerfolg begünstigen
3. Entwicklung effektiver Behandlungsmaßnahmen für Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose, die unter einer lang dauernden Krankheit und resultierendem Verlust der Lebensqualität leiden

Eine retrospektive Studie in Massachusetts zeigt, dass (im Mittel) 6 Jahre nach Behandlung einer Lyme-Borreliose 34% der Patienten an folgenden Krankheitsmanifestationen litten: Arthritis, Gelenkschmerzen, neurokognitive Störungen, Neuropathie, Myelopathie (1). In einer anderen Studie zeigten 62% der Patienten nach Behandlung wegen Lyme-Borreliose persistierende Beschwerden: Gelenkschmerzen, Arthritis, kardiale und neurologische Krankheitsmanifestationen, Fatigue. All diese Beschwerden wurden im Durchschnitt 3,2 Jahre nach Behandlung einer Lyme-Borreliose festgestellt (2). In der Studie von Klempner (3) wiesen die untersuchten Patienten nach vorausgehender antibiotischer Behandlung der Lyme-Borreliose weiterhin Beschwerden auf und zwar für eine Dauer von durchschnittlich 4,7 Jahre nach Beginn der Erkrankung: Muskelskelettschmerzen, neurokognitive Symptome, Dysästhesien, häufig Fatigue. In der Studie von Fallon (4) hatten Patienten, die zuvor mindestens 3 Wochen antibiotisch behandelt worden waren, weiterhin einen positiven IgG Westernblot und Störungen des Gedächtnisses und zwar über einen Zeitraum von durchschnittlich 9 Jahren nach Beginn der Erkrankung (4). In der Arbeit von Krupp (5) wiesen die Patienten persistierendes schweres Fatigue für mindestens 6 oder mehr Monate nach antibiotischer Behandlung auf.

Überdies kann mit hoher Evidenz festgestellt werden, dass die Symptome der chronischen Lyme-Borreliose eine erhebliche Krankheitsausprägung haben (3-8).

Trotz dieser offensichtlichen Daten der o.g. Studien stellt die IDSA (Infectious Disease Society of America) die Existenz einer chronischen Lyme-Borreliose in Frage (9). Die IDSA bezieht die chronischen Krankheitsmanifestationen der Lyme-Borreliose auf ein Post-Lyme-Disease-Syndrom. Dabei impliziert die Bezeichnung (PLDS), dass die Lyme-Borreliose erfolgreich behandelt wurde, die verbleibenden Symptome harmlose Spuren einer vorausgegangenen Krankheit seien und die Patienten geheilt wurden. Der Begriff PTLD (Post-Treatment-Lyme-Disease)

impliziert lediglich, dass die Lyme-Borreliose mit Antibiotika für 10 bis 30 Tage behandelt wurde. Dagegen beinhaltet der Begriff „chronische Lyme-Borreliose“ die chronische Persistenz der Erkrankung mit oder ohne Hinweis auf eine aktive Infektion, wobei der Krankheitszustand differentialdiagnostisch nicht durch eine andere Ursache erklärbar ist.

Zur Zeit gibt es keine Möglichkeit (Marker), eine aktive Infektion mit Sicherheit auszuschließen. Serologische Untersuchungen, die die Diagnose einer Lyme-Borreliose bestätigen, erlauben keine Beurteilung, ob die Infektion erfolgreich behandelt wurde. Typische Krankheitsmanifestationen, wie Facialisparesse, Erythema migrans, Meningitis, Arthritis, AV-Block machen eine Lyme-Borreliose wahrscheinlich, ihr Fehlen schließt jedoch eine chronische Lyme-Borreliose nicht aus.

Eine retrospektive Studie zeigte, dass Patienten mit anamnestischem Hinweis auf eine Lyme-Borreliose signifikant häufiger an folgenden Beschwerden litten: Gelenkschmerzen, beeinträchtigt Gedächtnis, Behinderung infolge Schmerzen. Dies war auch der Fall, wenn bei den Patienten keine objektiven Befunde bei der körperlichen Untersuchung oder bei neurokognitiven Testverfahren festzustellen waren (10).

In experimentellen Studie an der Maus konnte die Persistenz von Borrelien trotz antibiotischer Behandlung nachgewiesen werden, wobei übliche diagnostische Tests negativ waren (11, 12). Es ist also festzustellen, dass weder klinische noch labortechnische Marker existieren, die zuverlässig eine Erradikation des Erregers (*Borrelia burgdorferi*) belegen.

Die IDSA stellt die Belastung durch eine chronische Lyme-Borreliose in Frage. Symptome, die nach der von der IDSA empfohlene antibiotische Kurzzeitbehandlung persistierten oder rezidierten, wurden nicht als Ausdruck der persistierenden Erkrankung, also der chronischen Lyme-Borreliose angesehen oder anderer von Zecken übertragenen sogenannten Coinfektionen, sondern vielmehr als Zwicken und Zwacken (aches and pains) im Alltagsleben aufgefasst. Die IDSA vertritt diese Ansicht, trotz der vier Studien der NIH, in denen die Heftigkeit der Symptome validiert

wurde und zwar im Hinblick auf Fatigue, Schmerz, Sozialfunktion, psychopathologische Störung, kognitive Leistung und Lebensqualität (9).

Selbst in einer prospektiven Studie der Lyme-Borreliose wiesen 10%-16% der Patienten nach Behandlung eines Erythema migrans persistierende Symptome über einen durchschnittlichen Zeitraum von 30 Monaten auf und zwar in Korrelation zur Dauer der durchgeführten antibiotischen Behandlung. Dabei ist überdies eine Unterschätzung dieser persistierenden Symptome aufgrund methodischer Mängel der Studie denkbar (14).

Bei anderen Infektionserkrankungen (TBC, Bronchitis, Harnwegsinfekte) wird bei Rückfall der Infektion routinemäßig erneut behandelt, um eine chronische Entwicklung zu verhindern. Es ist daher unverständlich, dass ein solches Vorgehen nicht auch für Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose gelten soll.

Eine Verzögerung der Diagnose führt zu einer höheren Versagerquote bei der antibiotischen Behandlung (15). Auch wird die Diagnose einer chronischen Lyme-Borreliose oft erst mit erheblicher Verzögerung gestellt und das selbst in Fällen, bei denen alle geforderten Kriterien der Centers for Disease Control (CDC) erfüllt waren: Erythema migrans, Facialisparesse, Arthritis (15, 16).

Patienten mit einer Lyme-Neuroborreliose entwickelten in der Folge mit höherer Wahrscheinlichkeit neuropsychiatrische Störungen (Kopfschmerz, Aufmerksamkeitsprobleme, eingeschränktes Gedächtnis, Depression). Dabei bestand die Kontrollgruppe aus Patienten, bei denen ausschließlich ein Erythema migrans aufgetreten war.

Bei Versagen der antibiotischen Therapie wurde die chronische Lyme-Borreliose differentialdiagnostisch übergangen. Steere ordnete solche persistierenden Beschwerden nicht einer chronischen Lyme-Borreliose zu, sondern bezeichnete in 75% der Fälle die Symptome als „Fibromyalgie“ oder „chronisches Ermüdungssyndrom“ (18). In einer anderen Studie wurden die persistierenden Symptome als „Arthralgie-Myalgie-Syndrom“, „primäre Depression“, „asymptomatischer Reh-Zeckenbiss“, „Arthrosen“ oder „Schleimbeutelentzündung“

bezeichnet (16). Bei Patienten mit Symptomen vereinbar mit chronischer Lyme-Borreliose wurde nicht die entsprechende Diagnose gestellt, vielmehr wurde der Begriff „chronische multisymptomatische Krankheit (MUI (chronic multisymptom illness))“ gewählt (19). Dabei wurden folgende Symptome für die Diagnose gefordert: Muskelskelettbeschwerden, Fatigue, mentale und kognitive Störungen, Fibromyalgie, chronisches Ermüdungssyndrom oder Golfkrieg-Syndrom (19).

Die chronische Lyme-Borreliose kann erhebliche Kosten verursachen, eine Schätzung kommt zu dem Ergebnis, dass gut 16.000 USD pro Jahr für die Betreuung eines Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose anfallen (8).

Die Häufigkeit der chronischen Lyme-Borreliose wird von den CDC auf jährlich 23.000 Fälle in den USA geschätzt, die Dunkelziffer liegt jedoch wahrscheinlich zehnmal so hoch (8).

Die Häufigkeit der Lyme-Borreliose ergibt sich unter anderem aus Daten in Connecticut, USA. Ungefähr 1% der Bevölkerung erkranken jährlich an Lyme-Borreliose, 20%-25% aller Familien haben zumindest einen Familienangehörigen, bei dem irgendwann Lyme-Borreliose diagnostiziert wurde. In 3%-5% aller Familien wurde irgendwann im Laufe der letzten Jahre Lyme-Borreliose diagnostiziert (24).

Weitere Studien über die antibiotische Behandlung sind nicht geplant, obwohl die (maßgebenden) Studien von Klempner und Fallon erhebliche Einschränkungen hinsichtlich der Interpretation aufweisen: Unklarheit bei der anfänglichen antibiotischen Behandlung, Fortbestehen der Krankheit trotz durchschnittlich 3 vorausgehender antibiotischer Behandlungen, lange zurückliegender Beginn der Erkrankung von durchschnittlich 4,7 Jahren, schlechte Lebensqualität der betroffenen Patienten, kleine Fallzahl (25). Ähnliches gilt für die Arbeit von Fallon. Halperin, ein Mitglied der IDSA-Leitlinien-Kommission, sprach sich gegen weitere Studien über die Behandlung der Lyme-Borreliose aus (26).

Besondere Sorge bereiten die Krankheitsverläufe bei Kindern. 11% der Kinder mit einer Facialisparese wiesen bei einer sechsmonatigen Verlaufsbeobachtung weiterhin funktionelle und kosmetische Probleme auf. 14% der Kinder entwickelten

neurokognitive Symptome verbunden mit sonstigen klassischen Krankheitsmanifestationen einer chronischen Lyme-Borreliose (28). Gut 5% der Kinder zeigten Verhaltensstörungen, kognitive Störungen mit Auswirkungen auf die Schulleistung, Kopfschmerzen, Erschöpfung und epileptische Anfälle. Kinder, bei denen zu Beginn der Erkrankung Störungen der Hirnnerven auftraten, entwickelten mit erheblich höherer Wahrscheinlichkeit Verhaltensstörungen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Störungen des Gedächtnisses und zwar bei Verlaufsbeobachtungen über einen Zeitraum von 4 Jahren nach Behandlung (29). Bei der weiteren Problemlösung der chronischen Lyme-Borreliose sind folgende Ziele von besonderer Bedeutung: Neue Behandlungsformen der Lyme-Borreliose im Frühstadium zwecks Verhinderung einer Chronifizierung, frühe Diagnose einer chronischen Lyme-Borreliose, um den Behandlungserfolg zu verbessern, effektivere Medikamente zur Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose, d.h. Hilfe für Patienten mit einer sich lang hinziehenden Krankheit und resultierender schlechter Lebensqualität.

Literaturverzeichnis

1. Shadick NA et al, The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study, *Ann Intern Med*, 121(8):560-7, 1994
2. Asch ES et al, Lyme Disease: Ann. Infectious and Postinfectious Syndrome, *J Rheumatol*, 21: 454-456, 1994
3. Klempner MS et al, Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease, *N Engl J Med*, Vol. 345, No. 2, 2001
4. Fallon BA et al, A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy, *Neurology*, 2007
5. Krupp LB et al, Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD), *Neurology*, 60:1923-1930, 2003
6. Klempner MS, Controlled trials of antibiotic treatment in patients with post-treatment chronic Lyme disease, *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, Vol. 2, No. 4, 255-263, 2002
7. Cameron DJ, Clinical trials validate the severity of persistent Lyme disease symptoms, *Medical Hypotheses*, Vol. 72, No. 2, 153-156, 2009
8. Zhang X et al, Economic impact of Lyme disease, *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 12, No. 4, 653-660, 2006
9. Wormser GP et al, The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America, *Clin Infect Dis*, 43:1089, 2006
10. Shadick NA et al, Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease, *Annals of Internal Medicine*, Vol. 131, No. 12, 919-926, 1999
11. Hodzic E et al, Persistence of *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 52, No. 5, 1728-1736, 2008
12. Yrjänäinen H et al, Persistent joint swelling and borrelia-specific antibodies in *Borrelia garinii*-infected mice after eradication of vegetative spirochetes with antibiotic treatment, *Microbes and Infection*, Vol. 8, No. 8, 2044-2051, 2006
13. Halperin JJ et al, 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*, Vol. 69, No. 1, 91-102, 2007
14. Wormser GP et al, Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Annals of Internal Medicine*, Vol. 138, No. 9, 697-704, 2003
15. Feder Jr HM, Whitaker DL, Misdiagnosis of erythema migrans, *American Journal of Medicine*, Vol. 99, No. 4, 412-419, 1995

16. Reid MC et al, The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study, *Annals of Internal Medicine*, Vol. 128, No. 5, 354-362, 1998
17. Vrethem M et al, Chronic symptoms are common in patients with neuroborreliosis-a questionnaire follow-up study, *Acta Neurologica Scandinavica*, Vol. 106, No. 4, 205-208, 2002
18. Steere AC et al, The overdiagnosis of Lyme disease, *Journal of the American Medical Association*, Vol. 269, No. 14, 1812-1816, 1993
19. Hassett AL et al, Psychiatric comorbidity and other psychological factors in patients with "chronic Lyme disease", *American Journal of Medicine*, Vol. 122, No. 9, 843-850, 2009
20. Cameron DJ, Insufficient evidence to deny antibiotic treatment to chronic Lyme disease patients, *Medical Hypotheses*, Vol. 72, No. 6, 688-691, 2009
21. Silverman S et al, The economic burden of fibromyalgia: comparative analysis with rheumatoid arthritis, *Current Medical Research and Opinion*, Vol. 25, No. 4, 829-840, 2009
22. Clarke AE et al, A Canadian study of the total medical costs for patient with systemic lupus erythematosus and the predictors of costs, *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 36, No. 11, 1548-1559, 1993
23. Ebel GD et al, Enzootic transmission of deer tick virus in new England and Wisconsin sites, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Vol. 63, No. 1-2, 36-42, 2000
24. <http://www.ct.gov/ag/lib/health/0129lyme.pdf>, p. 290, 2008
25. Cameron DJ, Generalizability in two clinical trials of Lyme disease, *Epidemiologic Perspectives and Innovations*, Vol. 3, Article 12, 2006
26. Halperin JJ, Prolonged Lyme disease treatment: enough is enough, *Neurology*, Vol. 70, No. 13, 986-987, 2008
27. Skogman BH et al, Lyme neuroborreliosis in children: a prospective study of clinical features, prognosis, and outcome, *Pediatric Infectious Disease Journal*, Vol. 27, No. 12, 1089-1094, 2008
28. Bloom BJ et al, Neurocognitive abnormalities in children after classic manifestations of Lyme disease, *Pediatr Infect Dis J*, 17(3):189-96, 1998
29. Vázquez M et al, Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease, *Pediatrics*, Vol. 112, No. 2, e93-e97, 2003