

## **Problemfelder und Meinungsdivergenzen bei Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose**

Seit den 1990-er Jahren waren Fachgesellschaften in den USA bei Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose (LB) meinungsbildend. Die dominierenden Gesellschaften sind die IDSA (Infectious Disease Society of America) und die AAN (American Academy of Neurology). Die Ansichten dieser Gesellschaften wurden von Fachgesellschaften der Bundesrepublik Deutschland übernommen. Seit Jahren werden die Empfehlungen und Leitlinien all dieser Fachgesellschaften zunehmend kritisiert und in Frage gestellt. Diese Kritik beruht auf zahlreichen wissenschaftlichen Erkenntnissen und Publikationen, die bei der Meinungsbildung der o.g. Fachgesellschaften bisher unberücksichtigt blieben.

Die aktuelle Diskussion bezieht sich im Wesentlichen auf die chronische Lyme-Borreliose und die chronische Lyme-Neuroborreliose (LNB) und betrifft folgende Problemfelder:

- Existenz und Häufigkeit einer chronischen Lyme-Borreliose durch persistierende Infektion
- Definition des sogenannten Post-Lyme-Disease-Syndroms und dessen Abgrenzung gegenüber einer chronischen Lyme-Borreliose
- Scheinbare Abgrenzung zwischen chronischer Lyme-Borreliose und Spätstadium (Stadium III) bei persistierender Infektion
- Einschätzung serologischer Befunde
  - o Seronegativität bei chronischer Lyme-Borreliose
  - o Sogenannte Seronarbe
- Diagnostische Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes (LTT)
- Sogenannte adäquate antibiotische Behandlung nach Standard (vermeintlich kurativ)

Die Meinung der genannten Fachgesellschaften und die entsprechenden Leitlinien und Empfehlungen basieren im Wesentlichen auf folgenden Publikationen: Logigian et al (1999) (1), Klempner et al (2001) (2), Kaplan et al (2003) (3), Krupp et al (2003) (4) und Fallon et al (2008) (5); alle Studien sind evidenzbasiert mit Ausnahme von Logigian et al (1). Die Arbeiten beziehen sich insbesondere auf die sogenannte Encephalopathie aber auch auf sonstige Symptome einer LB, selbst nach mehrfacher vermeintlich kurativer Behandlung.

Trotz Persistenz des Beschwerdebildes wird die Existenz einer chronischen Lyme-Borreliose von den Gesellschaften aus drei Gründen negiert:

- Antibiotische Resistenz bei Bb nicht nachgewiesen
- Persistierende Symptome ohne objektivierbare Befunde einer ZNS-Erkrankung und ohne Nachweis von Entzündungszeichen im Liquor und Blut
- Serologische Befunde gehen im Laufe der Zeit zurück, obwohl Symptome persistieren

Die antibiotische Resistenz ergibt sich aus zahlreichen Publikationen, bei denen bei Patienten trotz intensiver antibiotischer Behandlung die Beschwerden einer Borreliose persistierten und der Erreger (meistens aus Hautbiopsaten) nachgewiesen wurde. Auch in den o.g. Publikationen persistierten trotz intensiver antibiotischer Behandlung, d.h. selbst nach 2 bis 3 Zyklen einer sogenannten adäquaten Behandlung nach Standard (vermeintlich kurativ) zahlreiche typische Symptome einer chronischen LB, insbesondere auch einer Encephalopathie. Pathologische Liquorbefunde treten bei der chronischen Lyme-Borreliose mit Encephalopathie nur in 5% der Fälle auf. Nur entzündliche Prozesse (z.B. chronische oder rezidivierende Encephalomyelitis bei LNB) gehen mit deutlichen pathologischen Liquorbefunden einher. Die klinischen Manifestationen im Bereich des ZNS bei der chronischen Lyme-Borreliose äußern sich oft nur in Form einer Hirnfunktionsstörung

(Encephalopathie) oder fehlen gänzlich, d.h. das Vorliegen von neurologischen Symptomen ist für eine chronische Lyme-Borreliose nicht obligat. Seronegativität steht der Diagnose der chronischen Lyme-Borreliose nicht entgegen. Selbst in den o.g. Publikationen wurde in bis zu 50% der Fälle Seronegativität nachgewiesen. Methodisch bedingte falsch negative Befunde sind seit Einführung rekombinanter Antigene seltener geworden; dieser methodische Fortschritt hat jedoch für die Problematik der Seronegativität nur marginale Bedeutung.

Untersuchungen zur antibiotischen Behandlung der Lyme-Borreliose begannen mit den Studien der Arbeitsgruppe von Steere (1980 bis 1982) (6), publiziert in 1983. Dabei handelte es sich um Fälle eines sogenannten disseminierten Frühstadiums. Nach Behandlung mit verschiedenen Antibiotika persistierten in weit über 50% der Fälle die Symptome, waren jedoch in 45% der Fälle wohl abgeschwächt. Diese weniger ausgeprägten Krankheitszustände nach antibiotischer Behandlung wurden von Steere als „minor signs and symptoms“, die persistierenden ausgeprägten Symptome als „major signs and symptoms“ bezeichnet. Bereits Steere vertrat die Ansicht, dass diese „minor signs and symptoms“ keine wesentliche Belastung für die Patienten darstellten, so dass von einer „kurativen Behandlung“ und einem unbedeutendem Folgezustand ausgegangen wurde.

Diese nach vermeintlich kurativer antibiotischer Behandlung persistierenden Symptome wurden 1996 von Bujak et al als Post-Lyme-Syndrom bezeichnet. Seither werden von den Fachgesellschaften Patienten mit derartigen persistierenden Beschwerden (nach vermeintlich kurativer Behandlung) diagnostisch dem PLS zugeordnet und eine Erkrankung durch anhaltende Infektion verneint.

Klinische evidenzbasierte Studien, die sich mit der Problematik der chronischen Lyme-Borreliose und deren antibiotischen Behandlung befassen, beginnen erst mit den o.g. Publikationen, d.h. in 1999 mit der Arbeit von Logigian et al, die in den folgenden Jahren dann durch die anderen genannten Autoren ihre Fortsetzung erfuhren, zuletzt durch Fallon et al in 2008.

Allerdings gab es zwischenzeitlich zahlreiche Publikationen, die sich mit dem Krankheitszustand einer chronischen Borreliose und den Problemen bei der antibiotischen Behandlung befassten (Dattwyler et al (1988) (7), Hassler et al (1990) (8), Liu et al (1989) (9), Steere et al (1994) (10), Halperin et al (1989) (11)). Für Meinungsbildung der Fachgesellschaften sind jedoch aktuell die o.g. evidenzbasierten Studien beginnend mit Logigian (1) in 1999 maßgebend.

Die Behandlung der Lyme-Borreliose im Frühstadium und der akuten Lyme-Neuroborreliose (Stadium II) ist im Verlauf zu den chronischen Verläufen recht erfolgreich. Zu dieser Kategorie gehörte auch die Arbeit von Steere (1983) (6) über die antibiotische Behandlung des disseminierten Frühstadiums. Die vergleichsweise guten Erfolge in den Frühstadien waren möglicherweise der Grund, dass sich die meinungsbildenden Fachgesellschaften mit der antibiotischen Behandlung der Lyme-Borreliose, also auch den chronischen Verläufen bzw. den Krankheitszuständen in der Spätphase zufrieden gaben. Die Problematik der antibiotischen Behandlung bei den chronischen Verläufen wurde also über einen langen Zeitraum verkannt.

Andererseits entwickelte sich eine umfassende immunologische und mikrobiologische Forschung, die insbesondere die Gründe einer erfolglosen antibiotischen Behandlung der Lyme-Borreliose zum Gegenstand hatte. Beispielhaft sei in diesem Zusammenhang auf die Hypothese verwiesen, dass die sogenannte Zystenform der Borrelien bei der unzureichenden antibiotischen Wirkung eine Rolle spielt, wie dies 1989 von Preac-Mursic (12) dargestellt wurde. – Auch andere Faktoren, die die antibiotische Behandlung ungünstig beeinflussen, werden seit langem diskutiert: Unwirksamkeit verschiedener Antibiotika bei intrazellulärem Aufenthalt von Bb, fehlende Liquorgängigkeit bestimmter Antibiotika und die Fähigkeit von Bb durch mikrobiologische und immunologische Veränderungen sich dem Immunsystem des Wirtsorganismus zu entziehen (sogenannter escape-Mechanismus). All diese Faktoren bleiben bei den Darstellungen und Empfehlungen der o.g. Fachgesellschaften im Zusammenhang mit der Antibiose der chronischen Lyme-Borreliose unberücksichtigt.

Derzeit kann festgestellt werden, dass die chronische Lyme-Borreliose mit ihren erheblichen Problemen auf der therapeutischen Ebene in Zukunft eine wissenschaftliche Ausrichtung erfordert, die sich auch der Prävention widmet, d.h. die Frage nach Impfstoffen ist aus medizinischer und wissenschaftlicher Sicht unverändert aktuell.

Der Begriff der Seronarbe wird von den Gesellschaften verwandt, wenn Antikörper nachweisbar sind, jedoch „nurmehr Beschwerden im Sinne eines sogenannten PLS vorliegen“. Von einer Seronarbe kann jedoch nur dann gesprochen werden, wenn Antikörper vorliegen, ohne dass relevante Beschwerden persistieren. Umgekehrt ist der Begriff „Seronarbe“ unbegründet, d.h. so lange Beschwerden bestehen, die (möglicherweise) auf einer chronischen Lyme-Borreliose beruhen.

Der Lymphozytentransformationstest (LTT) wurde in seiner diagnostischen Wertigkeit in etwa 15 relevanten Publikationen dargestellt. Nur wenige Arbeiten äußern sich zur diagnostischen Wertigkeit skeptisch. Durch erhebliche methodische Fortschritte stellt der LTT eine wichtige Laboruntersuchung dar, insbesondere auch bei LB-Patienten mit Seronegativität. Zudem ermöglicht der LTT als relativ rasch reagierender immunologischer Test, die Wirksamkeit einer durchgeführten antibiotischen Behandlung zu überprüfen.

Einige Mitglieder der oben genannten Fachgesellschaften vergleichen die diagnostische Wertigkeit des LTT mit der von serologischen Untersuchungen. Dabei stellen sie die diagnostische Wertigkeit des LTT in Frage, da dieser Test über eine geringere Spezifität und Sensivität als die serologischen Untersuchungen verfüge und somit als diagnostische Maßnahme überflüssig sei. Diese Beurteilung ist jedoch problematisch, da nicht selten bei klinischem Hinweis auf eine chronische Lyme-Borreliose Seronegativität vorliegt, während der LTT ein deutlich positives Ergebnis aufweist. Insofern bietet der LTT insbesondere bei den seronegativen Patienten mit

der typischen Symptomatik einer chronischen Lyme-Borreliose eine zusätzliche Information für die persistierende Infektion.

Außerdem ist nach methodischer Verbesserung des LTT ein Standard erreicht, der hinsichtlich Spezifität und Sensivität dem der Serologie nahe kommt (von Baehr et al 2007) (13).

Detaillierte Darstellung der gesamten Problematik und Literaturverzeichnis unter [www.praxis-berghoff.de](http://www.praxis-berghoff.de)

## Literaturverzeichnis

1. Logigian EL et al, Successful Treatment of Lyme Encephalopathy with iv. Ceftriaxone, *J. infect. Dis.* (1999), 180: 377-383
2. Klemperner 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. Kaplan R et al, Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help?, *Neurology* (2003), 60: 1916-1922
4. Krupp I et al, Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial, *Neurology* (2003), 60: 1923-1930
5. Fallon BA et al, A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy, *Neurology* (2008), 70(13):986-7
6. Steere AC et al, Treatment of early manifestations of Lyme Disease, *Ann. Intern. Med.* (1983), 99: 22-26
7. Dattwyler RJ et al, Treatment of late Lyme-Borreliosis – Randomised comparison of Ceftriaxone and Penicillin, *Lancet*, (1988a) 1191-1194
8. Hassler D et al, Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease – prospective, randomized therapeutic study, *Infection* (1990) 18(1): 16
9. 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
10. Steere AC et al, Treatment of Lyme Arthritis, *Arthritis & Rheumatism* (1994), 37: 878-888
11. 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
12. Preac-Mursic V et al, Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated Patients with Lyme Borreliosis, *Infection* (1989), 17: 355-359

13. von Baehr V et al, Evaluation of the diagnostic significance of the lymphocyte proliferation test in patients with Lyme borreliosis, J. Lab. Med. (2007), 31(3): 149-158