

21.7 IDSA-Leitlinien, kritische Stellungnahme

Die Leitlinien der IDSA (Infectious Disease Society of America) (78) sind wesentliche Basis für die zahlreichen Leitlinien von Fachgesellschaften und sonstigen Institutionen weltweit.

Zunächst sei darauf hingewiesen, dass zur Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose im Stadium III keine Evidenz-basierten Studien vorliegen. Entsprechend stützen sich auch die Leitlinien der IDSA ausschließlich auf Expertenmeinung.

Die IDSA-Leitlinien enthalten unzutreffende Feststellungen zu Diagnostik, Therapie und Pathophysiologie der Lyme-Borreliose, die im Folgenden richtig gestellt werden:

- Die Lyme-Borreliose im Stadium III ist stets mit einer Verbreitung des Erregers im gesamten Organismus verbunden, die auch das zentrale Nervensystem betrifft. Die antibiotische Behandlung sollte daher mit liquorgängigen Antibiotika erfolgen, unabhängig von verschiedenen Krankheitsmanifestationen (Arthritis, Neuroborreliose, Neuropathie, ACA, Karditis, Encephalopathie). Die von der IDSA empfohlenen Antibiotika Doxycyclin, Amoxicillin und Cefuroxim sind nicht liquorgängig, im Gegensatz zu Minocyclin, den parenteral applizierten Betalactamen und Gemifloxacin.
- Seronegativität kommt bei der Lyme-Borreliose im Stadium III häufig vor und schließt folglich eine persistierende Lyme-Borreliose nicht aus (1-18).
- Entgegen der Meinung der IDSA sind folgende Antibiotika und Behandlungsmethoden nachweislich effektiv: Carbapeneme, Ketolide und Gemifloxacin (19), gepulste antibiotische Behandlung (20).
- Die Differentialdiagnose MS / LNB ist auf der Basis serologischer Untersuchungen im Liquor und Serum in 25% der Fälle nicht möglich (9-11, 21).
- Die periphere Neuropathie ist bei der Lyme-Borreliose im Stadium III nicht selten, sondern kommt in über 20% der Fälle vor (22-25).
- Der so genannte 2-Stufen-Test (d.h. zunächst Suchtest, Westernblot nur bei positivem Suchtest) ist zur serologischen Diagnostik bei der Lyme-Borreliose

nicht geeignet. Dies gilt insbesondere auch für das Stadium III (Spätstadium) und zwar aus folgenden Gründen:

- Die Sensivität der Suchtests beträgt 50%-90%
 - Die auf dem Markt befindlichen Testverfahren sind hinsichtlich der analytischen Wertigkeit nicht standardisiert
 - Die Sensivität des Westernblot liegt etwa 10% höher als die der Suchtests (79)
 - Wegen der unterschiedlichen Sensivität besteht also die Gefahr, dass der Suchtest negativ ist, während der Westernblot positiv ausfallen würde
 - Weder Suchtest noch Westernblot garantieren den Nachweis einer Borrelieninfektion, d.h. es besteht die Problematik einer Seronegativität (auf der Basis von Suchtest und Westernblot), obwohl die Krankheit tatsächlich persistiert, wie dies durch Erregernachweis in zahlreichen Publikationen belegt ist (vgl. Kapitel 2)
- Einwände gegen die von der IDSA vorgeschlagenen Definition eines Post-Lyme-Disease-Syndroms:
- Eine antibiotische Behandlung nach Standard (guidelines IDSA) garantiert keine Beseitigung der Lyme-Borreliose im Stadium III
 - Da nach Auffassung der IDSA das Post-Lyme-Syndrom zu keiner wesentlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führt, kann im gegebenen Zusammenhang nicht von einer Krankheit ausgegangen werden
 - Entsprechend stellt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie in ihrer Leitlinie „Neuroborreliose“ fest, dass das PLS keine nosologische Entität darstellt
 - Die IDSA stellt unzutreffender Weise Beschwerden einer Lyme-Borreliose Stadium III mit „subjektiven Beschwerden nach antibiotischer Behandlung entsprechend Standard der IDSA“ gleich
- (implizit) die von Steere et al (26) als minor signs and symptoms und von Bujak (27) als Post-Lyme-Syndrom bezeichnete Krankheitssituation stellen für die betroffenen Patienten eine erhebliche Belastung dar. Die Beschwerdesymptomatik entspricht nach Klempner et al (2) denen bei

dekompensierter Herzinsuffizienz, degenerativen Gelenkerkrankungen, ausgeprägtem Diabetes mellitus oder Zustand nach Myokardinfarkt

- Für die Existenz einer Lyme-Borreliose im Stadium III (chronische Lyme-Borreliose) durch Persistenz der Borrelieninfektion sprechen folgende Fakten:
 - o Persistierende Symptomatik einer LB mit Erregernachweis trotz intensiver antibiotischer Behandlung (28-46)
 - o Auch nach mehrfacher antibiotischer Behandlung mit Ceftriaxon, Doxycyclin und Cefotaxim waren Borrelien in der Haut nachweisbar (47-49)
 - o Es gibt umfangreiche Literatur über die Existenz einer chronischen Lyme-Borreliose (Lyme-Borreliose Stadium III) (45, 50-55)
 - o In jedem Stadium der LB konnte der Erreger angezüchtet werden (28-44), auch nach intensiver antibiotischer Behandlung (20, 41, 55-60)
 - o Die Resistenz von *Borrelia burgdorferi* gegen zahlreiche Antibiotika wurde nachgewiesen (61)
 - o Zahlreiche Publikationen befassten sich mit der Lyme-Borreliose im Stadium III (chronische Lyme-Borreliose, chronisch persistierende Lyme-Borreliose) und den Problemen bei deren antibiotischen Behandlung (20, 48, 49, 62-66)
 - o Beim Erythema migrans weist die antibiotische Behandlung eine Versagerquote von 10% auf (15, 41, 45, 47, 67-74)
 - o Es besteht eine hohe Versagerquote bei der antibiotischen Behandlung der Lyme-Borreliose im Stadium III (Spätstadium) (52, 54-56, 65, 75-77)

Literaturverzeichnis

1. Kalish RA et al, Persistence of Immunoglobulin M or Immunoglobulin G Antibody Responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 Years after Active Lyme Disease, *Clinical Infectious Diseases* (2001), 33: 780-5

2. 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
3. Dejmekova H et al, Seronegative Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*, *Clinical Rheumatology* (2002), 21(4): 330-4
4. Tylewska-Wierzbanowska S, Chmielewski T, Limitation of serologic testing for Lyme borreliosis: evaluation of ELISA and western blot in comparison with PCR and culture methods, *Wien Klin Wochenschr* (2002), 114(13-14): 501-5
5. Breier F 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): 387-392
6. Wang P, Hilton E, Contribution of HLA alleles in the regulation of antibody production in Lyme disease, *Front Biosci* (2001), 6:B10-B16
7. Grignolo MC et al, Reliability of a polymerase chain reaction (PCR) technique in the diagnosis of Lyme borreliosis, *Minerva Med* (2001), 92(1): 29-33
8. Honegr K et al, Persistence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in patients with Lyme borreliosis, *Epidemiol Mikrobiol Immunol* (2001), 50(1): 10-6
9. Eldoen G et al, Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal, *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening* (2001), 121(17): 2008-11
10. Wilke M et al, Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review, *Arch Dis Child* (2000), 83(1): 67-71
11. Bertrand E 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
12. Oksi J et al, *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis, *Annals of Medicine* (1999), 31(3): 225-32
13. Aberer E et al, Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin, *American Journal of Dermatopathology* (1996), 18(6): 571-9
14. Luft BJ et al, Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial, *Annals of Internal Medicine* (1996), 124(9): 785-91
15. Mursic VP et al, Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast L-form variants, *Infection* (1996), 24(3): 218-26

16. Coyle PK et al, Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease, *Neurology* (1995), 45: 2010-2014
17. Häupl T et al, Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis, *Arthritis & Rheumatism* (1993), 36(11): 1621-6
18. Nadelman RB et al, Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease, *American Journal of Medicine* (1990), 88: 21-6
19. Hunfeld K-P et al, Standardized in vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* against well-known and newly developed antimicrobial agents – Possible implications for new therapeutic approaches to Lyme disease, *Int J Med Microbiol* (2002), 291 (suppl 33): 125-137
20. Hassler D et al, Pulsed high dose cefotaxime therapy in refractory Lyme borreliosis, *Lancet* 338 (1991), 193 (Letter)
21. Keller TL et al, PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients, *Neurology* (1992), 42(1):32-42
22. Kindstrand E et al, Polyneuropathy in late Lyme borreliosis – a clinical, neurophysiological and morphological description, *Acta Neurol Scand* (2000), 101(1):47-52
23. Halperin JJ, Lyme disease and the peripheral nervous system, *Muscle Nerve* (2003), 28(2):133-43
24. Kristoferitsch W, *Neuropathie bei Lyme-Borreliose*, Springer Verlag Wien/New York, 1989
25. Asch ES et al, Lyme Disease: An Infectious and Postinfectious Syndrome, *The Journal of Rheumatology* (1994), 21:3
26. Steere AC et al, Treatment of early manifestations of Lyme Disease, *Ann Intern Med* (1983), 99:22-26
27. Bujak DI et al, Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome, *J Rheumatol* (1996), 23(8):1392-7
28. Johnson RC, Isolation techniques for spirochetes and their sensitivity to antibiotics in vitro and in vivo, *Rev. Infect. Dis.* (1989) 11 Suppl 6: 1505-10
29. Asbrink E, Hovmark A, Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans afzelius and acrodermatitis chronica

- atrophicans, *Acta pathol. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. B* (1985), 93: 161-163
30. Preac-Mursic V et al, European *Borrelia burgdorferi* isolated from humans and ticks culture conditions and antibiotic susceptibility, *Zentralbl. Bakteriolog. Mikrobiol. Hyg. (1986)*, A 263(1-2): 112-8
 31. Pfister HW et al, Latent Lyme neuroborreliosis: Presence of *Borrelia burgdorferi* without concurrent inflammatory signs, *Neurology* (1989) 39: 1118-1120
 32. Nadelmann RB et al, Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease, *Am. J. Med.* (1990), 88: 21-26
 33. Nadelmann RB et al, Detecting *Borrelia burgdorferi* in blood from patients with Lyme disease, *J. Infect. Dis.* (1994), 169 (6): 1410-1
 34. Berger BW et al, Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of two patients with erythema migrans lesions lacking extracutaneous signs and symptoms of Lyme disease, *J. Am. Acad. Dermatol* (1994), 30 (1): 48-51
 35. Goodman JL et al, Bloodstream invasion in early Lyme disease: results from a prospective, controlled, blinded study using the polymerase chain reaction, *Am. J. Med* (1995), 99(1): 6-12
 36. Koning J de, Hoogkamp-Korstanje JA, Diagnosis of Lyme disease by demonstration of spirochetes in tissue biopsies, *Zentralbl. Bakteriolog. Mikrobiol. Hyg.* (1986), A. 263(1-2): 179-88
 37. Koning J de et al, Demonstration of spirochaetes in patients with Lyme disease with a modified silver stain, *J. Med. Microbiol.* (1987) 23(3): 261-7
 38. Koning J de et al, Demonstration of spirochetes in cardiac biopsies of patients with Lyme disease, *J. Infect. Dis.* (1989), 160(1): 150-3
 39. Stanek G et al, Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy, *N. Engl. J. Med.* (1990), 322(4): 249-52
 40. Schmidli J et al, Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis, *J. Infect. Dis.* (1988), 158: 905-906
 41. Preac-Mursic V et al, Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibiotic treated Patients with Lyme Borreliosis, *Infection* (1989), 17: 355-359
 42. Häupl T et al, Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis, *Arthritis Rheum.* (1993), 36(11): 1621-6

43. Johnston YE et al, Lyme Arthritis. Spirochetes found in synovial microangiopathic lesions, *Am. J. Pathol.* (1985), 118: 26-34
44. Weber K et al, Spirochetes isolated from two patients with Morphaea, *Infection* (1988), 16: 25-26
45. Phillips SE et al, 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
46. Kleemann, W et al, Prolonged antibiotic therapy in PCR confirmed persistent Lyme disease, submitted to *Future Drugs*, Expert Review of antiinfective therapy
47. Steere AC, Lyme-Disease, *New Engl. J. Med.* (1989), 321: 586-596
48. Dattwyler RJ et al, Treatment of late Lyme-Borreliosis – Randomised comparison of Ceftriaxone and Penicillin, *Lancet*, (1988a) 1191-1194
49. Hassler D et al, Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease – prospective, randomized therapeutic study, *Infection* (1990) 18(1): 16
50. Brorson O, Brorson SH, An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine, *Int. mikrobiol* (2002), 5: 25-31
51. Sigal LH, Treatment of Lyme Disease, UpToDate 2006
52. Logigian EL et al, Chronic neurologic manifestations of Lyme disease, *N. Engl. J. Med.* (1990), 323: 1438-1444
53. Logigian EL et al, Successful Treatment of Lyme Encephalopathy with iv. Ceftriaxone, *J. infect. Dis.* (1999), 180: 377-383
54. Ziska MH et al, Physician Preferences in the Diagnosis and Treatment of Lyme Disease in the United States, *Infection* (1996) 24 No. 2, MMV Medizin Verlag GmbH, München, 1996
55. Asch ES et al, Lyme Disease: Ann. Infectious and Postinfectious Syndrome, *J. Rheumatol.* (1994), 21: 454-456
56. Hassler D, Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet, Habilitationsschrift Universität Erlangen (1997)
57. Koning J de, Histopathologic Aspects of Lyme Borreliosis, Groningen (1995), 145 S., Selbstverlag
58. Kraiczy P et al, Mechanism of complement resistance of pathogenic *Borrelia burgdorferi* isolates, *Intern. Immunopharmacol* (2001), 1: 393-401

59. Kraiczy P et al, Immune evasion of *Borrelia burgdorferi*; Insufficient killing of the pathogen by complement and antibody, *Int. J. Med. Microbiol.* (2002), 291: 141-146 (Suppl.33)
60. Duray PH, Steere AC, Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. In: *Lyme disease and related disorders*, *Ann. NY Acad. Sci.*, (1988), 539: 65-79
61. Hunfeld K-P et al, In vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy, *Antimicrob Agents Chemother.* (2005), 49(4): 1294-301
62. Hassler D, Cefotaxim in der Behandlung der chronischen Lyme-Borreliose, *Fortschr. Antimicrob. Antineopl. Chemother.* (1992) 11:109-118
63. Hassler D, Maiwald M, Zweimalige Re-Infektion mit *Borrelia burgdorferi* bei einem immunkompetenten Patienten, *Dtsch Med Wochenschr* (1994), 119: 338-42
64. Liu NY et al, Randomized trial of doxycycline vs. amoxicillin/probenecid for the treatment of Lyme arthritis: treatment of non responders with iv penicillin or ceftriaxone, *Arthritis Rheum.* (1989), 32: 46
65. Steere AC et al, Treatment of Lyme Arthritis, *Arthritis & Rheumatism* (1994), 37: 878-888
66. Halperin JJ, Abnormalities of the nervous System in Lyme Disease: Response to antimicrobial Therapy, *Rev. of Inf. Dis.*, Vol II, Sppl. 6 (1989), 1499-1504
67. Steere AC, Seronegative Lyme disease, *JAMA* (1993), 270(11): 1369
68. Weber K et al, A randomized Trial of Ceftriaxone versus Oral Penicillin for the Treatment of Early European Lyme Borreliosis, *Infection* (1990), 18: 91-96
69. Weber K et al, Clinical features of Lyme Borreliosis, In: *Weber K, Burgdorfer W: Aspects of Lyme Borreliosis*, Springer-Verlag, Heidelberg (1993), 93-104
70. Strie F et al, Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings, *Infection* (1993), 21(2): 83-8
71. Manning PG, Fulminant refractory Lyme disease, *Iowa Med* (1989), 79:277-80
72. Gasser R et al, Cases of Lyme borreliosis resistant to conventional treatment: improved symptoms with cephalosporin plus specific beta-lactamase inhibition, *Microb Drug Resist* (1995), 1:341-4

73. Limbach FX et al, Treatment resistant Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*, *Ann Rheum Dis* (2001), 60:284-6
74. Thanassi WT, Schoen RT, The Lyme disease vaccine: conception, development, and implementation, *Ann Intern Med* (2000), 132:661-668
75. Dattwyler RJ et al, Treatment of late Lyme disease, *Lancet* (1988), 1: 1191-4
76. Dattwyler RJ et al, Treatment of late Lyme disease – a comparison of 2 weeks vs 4 weeks of ceftriaxone, VII International Congress of Lyme Borreliosis, San Francisco (1996), abstract D662
77. Steere AC et al, The spirochetal etiology of Lyme disease, *N Engl J Med* (1983), 308:733-40
78. IDSA Guidelines. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2006; 43:1089.
79. Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1995; 33(2): 419-27