

Literaturübersicht zu den Leitlinien der ILADS

von Walter Berghoff

Die wichtigsten Publikationen aus den Leitlinien der ILADS (Expert Rev. Anti-infect. Ther. 2 (1), (2004)) werden im Folgenden kurz inhaltlich wiedergegeben. Die laufenden Ziffern entsprechen dem Literaturverzeichnis der Leitlinien der ILADS, das sich am Ende des Textes befindet.

3. Shadick, Logigian, Steere, Kaplan et al

The Long-Term Clinical Outcomes of Lyme Disease (1994)

Patienten mit Lyme-Anamnese haben mehr Muskel-Skelettbeeinträchtigungen und häufiger Wortfindungsstörungen. Disseminierte Lyme-Krankheit ist offensichtlich mit Langzeit-Krankheit verbunden.

4. Asch, B. et al

Lyme Disease: An Infectious and Postinfectious Syndrome (1994)

Retrospektive Studie, 215 Patienten

Antibiotische Behandlung erfolgte mindestens 1 Jahr vor Evaluation

Symptome vor Behandlung: EM 70 %, Neuroborreliose 29 %, kardiale Symptome 6 %, Arthralgien 78 %, Arthritis 41 %.

Evaluations-Zeitpunkt im Durchschnitt 3,2 Jahre nach antibiotischer Behandlung.

Rückfall 28 %

Reinfektion 18 %

Serologie positiv 100 % zu Beginn der Erkrankung, bei Evaluation 32 %

Symptomfrei 38 %

Aktive Lyme-Krankheit 9 %

Persistierende Symptome (Arthralgien, Arthritis, kardiale Manifestationen, Neuroborreliose mit oder ohne Fatigue 53 %)

Persistenz der Symptome	Korrelation mit Anamnese einer „Major-organ-Beteiligung“ oder Rückfall, nicht jedoch mit persistierendem Nachweis einer positiven Serologie
-------------------------	---

Persistierende Symptome	Vorwiegend Arthralgie und Fatigue (31 %)
-------------------------	--

Behandlungsbeginn	Bei Einsatz der antibiotischen Behandlung Innerhalb von 4 Wochen nach Krankheitsbeginn war Heilung wahrscheinlicher
-------------------	---

Methodik: 215 Patienten mit Borreliose und anamnestisch vorausgehend seropositivem Befund

Die Studie erfolgte von 1980 bis 1987

Die Patienten erfüllten CDC-Kriterien

Diagnostisch gefordert: EM oder anamnestisch Neuroborreliose, kardiale Manifestationen, Arthritis

Therapeutische Voraussetzungen für die Probanden: Mindestens 1

Behandlungsphase mit Antibiotika

Die serologische Untersuchung wurde mittels ELISA durchgeführt, also kein Westernblot

Die klinischen Daten aller Patienten sowie die Daten der Patienten mit unzureichender Besserung sind in den Originaltabellen 2 und 3, S. 5a wiedergegeben.

Behandlung: alle Patienten erhielten Antibiotika, einige mit einer Verzögerung von mehreren Monaten, die meisten Patienten erhielten für 2-3 Wochen orale Antibiotika, die Mitte der 80er Jahre üblich waren. Im Frühstadium wurden 43 % behandelt, im Zwischen- (intermediate) oder Spätstadium 57 %.

Versagerquote bei Behandlung im Frühstadium 14 %, im Zwischen- und Spätstadium 32 %. Differenz war statistisch signifikant.

Als Erstbehandlung wurden eingesetzt Tetrazykline (38 %), Penicillin (27 %), Doxycyclin (18%), Erythromycin, Ampicillin oder Amoxicillin (insgesamt 8 %). Intravenöse Behandlung (Penicillin, Ceftriaxon 8 %)

Rückfallquote bei i.v.-Behandlung 33 %. Die meisten dieser Patienten gehörten zum Zwischen- bzw. Spätstadium.

Antibiotische Nachbehandlung bei 24 % der Patienten, viele erhielten mehrfache Behandlungsserien mit partiellem oder totalem Behandlungserfolg.

Unspezifische Symptome wie Arthralgien und Fatigue wurden mit mehrfachen Behandlungsserien antibiotisch behandelt ohne Erfolg.

Die Art der antibiotischen Behandlung sowohl bei der Erstbehandlung als auch bei nachfolgenden Behandlungsserien korrelierte nicht mit persistierenden Symptomen.

Die initiale antibiotische Behandlung führte in 37 % der Fälle zur Heilung (complete recovery).

Setzte die antibiotische Behandlung innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der ersten Symptome der Borreliose ein (unabhängig von Stadium und Krankheitsmanifestation), war die Heilungsrate signifikant größer als bei Beginn der Behandlung jenseits von 4 Wochen.

Kommentar:

Heilung der Borreliose (complete recovery) durch antibiotische Behandlung, wie sie Mitte der 80er Jahre üblich war, führte zu einer Heilung (complete recovery) von 38 %, inkomplette Besserung 62 %, Symptomatik im einzelnen siehe Tabelle 3, S. 5a.

Die Chance einer Heilung (complete recovery) ist bei Einsetzen der antibiotischen Behandlung innerhalb von 4 Wochen nach Auftreten der ersten Borreliose-Symptome günstiger als danach und zwar unabhängig von Stadium und Krankheitsmanifestation.

Die Versagerquote (incomplete recovery) liegt in dieser Studie sehr viel höher, als zuvor in Publikationen von Steere und seiner Arbeitsgruppe veröffentlicht.

Die Rückfallquote nach antibiotischer Behandlung ist hoch (28 %). In diesen Fällen ist ein vollständiges Versagen der eingesetzten antibiotischen Behandlung eindeutig.

„Persistierende Symptome“ lagen bei 53 % vor; (wobei die Autoren in diesem Zusammenhang auf eine pathophysiologische Diskussion verzichten und lediglich feststellen, dass trotz antibiotischer Behandlung die Borreliose mit einer erheblichen Langzeitmorbidity verbunden ist, Anm. d. Verf.).

Die Autoren weisen auf die Möglichkeit hin, dass eine Dissemination mit entsprechender Organmanifestation auch ohne vorausgehendes EM auftreten kann.

Das EM kann auch im Rahmen einer Dissemination erstmalig auftreten.

Aufgrund der Studie, bei der nur ein kleiner Anteil der Patienten eine antibiotische i.v.-Behandlung erhielt, können die Autoren nicht beurteilen, ob Rückfälle bei i.v.-Behandlung seltener vorkommen.

Die Autoren sind der Ansicht, dass in der vorliegenden Studie eindeutig zwischen Rückfall und Reinfektion unterschieden werden konnte.

Eine Borrelien-Infektion bewirkt eine (geringe) Stärkung der spezifischen Immunabwehr; 82 % der Patienten hatten bei Reinfektion gleiche Krankheitsmanifestation wie bei der Erstmanifestation oder aber mildere Verlaufsformen.

Von den Patienten mit mangelndem Therapieerfolg (uncomplete recovery) war bei etwa 14 % eindeutig eine aktive Borreliose zu diagnostizieren, die dann auch zu einer weiteren antibiotischen Behandlung führte.

„Persistierende Symptome“ (Arthralgien, Fatigue) bei fehlendem Erfolg wiederholter antibiotischer Behandlungszyklen spricht nach Auffassung der Autoren dafür, dass diese persistierenden Symptome nicht auf eine aktive Borrelieninfektion zurückzuführen sind.

Patienten mit „persistierenden Symptomen“ litten auch unter Fieber, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen.

Die Autoren sind der Meinung, dass Arthralgien und Fatigue eine übliche Folgeerscheinung der Lyme-Krankheit sind und einen wichtigen Grund für die Langzeitmorbidity darstellen.

Dieses „Post-Lyme-Syndrom“ erfordert wahrscheinlich andere therapeutische Maßnahmen als wiederholte antibiotische Behandlungszyklen.

Dauer der Behandlung (alle Patienten wurden mindestens 7 Tage behandelt) und Art des Antibiotikums hatten keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis, abgesehen von der Tatsache, dass Behandlungsbeginn innerhalb 4 Wochen nach Krankheitsbeginn die Erfolgsaussichten verbesserten.

Nach Auffassung der Autoren könnte eine i.v.-antibiotische Behandlung in Zwischen- (intermediate) oder Spätstadien erforderlich sein.

Die Autoren stellen fest, dass die Borreliose trotz antibiotischer Behandlung mit erheblichen postinfektiösen Folgen verbunden ist. Weitere Studien sollten die Wirksamkeit verschiedener Antibiotika klären.

Table 2. *Clinical features of Lyme disease in 215 patients*

Clinical Features	
Erythema migrans	70%
Recurrent erythema migrans	16
Mean erythema migrans duration	15 days
Fever	48%
Constitutional symptoms	76
Arthralgia	78
Neurological	29
Cardiac	6
Arthritis	41
Relapse	28
Reinfection	18
Positive Lyme test	
Initial	100
Followup	32

Table 3. *Clinical features and Lyme serology of patients with incomplete recovery*

Feature	Patients N = 215	ELISA	
		(+) 68/215 (32%)	(-) 147/215 (68%)
Complete recovery	82 (38%)	14/82 (17%)	68/82 (83%)
Incomplete recovery	133 (62)	54/133 (41)	79/133 (59)
Active Lyme disease (relapse)	19 (9)	19/19 (100)	0/19
Persistent symptoms	114 (53)	35/114 (31)	79/114 (69)
N = 114			
Intermittent arthritis	4 (4)	4/4 (100)	0/4
Cardiac	6 (5)	3/6 (50)	3/6 (50)
Neurologic	24 (21)	11/24 (46)	13/24 (54)
All arthralgia	88 (77)	27/88 (31)	61/88 (69)
Arthralgia only	38 (33)	13/38 (34)	25/38 (66)
All fatigue	53 (46)	25/53 (47)	28/53 (53)
Fatigue and arthralgia	35 (31)	12/35 (34)	23/35 (66)

Kritische Anmerkung

Die Autoren machen (aus verständlichen Gründen, d.h. weil die antibiotischen Behandlungen erheblich variierten) keine präzisen Angaben über die durchgeführte antibiotische Behandlung. Aus heutiger Sicht würde wahrscheinlich eine intensivere antibiotische Behandlung durchgeführt werden. Beeindruckend ist jedoch die Korrelation zwischen hohen Heilungsraten und frühem Beginn der antibiotischen Behandlung.

6. Leitlinien IDSA (2000)

Infectious disease Society of America

11. Steere et al

Lyme Arthritis (1977)

Erstbeschreibung der Lyme-Arthritis durch Steere, erste Beobachtung 1972, Publikation 1977. – In einigen Fällen dauerten die Krankheitsattacken mehrere Monate. Bei zahlreichen Patienten traten auch Rückfälle auf. 1-24 Monate nach EM begann Arthritis. EM wurde von 25 % der Patienten mit Arthritis angegeben.

12. Logigian, Kaplan, Steere: Chronic neurologic manifestations of lyme disease (1990)

27 Patienten, 25-72 Jahre alt, 89 % entwickelten leichte Enzephalopathie und zwar 1 Monat bis 14 Jahre nach Krankheitsbeginn. Enzephalopathie charakterisiert durch herabgesetztes Gedächtnis, Stimmungsschwankungen und Schlafstörungen. Gut die Hälfte der Patienten wies auch pathologische Befunde bei neuropsychologischen Tests auf sowie erhöhten Proteingehalt, intrathekale AK oder beides. 70 % der Patienten hatten Polyneuropathie oder distale Parästhesien. In über der Hälfte konnte die Polyneuropathie elektrophysiologisch verifiziert werden. Ein Patient litt an Leukoencephalitis.

Häufigkeit der Symptome:

Fatigue 74 %

Kopfschmerz 48 %

Arthritis 37 %

Schwerhörigkeit 15 %

Zum Zeitpunkt der Untersuchung und der antibiotischen Behandlung lag die Symptomatik 3 Monate bis 14 Jahre vor.

Behandlung: Ceftriaxon 2 g / Tag für 2 Wochen

63 % Verbesserung, 6 % Rückfall nach vorübergehender Besserung, 16 % keine Änderung

Schlussfolgerung der Autoren:

Monate bis Jahre nach Borrelien-Infektion können chronische Enzephalopathie, Polyneuropathie oder seltener Leukoencephalitis auftreten. Die chronischen neurologischen Abnormitäten bessern sich üblicherweise nach antibiotischer Behandlung.

Kritische Anmerkung:

Zwar wurden auch in späteren Publikationen dieser Arbeitsgruppe (Logigian, Kaplan, Steere, Infect. dis. (1999)) ähnliche Befunde mitgeteilt. Dabei zeigt sich zwar eine statistisch gesicherte Besserung der Enzephalopathie nach i.v.-Antibiose, die Besserung ist jedoch nur sehr gering und bei Betrachtung der Einzelfälle kaum von Relevanz.

13. Fallon, Nields

Lyme Disease: A Neuropsychiatric Illness (1994)

40 % der Patienten mit Lyme-Krankheit entwickeln Symptome des peripheren und zentralen Nervensystems, Dissemination in ZNS kann innerhalb der ersten Wochen nach EM erfolgen. Wie bei der Syphilis kann die Lyme-Krankheit erst nach Monaten oder Jahren Symptome einer Spätinfektion auslösen. Frühsymptome: Meningitis, Encephalitis, Hirnnervenneuritis, Radikuloneuropathie. Spätphase: Encephalomyelitis, Enzephalopathie: Paranoia, Demenz, Schizophrenie, bipolare Depression, Panikattacken, Major Depression, Anorexia nervosa, obsessive compulsive disorder. Depressive Zustände werden in der Literatur mit 26-66 % angegeben. Die Mikrobiologie der *Borrelia burgdorferi* erklärt, warum die Lyme-Krankheit durch Rückfall und Remission gekennzeichnet ist und warum die Borreliose therapierefraktär sein kann gegenüber dem Immunsystem und üblichen antibiotischen Behandlungen. Bei atypischen psychiatrischen Störungen ist die Borreliose differentialtypisch zu beachten.

14. Tylewska-Wierzbanowska, Chmielewski

Limitations of serological testing for Lyme borreliosis: Evaluation of ELISA and Westernblot in comparison with PCR and culture methods (2002)

ELISA für sich unzureichend, Kombination mit Blot erforderlich, zusätzlich möglichst PCR und Kultur.

15. Halperin

Neuroborreliosis (1995)

Neuroborreliose. Einteilung in Früh- und Spätstadium in Assoziation zur Syphilis nicht gerechtfertigt. Es liegen keine entsprechenden Daten vor. Allerdings treten Meningitis und Fazialisparese relativ früh auf, andererseits kann Radikuloneuropathie und Erkrankung der Hirnnerven spät auftreten. Weniger ausgeprägte periphere Störungen können in der Spätphase auftreten. Encephalomyelitis kann früh oder spät auftreten, ist jedoch selten. Encephalopathie ist viel häufiger und tritt bei systemischer Lyme-Erkrankung auf (but not necessarily CNS). Die Diagnose der CNS-Infektion ist schwierig, Nachweis von intrathekalen Antikörpern ist der stärkste Hinweis, jedoch ist der Vergleich mit den Befunden im Serum erforderlich, um den Anteil an Antikörpern, der die Bluthirnschranke überschreitet, in Abzug zu bringen. PCR wichtig. Behandlung mit Ceftriaxon (2 g / Tag) oder Cefotaxim (6 g/Tag) für 3-4 Wochen wird üblicherweise verordnet. Penicillin i.v. oder Doxycyclin 200 mg täglich für 2 Wochen wurden erfolgreich zur Behandlung der Lyme-Meningitis eingesetzt. Diese Befunde erfordern jedoch noch Bestätigung.

16. Battaglia

Psychiatrische Symptomatologie bei Verdacht auf Lyme-Krankheit (2000)

Arbeit liegt noch nicht vor. Veröffentlicht in J. Spiro Tick Dis.

18. Cimmono, Accardo

Long term treatment of chronic Lyme arthritis with benzathine penicillin (1992)

Erfolgreiche Behandlung einer Lyme-Arthritis mit Benzathin Penicillin nach erfolgloser Behandlung mit anderen Antibiotika. Behandelt wurde mit

Benzylpenicillin-Benzathin 1-2 x / Woche. Dies entspricht in etwa Tardocillin 1200 1-2 x / Woche. (Publikation über 2 Fälle (!), Anm. d. Verf.).

19. Fallon et al

Repeated antibiotic treatment in chronic Lyme disease (1999)

Arbeit liegt noch nicht vor, publiziert in J. Spiro Tick Dis. 6, 94-102 (1999)

20. Lawrence

Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis (1995)

Seronegative chronisch rezidivierende Neuroborreliose. Einzelfallbericht. Wiederholt antibiotische Behandlung jeweils Herxheimer-Reaktion, Antikörper waren zu keinem Zeitpunkt nachweisbar.

22. Fallon et al

The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults (1998)

Unterschätzung der Neuropsychiatrischen Lyme-Krankheit bei Kindern und Erwachsenen. Lyme-Krankheit, der neue grosse Imitator, der den großen Imitator Neurosyphilis ersetzt. Es werden zahlreiche psychiatrische und neurologische Manifestationen bei Kindern und Erwachsenen dargestellt. Die Publikation gibt eine Übersicht über die Phänomene der Lyme-Krankheit und zeigt, wie schwierig die Diagnose ist, insbesondere hinsichtlich der Komplexität und Unzuverlässigkeit serologischer Tests. Es werden klinische Beispiele angeführt, die folgende Krankheiten imitieren: Hyperaktivität, ADS, Depression, MS.

23. Klempner et al

Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease (2001)

Antibiotische Behandlung bei Patienten mit persistierenden Symptomen (nach antibiotischer Erstbehandlung) und anamnestischer Lyme-Krankheit. Behandelt

wurde mit Ceftriaxon 2 g täglich für 30 Tage, nachfolgend Doxycyclin 200 mg für 60 Tage. Eine Besserung durch die antibiotische Behandlung wurde im Vergleich zu Placebo nicht erzielt.

Beschwerden: Persistierende Muskelskelettschmerzen, neurokognitive Symptome, Dysästhesien oft verbunden mit Fatigue.

Studie wurde vorzeitig abgebrochen, nachdem eine Zwischenanalyse von 107 Patienten keine Wirkung der antibiotischen Behandlung zeigte.

Zu Beginn der Studie hatten alle Patienten eines oder mehrere der folgenden Symptome, die ein gutes Funktionieren (im Alltagsleben) beeinträchtigten:

- Ausgedehnte Muskel-Skelett-Beschwerden
- Kognitive Beeinträchtigung
- Radikulärer Schmerz
- Parästhesien
- Dysästhesien
- Ausgeprägtes Fatigue begleitete oft eins oder mehrere dieser Symptome

Die o.g. Symptome mussten entsprechend den Studiendesign innerhalb von 6 Monaten nach der initialen Infektion aufgetreten sein und bereits mindestens 6 Monate jedoch weniger als 12 Jahre bestehen.

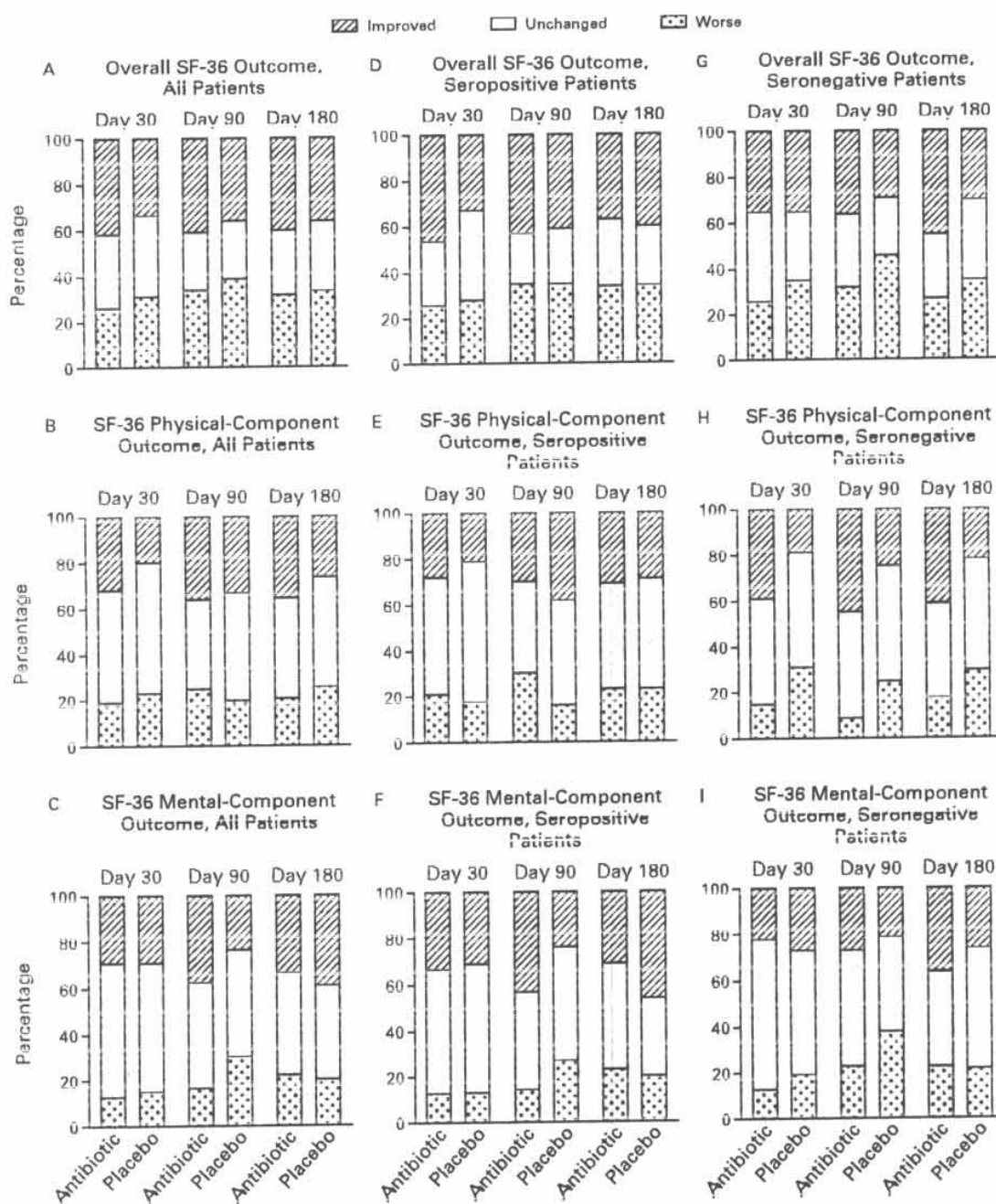


Figure 1. Change or Lack of Change from Base Line in the Health-Related Quality of Life as Measured by the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form General Health Survey (SF-36).

Results are shown for the overall outcome (Panel A, all patients; Panel D, seropositive patients; Panel G, seronegative patients); the physical component (Panel B, all patients; Panel E, seropositive patients; Panel H, seronegative patients); and the mental component (Panel C, all patients; Panel F, seropositive patients; Panel I, seronegative patients). The scores of patients in the antibiotic group are compared with those of patients in the placebo group at the end of intravenous treatment (day 30), at the end of oral treatment (day 90), and 3 months after the completion of treatment (day 180). Statistical tests comparing the scores in the antibiotic group with those in the placebo group showed no statistically significant differences at any of the time points.

Ergebnisse: Siehe Figure 1 (S. 10a)

Anmerkung: Besonders wichtig ist die Tatsache, dass in der Arbeit von Klempner ein großer Anteil der Patienten mit persistierenden Beschwerden seronegativ war und eine 30 % ige Besserung in den Placebo-Gruppen vorlag.

24. Dinerman und Steere

Lyme disease associated with fibromyalgie (1992)

Lyme-Krankheit verbunden mit Fibromyalgie, 9 von 15 Patienten entwickelten nach akuter Lyme-Krankheit ausgedehnte Muskel-Skelettbeschwerden, sogenannte Tender Points, Disästhesien, Gedächtnisschwierigkeiten und Fatigue mit einer durchschnittlichen Dauer von 1,7 Monaten nach der Frühmanifestation. Die übrigen 6 Patienten entwickelten diese Symptome während der Phase der Lyme-Arthritis. Bei Untersuchungen in diesen Spätstadien waren bei 11 Patienten ELISA positiv und bei einem der Blot positiv. 3 Patienten waren seronegativ und hatten einen positiven LTT, 4 hatten einen erhöhten Proteingehalt im Liquor, eine leichte Pleozytose oder intrathekale Antikörper. Die Krankheitszeichen verschwanden gewöhnlich nach Ceftriaxon 2 g pro Tag für 2-4 Wochen mit Ausnahme eines Patienten mit persistierenden Knieschwellungen. 14 der 15 Patienten hatten jedoch weiterhin Symptome einer Fibromyalgie. Zur Zeit ist nur 1 Patient komplett beschwerdefrei. Fazit: Lyme-Krankheit kann Fibromyalgie triggern, jedoch sind Antibiotika nicht effektiv in der Behandlung der Fibromyalgie.

25. Stricker und Lautin

The Lyme wars: time to listen (2003)

Zwei wesentliche Probleme:

- Therapeutischer Endpunkt nicht bestimmt
- Vorliegen von Koinfektionen

Die Affinität von Borrelien zu verschiedenen Zelltypen und das Vorhandensein von nicht replizierenden Formen der Spirochäte tragen zu einer persistierenden Infektion bei und führen zu Misserfolg bei antibiotischer Behandlung.

27. Nowakowski et al

Failure of treatment with cephalexin for Lyme disease (2000)

Cephalexin für Borreliose nicht geeignet.

30. Tilton et al

The Western immunoblot for Lyme disease: determination of sensitivity, specificity and interpretive criteria with use of commercially available performance panels (1997)

Publikation über die Qualität verschiedener Laborsets für Westernblot.

31. CDC.

Recommendations for test performance and interpretation from the second national conference on serologic diagnosis of Lyme disease (1995)

CDC-Empfehlungen für serologische Untersuchungen

publiziert: MMWR 44, 590 – 591 (1995)

34. Harris

An understanding of laboratory testing for Lyme disease (1989)

Erläuterung von Labortests bei Lyme-Krankheit

publiziert: J. Spiro Tick Dis 5, 16 – 26 (1998)

35. Bingnan et al

Serodiagnosis of Lyme borreliosis by Western immunoblot: reactivity of various significant antibodies against *Borrelia burgdorferi* (1992)

Es werden die Banden benannt, wie sie typischerweise bei Borreliose-Patienten auftreten, als Marker mit der höchsten Signifikanz wird die Bande 39 benannt

36. Engstrom et al

Immunoblot interpretations criteria for serodiagnosis of early Lyme disease (1995)

Untersuchung von 55 Patienten mit Early Lyme Disease und EM. Immunoblot zu Beginn der Diagnose und Behandlung positiv 55 % und zwar IgM oder IgG positiv. 8-12 Tage nach Behandlungsbeginn Gipfel des serologischen Ergebnisses 80 % positiv, davon 59 % positiv IgM und 55 % positiv IgG Westernblot. 20 % seronegativ während der gesamten Studie. Blot sensitiver als ELISA.

37. Magnarelli

Laboratory analyses for Lyme disease (1989)

Publikation über Laboruntersuchung bei Lyme-Krankheit aus 1989 (irrelevant).

38. Krause et al

Concurrent Lyme disease and Babesiosis: Evidence for increased severity and duration of illness (1996)

Bei Borreliose-seropositiven Patienten waren 14 % auch positiv auf Babesien, bei 240 Patienten mit nachweislicher Borreliose waren 11 % auch an einer Babesiose erkrankt. Koinfizierte Patienten litten an Fatigue, Kopfschmerz, Schweißausbrüche, Schüttelfrost, Appetitlosigkeit, emotionale Labilität, Übelkeit, Konjunktivitis, Splenomegalie. Alle diese Symptome waren häufiger als bei Borreliose allein. 50 % der Patienten mit Koinfektion waren länger krank, d.h. für 3 Monate oder länger, während ohne Koinfektion nur 4 % länger krank waren, allerdings nur bei Borreliosepatienten für die Verlaufsbeobachtungen vorlagen. – Ca. 10 % Borreliose-Patienten in Neuengland sind koinfiziert mit Babesien, Zahl der Symptome und Dauer der Krankheit sind bei Koinfektion größer. Koinfektion sollte in Betracht gezogen werden, wenn das Krankheitsbild einer mässigen oder schweren Lyme-Krankheit vorliegt.

39. Luft, Dattwyler et al

Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans; a double-blind, randomised, controlled trial (1996)

Behandlung EM Azithromycin/Amoxicillin. EM verschwand nach 20 Tagen unter Amoxicillin 88 %, Azithromycin 76 %. Rückfall bei Amoxicillin 4 %, Azithromycin 16 %. Bei partieller Remission war die Rückfallquote größer (27 %) als nach kompletter Rückbildung (6 %). Komplette Heilung des EM unter Azithromycin bei seropositiven Patienten 81 %, bei seronegativen Patienten 60 %, bei MEM lag im Vergleich zu singulärem EM die Ausgangsserologie bei IgM 63 % versus 17 %, IgG 39 %, vs 16 %. 57 % der Patienten mit Rückfall waren seronegativ zum Zeitpunkt des Rückfalls.

40. Dattwyler, Luft et al

Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease (1997)

Ceftriaxon/Doxycyclin bei disseminierter akuter Borreliose.

Von den 140 untersuchten Patienten hatten 133 MEM. Ceftriaxon 2 g täglich für 2 Wochen bzw. Doxycyclin 100 mg 2 x tägl. für 3 Wochen.

Klinisch geheilt nach Ceftriaxon 85 %, nach Doxycyclin 88 %, Therapieversager nur bei jeweils einem Patienten in den beiden Gruppen. Bei Ceftriaxon 27 % ein oder mehrere Residualsymptome, 14 % in der Doxycyclingruppe. Leichte Arthralgie war das häufigste üblicherweise persistierende Symptom.

Schlussfolgerung: Ceftriaxon und Doxycyclin sind gleich wirksam in der Verhinderung von Spätmanifestationen der Borreliose.

41. Barsic et al

Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans (2000)

Azithromycin/Doxycyclin bei EM. Azithromycin 500 mg 2 x 1 am ersten Tag, danach 500 mg tägl. für die folgenden 4 Tage; Doxycyclin 100 mg 2 x tägl. für 2 Wochen. – Erfolgreiche Behandlung bei Azithromycin 96 %, bei Doxycyclin 83%, geringe Symptome persistierten nach Azithromycin in 2/47 und in 3/35 nach Doxycyclin. Ausgeprägte Krankheit trat nur bei 2 Patienten nach Doxycyclin auf. Fazit: Azithromycin ist zur Behandlung des EM Doxycyclin gleichwertig.

42. Scott et al

Cefuroxime axetil: an updated review of its use in the management of bacterial infections (2001)

Cefuroxim Axetil

Lyme Disease (EM mit Frühstadium der Lyme-Krankheit) Cefuroxim 500 mg 2 x tägl. für 20 Tage genauso wirksam wie 100 mg Doxycyclin 3 x tägl. für 20 Tage. Behandlungserfolg oder Besserung 90 % (bei Verlaufsbeobachtung nach einem Jahr). 12-29 % Herxheimer, Cefuroxim ebenso wirksam wie Phenoxymethylpenicillin bei EM bei Kindern.

Im Spätstadium Cefuroxim 500 mg 2 x tägl. oder Doxycyclin 100 mg 2 x tägl. für 4 Wochen führte zu einer Heilung in 62 %, zur Besserung in 34 %, keine Besserung 3 %.

43. Dattwyler, Grunwaldt, Luft

Clarithromycin in treatment of early Lyme disease: a pilot study (1996)

Clarithromycin im Frühstadium

Clarithromycin 500 mg 2 x tägl. für 3 Wochen, Heilung 91 %. Nach 6 Monaten alle „geheilte Patienten“ beschwerdefrei.

44. Karlsson et al

Comparison of iv. Penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis (1994)

Neuroborreliose-Behandlung Penicillin iv. / Doxycyclin, Penicillin 4 x 3 g bzw. Doxycyclin 200 mg tägl. für 2 Wochen. Alle Patienten seropositiv, kein Therapieversager, abgesehen von jeweils 1 Patienten in der jeweiligen Gruppe wegen restlicher Symptome. Doxycyclin und i.v. Penicillin bei Behandlung der Neuroborreliose gleichwertig.

45. Dotevall, Hagberg

Successful oral doxycycline treatment of lyme disease-associated facial palsy and meningitis (1999)

Neuroborreliose, Behandlung mit Doxycyclin 200-400 mg tägl. für 9-17 Tage. 90 % wurden beschwerdefrei ohne Folgebeschwerden innerhalb von 6 Monaten. 10 % hatten persistierende Fazialisparese, 15 % entwickelten nach der 12-tägigen Behandlung eine Fazialisparese auf der Gegenseite. Nach der Behandlung zeigten die Liquorwerte (Protein, Zellen) eine erhebliche Besserung. Der klinische Erfolg entspricht Befunden bei intravenöser antibiotischer Behandlung der Borreliose mit Meningitis und Fazialisparese. Folgerung: Doxycyclin günstig bei Behandlung der Fazialisparese.

46. Luft, Halperin, Dattwyler

New chemotherapeutic approaches in the treatment of Lyme borreliosis (1988)

Geringe Konzentrationen von Penicillin und Ceftriaxon führen zu einer langsamen Abtötung der Borrelien. Das impliziert, dass wie bei der Syphilis ein prolongierter Spiegel dieser Antibiotika möglicherweise notwendig ist, um den Behandlungserfolg zu sichern. Dagegen ist die Wirksamkeit von Tetracyclinen mehr abhängig von der Serumkonzentration und möglicherweise ist die maximale bakteriostatische bzw. bakterizide Konzentration einiger Borrelienstämme oberhalb oder nahe des Gipfels der Antibiotikumkonzentration unter optimalen Behandlungs-Bedingungen.

Erhöhung der Konzentration von Penicillin oder Ceftriaxon oberhalb der MIC (minimale inhibitorische Konzentration) hat geringen Effekt auf die Abtötungsrate, dagegen nimmt bei Tetracyclinen die Abtötungsrate mit ansteigender Konzentration zu.

Ceftriaxon ist effektiver als Penicillin gemessen an der MIC und im Hinblick auf die vier Stämme von *B. burgdorferi*.

Ceftriaxon war wirksamer bei der Behandlung der Lyme-Borreliose, nachdem eine Penicillintherapie nicht überzeugt hatte. Bei einer entsprechenden Studie war bei Spätkomplikationen der Lyme-Borreliose Ceftriaxon einer hochdosierten Penicillinbehandlung überlegen, (siehe Tabelle 6).

Randomized Trial Comparing Parenteral Ceftriaxone to Parenteral Penicillin

Although the patients in the previous study received ceftriaxone therapy well after the penicillin therapy, it was not entirely clear whether the effect seen was due to ceftriaxone or to a cumulative effect of the previous penicillin therapy plus the ceftriaxone therapy. We therefore performed a randomized study in patients with late Lyme borreliosis that compared this regimen of ceftriaxone, 4 grams daily for 14 days, to 18 million units of penicillin daily (TABLE 6)¹⁷ for 10 days. Patients who had a history of erythema chronicum migrans or immunological evidence of previous Lyme infection and clinical evidence of oligoarticular arthritis, carditis, or neurological dysfunction were randomized to receive either penicillin or ceftriaxone.

Sixteen patients with monoarticular or oligoarticular arthritis were studied in all. In fifteen of the sixteen patients joint pain was accompanied by swelling and in one patient pain was the only symptom of arthritis. This one patient subsequently went on to develop an erosive arthritis after penicillin therapy. In the penicillin group, three of seven patients who originally complained of arthritis resolved their arthritis; however, one patient with carditis who did not complain of arthritis prior to therapy

TABLE 6. Symptoms of Lyme Borreliosis in Randomized Study Comparing Parenteral Penicillin to Ceftriaxone

	Penicillin ^a		Ceftriaxone ^b	
	Before ^c	After ^d	Before ^c	After ^d
Arthritis	7 (70%)	5 (50%)	9 (75%)	0 (0%)
Peripheral neuropathy	3 (30%)	1 (10%)	7 (60%)	0 (0%)
Fatigue	8 (80%)	5 (50%)	10 (85%)	1 (8%)
Carditis	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

^aTen patients received penicillin G, 3×10^6 units, six times daily for 10 days.

^bTwelve patients received ceftriaxone, 2 g, twice daily for 14 days.

^cNo. of patients with symptoms (% of patients) prior to therapy.

^dNo. of patients with re-exacerbation of symptoms within 6 months of completion of therapy.

subsequently developed arthritis. In contrast, all nine patients with arthritis who were treated with ceftriaxone had complete resolution of their arthritis. Furthermore, of the five patients with arthritis who failed penicillin therapy, four were retreated with ceftriaxone. Three of these four retreated patients resolved their arthritis. The one patient who had failed retreatment with ceftriaxone had already developed an erosive arthritis of the hip. Thus, it appears that after 6-month follow-up ceftriaxone is significantly ($p < .05$) superior to penicillin in the treatment of arthritis caused by *B. burgdorferi*. However, because of the episodic nature of this illness, further follow-up is necessary to determine whether the differences seen are due to eradication of the organism or to differences in the time intervals before recurrence.

Peripheral neuropathy was also documented in 13 patients. Of these 13 patients, only one failed to resolve peripheral neuropathy as measured by neurophysiological studies. There were no statistically significant differences in electromyograms between patients treated with penicillin and ceftriaxone. Finally, severe fatigue is a prominent complaint of patients with late Lyme borreliosis. Of the eight patients with severe fatigue who were treated with penicillin, only two felt resolution of this symptom compared to all patients treated with ceftriaxone. This study demonstrates that high

Der Therapieerfolg von Ceftriaxon gegenüber Penicillin ist nach dieser Tabelle überwältigend. Zu beachten sind allerdings die kurzen Behandlungszeiten und die kleine Fallzahl! (Anm. d. Verf.).

48. Ziska, Donta, Demarest

Physician preferences in the diagnosis and treatment of Lyme disease in the United States (1996)

Befragung von Ärzten bzgl. Diagnose und Behandlung der Lyme-Krankheit in endemischen Gebieten der USA.

55 % der befragten Ärzte glauben, dass 25 % der Lyme-Kranken seronegativ sind. Die mittlere Dauer der Behandlung des EM betrug 4 Wochen. Bei Borreliose nach EM behandelten 43 % der Ärzte für 3 Monate oder länger.

Bei chronischer Borreliose behandeln 57 % der Ärzte 3 Monate oder länger. Diese Befragung zeigt die erhebliche Diskrepanz zwischen den publizierten Empfehlungen und dem praktischen Vorgehen der Ärzte. Arbeit enthält zahlreiche Tabellen über Diagnostik und Therapie.

Einzelinformationen:

- In 1994 wurden 11.000 Borreliosefälle an das CDC gemeldet.
- Die Ärzte verlassen sich auf die Klinik wegen der Unzuverlässigkeit von serologischen Untersuchungen und der Möglichkeit seronegativer Borreliosen

- Art und Dauer einer wirksamen antibiotischen Behandlung ist unklar.

- Um die medizinische Einschätzung und das diagnostische und therapeutische Vorgehen der Ärzte zu erhellen, wurde die Übersicht angefertigt.

- Die Antwortbögen von 78 Ärzten wurden ausgewertet.

- Einschätzung der Serologie siehe Tabelle 1, S. 18a

- Häufigkeit von Zeckenbiss und Erythema migrans sowie Symptomatologie. Zusammenhang mit Fibromyalgie, CFS und Lyme-Disease siehe Tabelle 2, S. 18a

- Antibiotische Behandlung siehe Tabelle 3, S. 18b

49. Culp et al

Lyme arthritis in children. An orthopedic perspective (1987)

Lyme-Arthritis bei Kindern (43 Fälle). Knapp 50 % hatten EM, knapp 50 % erinnerten einen Zeckenstich. Oligoartikuläre Arthritis: Bei allen waren die Kniegelenke betroffen mit Ausnahme von 2 Patienten. Zwei hatten periphere Facialisparesen. Bei 75 % radiologisch Erguss nachweisbar. 75 % erhöhte BSG, Serologie bei allen positiv. Behandelt wurde oral mit Penicillin oder Tetracyclinen, Erfolgsquote ca. 70 %. Bei Rückfall war i.v.-Antibiotika erfolgreich. Der Rest der Therapieversager reagierte auf die Kombination von i.v.- und oraler Medikation.

Arthritis tritt innerhalb weniger Wochen nach systemischen Symptomen auf, mitunter jedoch erst nach 2 Jahren. Ohne antibiotische Behandlung entwickelt sich bei 10 % der Patienten eine chronische Arthritis. Bei 23 Patienten (ca. 55%) bestand eine erhebliche Pleozytose im Liquor. Eine Korrelation mit dem Ausmaß der Erkrankung oder dem Zeitpunkt des Krankheitsbeginns ließ sich nicht etablieren.

Behandlung: Oral Penicillin oder Tetracyclin. 2 Patienten sprachen auf diese orale Behandlung nicht an, nach Penicillin i.v. für 10 Tage 20 Mio. Einheiten tägl., erlitten danach keinen Rückfall mehr.

Über die Hälfte der Patienten zeigten keine Prodromi, die Arthritis war die erste Krankheitsmanifestation.

Die Lyme-Arthritis, insbesondere der Knie ist nicht sehr schmerzhaft. Die Patienten waren dadurch nicht wesentlich gehbehindert.

Table 1: Laboratory diagnosis of Lyme disease (LD).

Laboratory tests ordered by physicians			
ELISA	94%		
Western blot	91%		
ELISA +			
Western blot only	31%		
PCR	39%		
More than 1 test	99%		
More than 2 tests	61%		
CSF analyses	No: 17%	Yes: 17%	Sometimes: 70%
Reliability of ELISA tests			
Percent positive	Early LD	Post-erythema migrans LD	Chronic LD
< 25%	49%	25%	24%
25%–50%	34%	17%	28%
50%–75%	9%	35%	23%
> 75%	9%	23%	24%
Frequency of seronegative Lyme disease			
Percent seronegative			
< 20%	47%		
21%–40%	24%		
41%–60%	19%		
61%–80%	10%		
Median = 25%	Mean = 28%	SD = 22%	
Reliability of diagnosis			
	Most	Least	
Clinical	80%	12%	
Western blot	47%	18%	
Epidemiology	33%	25%	
ELISA/IFA	31%	24%	
Disease exclusion	31%	31%	
PCR	27%	25%	
Urine antigen	11%	40%	

Table 2: Clinical Diagnosis of Lyme disease (LD).

Percent of patients with no known tick bite		
<26	19%	
26–50	49%	
51–75	23%	
> 75	9%	
Median = 50%	Mean = 49%	SD = 21%
Percent of patients with erythema migrans		
<26	45%	
26–50	34%	
51–75	15%	
> 75	5%	
Median = 30%	Mean = 35%	SD = 23%
Frequency of symptoms/signs		
	Median	Mean
Fatigue	90%	81%
Arthralgias	80%	73%
Headache	70%	62%
Cognitive	50%	47%
Behavioral	50%	46%
Paresthesias	40%	38%
Arthritis	25%	33%
Sweats	10%	20%
Sore throat	20%	26%
Cardiac	10%	16%
Recurring rash	10%	16%
Ocular	10%	22%
Fibromyalgia, Chronic fatigue, and Lyme disease		
	Fibromyalgia	Chronic fatigue
Separate entity	26%	27%
Result of LD	25%	25%
Possibly both	67%	66%

Table 3: Treatment of Lyme disease (LD).

Treatment of tick bites						
	ALL (n = 75)	IM (n = 12)	ID (n = 15)	RH (n = 11)	<1 (n = 19)	>1 (n = 55)
No	33%	8%	60%	36%	68%	20%
Yes	20%	25%	0%	9%	5%	25%
Sometimes	33%	58%	27%	45%	26%	36%
On request	16%	8%	20%	9%	0%	22%
At risk	17%	33%	7%	9%	5%	22%

IM = internist; ID = infectious disease; RH = rheumatologist; <1 = <1 new patient/week; >1 = 1 or more new patient/week.

Antibiotic therapy of erythema migrans	
Amoxicillin	86%
Doxycycline	82%
Azithromycin	28%
Cefuroxime	24%
Clarithromycin	24%
Cefixime	18%
Tetracycline	16%
IV ceftriaxone	14%
Minocycline	11%
IV cefotaxime	8%

Duration of therapy: median, mean = 4 weeks; > 4 weeks = 31%;
symptoms post therapy: median = 15%, mean = 25%.

Antibiotic therapy of post-erythema migrans LD			Duration of Antibiotic therapy of post-erythema migrans LD					
Basis	Yes	No	ALL (n = 71)	IM (n = 11)	ID (n = 14)	RH (n = 12)	<1 (n = 15)	>1 (n = 54)
Clinical diagnosis	66%	34%						
Require lab confirmation	28%	72%	<2 weeks	1%	0%	0%	0%	7%
			2-4 weeks	35%	0%	50%	58%	53%
			1-3 months	30%	36%	29%	25%	27%
			3-6 months	23%	45%	14%	17%	7%
			>6 months	24%	36%	29%	0%	7%
			Median: 1-3 months					
			IM = internist; ID = infectious disease; RH = rheumatologist;					
			<1 = <1 new patient/week; >1 = 1 or more new patient/week.					

Antibiotic therapy of chronic LD		Duration of antibiotic therapy of chronic LD			
		ALL (n = 69)	IM (n = 11)	ID (n = 14)	RH (n = 12)
IV ceftriaxone	79%	<2 weeks	1%	0%	0%
Amoxicillin	61%	2-4 weeks	28%	0%	43%
Doxycycline	60%	1-3 months	25%	18%	29%
Azithromycin	46%	3-6 months	19%	45%	7%
Clarithromycin	43%	>6 months	38%	55%	29%
IV cefotaxime	34%	Median = 3-6 months			
Cefuroxime	30%	IM = internist; ID = infectious disease; RH = rheumatologist.			
Cefixime	25%				
Others	<20%				

Combination therapy: yes: 42%
Repeat testing: yes: 16%, no.: 32%, sometimes: 52%,
% patients symptom-free: median = 50%,
% patients retreated: median = 30%, mean = 39%.

Die Behandlung war bei Kindern offensichtlich erfolgreicher als bei Erwachsenen, wenn man die entsprechende Literatur vergleicht.

Arthritis kann wiederkehren, nach antibiotischer Behandlung nach 2 Jahren oder noch später.

51. Logigian, Kaplan, Steere

Successful treatment of Lyme encephalopathy with iv. ceftriaxone (1999)

Ceftriaxon 2 g täglich für 30 Tage, 18 Patienten mit Lyme-Encephalopathie. Monate oder Jahre zuvor klassische Manifestation einer Lyme-Krankheit.

Encephalopathie-Symptome bei den untersuchten Patienten: Herabgesetzte Gedächtnisleistung, Minor Depression, Schläfrigkeit oder Kopfschmerzen. 89 % herabgesetzter Gedächtnis-Score.

Bezüglich Liquorbefund siehe Tabelle 3, S. 19a, verbale und visuelle Erinnerung im Test herabgesetzt, Pleozytose nur bei einem Patienten, Proteinerhöhung in 44 %, Serologie im Liquor häufig positiv, CSF/Serum-Index IgG positiv 56 %. Serumserologie positiv 83 %, negativ 17 %. MRT 28 % pathologisch, Spect 100 % pathologisch.

Symptome der Encephalopathie siehe Tabelle 2, S. 19a

6 Monate nach Behandlung Gedächtnisscore gebessert. Liquorbefunde besser, Spect besser.

24 Monate nach Behandlung schätzten sich die untersuchten 18 Patienten als normal oder gebessert ein.

Folgerung: Lyme-Encephalopathie kann mit Ceftriaxon erfolgreich behandelt werden.

Besserung siehe Tabelle 4 und Fig. 1, S. 19b; normal nach 12-24 Monaten 7, weitgehend gebessert 9, etwas gebessert 2; Behandlungserfolg 6 Monate nach Behandlung deutlich geringer als nach 1-2 Jahren.

Die Studie setzte voraus, dass objektive neuropsychologische Defizite oder Liquorabnormitäten vorlagen.

Table 2. Symptoms and signs of Lyme encephalopathy.

Symptom or sign	n (%) ^a
Mean (range) encephalopathy duration (months)	24 (3-53)
Symptoms of encephalopathy	
Memory loss	16 (89)
Minor depression	9 (50)
Somnolence	5 (28)
Headache	5 (28)
Irritability	4 (22)
Hearing loss/tinnitus	2 (11)
Symptoms of neuropathy	
Distal paresthesia	4 (22)
Stocking-glove	3 (17)
Stocking	1 (6)
Radicular pain	1 (6)
Signs of neuropathy	
Sensory loss in feet	5 (28)
Ankle hyporeflexia	1 (6)

^a Values are n (%) unless otherwise indicated.

Table 3. Neuropsychological and laboratory abnormalities at study entry.

Neuropsychological or laboratory abnormality	n (%)
Neuropsychological tests of memory	
Verbal memory >1 SD below normal mean	13 (72)
Visual memory >1 SD below normal mean	7 (39)
Normal memory	2 (11)
Cerebrospinal fluid (CSF) examination	
Pleocytosis (>5 cells/mm ³)	1 (6)
Protein >45 mg %	8 (44)
CSF/serum index of antibody to <i>B. burgdorferi</i> >1	11 (61)
IgG index >1	10 (56)
IgA index >1	4 (22)
IgM index >1	1 (6)
CSF PCR positive for <i>B. burgdorferi</i> DNA	3 (17)
CSF index >1 or PCR positive	13 (72)
CSF normal	2 (11)
Serology	
Positive antibody test for <i>B. burgdorferi</i> in serum	15 (83)
Negative antibody test for <i>B. burgdorferi</i> in serum ^a	3 (17)
Brain MRI	
Normal	13 (72)
White matter changes	5 (28)
Brain SPECT scan (n = 7)	
Normal	0
Multifocal perfusion abnormalities	7 (100)

NOTE. *B. burgdorferi*, *Borrelia burgdorferi*; PCR, polymerase chain reaction; MRI, magnetic resonance imaging; SPECT, single photon emission computed tomography

^a All seronegative patients had antibody or PCR evidence of past or present *B. burgdorferi* infection in CSF.

Table 4. Treatment and outcome.

Side effect or outcome	n (%)	6-month follow-up n (%)	12-24-month follow-up n (%)
Side effects of ceftriaxone			
Increased liver function parameters	6 (33)
Diarrhea	6 (33)
Right upper quadrant pain	2 (11)
Vaginal yeast infection	1 (6)
Rash	1 (6)
None	10 (56)
Subjective outcome			
Worse	...	0	0
Unchanged	...	1 (6)	0
Somewhat improved	...	3 (17)	2 (11)
Greatly improved	...	8 (44)	9 (50)
Normal	...	3 (17)	7 (39)
Total	...	15 (83)	18 (100)

NOTE: Ellipses (...) indicate not applicable.

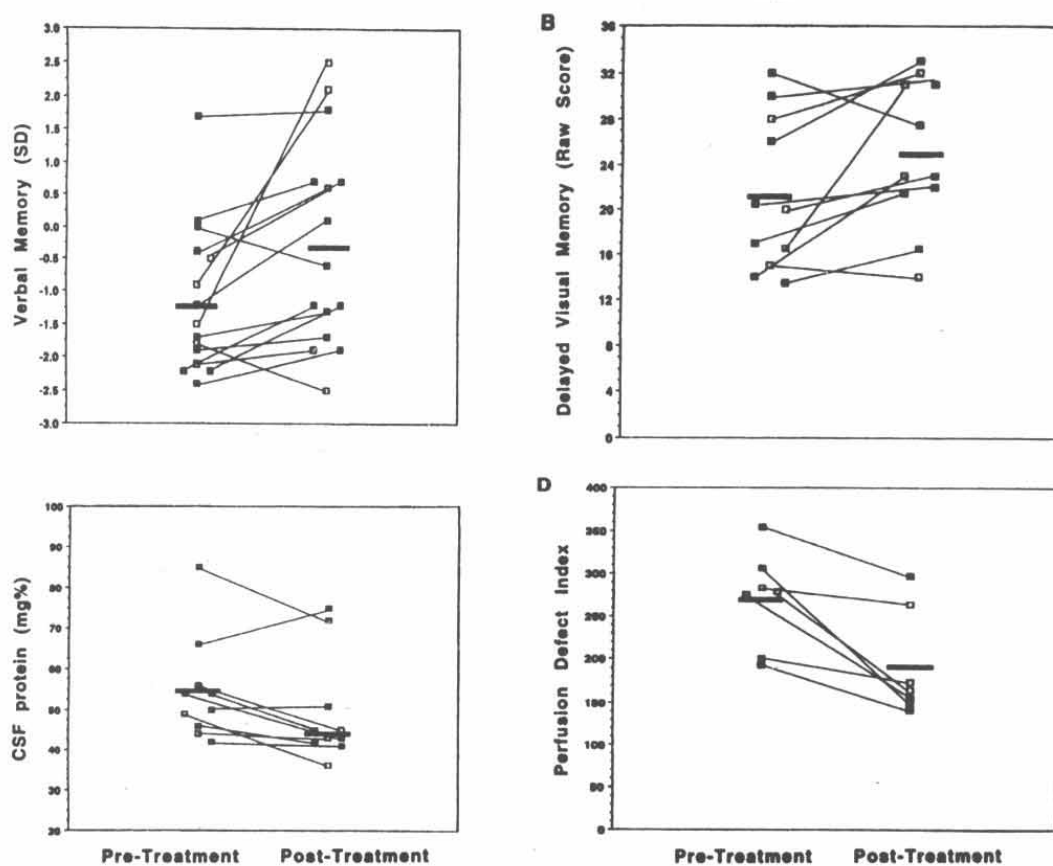


Figure 1. Verbal learning (A; SD, number of SDs from the normal mean), delayed visual memory (B), cerebrospinal fluid (CSF) protein (C), and single photon emission computed tomographic perfusion defect index (D) before and 6 months after therapy with intravenous ceftriaxone, 2 g once a day for 30 days. Patients with polymerase chain reaction or antibody evidence of past or present CSF *Borrelia burgdorferi* infection (filled squares) are distinguished from those with abnormal memory tests and positive serology without CSF abnormalities (open squares). Mean values are shown as thick horizontal lines. It can be seen that most values improve after treatment. However, some patients had isolated values that were worse after treatment, but the other measurements were improved in these patients.

Keine placebokontrollierte Studie

Nur eine Minorität der untersuchten Patienten hatte eine akute Neuroborreliose. Die meisten hatten eine längere latente Periode, die den chronischen neurologischen Symptomen vorausgingen (gemeint ist wohl die Encephalopathie (Anm. d. Verf.)), Befunde die an eine Neurosyphilis erinnern.

Bei einigen war PCR positiv, nach Behandlung negativ. Auch in einer vorausgehenden Serie mit chronischer Neuroborreliose und positivem PCR war Behandlung mit Ceftriaxon erfolgreich, auch im Hinblick auf PCR.

Graphiken bzgl. Worterinnerung, visuelle Erinnerung, CFS-Protein und Perfusionsdefekte (Spect), Fig. 1, S. 19b.

Bei Neurosyphilis wurde normaler CSF trotz Nachweis von *T. pallidum* gefunden.

Die Patienten der Studie hatten eine Encephalopathie, d.h. ein rein neurologisches Krankheitsbild ohne gleichzeitigen Hinweis auf eine systematisierte Borreliose. Bei der Mehrzahl (72%) lag ein Liquorbefund vor, der für eine abgelaufene oder vorliegende Borrelieninfektion sprach. Die Autoren schließen daraus, dass die Besserung der Encephalopathie durch eine erfolgreiche Behandlung einer aktiven Borrelieninfektion des Gehirns bedingt war.

(Anmerkung d. Verf.: Die Autoren stellen also fest, dass es in der Spätphase eine persistierende Borrelieninfektion des Gehirns gibt, mit gut 70% positivem Befund offensichtlich für Borrelien-AK im Liquor, im Umkehrschluss also 30% ohne Borrelien-AK im Liquor bei persistierender Borrelieninfektion des Gehirns im Spätstadium.)

In einer vorausgehenden Studie mit Ceftriaxon für 2 Wochen war die Rückfallquote 25 %, nach 4 Wochen Behandlung dagegen 6 %. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Autoren ziehen dann den Schluss, dass eine Behandlung von 2-4 Wochen sinnvoll ist, nicht jedoch eine Behandlung über mehrere Wochen.

Die Autoren befürchten, dass die Lyme-Encephalopathie oft fälschlich diagnostiziert wird. Die Autoren äußern die Ansicht: „Besonders das chronische Ermüdungssyndrom (CFS), Fibromyalgie und somatoforme Störungen können

fehlgedeutet werden als Lyme-Encephalopathie, Neuropathie oder Arthritis. Eine solche Fehldiagnose wird begünstigt, da in einem kleinen Prozentsatz nach einer Borreliose die oben genannten Krankheitszustände auftreten können. Es wird dann der Begriff „Post-Lyme-Disease-Syndrom“ oder „chronische Lyme-Krankheit“ benutzt. Wir sind der Ansicht, dass die Lyme-Encephalopathie im Allgemeinen von diesen Schmerz- und Ermüdungssyndromen abgrenzbar ist. Diese Schmerz- und Fatigue-Syndrome sind belastender und oft verbunden mit Angst und Depressionen. Patienten mit derartigen Krankheiten (CFS, Fibromyalgie, somatoforme Störungen, Angststörungen, Depressionen) klagen oft über Gedächtnisschwierigkeiten, die neuropsychologischen Tests hinsichtlich Gedächtnis und Liquor sind jedoch üblicherweise normal. Die affektiven Störungen (Angst, Depression) prädisponieren offensichtlich dazu, dass die Patienten eine kognitive Störung empfinden. Patienten mit diesen Krankheiten (CFS, Fibromyalgie, somatoforme Störungen, Angst, Depression, subjektiv empfundene Gedächtnisstörung) bemerken eine Besserung unter antibiotischer Behandlung, die jedoch typischerweise nach Wochen oder Monaten wieder verschwindet. Dies ist der Grund, warum einige Ärzte eine antibiotische Langzeitbehandlung über viele Monate oder mitunter Jahre durchführen, ohne eindeutigen Hinweis für eine anhaltende objektive oder subjektive Besserung des Krankheitszustandes. Da die Patienten gewöhnlich keine objektiven Krankheitszeichen aufweisen und da eine anhaltende Verbesserung des Krankheitszustandes durch antibiotische Behandlung nicht zu erzielen ist, glauben wir (die Autoren), dass das Post-Lyme-Disease-Syndrom nicht durch eine aktive Infektion durch *B. burgdorferi* verursacht wird.“

Die 18 Patienten der Studie hatten objektive Befunde einer kognitiven Beeinträchtigung und die meisten hatten offensichtliche Hinweise auf eine stattgehabte oder vorliegende Borrelieninfektion im Liquor. Abgesehen von einem Patienten konnte bei den übrigen eine anhaltende Besserung durch die Behandlung mit Ceftriaxon erzielt werden.

63. Reid et al

The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study (1998)

Studie über Überdiagnose und Überbehandlung der Lyme-Krankheit.

Von 209 Patienten, die mit der Verdachtsdiagnose Borreliose überwiesen wurden, ergab die Kontrolluntersuchung folgendes Ergebnis:

- 21% aktive Borreliose
- 19% abgeklungene Borreliose
- 60 % keinen Hinweis auf Borreliose

Patienten mit früherer Borreliose und Patienten ohne Hinweis auf Borreliose nahmen häufiger ärztlichen Rat in Anspruch; häufige antibiotische Behandlungen, häufig Medikamentennebenwirkungen, signifikante Behinderung, häufig Depression und Stress.

Diagnostische Kriterien für aktive Borreliose: EM oder charakteristische artikuläre, neurologische oder kardiale Manifestationen mit Bestätigung im serologischen Test. Patienten mit Lyme-Krankheit in der Vergangenheit, die eine adäquate antibiotische Behandlung erhielten, erfüllten die Kriterien für eine aktive Lyme-Krankheit der Studie nicht.

Patienten mit vorausgegangener Lyme-Krankheit hatten eine Anamnese und einen physikalischen Befund vereinbar mit Post-Lyme-Disease-Syndrom oder Fibromyalgie.

Die Arbeit wendet sich generell gegen das Problem der Überdiagnose und Überbehandlung der Lyme-Krankheit (Anm. d. Verf.).

64. Steere, Logigian et al

The overdiagnosis of Lyme disease (1993)

788 Patienten, 23 % mit aktiver Lyme-Krankheit, 20 % vorausgegangene Lyme-Krankheit und eine andere aktuelle Krankheit, meistens Fatigue-Syndrom oder Fibromyalgie. Bei 49 Patienten, d.h. bei 25 % waren CFS und Fibromyalgie kurz nach Lyme-Krankheit aufgetreten. 57 Patienten hatten keine Lyme-Krankheit. Bei diesen Patienten (ohne Lyme-Krankheit) entfällt das Gros auf CFS und Fibromyalgie.

65. Sigal

Anxiety and persistence of Lyme disease (1995)

Lyme-Krankheit ruft große Besorgnis hervor wegen Angst vor antibiotischen Therapieversagern. Diese Besorgnis führt dazu, dass nicht untersuchte Antibiotika eingesetzt werden, sie führt zu unnötig langen Behandlungsdauern. Viele Patienten sind überzeugt, dass sie eine permanente Krankheit haben. Daher ist es notwendig, die Patienten zu informieren, dass die persistierenden Symptome nicht durch eine aktive Infektion bedingt sind. Die meisten persistierenden Symptome nach einer adäquaten antibiotischen Behandlung können durch eine kleine Zahl pathogenetischer Mechanismen erklärt werden, von denen nur eine die persistierende Infektion ist.

Lyme-Krankheit reagiert gewöhnlich auf adäquate Antibiotika. Bei Therapieversagen wird angenommen, dass es sich um Resistenz oder eine therapieresistente Infektion trotz adäquater antibiotischer Behandlung handelt. In-vitro-Studien über Persistenz der Borrelien in menschlichem Gewebe oder intrazelluläres Überleben werden dann zitiert, um den chronischen Verlauf zu erklären. Folge sind längere Behandlungsdauern, höhere Antibiotikadosen, gepulste i.v.-Therapie (1 x / Woche), Kombination von Antibiotika, d.h. i.v.-Therapie mit anschließender Langzeitbehandlung mittels oraler Antibiotika, Einsatz von Antibiotika, deren Wirksamkeit nicht belegt ist. Zunehmende Behandlung erhöht die Morbidität.

Immunantwort auf die Borrelien können als ein Faktor für die lokale Gewebsschädigung angesehen werden, in peripheren Nerven wurden Borrelien nicht nachgewiesen. Autoimmunmechanismen oder Vaskulitis oder ein neuropathischer Mechanismus werden diskutiert.

Hypothesen des Autors (Sigal) zur persistierenden Borreliose: Autonome entzündliche Prozesse, Regeneration ZNS limitiert. Nervenregeneration braucht längere Zeit, zu späte antibiotische Behandlung, so dass extensive Schäden nicht verhindert wurden. Ein weiterer Grund können immungenetische Faktoren sein. Sonstige hypothetische Ursachen für chronische Borreliose: Schlechter körperlicher Zustand, Schlafstörung, Angstzustände, Fibromyalgie, CFS.

Ursachen für tatsächlich persistierende Infektion:

Inadäquate antibiotische Behandlung

Sterile Entzündung:

Entzündliche Reaktion auf unzureichend abgebaute Antigene von abgetöteten Borrelien.

Andere Faktoren:

Zytokine von persistierenden Borrelien, Vasculopathie durch Entzündungen nahe von Gefäßen, Vorliegen von lokalen oder systemisch produzierten Toxinen.

Post-Lyme-Disease:

Unspezifische Immunveränderungen, d.h. lokale Zytokine, molekulares Mimicry oder immunologische Querverbindungen können zur Autoimmun- oder reaktiven Arthritis führen: „Reiter's Syndrom-ähnliche Post-Lyme-Krankheit“.

Tabelle 2 unterscheidet nach:

- Lyme-Borreliose
- Post-Lyme-Disease-Syndrom
- Lyme-Angst

Post-Lyme-Disease-Syndrom:

- Vorausgehende Borrelieninfektion, aktuell wahrscheinlich bakteriologisch geheilt
- Eine weitere antibiotische Behandlung führt zu keiner Besserung
- Schließt viele der Bedingungen ein, die im Text erwähnt werden