

Patienten mit Erreger- Direktnachweis bei chronischer Lyme-Borreliose: Klinik, Labordiagnostik, Antibiotika- Therapie und Krankheitsverlauf

Eine retrospektive Studie

Dr. med. Wolfgang Klemann, Internist

Dr. med. Bernt-Dieter Huismans, Internist, Umweltmedizin.

09.02.2009

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verhältnisse Erregernachweis zu Serologie	9
Abbildung 2: Prozentuale Häufigkeit der klinischen Symptome und Befunde...	10
Abbildung 3: Häufigkeit von Co- Infektionen.....	11
Abbildung 4: Behandlungsergebnisse.	14

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: 10 Patienten mit Focus Floating Microscopy im Vergleich.	7
--	---

Abkürzungsverzeichnis

PCR	Polymerase Chain Reaction
DNA	Desoxyribose Nukleinsäure
FFM	Focus Floating Mikroskopy
IGM	Immunglobulin M
IGG	Immunglobulin G
Elisa Test	enzyme-linked immunosorbent assay
Immunoblot Test	Western Blot, entspr. anderer blotting Methoden
EBV	Epstein-Barr Virus
CMV	Cytomegalie Virus
HSV	Herpes Simplex Virus
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
EKG	Elektrokardiogramm
Gamma GT	Gammaglutaryl Transferase
SGPT	Serum Glutamatphosphat Transaminase
LDH	Laktat Dehydrogenase

Abstract

Gegenstand der Studie sind 105 Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose, bei denen aus Hautbiopsieen Borrelien DNA mittels PCR (Polymerase Chain Reaction) oder Borrelien durch Erregerkultur oder Immunfluoreszenz - Mikroskopie direkt nachweisen konnten. Alle Patienten waren zum Teil viele Jahre zuvor nach den Leitlinien der amerikanischen Fachgesellschaft IDSA (Infectious Disease Society of America) antibiotisch behandelt worden ohne dadurch beschwerdefrei zu werden. Im Durchschnitt litten die Patienten 9,5 Jahre (zwischen 1 und 40 Jahren) bis zur Aufnahme in unsere Praxis. Wir behandelten über mindestens 6 Monate kontinuierlich antibiotisch und in manchen Fällen über einige Jahre dem Krankheitsverlauf entsprechend intermittierend. Bei 38,8% der Patienten erzielten wir eine Vollremission, 56,7% der Patienten zeigten eine deutliche Besserung ihrer Symptomatik. 5,5% der Patienten waren therapierefraktär. Dokumentiert und ausgewertet haben wir Klinik, Serologische Ergebnisse, Art und Weise der Behandlung und Verlauf. Die Diagnostik und die Therapie erfolgte in der internistischen Praxis Dr. med. W. Klemann, Pforzheim. Die Daten erarbeitete Dr. med. B. D. Huismans, Crailsheim. Wir danken den beteiligten Laboratorien. Sie werden im Text genannt.

1 Einleitung

1977 wurde die Lyme -Borreliose erstmals von Allen Steere als unabhängige Entität beschrieben [1]. Seitdem haben wir gelernt, dass diese komplexe Krankheit aus einem infektiösen Prozess resultiert, der nicht nur Haut und Gelenke betrifft, sondern potenziell den ganzen Körper erfasst. Obwohl seit der Entdeckung der Krankheit 30 Jahre vergangen sind, gibt es noch viele offene Fragen, was Pathogenese, Diagnostik und Therapie angeht. In einem Übersichtsartikel fasst D. Hassler die verfügbaren Studien zusammen und kommentiert die unbefriedigende Evidenzlage [2], es existieren nur wenige kontrollierte Studien und einige in vitro Beobachtungen. Trotzdem einigte man sich auf gewisse Standards; allerdings wurden zwei unterschiedliche Leitlinien veröffentlicht, eine von IDSA (Infektious Diseases Society of America) [3], eine weitere von ILADS (International Lyme and associated Diseases Society) [4]; in den Auffassungen bezüglich Diagnostik und Therapie divergieren die beiden Leitlinien zum Teil stark [5].

Gegenstand der Untersuchung sind 105 Patienten, die mit dem klinischen Verdacht auf eine chronische Lyme-Borreliose die Praxis aufsuchten und bei denen ein Erreger-Direktnachweis von *Borrelia burgdorferi* gelang. Eine vergleichbare Studie zur Diagnose der Lyme-Borreliose im Sinne des DNA-Nachweises mittels PCR-Methode findet sich bei Chmielewski et al [6].

Der Nachweis erfolgte mit Hilfe der Bestimmung von

- Borrelien-DNA mittels PCR-Methode (PCR = Polymerase Chain Reaction) und/oder
- Nachweis des Erregers durch kulturelle Anzucht

- und/oder durch
- Visualisierung des Erregers mittels Immunfluoreszenzmikroskopie (Focus floating microscopy).

Bei allen 105 Patienten wurden dazu aus dermatologisch auffälligen Hautarealen Hautbiopsien entnommen.

Von den 105 Patienten des Kollektivs starben 5. Keiner starb an Lyme-Borreliose oder an Komplikationen der Therapie. 10 der Patienten wurden in der Praxis Dr. W. Klemann nicht behandelt, da sie nur zur konsiliarischen Untersuchung überwiesen worden waren; somit konnten die Daten von 90 Patienten ausgewertet werden.

In die Studie aufgenommen wurden nur Patienten, bei denen Borrelien durch mindestens eine dieser Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden konnten.

Zusätzlich ausgewertet wurden die Klinik der Erkrankung, die **durchgeführte** Antibiotikatherapie, die Behandlungsdauer in der Arztpraxis, erhobene Borreliose- Serologien und Behandlungsergebnisse.

Die an dieser Untersuchung beteiligten Laboratorien waren:

„ZeckLab“

Prof. Dr. A. Liebisch, Dr. G. Liebisch

Postfach 1117

30927 Burgwedel

Labor für klinische Diagnostik und Prüfung

Deutsches Referenzlabor für Zecken und zeckenübertragene Infektionen

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

Vorstand: O. Univ. Prof. Dr. Peter Fischer

Anichstr. 35, A-6020 Innsbruck

Praxis für Pathologie

Dr. med. Georg Schumm Facharzt für Pathologie

Büchenbronner Str. 68, 75172 Pforzheim

MVZ Köln

Prof. Dr. H-J. Hütter und Kollegen

An der Wachsfabrik 25, 50996 Köln

2 Erregernachweise

Alle Patienten hatten die Praxis mit dem Verdacht aufgesucht, dass sie an einer Lyme-Borreliose erkrankt seien.

Bei allen Patienten erfolgte der Erregernachweis aus Biopsien **visuell** auffälliger Hautregionen.

Als positiver Erregernachweis galt

1. der Nachweis von Borrelien - DNA mittels PCR-Methode und/oder
2. **der mikroskopische Nachweis des Erregers über die Immunfluoreszenz-Mikroskopie und/oder**
3. **die gelungene kulturelle Anzucht des Erregers.**

Der histologische Befund (Dr. med. Georg Schumm, Facharzt für Pathologie, Pforzheim) hat diese Nachweise in etwa der Hälfte der Fälle ergänzt, insbesondere wenn für Acrodermatitis oder Erythema migrans typische Veränderungen nachgewiesen wurden (42,9%).

Der Borrelien - DNA - Nachweis (Borrelien - PCR) gelang bei 97% der Patienten. Bei 3% der untersuchten Patienten erfolgte der Erregernachweis durch die Erregerkultur oder durch die Immunfluoreszenzmikroskopie.

1. Borrelien DNA – Nachweis mittels PCR („Zecklab“, Burgwedel)

102 der 105 Patienten (97%) des Kollektivs hatten einen positiven Borrelien DNA – Nachweis.

„Die Hautbiopsien wurden mittels nested PCR untersucht. Die Hautbiopsien wurden hierzu zunächst mit Skalpellklingen in 0,5mm kleine Stücke zerkleinert und mittels Quiagen Kit (QIAamp® DNA Mini Kit, Fa. Quiagen) über Nacht aufgeschlossen. Die Aufreinigung erfolgte nach der Inkubation mit Proteinase K, und die DNA wurde mit DNase/RNase freiem Wasser eluiert. Die so gewonnene DNA wurde direkt in die PCR eingesetzt. Für die outer-PCR wurden SL-Primer [14] und die nested PCR MRL7/MRL11 [15] eingesetzt. Die Auswertung erfolgte nach Gelelektrophorese und Zusatz von SYBR®-Green (z.B. Fa. Sigma) durch Größenvergleich des Amplifikats mit einem Marker. Die Amplifikation erfolgte in einem Speed Cycler (Analytik Jena). Im ersten Durchgang mit den outer Primern 40 Zyklen, Denaturierung bei 94°C für 4 sec., Annealing bei 55°C für 4 sec und Extension bei 72°C für 25 sec. Abschließend 3 Min bei 72°C. Von der ersten PCR mit den outer Primern wurden 3 µl Template in der zweiten PCR eingesetzt. Die Temperaturbedingungen im zweiten Lauf entsprachen denen des Ersten.

<u>Outer Primer</u>	Primersequenz
BBSL1	5'- AAT AGG TCT AAT AAT AGC CTT AAT AGC- 3'
BBSL2	5'- CTA GTG TTT TGC CAT CTT CTT TGA AAA -3'

<u>inner Primer</u>	Primersequenz
MRL7	5'- GTT TCA GTA GAT TTG CCT GG- 3'

MRL11 5-' CCT TCA AGT ACT CCA GAT CC-3'

Mit dem beschriebenen PCR-Verfahren konnten in Hautbiopsien reproduzierbar die Borrelienstämme B.burgdorferi B31, Bafzelii und B.garinii nachgewiesen werden“ („Zecklab“, Labor Prof. Dr. A. Liebisch, Dr. G. Liebisch).

Auch in Synovialflüssigkeit von Patienten mit vermuteter Lyme-Borreliose war mit dem beschriebenen Verfahren ein Borrelien-DNA Nachweis möglich [16].

2. Immunfluoreszenzmikroskopie (Focus floating microscopy),
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie
Vorstand: O. Univ. Prof. Dr. Peter Fischer, Innsbruck, und

3. Erregerkultur („ZeckLab“, Prof. Dr. A. Liebisch, Dr. G. Liebisch)

Bei 10 der 105 Patienten haben wir einen immunfluoreszenzmikroskopischen Nachweis veranlasst. In 6 der 10 Fälle ließen sich Borrelien visualisieren (ca. 50%).

Bei 17 der 105 Patienten haben wir eine Erregerkultur veranlasst. Bei 4 der 17 Fälle fanden wir ein positives Ergebnis (ca. 22%).

Es ist bedauerlich, dass diese beiden Methoden der Visualisierung des Erregers nicht häufiger veranlasst werden konnten.

Bei allen Patienten mit Erregernachweis wurden auch Antikörperbestimmungen gegen Borrelia burgdorferi mittels Elisa- und Immunoblot - Tests durchgeführt

(Prof. Dr. H-J. Hütter und Kollegen, MVZ Köln).

Tabelle 1 vergleicht die Ergebnisse der verschiedenen Nachweismethoden bei den 10 Patienten mit Immunfluoreszenzmikroskopie.

Tabelle 1: Die verschiedenen Erregernachweismethoden im Vergleich, davon 10 Patienten mit positiver Immunfluoreszenzmicroscopie in Focus Floating Microscopy (FFM) Technik

pp: partiell positiv

Patienten	FFM	Serologie	PCR	Histologie	Kultur
Ho. Jo.	positiv	pp	negativ	positiv	negativ
We. Al.	negativ	pp	negativ	negativ	positiv
Gr. Ka.	positiv	pp	positiv	positiv	nicht veranl
Pi. Ha.	positiv	pp	negativ	positiv	negativ
St. Ro.	negativ	pp	positiv	positiv	negativ
Su. Pe.	positiv	pp	negativ	positiv	negativ
Na. Di.	negativ	pp	positiv	positiv	negativ
Be. Fo.	positiv	pp	negativ	negativ	negativ
Lu. An.	positiv	pp	negativ	positiv	negativ
Sc. He.	negativ	pp	positiv	positiv	negativ

20

Bemerkenswert erscheint **uns** die Tatsache, dass bei einem Patienten nur die Erregerkultur positiv ausfiel, alle anderen Nachweismethoden jedoch versagten, dies aber bei einem deutlich ausgeprägten klinischen Bild der Erkrankung, nämlich deutlichen Hautauffälligkeiten im Zehenspitzenbereich bds., gleichzeitig bestanden bei diesem 7jährigen Jungen Brennschmerzen der Zehen- und Finger-spitzen seit 5 Jahren.

Alle serologischen Ergebnisse in dem Kollektiv der Tabelle 1 fanden sich **„partiell positiv“ (pp)**, d.h. es lag bei den Patienten nach laborärztlichen Kriterien kein eindeutig positiver serologischer Befund vor.

2.1 Schlussfolgerung Erregernachweise

Anzumerken bleibt, dass beim Nachweis von Borrelien- DNA nicht unterschieden werden kann zwischen noch lebenden oder bereits abgetöteten Erregern; dennoch bleibt die DNA-Bestimmung derzeit die sensitivste Methode des Erregerdirektnachweises. Diese Methode sollte bei der Labor-Diagnostik der klinisch manifesten Lyme-Borreliose angestrebt werden, insbesondere wenn Hautmanifestationen vorliegen.

Bei der chronischen Lyme-Borreliose sollten für wissenschaftliche Aussagen oder im Begutachtungsfall das ganze Spektrum der labordiagnostischen Möglichkeiten ausgeschöpft werden, nämlich

- Serologie,
- DNA Nachweis (PCR-Methode),
- Immunfluoreszenz (Focus Floating Microscopy),

- Histologie,
- Erregerkultur,

da einzelne Testmethoden allein derzeit keine sicheren Aussagen zulassen. Alle Labormethoden sind für sich genommen weder ausreichend sensitiv noch spezifisch. Die Diagnose gelingt oft erst durch die Kombination der Verfahren und die Berücksichtigung der klinischen Symptome. [12,13].

3 Serologie

Sieht man sich das Verhältnis der Ergebnisse von Erregernachweis zu Serologie an (Abb. 1), dann ergibt sich Folgendes:

Trotz Erregernachweis war die Borrelien- Serologie bei unserem Patientenkollektiv oft falsch negativ, und zwar

- Ig M im Elisa-Testverfahren zu 86 %,
- Ig M im Immunoblot- Verfahren zu 76 %,
- Ig G im Elisa-Testverfahren zu 52%,
- Ig G im Immunoblot- Verfahren zu 34%.

Erregernachweise und Serologie

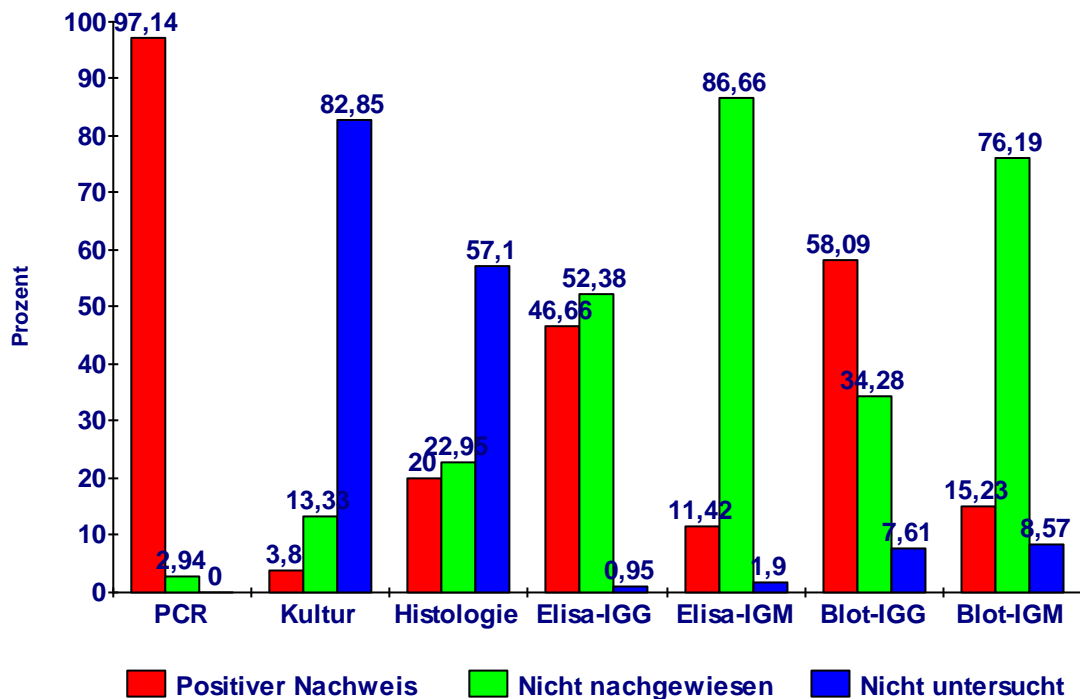


Abbildung 1: Verhältnisse Erregernachweis zu Serologie

In unserem Patientenkollektiv zeigte die derzeit gängige Bestimmung von Borrelien- IgG Antikörpern bei Verwendung des Elisa - Tests ein positives Ergebnis in lediglich 46,6 % der Fälle.

Der IgG Western- Blot- Test fiel in 58,09% der Fälle positiv aus, beides im Vergleich zu den Direkt- Methoden.

Damit wäre der IgG- Westernblot in unserem Patientenkollektiv der bessere „Suchtest“.

Borrelien- IgM- Antikörper sind bei der chronischen Lyme-Borreliose in lediglich 11,4% (Elisa-Test) bzw. 15,2% (Westernblot- Test) der Fälle nachweisbar.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Chmielewski et al. [6]

4 Klinik

Bei der Klinik lassen sich Leitsymptome von übrigen Symptomen unterscheiden.

Ähnlich wie in der Literatur beschrieben [7,8] waren die häufigsten Symptome

- Muskulo- skelettale Beschwerden,
- Neurologisch-psychiatrische Symptome,
- Müdigkeit, extremes körperliches Schwächegefühl.

Die übrige Symptomatik verteilte sich auf

- Magen-Darm-Organ (Leberentzündung, Bauchschmerz),
- Augen, Ohr- und Gleichgewichtsorgane,
- Herz und Kreislauf (Reizleitungsstörungen, Perikardergüsse, Hypertonie),
- Endokrine Systeme (Schilddrüse, Hypophyse, Nebennieren),
- die Haut, aber auch auf das Bronchialsystem (Husten).

Ein Erythema migrans war bei nur 43% der Patienten eruierbar.

Das typische Bild einer Acrodermatitis chronica atrophicans zeigte sich bei 30% der Patienten.

In Abb. 2 werden die beschriebenen Verhältnisse graphisch dargestellt.

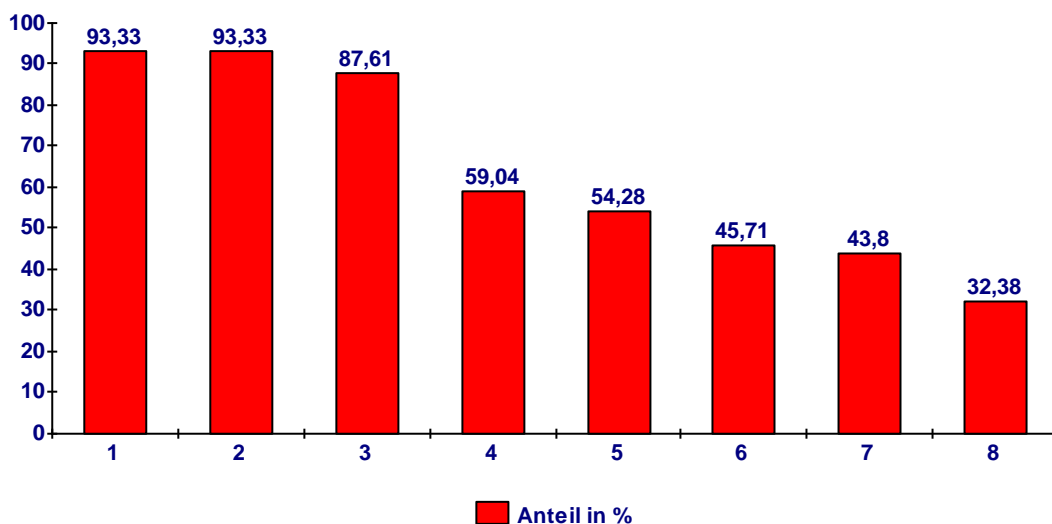


Abbildung 2: Prozentuale Häufigkeit der klinischen Symptome und Befunde.

1. Muskuloskelettal, 2. neurologisch-psychiatrisch, 3. Schwächegefühl, 4. gastrointestinale Beschwerden, Augenmanifestationen, 6. Herz-Kreislaufsymptome, 7. Erythema migrans eruierbar, 8. Acrodermatitis chronica atrophicans / Morphea.

Betroffen von der Lyme-Borreliose waren alle Altersstufen, das durchschnittliche Erkrankungsalter betrug 49 Jahre. Seit dem Beginn der von den Patienten geschilderten Symptomatik vergingen bis zur Aufnahme in die Praxis im Durchschnitt 9,6 Jahre.

Zusätzliche chronisch verlaufende Infektionen wurden differentialdiagnostisch mit in Erwägung gezogen (Abb. 3),

bei Gelenkschmerzen z.B.

- Chlamydia pneumoniae [11]
- Chlamydia trachomatis
- Mykoplasmen [9]
- Yersinien [10]

Anteile in %

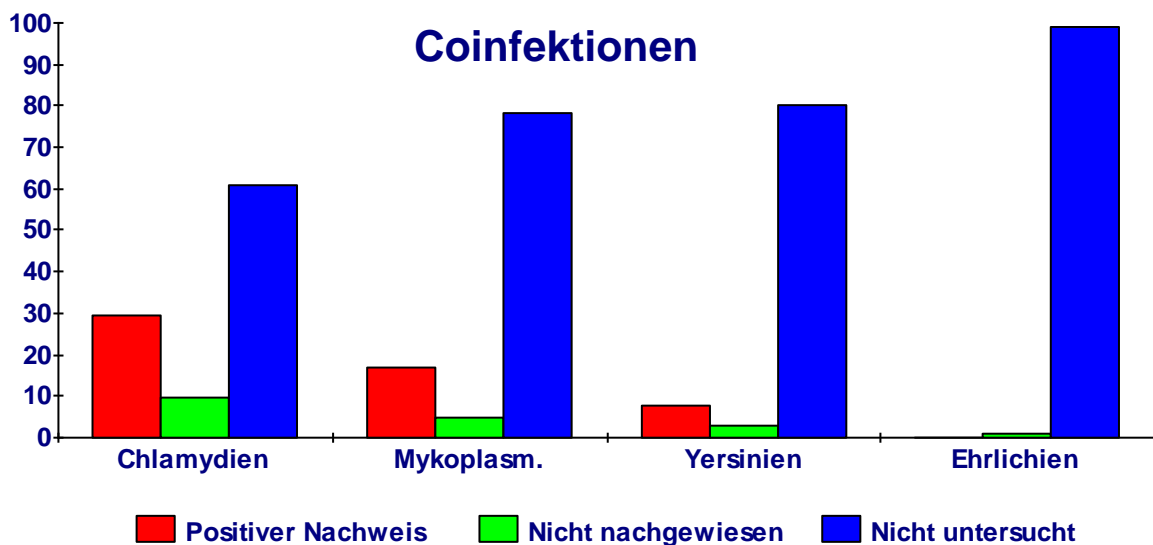


Abbildung 3: Häufigkeit differentialdiagnostisch berücksichtigter Infektionen bei der chronischen Lyme-Borreliose.

Andere Infekte wurden ebenfalls bedacht:

- Ehrlichien bzw. Anaplasmen (Leukopenie u.a. Blutbildveränderungen)
- Babesien
- Bartonellen
- Rickettsien, Coxiellen,
- Toxoplasmen
- Virus-Koinfekte (EBV, CMV, HSV, Hepatitis C, Borna Virus)

Die Feststellung weiterer Infektionen war für die Antibiotika-Auswahl entscheidend. Andere ähnlich verlaufende Erkrankungen konnten in aller Regel ausgeschlossen werden. Bei der chronischen Lyme-Borreliose ist eine ausführliche Differenzialdiagnostik nötig. Bei entsprechender Symptomatik sollten weitere Fachärzte konsultiert werden, um Begleiterkrankungen auszuschließen.

5 Therapie

Das längerfristige Behandlungsziel war das Erreichen einer vollständigen Remission der Erkrankung.

Da bei unserem Patientenkollektiv trotz vorausgegangener Antibiose weiterhin Borrelien-DNA nachgewiesen werden konnte, schien es uns gerechtfertigt, auf eine weiter bestehende Borrelieninfektion zu schließen. Unser Behandlungsziel bestand deshalb in der Elimination des Erregers durch weitere konsequente Antibiose.

Wir verwendeten Antibiotika, deren klinische Effektivität durch verschiedene klinische und in vitro Studien bestätigt wurde. Die einzigartige Biologie von *Borrelia burgdorferi* wurde bei der Auswahl der Antibiotika berücksichtigt [2,3,4,17,18,19,20,21,22,23,25,30,31,33].

Lysosomotropika wurden vor allem in Kombination mit Makrolid-Antibiotika eingesetzt[24].

Unter der Gruppe der sonstigen Antibiotika befanden sich:

- Imipenem (bei Unverträglichkeit von Ceftriaxon) [26]
- Rifampicin bei Coinfektionen, meist in Kombination mit Makroliden (z.B. bei Chlamydien) [27]
- Benzathinpenicillin [28]
- Vancomycin [29]
- Roxithromycin plus Trimethoprim (Gasser-Therapie)

Antibiotika-Strategien waren:

- Zeitbegrenzte Intensivtherapie
- Wiederholung von Behandlungszyklen („Sequenztherapie“)
- Symptom- adaptierte Intervalltherapie

Erfahrungsgemäß kam es zu Beginn der Antibiotikabehandlung zu einer gewissen Symptomverstärkung, im weiteren Verlauf war dann größtenteils Symptommrückgang zu verzeichnen. Bis zum Erreichen dieses Zieles vergingen unter konsequenter Antibiose in aller Regel viele Monate. Wenn keine Symptomänderung erzielt werden konnte, wurde das Behandlungsregime geändert oder die Diagnose erneut überprüft.

Verlaufskontrollen unter Antibiotikatherapie:

Alle 8 Tage:

- Blutdruck, Blutbild, Gamma GT, SGPT, LDH, Kreatinin, evtl. Urinstatus

Alle 4 Wochen:

- Ärztliche Befundkontrolle (auch Patienten-Tagebuch)

Alle 3 Monate:

- EKG,
- insbesondere unter Hydroxychloroquin:
- Augenhintergrund

Für die Behandlung der persistierenden Lyme-Borreliose existieren noch keine therapeutischen Standards. Insbesondere bei Fortbestehen von Symptomen ergab sich die Notwendigkeit weiterer Therapieentscheidungen. Daraus resultierte, dass unterschiedliche Antibiotika-Regime probatorisch eingesetzt wurden, bis die optimale Behandlungsstrategie für den einzelnen Patienten gefunden werden konnte.

6 Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer zeigte sich von Fall zu Fall sehr unterschiedlich. Bei einigen Patienten trat unter der Therapie schnelle Heilung ein, in der Regel erwies sich aber eine Langzeittherapie als notwendig, ähnlich wie bei der Therapie der Tuberkulose oder Lepra.

Die Dauer der Antibiose bis zum Erreichen einer Besserung oder Remission war extrem unterschiedlich, sie wurde dem jeweiligen Patienten und dessen Krankheitsverlauf individuell angepasst.

Unterstützende Maßnahmen bestanden in:

- Wärmeanwendung
- Adäquater Bewegung
- Ausgewogener, an den Energiebedarf angepasster Ernährung
- Bei Bedarf nichtsteroidale Antirheumatika
- Bei Bedarf zur Schmerzdämpfung auch Pregabalin
- Stressregulation
- Strikte Drogen-, Alkohol- und Nikotinabstinenz

Aus der Erfahrung heraus, dass die Genesung auch unter Behandlung lange dauern kann, antibiotische Monotherapien oft nicht ausreichend effektiv waren, Bakterien gegen Antibiotika resistent werden können und aus dem Anliegen heraus, die Behandlungsdauer zu verkürzen, wendeten wir in den vergangenen drei Jahren auch Kombinationen verschiedener Antibiotika an. Die Erfahrungen hiermit stehen aber noch am Anfang.

Die Auswahl der Kombinationspartner erfolgte anhand der pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanzen. Ein synergistisches Wirkprinzip, Verträglichkeit, Liquorgängigkeit und Effektivität gegen zystische Formen von *B. burgdorferi* waren die wichtigsten Kriterien.

7 Behandlungsergebnisse

Behandlungsergebnisse zeigt Abbildung 4.

Von den 90 antibiotisch behandelten Patienten hatten 37,8% eine vollkommene Remission der Krankheit.

56,7% der antibiotisch behandelten Patienten fühlten sich unter der Therapie wesentlich gebessert, es kam bei ihnen aber in kürzeren oder längeren Intervallen immer wieder zu Rezidiven der Erkrankung. Rezidive sprachen im Regelfall auf eine erneute antibiotische Therapie an und nahmen im Laufe der Behandlungszeit ab. 5-6% der behandelten Patienten erwiesen sich als therapieresistent.

90 behandelte Patienten

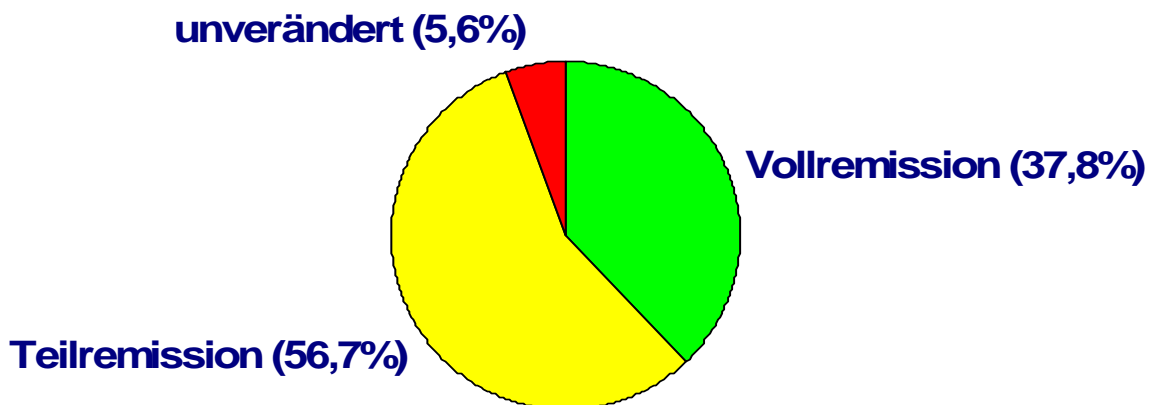


Abbildung 4: Behandlungsergebnisse

Ernsthafte Therapiekomplicationen waren selten. Kreislaufwirksame allergische Reaktionen traten nicht auf. Im Rahmen der Ceftriaxon- Therapie kam es zu mehreren leichten und zwei schwerwiegenden Herxheimer Reaktionen [32]. Schwerwiegende Reaktionen im Sinne einer Pseudo-Cholelithiasis, die eine Cholezystektomie notwendig gemacht hätten, traten nicht auf [34].

Ein Harnverhalt ereignete sich bei einem Patienten mit zusätzlicher Parkinson-Erkrankung unter der Einnahme von Amantadin.

Diskussion

Derzeit gibt es keine zuverlässigen Standards für die Behandlung bei chronischer Borreliose und relevanter Co-Infektionen, insbesondere bei Patienten, bei denen eine antibiotische Kurzzeittherapie keine Besserung brachte.

In dieser Studie haben wir die Auswirkungen längerer antibiotischer Therapiezyklen bei Patienten untersucht, die zuvor erfolglos einer Kurzzeittherapie von wenigen Wochen unterworfen waren. Trotz vorausgegangener Therapie war weiterhin Borrelien-DNA in Hautbiopsaten nachweisbar. Unser Ansatz bestand in einer individuell angepassten Behandlungsstrategie, deren Dauer (6 bis 60 Monate) jeweils von der klinischen Besserung abhängig war. Bei Patienten, bei welchen es nicht zu einer klinischen Besserung kam, wurde nach Co-Infektionen gesucht. Dieser Ansatz ist demjenigen ähnlich, wie er in den ILADS-Guidelines vorgeschlagen wird [4].

Unter diesen Behandlungsmaßnahmen kam es bei 37,8% der Patienten zu einer vollständigen Remission und bei 57,7% zu einer deutlichen Besserung der Symptome, was Rezidive jedoch nicht ausschloss. Diese Beobachtungen stellen die Ansicht, dass Langzeittherapie bei persistierender Borreliose wirkungslos sei, in Frage [35,36]. Um die optimale Behandlungsdauer und -Medikation festzustellen, erscheinen weitere Studien notwendig.

Es ist unklar, warum manche Patienten intensivere antibiotische Medikation benötigen als andere. Co-Infektionen, die einzigartige Biologie von Borrelien, deren Fähigkeit das Immunsystem zu umgehen, und weitere immunologische Faktoren spielen dabei wahrscheinlich eine Rolle. In einem Übersichtsartikel faßt R. Stricker die komplexe Mikrobiologie von *Borrelia burgdorferi* zusammen [30]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass eine vierwöchige Behandlung mit Ceftriaxon bei Mäusen die *Borrelia burgdorferi* Infektion nicht eradizieren kann. Die überlebenden Spirochäten erwiesen sich vielmehr als noch infektiös [37]. Außerdem kann die Blockade von Tumornekrose-Faktor- α zur Reaktivierung einer latenten Borrelieninfektion bei Mäusen führen., auch wenn diese zuvor antibiotisch behandelt worden waren [8].

Unsere Studie unterstreicht, dass bei persistierender Borreliose weitere kontrollierte randomisierte Studien mit längerer Behandlungsdauer benötigt werden. Unsere Arbeit sollte als Pilotstudie verstanden werden, da sie lediglich retrospektiv Patienten einer internistischen Praxis analysierte. Klempner et al. publizierten 2001 eine Studie, in welcher 30 Tage Ceftriaxon 2g/die intravenös, gefolgt von 60 Tagen Doxycyclin 200 mg/die oral mit Placebo verglichen wurden. Obwohl die Lebensqualität der eingeschlossenen Patienten durch die Erkrankung erheblich beeinträchtigt war, erwies sich die Gabe von Antibiotika im Vergleich zu Placebo nicht überlegen. Diese Studie wurde kontrovers diskutiert: Die eine Seite hält die antibiotische Langzeittherapie bei persistierender Borreliose für sinnlos, während die andere Seite gravierende Fehler im Studiendesign sieht [30,39,40,41]. Diese Kritikpunkte betreffen vor

allem die Einschlusskriterien, die verwendeten Antibiotika und die Dauer der Behandlung. Obwohl wir diese Studie für wichtig halten, zeigt sie nicht, dass Langzeittherapie - unabhängig vom verwendeten Therapieregime - ineffektiv sei, zumal PCR positive Patienten spezifisch ausgeschlossen wurden. Unsere Studie zeigt, dass Patienten mit PCR-positiver, persistierender Borreliose großen Nutzen von einer antibiotischen Langzeittherapie ziehen können.

2008 wurde eine weitere Placebo-kontrollierte Behandlungs-Studie von B. Fallon veröffentlicht [8], diese Studie schloss vorbehandelte seropositive Patienten ein, die objektivierbare kognitive Defizite aufwiesen. Die Teilnehmer wurden entweder mit 10 Wochen Ceftriaxon intravenös oder Placebo ~~mit~~ behandelt. Am Ende der Behandlungsperiode war die Verum-Gruppe in allen Beschwerdebereichen gebessert, allerdings war diese Besserung nach Absetzen der Antibiotika nicht von Dauer. Ähnliche Erfahrungen machten wir in unserer Praxis: unzureichend behandelte Patienten wurden nach Absetzen der antibiotischen Medikation rückfällig. Oftmals sprechen diese Patienten auf einen neuerlichen antibiotischen Behandlungszyklus gut an.

Die Behandlung von Patienten, welche an persistierender Borreliose leiden, kann schwierig sein. Obwohl es klare Hinweise darauf gibt, dass ein Teil anscheinend adäquat behandelter Patienten weiter symptomatisch bleibt, gibt es einen Experten-Streit über Ätiologie, Pathogenese und Therapie dieser Betroffenen [30, 41, 42, 43, 44]. Der behandelnde Arzt ist deshalb gehalten, sich über die aktuelle Studienlage optimal zu informieren, um auf dieser Basis verantwortungsvoll Therapieentscheidungen treffen zu können. Unsere Erfahrung hat gezeigt, dass es sich lohnt, Langzeit-Behandlungen bei Patienten mit persistierender Borreliose durchzuführen, da auch bei Patienten mit langer Krankheitsvorgeschichte Behandlungserfolge durch konsequente Antibiose erzielbar waren. Aus klinischer Perspektive gelangen wir zur Auffassung, dass die persistierende Lyme-Borreliose durch eine weiterbestehende Infektion verursacht wird und nicht das Ergebnis eines postinfektiösen Autoimmunprozesses darstellt.

Literaturverzeichnis

- [1] Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, et al (1977). "Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities". *Arthritis Rheum.* 20 (1): 7–17 (1977).
- [2] Hassler D, Phasengerechte Therapie der Lyme-Borreliose. *Chemother J* 15, 106-111 (2006)
- [3] Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, et al. "Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America" *Clin Infect Dis* 31 (Suppl 1): 1-14 (2000).
- [4] Cameron D, Gaito A, Narris N, et. al. ILADS Working Group "Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease". *Expert Rev Anti Infect Ther* 2 (1 Suppl): S1-13 (2004).
- [5] Stricker RB, Lautin A, Burrascano JJ. Lyme disease: point/counterpoint. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 3(2), 155-65, (2005)
- [6] Chmielewski T, Fiett J, Gniadkowski M, Tylewska-Wierzbanowska S. Improvement in the laboratory recognition of lyme borreliosis with the combination of culture and PCR methods. *Mol Diagn.* 7(3-4):155-62 (2003).
- [7] Donta ST, Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. *Med Sci Monit.* 9(11) 136-142 (2003)
- [8] Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 70(13):992-1003 (2008)
- [9] Liu FC, Chen PY, Huang FL, Tsai CR, Lee CY, Lin CF. Do Serological Tests Provide Adequate Rapid Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae Infection? *Jpn J Infect Dis.* 61(5):397-9 (2008).
- [10] Tomaso H, Mooseder G, Dahouk SA, et al. Seroprevalence of anti-Yersinia antibodies in healthy Austrians. *Eur J Epidemiol.* 21(1):77-81 (2006).
- [11] Paldanius M, Bloigu A, Leinonen M, Saikku P. Measurement of Chlamydia pneumoniae-specific immunoglobulin A (IgA) antibodies by the microimmunofluorescence (MIF) method: comparison of seven fluorescein-labeled anti-human IgA conjugates in an in-house MIF test using one commercial MIF and one enzyme immunoassay kit. *Clin Diagn Lab Immunol.* 10(1):8-12 (2003).
- [12] Coulter P, Lema C, Flayhart D et al. Two-year evaluation of Borrelia burgdorferi culture and supplemental tests for definitive diagnosis of Lyme disease. *J Clin Microbiol.* 43(10):5080-4 (2005) Erratum in: *J Clin Microbiol.* 45(1):277 (2007).
- [13] Mouritsen CL, Wittwer CT, Litwin CM et al. Polymerase chain reaction detection of Lyme disease: correlation with clinical manifestations and serologic responses. *Am J Clin Pathol.* 105(5):647-54 (1996).
- [14] Demaerschalck I, Ben Messaoud A, De Kesel M et al. Simultaneous presence of different Borrelia burgdorferi genospecies in biological fluids of Lyme disease patients. *J Clin Microbiol.* 33(3):602-8 (1995).
- [15] Liebling MR, Nishio MJ, Rodriguez A, Sigal LH, Jin T, Louie JS. The polymerase chain reaction for the detection of Borrelia burgdorferi in human body fluids. *Arthritis Rheum.* 36(5):665-75 (1993).
- [16] Schnarr S, Jürgens- Saathoff B, Liebisch G et al. Optimierung einer PCR zum Nachweis von Borrelia burgdorferi sensu lato in Synovialflüssigkeit. *Z. Rheumatol.* 57, 37 (1998)

-
- [17] Donta ST, Tetracycline Therapy for Chronic Lyme Disease. *Clin Infect Dis* 1, 52-56 (1997)
- [18] Liegner KB, Minocycline in Lyme disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 26, 263-264 (1992)
- [19] Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr.* 117(11-12):393-7 (2005).
- [20] Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis--randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1(8596):1191-4 (1988).
- [21] Dattwyler RJ, Grunwaldt E, Luft BJ. Clarithromycin in treatment of early Lyme disease: a pilot study. *Antimicrob Agents Chemother.* 40(2):468-9 (1996).
- [22] Brorson O, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. *APMIS.* 107(6):566-76 (1999).
- [23] Brorson O, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to tinidazole. *Int Microbiol.* 7(2):139-42 (2004).
- [24] Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents.* 30(4):297-308 (2007)
- [25] Brorson O, Brorson SH, An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxichloroquine. *Int Microbiol* 5(1) 25-31 (2002)
- [26] Rödel R, Freyer A, Bittner T, Schäfer V, Hunfeld KP. In vitro activities of faropenem, ertapenem, imipenem and meropenem against *Borrelia burgdorferi* s.l. *Int J Antimicrob Agents.* 30(1):83-6. (2007)
- [27] Freidank HM, Losch P, Vögele H et al. In Vitro Susceptibilities of *Chlamydia pneumoniae* Isolates from German Patients and Synergistic Activity of Antibiotic Combinations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(7) 1808-1810, (1999)
- [28] Cimmino MA, Accardo S. Long term treatment of chronic Lyme arthritis with benzathine penicillin. *Ann Rheum Dis.* 51(8):1007-8 (1992).
- [29] Dever LL, Jorgensen JH, Barbour AG. In vitro activity of vancomycin against the spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother.* 37(5):1115-21 (1993).
- [30] Stricker RB. Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with lyme disease. *Clin Infect Dis.* 45(2), 149-57 (2007).
- [31] Ziska MH, Donta ST, Demarest FC, Physician preferences in the diagnosis and treatment of Lyme disease in the United States. *Infection* 24(2) 182-186 (1996)
- [32] Maloy AL, Black RD, Seguiola RJ Jr. Lyme disease complicated by the Jarisch-Herxheimer reaction. *J Emerg Med.* 16(3):437-8. (1998).
- [33] Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol.* 7(8):690-5. (2008) Erratum in: *Lancet Neurol.* 7(8):675 (2008).
- [34] Bonnet JP, Abid L, Dabhar A, Lévy A, Soulier Y, Blangy S. Early biliary pseudolithiasis during ceftriaxone therapy for acute pyelonephritis in children: a prospective study in 34 children. *Eur J Pediatr Surg.* 10(6):368-71 (2000).
- [35] Klempner MS, Hu LT, Evans J et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med.* 345(2):85-92 (2001).
- [36] Feder H, Johnson B, Shapiro E et al. A Critical Appraisal of „Chronic Lyme Disease“. N.

Engl. J. Med. 357(14), 1422-1430 (2007), Correction 358 (10) 1084 (2008) v

[37] Hodzic E, Feng S, Holden K, Freet KJ, Barthold SW. Persistence of *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 52(5):1728-36 (2008).

[38] Yrjänäinen H, Hytönen J, Song XY, Oksi J, Hartiala K, Viljanen MK. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment activates *Borrelia burgdorferi* spirochetes 4 weeks after ceftriaxone treatment in C3H/He mice. *J Infect Dis.* 195(10):1489-96 (2007).

[39] Cameron DJ. Generalizability in two clinical trials of Lyme disease. *Epidemiol Perspect Innov.* 17;3:12 (2006).

[40] Bransfield R, Brand S, Sherr V. Treatment of patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med.* 345(19):1424-5 (2001)

[41] Donta ST Treatment of patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med.* 8;345(19):1424 (2001)

[42] Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol.* 34(6):1340-5. (2005).

[43] 22. Auwaerter PG. Point: Antibiotic Therapy Is Not the Answer for Patients with Persisting Symptoms Attributable to Lyme Disease. *Clinical Infectious Diseases.* 45:2, 143-148 (2007)

[44] Corapi KM, Gupta S, Liang MH. Management of Lyme disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 6(2):241-50 (2008).

Erklärung:

Die vorliegende Arbeit wurde nicht fremdfinanziert.

Alle Abbildungen sind urheberrechtlich geschützte Originalarbeiten der Autoren.

Abstract (English)

We examined a sample of 105 individuals that had previously received a course of appropriate antibiotics for Lyme disease according to the guidelines of IDSA (Infectious Diseases Society of America) without experiencing full resolution of their symptoms and had evidence of persistent infection documented by culture, and/ or immune fluorescent microscopy and /or DNA detection by PCR-method.

Mean duration of symptoms was 9.5 years (range 1-40 years). The treatment was adapted to the individual case according to clinical response. Long term antibiotic therapy was initiated and patients were treated continuously for at least 6 months, in some cases several years of intermittent therapy was administered. About 38,8% of the patients experienced full remission of symptoms while about 56,7% reported a significant improvement, 5,6% of patients were deemed refractory to therapy. Therapeutic modalities are discussed in detail.