

Verharmlosung der chronischen LB (Standardpublikationen)

Im Folgenden werden die Publikationen, die das Problem der chronischen LB verharmlosen, epikritisch zusammengefasst und kritisch kommentiert. Im Text wird nur der Erstautor genannt, die komplette Benennung der einzelnen Publikationen erfolgt im Literaturverzeichnis.

Kalish

Von 1976 bis 1983 Untersuchung von LB-Patienten

- 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):

- 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, 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 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.

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 über diese 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

Tatsächlich waren Gedächtnisleistung und Knieschmerzen jedoch bei den LB-Patienten signifikant häufiger. 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. In Anbetracht der geschilderten Beschwerdesymptomatik ist 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. Es bestand kein Unterschied zwischen den drei LB-Gruppen und den Kontrollen und dies weder im Hinblick auf die aktuellen Symptome, 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 häufiger Gelenkschmerzen, Schlafstörungen, ungünstigere Werte beim Ganzkörperschmerzindex und einen niedrigeren Wert bei der Bestimmung der Lebensqualität. Diese Symptome waren signifikant ausgeprägter als bei Patienten (Fazialisparese), die zu Beginn antibiotisch behandelt worden waren. 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.

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 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

90 Kinder mit Lyme-Arthritis. Nur 26% hatten ein Frühstadium (also EM). Nur 35% der Kinder mit EM wurden adäquat antibiotisch behandelt. – 90% hatten Arthritis. BSG erhöht. Gelenkerguss enthält zahlreiche Neutrophile. – Antibiotische Behandlung: 2 Tage bis 5,5 Jahre nach EM wurde antibiotische Behandlung eingeleitet. 5% wurden nicht behandelt. Nach antibiotischer Behandlung: 49% (!) rezidivierende Arthritis für 1 Woche bis zu 8 Jahren, durchschnittlich 6 Monate. 2 Kinder hatten persistierende Arthritis, Synovektomie. – Nach 2 bis 12 Jahren, durchschnittlich 7 Jahren (!), hatten 5% noch Muskelskelettbeschwerden und Beeinträchtigung der Schul- und Sportaktivitäten. Arthritis trat jedoch nicht mehr auf. – Die Resultate legen nach Meinung der Autoren nahe, dass die Prognose bei Kindern günstig ist.

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.

Untersucht wurden 90 Kinder mit Lyme-Arthritis. Nur bei 26% hatte ein Frühstadium (also Erythema migrans) bestanden, das jedoch nur bei 8 Patienten, also in 35% der Fälle mit EM antibiotisch behandelt wurde. Eine antibiotische Behandlung in der Frühphase war also nur bei 8 der insgesamt 90 untersuchten Kinder erfolgt. Bei Einbeziehung in die Studie litten alle 90 Kinder an einer Lyme-Arthritis. 51% der Patienten hatten eine einzige Episode einer Arthritis, 49% rezidivierende Episoden für eine Woche bis zu 8 Jahren (Durchschnitt 6 Monate), 2 litten an einer chronischen Arthritis und wurden mittels Synovektomie behandelt.

Es erfolgte antibiotische Behandlung bei 95% der Kinder mit Arthritis. Die antibiotische Behandlung 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 etwa 7 Jahre nach antibiotischer Behandlung der Arthritis) hatten noch etwa 4% Muskelskelettbeschwerden, jedoch bei keinem der 90 Kinder war eine Arthritis vorhanden.

Fazit der Autoren:

Die Ergebnisse legen nahe, dass bei Kindern die Prognose einer Lyme-Arthritis bei adäquater antibiotischer Behandlung günstig ist.

Wie gesagt, handelt es sich um eine Studie an Kindern, Übertragung auf Erwachsene mit chronischer Lyme-Borreliose ist problematisch, da sich der Krankheitsverlauf bei Kindern und Erwachsenen möglicherweise unterscheidet. Im Übrigen zeigen die Ergebnisse, dass bei den Kindern nicht selten viele Jahre nach Krankheitsbeginn eine Arthritis als typische Manifestation der Spätphase auftritt. Entscheidend ist jedoch das Fazit der Autoren, dass die Ergebnisse bei Kindern (!) eine sehr günstige Prognose der Lyme-Arthritis (!) bei adäquater antibiotischer Behandlung nahelegen. Diese Feststellung bezieht sich auf den Zeitpunkt 7 Jahre nach antibiotischer Behandlung. Über den Krankheitsverlauf während dieser (durchschnittlich) 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 enthält die Publikation keine Angaben. Erwähnt werden ausschließlich Arthritis und Muskelskelettbeschwerden, nicht jedoch andere mögliche Krankheitsmanifestationen.

Shadick

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 hatten Patienten mit (vorausgegangener) LB häufiger Gelenkschmerzen, herabgesetztes Gedächtnis, vermehrt Schmerzen und Einschränkung der Sozialfunktionen als in der Kontrollgruppe.

Bei den Untersuchungen 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 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). Mittels neuropsychologischer Tests werden kognitive Leistungseinschränkungen oft nicht erfasst, während sie bei subjektiver Einschätzung (mittels entsprechender Testverfahren) nachweisbar sind (vgl. Kaplan et al, 2003).

Bei 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 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“.

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 in der körperlichen Untersuchung. Eine solche Korrelation ist jedoch nicht zu erwarten, da Gelenkschmerzen auch ohne objektivierbare Zeichen bei der körperlichen Untersuchung 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. Die Autoren vertreten die Ansicht, dass der körperliche Untersuchungsbefund und die neurokognitiven Tests, die gegenüber Kontrollen keine Unterschiede aufweisen, für einen günstigen Verlauf von muskuloskelettalen und neurokognitiven Krankheitsmanifestationen sprechen. 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 solchen auffälligen Untersuchungsbefunden grundsätzlich nicht zu rechnen ist.

Zusammenfassung:

„Verlaufsbeobachtung 6 Jahre nach vorausgegangener Lyme-Krankheit: Vermehrt Gelenkbeschwerden, kognitive Störungen, Einschränkung der Sozialfunktionen infolge Schmerzen. All diese Beschwerden waren häufiger als bei Personen ohne vorausgegangene LB, jedoch ergab sich bei der körperlichen Untersuchung und bei den neurokognitiven Tests kein Unterschied gegenüber den Kontrollen“.

Gelenkschmerzen, kognitive Störungen, geringe Belastbarkeit, Einschränkung der Sozialfunktionen lassen sich durch Untersuchung in der Regel grundsätzlich nicht nachweisen, bei Gelenkschmerzen liegt meistens kein objektivierbarer körperlicher Befund vor, neurokognitive Störungen werden durch die üblichen neuropsychologischen Tests oft nicht erfasst, dagegen sehr wohl bei Selbsteinschätzung durch die Patienten mittels entsprechender Testverfahren.

Kaiser

101 Patienten mit Neuroborreliose. 86% akute LNB, 15% chronische LNB. Zwei bis drei Wochen Ceftriaxon. Akute LNB zeigte eine Heilungsquote von 95%, chronische LNB von 66% (ein Jahr nach Durchführung der antibiotischen Behandlung). Bei der chronischen LNB wies die antibiotische Behandlung also eine Versagerquote von ca. 35% auf.

Cerar

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 mit Kontrollpersonen ohne EM verglichen und zwar zum Zeitpunkt 0, 2 Wochen, 2, 6 und 12 Monate. Die Kontrollen wurden zum Zeitpunkt 0 sowie nach 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:

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

Kommentierung:

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 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-Symptom 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.

Die vorliegende Publikation belegt also keinesfalls die Ansicht, dass Beschwerden vereinbar mit einer chronischen Lyme-Borreliose nicht häufiger vorkommen als bei gesunden Kontrollen. Vielmehr zeigt sie, dass eine rechtzeitige und adäquate antibiotische Behandlung des Erythema migrans das Auftreten nachfolgender Symptome verhindert. Hierbei handelt es sich um eine ganz wesentliche Botschaft, nämlich das Erythema migrans frühzeitig und adäquat zu behandeln.

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

Seltzer

Abstract:

212 Patienten zwischen 1984 und 1991 untersucht und behandelt bei Verdacht auf Lyme-Krankheit.

212 Kontrollpersonen ohne anamnestischen Hinweis auf Lyme-Borreliose.

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% waren antibiotisch behandelt worden.

Verlaufsbeobachtung erfolgte im Schnitt gut 4 Jahre (51 Monate) nach Diagnosestellung (5-135 Monate).

Bei 69% der 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.

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 fröhdisseminierte 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). 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 (Patienten) litten.

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):

„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 wenn bei genetischer Prädisposition eine Entwicklung einer Autoimmun-vermittelten Arthritis begünstigt wird. Entscheidend ist, dass eine konventionelle antibiotische Behandlung exzellente Ergebnisse zeitigt“.

Kommentierung:

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 (Bewohner von Connecticut), 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 gesondert dargestellt, sondern in dem Abschnitt „Classification of patients with Lyme-Disease“ am Ende des Textes beschrieben.

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 (ca. 15%)

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 im Connecticut Department of Public Health untersucht wurden.

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, 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 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 Seronegativität vorliegt.

Stanek

Diese Publikation enthält folgende wesentliche Punkte:

- Zielsetzung der Publikation: Neue Falldefinition für die europäische Lyme-Borreliose
- Objektiviert Langzeitfolgen bei adäquat behandelten Patienten sind unbekannt (in der Publikation nicht durch Literatur belegt)
- Selbst wenn Symptome nach antibiotischer Behandlung persistieren, z.B. Lyme-Arthritis, kommt es offensichtlich nachfolgend nicht zur Entwicklung einer ACA oder einer späten LNB
(wird durch Literatur nicht belegt)
- Nach EM kommt es bei adäquater antibiotischer Behandlung zu keinen Spätfolgen
(Verwiesen wird auf die Publikation von Lipsker D, Antoni-Bach N, Hansmann Y et al, 2002)

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 ist, Nachuntersuchungen sind daher nicht erforderlich. Die Publikation bezieht sich also ausschließlich auf das Frühstadium und dessen meist erfolgreichen antibiotischen Behandlung; sie macht keinerlei Aussagen zur chronischen LB.

- 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)

- Wenn die LNB verspätet diagnostiziert wird, kann die Rückbildung unkomplett sein
- ACA, Polyneuropathie und Gelenkveränderungen persistieren nur dann, wenn vor der antibiotischen Behandlung entsprechend schwere Gewebsschäden auftraten

Bezugnahme auf die Publikation Müllegger RR, Glatz M, 2008). 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“.

- 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.

Literaturhinweis auf Steere AC, Angelis SM, 2006. 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.

- Persistieren der Symptome nach adäquater antibiotischer Behandlung stellen ein Post-Lyme-Syndrom dar

Literaturhinweis: Bujak DI, Weinstein A, Dornbush RL, 1996. 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.

- Unter Post-Lyme-Syndrom sind unspezifische Symptome zu verstehen, die mehr als 6 Monate nach antibiotischer Behandlung persistieren (wird durch Literatur nicht belegt)
- Dieses sogenannte Post-Lyme-Syndrom spricht nicht auf Antibiotika an

Zitiert werden die Arbeiten von Krupp et al, 2003, Kaplan et al, 2003, Klempner et al, 2001, Seidel et al, 2007 und Fallon et al, 2008

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. Danach werden die Publikationen von Seidel et al und Fallon epikritisch dargestellt und kommentiert.

Alle vier Arbeiten (Klempner et al (10), Kaplan et al (12), Krupp et al (11), Logigian et al (13)) 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 in extremer Verkürzung auf ihren Kernpunkt gebracht, so ergäben sich für die einzelnen Arbeiten folgende Erkenntnisse:

- Klempner et al (10): 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 (12): Design und untersuchte Kollektive sind identisch mit der Studie von Klempner et al (10). 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 (11): 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 (13): 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 (10) und Kaplan et al (12) verneint wird.

Schließlich sei auf die wesentlichen Problemfelder eingegangen. Die entscheidenden 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 (10) 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 (13) 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 signifikant bessern. Krupp et al (11) 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 (13)).

- 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 (10)).
- Die antibiotische Nachbehandlung (Langzeitbehandlung) führte zu einer signifikanten Besserung der Krankheitssymptomatik; dies ergibt sich sowohl aus der Selbsteinschätzung durch die Patienten (Kaplan et al (12)), als auch aus objektiven Daten (Krupp et al (11) und Logigian et al (13)).
- Die Beschwerdesymptomatik bei den Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose wies einen signifikanten Unterschied gegenüber gesunden Vergleichspersonen auf (Klempner et al (10)).
- 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 (13)).

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.

Seidel

Abstract

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 (Alter 59 +/- 18 Jahre, signifikant höher als bei den anderen Patienten), 17% Arthropathia psoriatica oder RA, 7% keine eindeutige Diagnose.

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

Entgegen der Behauptung in der Publikation Seltzer et al machen Seidel et al keine Aussage zur Wirkung von Antibiotika auf das Post-Lyme-Syndrom.

Fallon

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 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 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.

Entgegen der Behauptung von Seltzer et al spricht die Publikation von Fallon et al keinesfalls dafür, dass ein sogenanntes Post-Lyme-Syndrom nicht auf Antibiotika anspricht).

Auwaerter

Bei der Arbeit von Auwaerter et al handelt es sich nicht um eine Studie sondern um eine Meinungspublikation.

In der Publikation wird auf eine einzige Studie zum LTT Bezug genommen und zwar auf die Publikation von Zoschke et al. 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 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) und Dattwyler et al (1988) 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.

Anlage 1

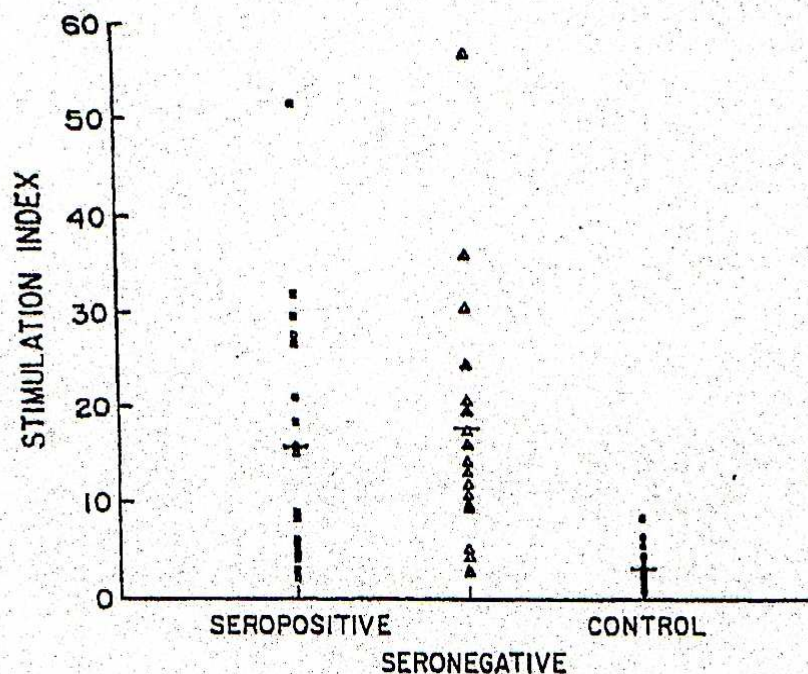


Figure 2. Lymphoproliferative Responses to *B. burgdorferi*. Isolated peripheral-blood mononuclear cells were stimulated with whole *B. burgdorferi* organisms as outlined in the Methods. The cells were cultured in flat-bottomed microtiter wells, at a concentration of 10^5 cells per well, pulsed with $1 \mu\text{Ci}$ of $[^3\text{H}]$ thymidine for 18 hours, and harvested on day 5. Values for the stimulation index are shown on the abscissa. The groups studied were patients with positive values on ELISA for *B. burgdorferi* ($n = 18$), patients without serologic evidence of Lyme disease ($n = 17$), and normal controls ($n = 17$). Bars represent the arithmetic mean response in each group.

Alle 17 seronegativen Patienten wurden im Frühstadium intensiv antibiotisch behandelt; es ist jedoch bekannt, dass einige Patienten unvollständig auf die Behandlung reagieren und sich Spätfolgen entwickeln (gemeint ist also eine chronische Lyme-Borreliose, Anm. d. Verf.).

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

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 bzw. von von Baehr in entsprechenden Untersuchungsserien bestimmt worden. Die Problematik des „cut-off“ wurde in der Arbeit von Zoschke offensichtlich nicht gelöst. Auch weist Zoschke auf die methodischen Unterschiede zu der vorausgegangenen, in der Aussage positiven Arbeit von Sigal et al hin. Entsprechend zurückhaltend äußert sich Zoschke in seiner Publikation, indem er sinngemäß ausführt, 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 bzw. Dattwyler et al zu anderen Ergebnissen kamen, wird in der Publikation von Zoschke nicht weiter diskutiert.

Auch zur antibiotischen Behandlung der Lyme-Borreliose nimmt die Publikation Stellung. Die Autoren stellen fest, 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 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, Krupp et al, 2003 und Fallon et al, 2008. 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 gemeint.

Alle vier Arbeiten (Klempner et al (10), Kaplan et al (12), Krupp et al (11), Logigian et al (13)) 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.

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

- Klempner et al (10): 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 (12): Design und untersuchte Kollektive sind identisch mit der Studie von Klempner et al (10). Der Unterschied zwischen den Arbeiten betrifft die Untersuchungsparameter. Bei Selbsteinschätzung der Krankheitsausprägung durch die untersuchten Patienten ergibt sich 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 (11): 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 (13): 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 (10) und Kaplan et al (12) verneint wird.

Schließlich sei auf die wesentlichen Problemfelder eingegangen. Die entscheidende Kritik an der Meinung der AAN betrifft 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 (10) 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 (13) 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 signifikant bessern. Krupp et al (11) 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 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 (13)).

- 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 vorliegt (Klempner et al (10)).

- Die antibiotische Nachbehandlung (Langzeitbehandlung) führte zu einer signifikanten Besserung der Krankheitssymptomatik; dies ergibt sich sowohl aus der Selbsteinschätzung durch die Patienten (Kaplan et al (12)), als auch aus objektiven Daten (Krupp et al (11) und Logigian et al (13)).
- Die Beschwerdesymptomatik bei den Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose wies einen signifikanten Unterschied gegenüber gesunden Vergleichspersonen auf (Klempner et al (10)).
- 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 (13)).

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.

Literaturverzeichnis:

1. **Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC.** 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.
2. **Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED.** Lyme Arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes. *Pediatrics* 1998; 102(4 Pt 1): 905-8.
3. **Shadick NA, Phillips CB, Sangha O et al.** Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* 1999; 131(12): 919-26.
4. **Kaiser R.** [Clinical courses of acute and chronic neuroborreliosis following treatment with ceftriaxone]. [Article in German]. *Nervenarzt* 2004; 75(6): 553-7

5. **Cerar D, Cerar T, Ruzic-Sabljić E, Wormser GP, Strle F.** Subjective symptoms after treatment to early Lyme disease. *Am J Med* 2010; 123:79-86.
6. **Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED.** Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *JAMA* 2000; 283(5): 609-16.
7. **Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K-P, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A et al.** Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:69-79.
8. **Seidel MF, Domene AB, Vetter H.** Differential diagnosis of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(9):611-7.
9. **Fallon BA, Keip JB, Corbera KM, Petkova E, Britton CM, Dwyer E et al.** A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008; 70(13):992-1003.
10. **Klempner M et al.** Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345:85-92.
11. **Krupp I et al.** Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003; 60:1923-1930.
12. **Kaplan R et al.** Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003; 60:1916-1922.
13. **Logigian EL et al.** Successful Treatment of Lyme Encephalopathy with iv. Ceftriaxone. *J Infect Dis* 1999; 180:377-383.
14. **Wormser GP et al.** Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Suppl. 1): 1-14.

15. **Zoschke DC, Skemp AA, Defosse DL.** Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in Lyme disease. *Ann Intern Med* 1991;114:285-89.
16. **Sigal LH et al.** Cellular immune findings in Lyme disease. *Yale J Biol Med* 1984, 57:595-8.
17. **Dattwyler RJ et al.** Cellular immune response in Lyme disease: the response to mitogens, I live *Borrelia burgdorferi*, NK cell function and lymphocyte subsets. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg* 1986; 263(1-2):151-9.
18. **Valentine-Thon E et al.** A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA®) for Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57:27-34.
19. **von Baehr V et al.** Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes bei Patienten mit Borreliose. *J Lab Med* 2007; 31(3):149-158.