

Priv. Doz. Dr. med. W. Berghoff
Facharzt für Innere Medizin

Telemannstraße 1
53359 Rheinbach, den 27.08.2007
Telefon 02226 - 2041
Telefax 02226 - 2044

Klinische Grundlagen der antibiotischen Behandlung bei Borreliose

Die aktuelle Problematik der Borreliose, insbesondere auch im Hinblick auf die Behandlung hat im Wesentlichen folgende Ursachen:

- Häufige bakterielle Infektionskrankheit
(wahrscheinlich zunehmende Häufigkeit)
- Häufig chronischer Verlauf
- begrenzte therapeutische Möglichkeiten
- begrenzte Beweiskraft der Labordiagnostik
- unzureichende wissenschaftliche Studien, insbesondere im Hinblick auf
chronische Verlaufsformen und deren Behandlung
- kontroverse wissenschaftliche Meinungen hinsichtlich Diagnose und
Therapie
- ungelöste Probleme in Politik und Rechtsprechung

Die wissenschaftliche Kontroverse wird von zwei dominierenden Fachgesellschaften getragen, nämlich der IDSA (Infectious Disease Society of America), auf die sich auch viele internationale Fachgesellschaften beziehen, insbesondere auch in Deutschland und der ILADS (International Lyme and Associated Disease Society), die sich in ihren Ansichten im wesentlichen hinsichtlich der chronischen Krankheitsverläufe und der Art der antibiotischen Behandlung unterscheidet, jedoch bestehen auch erhebliche Diskrepanzen bei der Einschätzung diagnostischer Kriterien.

Bei Verbreitung der Borrelien im Organismus infolge unzureichender Immunabwehr oder inadäquater Behandlung resultiert eine Multiorgan- oder Multisystem-Erkrankung, die eine interdisziplinäre Betreuung durch die verschiedenen Fachgebiete erfordert. Es liegt in der Natur der Sache, dass bei Meinungsunterschieden zwischen den Ärzten verschiedener Fachgebiete Kontroversen entstehen mit unmittelbaren Konsequenzen für den Patienten. Es gilt daher, die interdisziplinäre Zusammenarbeit soweit wie möglich zu verbessern und zu stabilisieren.

Die wichtigsten Faktoren, die der Problematik bei Diagnose und Therapie der Borreliose zugrunde liegen, sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

- Häufigste generalisierte bakterielle Infektion
mit chronischem Verlauf
(u.a. in Eurasien, Nordamerika)
- Multiorganerkrankung
- Unregelmäßiger Krankheitsverlauf
- Schwierigkeit bei der Erstdiagnose
- Beschwerdefreie Intervalle
- Verschiedene Krankheitsstadien
- Therapierefraktäre Krankheitsverläufe
- Chronische Krankheitsverläufe
(Folgestände nach Borreliose)
- Variierende biologische Eigenschaften der Borrelien
- Erstmanifestation oft erst im Spätstadium
- Begrenzte therapeutische Möglichkeiten
- Begrenzte Beweiskraft der Labordiagnostik
- Unzureichende wissenschaftliche Studien, insbesondere bei chronischen
Verlaufsformen und deren Behandlung
- Wissenschaftliche Kontroversen bzgl. Diagnose und Therapie

Tab. 1 Wichtige Problemfaktoren der Borreliose

Zusätzlich erschwert wird die Problematik der Borreliose durch historisch bedingte Faktoren. Nach Entdeckung der Borreliose wurde das Design von wissenschaftlichen Studien von Wissenschaftlern vorgegeben, die zu diesem Zeitpunkt verständlicherweise nicht auf ausreichende Erfahrungsdaten zurückgreifen konnten. Daher wurde die Behandlung der Borreliose, d.h. die Art und Dauer der antibiotischen Behandlung mehr oder weniger „willkürlich“ festgelegt. Positive Daten, d.h. Therapieerfolge, wurden in den Vordergrund gestellt und dienten danach bis heute als Basis für Behandlungsempfehlungen, insbesondere auch in Form von Leit- und Richtlinien. Negative Resultate, also therapierefraktäre Fälle wurden dagegen weniger berücksichtigt; nicht selten wurde zu diesen therapeutischen Misserfolgen in den Publikationen überhaupt nicht Stellung genommen. Auch wurden die Ursachen der Misserfolge meist nicht kommentiert und die Konsequenzen nicht klar angesprochen. Diese Problematik des therapeutischen Erfolges bei der antibiotischen Behandlung der Borreliose betrifft ganz überwiegend die chronischen Verläufe oder die erst in einem Spätstadium erkennbaren oder erkannten Krankheitsfälle. Erschwerend kommt hinzu, dass der derzeitige wissenschaftliche Erkenntnisstand erhebliche Lücken hinsichtlich Diagnostik und Therapie beim chronischen Verlauf aufweist. Aus diesem Grunde werden von allen maßgebenden wissenschaftlichen Institutionen evidenzbasierte Studien auf diesem Gebiet gefordert. Die mitunter sehr konträren Einschätzungen der Probleme dürften auch eine ethische Ursache haben, da einerseits das Vorenthalten einer notwendigen antibiotischen Behandlung, andererseits eine unnötige oder überzogene Therapie Bedenken auslösen.

Diese historischen Faktoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Sie betreffen im Wesentlichen die Borreliose im Spätstadium oder die chronischen Verläufe, jedoch bestehen auch bei den Frühstadien, insbesondere auch dem disseminierten Frühstadium erhebliche Probleme, die Gegenstand aktueller Diskussionen sind und einer Klärung durch entsprechende wissenschaftliche Analyse bedürfen.

- „Willkürliches“ Design von Studien bzgl. Art und Dauer der antibiotischen Behandlung bei Borreliose.
- Unzureichende Diskussion von Ursachen und Konsequenzen bei therapierefraktärem Verlauf.
- Erhebliche Kontroversen hinsichtlich Diagnose und Therapie der chronischen Borreliose.
- Keine ausreichenden Studien, insbesondere bei der chronischen Borreliose.

Tab. 2 Wissenschaftliche Problemfaktoren der Borreliose

Richtschnur für eine erfolgreiche antibiotische Behandlung ist selbstverständlich die Erfolgsquote. Daraus ergibt sich mit gleicher Selbstverständlichkeit die Konsequenz, dass bei erfolglosem Verlauf unter einer bestimmten antibiotischen Behandlung eine weitere Behandlungsphase folgen muss, sei es durch Wiederholung, durch Wahl eines anderen Antibiotikums oder durch gleichzeitige oder sequentielle Kombination der Antibiotika.

Wenn es trotz Einsatz der heute zur Verfügung stehenden Antibiotika zu keiner ausreichenden Besserung des Krankheitszustandes kommt, ist in Abhängigkeit von der Ausprägung der „persistierenden Restbeschwerden“ von einer therapierefraktären chronischen Borreliose oder von einem Post-Lyme-Disease-Syndrom auszugehen. Die Differenzierung zwischen solchen Krankheits-Endzuständen ist oft sehr schwierig; da zudem in solchen Fällen eine Besserung nicht erreichbar ist, betrifft die Problematik nur mehr palliative, soziologische und juristische Aspekte. Im Hinblick auf die gegenständliche Thematik, nämlich die antibiotische Behandlung ist diese Differenzierung zwischen therapierefraktärer chronischer Borreliose im Endstadium bzw. einem Post-Lyme-Disease-Syndrom rein akademischer Natur. Sie betreffen pathophysiologische Hypothesen; für den betreuenden Arzt und den Patienten haben solche Betrachtungen jedoch keine praktische Bedeutung.

Der folgenden Systematisierung der antibiotischen Behandlung bei Borreliose seien die zwei entscheidenden Behandlungsgrundsätze vorausgeschickt, nämlich die

Forderung nach einer möglichst frühzeitigen Behandlung und dem Einsatz von Antibiotika in allen Spätstadien und bei chronischen Verläufen (vergl. Tab. 3)

- Frühzeitige Behandlung begünstigt den Therapieerfolg
- Antibiotische Behandlung ist auch in Spätstadien oder bei chronischem Verlauf indiziert (abgesehen von eindeutig therapierefraktären Fällen)

Tab. 3 Grundsätze der antibiotischen Behandlung bei Borreliose

Da die Borreliose einen zeitabhängigen Verlauf aufweist, bedingt durch die Tatsache einer zunehmenden Ausbreitung der Borrelien im Organismus und der damit verbundenen Multisystemerkrankung, wurde bereits bald nach Entdeckung der Erkrankung der Krankheitsverlauf in Stadien eingeteilt. Diese Systematisierung hat in der Folgezeit verschiedene Variationen erfahren, die auch für die antibiotische Behandlung Konsequenzen haben. Entscheidend ist, dass zwischen den Stadien oder bestimmten Organmanifestationen einerseits und der Art der antibiotischen Behandlung andererseits enge Beziehungen bestehen. Daher seien im Folgenden kurz die drei wesentlichen Stadieneinteilungen aufgeführt und zwar die nach Steere (1), dem Entdecker der Borreliose, der IDSA (Infection Disease Society of America) (2) und der ILADS (International Lyme and Associated Disease Society) (3).

Die auf diesen drei Quellen basierenden Stadieneinteilungen sind in Tabelle 4, 5 und 6 (S. 6 - 8) wiedergegeben. Die Tabellen enthalten die den einzelnen Stadien zugeordneten Krankheitsmanifestationen (Symptomatik).

Der aktuelle Stand der Stadieneinteilung mit der zugehörigen Symptomatik enthält die Tabelle 7 (S. 9, 10) nach L.H. Sigal (4), dabei sind frühere Stadieneinteilungen beinhaltet und ergänzt. – Auffallend ist, dass Sigal (4) und Steere (1) nicht auf die typische und dominierende Symptomatik im Spätstadium bzw. der chronischen Borreliose hinweisen, nämlich auf ein chronisches Krankheitsgefühl mit allgemeiner Erschöpfung (Fatigue). Die IDSA erwähnt diese charakteristischen Krankheitsphänomene im Rahmen der „Minor-Symptome“ nach antibiotischer Behandlung, jedoch auch im Rahmen der Spätmanifestation.

<u>Stadien</u>	<u>Symptomatik</u>
I. Frühinfektion Lokalisierte Infektion	Erythema migrans Grippeähnliches Krankheitsbild
II. Disseminierte Infektion (hämatogene Ausbreitung der Borrelien)	erheblicher Krankheitszustand Fieber E.m. „an anderer Stelle“ Heftige Kopfschmerzen Nackensteifigkeit Muskel- und Gelenkschmerzen Neuroborreliose AVB I-III Myokarditis Perikarditis Kardiomyopathie Sonstige Beschwerden: Lymphadenopathie Splenomegalie Hepatitis Katarrh der oberen und unteren Luftwege Konjunktivitis Iritis
III. Spätmanifestation (persistierende Infektion)	Arthritis (intermittierende) (Bei 60 % antibiotisch nicht behandelter Patienten) Selten chronischer Verlauf der Arthropathie (hypothetisch: Aufgrund Autoimmunprozess) Encephalopathie Polyneuropathie Acrodermatitis atrophicans Neuroborreliose oder tertiäre Neuroborreliose (4)

Tab. 4 Einteilung der Borreliose nach Stadium I, II und III (nach A.C. Steere (1) und L.H. Sigal (4))

Stadien

Frühstadium

a) lokalisiertes Frühstadium

b) disseminiertes Stadium

(Symptomatik nach Behandlung)

c) Spätmanifestation

d) Zustand nach erfolgloser antibiotischer
Behandlung im Spätstadium**Symptomatik**Erythema migrans
Beschwerden wie bei viralem SyndromErythema migrans
Multiples Erythema migrans
Karditis
periphere Facialisparesie (mit oder ohne pathologischem
Liquor)
Meningitis
akute Radikulopathie
Neuroborreliose

Minor-Symptome:

- Kopfschmerz
- Erschöpfung
- Müdigkeit
- Supraventrikuläre Tachykardie
- Arthralgien
- Arthritiden (kürzer als 2 Wochen)
- periphere Fazialisparese

Major-Symptome:

- Meningitis
- Meningoencephalitis
- Karditis
- rezidivierende Arthritiden

Arthritis (oligoartikulär)

Encephalopathie

- Gedächtnisstörung
- Somnolenz

Neuropathie

- distale Parästhesien
- radikuläre Schmerzen

Augenerkrankungen

Arthralgien

Schmerzen

Schwäche

Krankheitsgefühl

Erschöpfung

Müdigkeit

(Fatigue)

Neuroborreliose

Gelenkschmerzen, Schmerzen, Schwäche,
Krankheitsgefühl, Erschöpfung, Müdigkeit
(Fatigue) (14, 15)**Tab. 5 Einteilung der Borreliose nach IDSA (2, 5)**

Stadien

Frühmanifestation

Atypische Frühmanifestationen

Chronische Borreliose

- a) persistierend
- b) rezidierend
- c) therapierefraktär

Symptomatik

nicht aufgeführt

in weniger als 50 % der Frühfälle tritt ein Erythema migrans auf

Symptomatik der chronischen Borreliose siehe Tab. 9, 10

Tab. 6 Einteilung der Borreliose nach ILADS (3)

Lokalisiertes Frühstadium

(Krankheitsbeginn einige Tage oder einen Monat nach Zeckenstich)

Erinnerung an Zeckenstich in 30 % der Fälle

Erythema migrans in 50-70 % der Fälle

Mögliche Begleitsymptome:

Allgemeines Krankheitsgefühl (Fatigue, Malaise), Lethargie, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, regionale oder generalisierte Lymphome

Disseminiertes Frühstadium

(Krankheitsbeginn einige Tage bis 10 Monate nach Zeckenstich)

Karditis 8-10 %

Überleitungsstörungen, Kardiomyopathie, Perimyokarditis

Neurologische Symptomatik 10 %

Lymphocytäre Meningitis

Encephalitis

Erkrankungen von Hirnnerven

(insbesondere Facialisparesie, gelegentlich auch bilateral)

periphere Neuropathie

Radikuloneuropathie

(Bannwarth)

Myelitis

Muskelskelettbeschwerden 50 %

Polyarthritiden mit wechselnder Lokalisation

Polyarthralgien mit wechselnder Lokalisation

Hauterkrankung

Lymphozytome

Erythema nodosum (selten)

Lymphadenopathie

regional

generalisiert

Augenerkrankung

Konjunktivitis

Iritis

Choroiditis

Vitritis

Retinitis

Lebererkrankung

Pathologische Leberfunktionstest

Hepatitis

Nierenerkrankung

Mikrohämaturie

Asymptomatische Proteinurie

Tab. 7 Stadieneinteilung der Borreliose nach Sigal (4)
(Spätstadium oder chronische Borreliose s. Forts. S. 10)

Spätstadium oder chronische Borreliose

(Krankheitsbeginn Monate bis Jahre nach Zeckenstich)

Muskelskelettbeschwerden ca. 50 %

Polyarthritis mit wechselnder Lokalisation 10 %

Chronische Monoarthritis

(meistens im Bereich der Kniegelenke)

Neurologische Erkrankung

Chronische, oft subtile Encephalopathie

Encephalomyelitis

Periphere Neuropathie

Ataxie

Demenz

Psychiatrische Störungen

Hautveränderungen

Akrodermatitis chronica atrophicans

Morphaea

(= Lokalisierte Sklerodermie-ähnliche-Läsionen)

Tab. 7 Stadieneinteilung der Borreliose nach Sigal (4)
(Frühstadium s. S. 9)

Die von dem CDC konzipierte Systematisierung wird nicht einbezogen, da sie im Wesentlichen epidemiologischen Zielen dient und für das diagnostische Vorgehen und insbesondere die antibiotische Therapie bei der Borreliose keinen nennenswerten Beitrag enthält.

Bei der Schematisierung nach Steere (1) oder der IDSA (2), wird beim Krankheitsverlauf der Borreliose zwischen Frühstadium und Spätstadium unterschieden. Das Frühstadium ist charakterisiert durch das Erythema migrans, das Spätstadium durch andere Symptome (entsprechend dem Befall verschiedener Organe im Rahmen einer Multisystemerkrankung). Allerdings kann auch im Spätstadium erneut ein EM (Erythema migrans) auftreten, mitunter als MEM (multiples Erythema migrans) oder als rezidivierendes Erythema migrans. Im Vordergrund steht jedoch die Erkrankung anderer Organsysteme, die im Vergleich zu der wenig belastenden Hauterkrankung eines EM den Krankheitszustand und Leidensdruck des Patienten bestimmen.

Entsprechend der Ausbreitung der Borrelien im Organismus wird bei der Stadieneinteilung nach Steere (1), der IDSA (2) und Sigal (4) das Frühstadium unterteilt nach einem lokalisierten Frühstadium und einem disseminierten Frühstadium. Wegen der Zeitabhängigkeit der Ausbreitung, kommt es insbesondere im Hinblick auf die antibiotische Behandlung ganz entscheidend darauf an, den Zeitpunkt einer Disseminierung im Einzelfall, d.h. beim erkrankten Patienten zu definieren. In diesem Zusammenhang ist es zweckmäßig, eine therapieorientierte Systematisierung zugrunde zu legen (vgl. Tab. 8):

- Erythema migrans vor Disseminierung
(lokalisiertes Frühstadium)
- Disseminierung bei bestehendem oder kurz zurückliegendem EM
(disseminiertes Frühstadium)
- Disseminierung ohne EM
- Erstmanifestation im Spätstadium
- Spätstadium oder chronische Borreliose

Tab. 8 Therapieorientierte Systematisierung der Borreliose

Da beim Frühstadium mit Auftreten des Erythema migrans auch Allgemeinsymptome (grippeähnliches Krankheitsbild) auftreten, ist eine Differenzierung gegenüber einer beginnenden disseminierten Erkrankung schwierig. Die Krankheitssituation wird erst eindeutiger, wenn spezifische Organmanifestationen, z.B. Arthritis, akute Symptome im Bereich des zentralen Nervensystems, kardiale Erkrankungen, schwerer allgemeiner Krankheitszustand und anderes (s. Tab. 7, S. 9 - 10 und Tab. 9, S. 15) auftreten. Da sich die antibiotische Behandlung im Frühstadium mit der Dissemination ändert, kommt der Beurteilung aller Krankheitszeichen und sonstigen Umstände besondere Bedeutung zu. – In diesem Zusammenhang sei zudem daraufhin gewiesen, dass nach Steere (1) und der IDSA (2) die Arthritis nicht der disseminierten Frühform, sondern dem Spätstadium zugeordnet wird. Dagegen enthält die moderne und aktuelle Einteilung nach Sigal (4) das Phänomen der Polyarthritis mit wechselnder Lokalisation als typische Manifestation des disseminierten Frühstadiums.

Eine zusätzliche Problematik ergibt sich aus der Tatsache, dass das Erythema migrans entsprechend verschiedenen Literaturquellen (3, 4) nur in 50-70 % der Fälle auftritt. Folge ist, dass bei Auftreten einer borrelioseartigen Symptomatik ohne Erythema migrans in der Regel bereits eine Disseminierung vorliegt. Nur wenn die Allgemeinsymptomatik und sonstige Umstände (grippeähnliches Krankheitsbild zu atypischer Jahreszeit, endemisches Gebiet, sonstige Faktoren) zu der Verdachtsdiagnose einer Borreliose im Frühstadium führen, kann dies theoretisch einen Zeitpunkt betreffen, bei dem die Dissemination noch nicht stattgefunden hat. In praxi und im Zweifel ist jedoch davon auszugehen, dass eine Dissemination bereits vorliegt und somit eine entsprechende antibiotische Behandlung erforderlich wird.

Das Erythema migrans tritt möglicherweise erst Wochen oder Monate nach Zeckenstich auf. In solchen Situationen ist es fraglich, ob das Erythema migrans hilft, den Zeitpunkt der Dissemination zu bestimmen. Zudem sei bereits an dieser Stelle erwähnt, dass auch nach „adäquat behandeltem Erythema migrans“ eine Spätborreliose auftreten kann. Dies impliziert selbstverständlich, dass durch eine solche adäquate Behandlung des Erythema migrans die Dissemination nicht verhindert wurde oder zum Zeitpunkt der vermeintlich adäquaten antibiotischen

Behandlung nicht mehr ein lokalisiertes, sondern bereits ein disseminiertes Frühstadium vorlag.

In der Spätphase ist es nicht möglich, zwischen Krankheitsmanifestationen des Spätstadiums oder einer chronischen Borreliose zu unterscheiden. Dies ist auch aufgrund pathophysiologischer Überlegungen nicht zu erwarten, da es sich in beiden Fällen um eine persistierende generalisierte Infektion mit Borrelien handelt.

Eine graphische Übersicht über die zeitabhängige Entwicklung der Borreliose bei unbehandelten Patienten stellt die Abbildung 1 (Seite 14, (nach Sigal, 4)) dar. Der gleiche Verlauf oder zumindest ein sehr ähnlicher Verlauf ist auch bei Patienten mit einer unwirksamen oder inadäquaten antibiotischen Behandlung zu erwarten. Allerdings ist die wichtige Frage, in wie weit eine inadäquate, also nicht zur Heilung oder Erradikation der Borrelien führende antibiotische Behandlung den Krankheitsverlauf beeinflusst, wissenschaftlich nicht eindeutig geklärt.

Wie die Abbildung 1 zeigt, beginnt nicht nur das Erythema migrans zum Zeitpunkt 0, sondern auch Krankheitsmanifestationen in Form der Neuroborreliose, kardialer Erkrankungen sowie Arthritiden, d.h. auch diese Graphik zeigt, wie schwierig es ist, den Beginn der Dissemination zu definieren bzw. im konkreten Krankheitsfall zu erkennen.

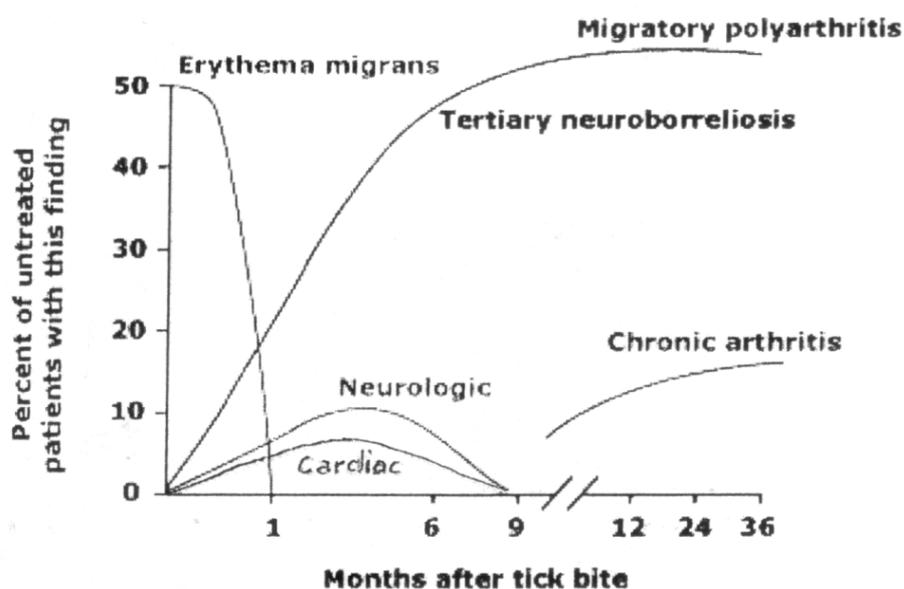
Da das Erythema migrans als pathognomonisches und krankheitsbeweisendes Phänomen, also in etwa 30-50 % der Fälle nicht auftritt oder nicht festgestellt wird, muss sich die Diagnose auf die übrigen Symptome der Borreliose stützen. Bezüglich der vielfältigen Symptomatik der Borreliose sei wiederum auf Tabelle 7 (nach Sigal (4)) und Tabelle 9 (nach ILADS (3)) verwiesen.

Die Deutsche Borreliose-Gesellschaft hat eine Übersicht über die Symptomatik der Borreliose zusammengestellt und die vielfältigen Krankheitsmanifestationen nach Organsystemen geordnet. Diese Übersicht enthält die Tabelle 9a, Seite XX). Die Übersicht stützt sich auf Angaben von Ärzten der Deutschen Borreliose-Gesellschaft unter Einbeziehung verschiedener Literaturquellen. Es ist vorgesehen, die Symptomatik auf den verschiedenen Fachgebieten in entsprechenden Kapiteln darzustellen.

Eine Zusammenstellung der Symptomatik der Borreliose nach systematischer Befragung ambulant tätiger Ärzte in endemischen Gebieten der USA ist in Tabelle 10 wiedergegeben (nach Ziska et al (6)).

Die antibiotische Behandlung der Borreliose richtet sich an 2 Kriterien aus, nämlich dem Stadium und der Organmanifestation (vergl. Tab. 11):

Natural history of untreated Lyme disease



Schematic representation of the timing of the three stages of Lyme disease: early localized disease with erythema migrans and perhaps arthritis; early disseminated disease with cardiac, neurologic, and arthritis symptoms; and late disease with tertiary neuroborreliosis and chronic arthritis. *Courtesy of Leonard H Sigal, MD.*

Abb. 1 Krankheitsverlauf der Borreliose bei unbehandelten Patienten (nach Sigal (4))

- Zeckenstich *
- Erythema migrans *
- chronisches Krankheitsgefühl
- Ermüdung, Erschöpfung
- herabgesetzte körperliche Belastbarkeit
- leichtes Fieber, Hitzewallungen, Frösteln
- Nachtschweisse
- Halsschmerzen
- Geschwollene Drüsen
- Kopfschmerzen
- Nackensteifigkeit
- Gelenkschmerzen mit Wanderungstendenz in verschiedenen Gelenken
- Steifigkeit der Gelenke
- Entzündung von Gelenken
- Muskelschmerzen
- Brustschmerzen und Herzklopfen
- Bauchbeschwerden, Übelkeit
- Durchfälle
- Schlafstörungen
- Schlechte Konzentration und Gedächtnisstörung
- Nervosität und Stimmungsschwankungen
- Depression
- Benommenheit
- Rückenschmerzen
- Verschwommenes Sehen und Augenschmerzen
- Schmerzen im Kieferbereich
- Schmerzen in den Hoden oder im Beckenbereich
- Schwindelzustände
- Tinnitus
- Hirnnervenstörungen (Taubheitsgefühl, Schmerzen, Kribbeln im Gesichtsbereich)
- Lähmungen im Gesichtsbereich einschl. Augenmuskeln
- Opticus-Neuritis
- Kribbeln oder brennende Schmerzen im Hautbereich *
- (Erkrankung des Herzmuskels incl. Erregungsleitungssystem, Herzrhythmusstörungen) *
- Gewichtsverlust*

Tab. 9 Symptome der Borreliose nach ILADS (3), die mit * gekennzeichneten Symptome werden ergänzend nach anderer Literatur hinzugefügt, sind also in ILADS (3) nicht enthalten

Generell kann festgestellt werden, dass sich die von den verschiedenen Institutionen empfohlenen Schemata der antibiotischen Behandlung im Hinblick auf das lokalisierte Frühstadium relativ wenig unterscheiden, dagegen bestehen erhebliche Unterschiede bei dem disseminierten Frühstadium, der chronischen Borreliose bzw. bei dem Spätstadium. Die Unterschiede betreffen Art und Dauer der antibiotischen Behandlung. Bei Betrachtung der aktuellen Literatur kann sich die antibiotische Behandlung im Wesentlichen auf drei Quellen (vergl. Tab. 12-16) beziehen:

- IDSA (2)
- ILADS (3)
- Mitteilungen von Ärzten in Endemiegebieten der USA (Ziska et al (6))

Infektionsgefährdung

Zeckenstich

Erythema migrans

Allgemeinsymptome

Grippeähnliche Beschwerden
 Chronisches Krankheitsgefühl
 Ermüdung, Erschöpfung
 Herabgesetzte Belastbarkeit
 Leichtes Fieber, Hitzewallungen, Frösteln
 Schwitzen
 Nachtschweisse
 Halsschmerzen
 Kopfschmerzen
 Nackensteifigkeit
 Brustschmerzen, Herzklopfen
 Gewichtsverlust
 Gewichtszunahme
 Lymphknotenschwellung
 Sexuelle Funktionsstörungen
 Verschlimmerung der Beschwerden nach Infektionen

Nervensystem

Akute Neuroborreliose:

Schweres allgemeines Krankheitsbild mit verschiedenen neurologischen Ausfälle durch Schädigung von Gehirn und Rückenmark (Encephalomyelitis) im Stadium II (Lähmungen, Gefühlsstörungen, andere Hirnleistungsstörungen; ggf als Schub (Encephalomyelitis) im Spätstadium oder bei chronischer Borreliose

Bei chronischem Krankheitsverlauf:

(Encephalopathie) Schlechte Konzentration und Gedächtnisstörungen
 Schlafstörungen, Nervosität, Stimmungsschwankungen, Depression, Benommenheit, Schwindelzustände

Funktionsstörungen der Hirnnerven:

Fazialisparese
 Opticusneuritis
 Sehstörungen
 Gesichtsfeldausfälle
 Augenmuskellähmungen
 Doppelbilder
 Schielen
 Gesichtsschmerzen, Taubheitsgefühl oder Kribbeln
 (Trigeminusbereich)
 Herabgesetzte Hörleistung
 Lärmempfindlichkeit
 Tinnitus
 (Ohrgeräusche)
 Geschmacksstörung
 Geruchsstörung
 Sprachstörung
 Schreibstörung
 Lesestörung

Taubheitsgefühl, Kribbeln, Lähmungen (muskuläre Schwäche)
 Muskelzuckungen
 Unwillkürliche Bewegungen

Polyneuropathie
 Schmerzen, Missempfindungen in der Haut der Extremitäten
 Störung der Sensibilität

Muskelskelettsystem

Gelenkentzündung (Monarthritis)
 (migratorische Polyarthritis)
 Gelenkschmerzen mit Wanderungstendenz in grossen und kleinen Gelenken
 Steifigkeit der Gelenke
 Muskelschmerzen
 Schleimbeutelentzündungen (z.B. Bursitis suprapatellaris)
 Sehnenkrankungen (Tendopathie, Enthesiopathie)
 Fersenbein-Schmerzen
 Schienbein-Schmerzen
 Fußsohlen-Schmerzen
 Achillessehnen-Schmerzen
 Carpaltunnelsyndrom
 Epikondylitis
 Rückenschmerzen
 Brustkorb- / Körperschmerzen
 Wirbelsäulenschmerzen

Herz

Myokarditis, Erregungsleitungsstörungen (sinoatrialer Block)
 (AVB I, II, III)
 (LSB, RSB)
 (intraatrialer Block)
 (His-Bündel-Block)
 chronische Kardiomyopathie (dilatative Kardiomyopathie)
 Perikarditis

Tab. 9a (Fortsetzung nächste Seite)

Haut

Erythema migrans (EM)
 Rezidivierendes EM
 Multiples EM (MEM)
 Lymphozytom (innerhalb EM oder statt EM)
 Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)
 (Frühform, Endstadium)
 Fibrome bei ACA
 Papulosquamöse Läsionen
 Kribbeln oder brennende Schmerzen im Hautbereich
 Jucken

Magen-Darm-Beschwerden

Dyspeptisches Syndrom
 Übelkeit
 Durchfälle
 Magenschmerzen
 Bauchschmerzen
 Obstipation

Auge

Sehstörungen
 Gesichtsfeldausfälle
 Doppelbilder und Augenschmerzen
 „Sonstige Augenbeschwerden“
 Uveitis
 (granulomatöse Uveitis anterior
 intermediäre Uveitis
 retinale Vaskulitis
 periphere multifokale Choroiditis)
 Neuro-ophthalmologische Störungen
 Augenmuskel-Lähmungen (Myositis)
 Sonstige Augenmanifestationen
 periorbitales Ödem
 orbitale Myositis
 Konjunktivitis
 Keratitis
 Iritis
 Retinitis
 Vitritis

Sonstige Beschwerden

Schmerzen Kieferbereich
 Sinusitis

Tab. 9a Symptome nach Organsystemen geordnet, entsprechend Erhebungen durch die Ärzte der Deutschen Borreliose-Gesellschaft unter Einbeziehung von Literaturangaben

Keine Erinnerung an Zeckenstich 50 %
 Erythema migrans 35 %
 Fatigue 90 %
 (Erschöpfung, allgemeines Krankheitsgefühl)
 Arthralgien 80 %
 Kopfschmerz 70 %
 Kognitive Störung 50 %
 Verhaltensstörungen 50 %
 Parästhesien 40 %
 Arthritis 25 %
 Schweißausbrüche 10 %
 Halsschmerzen 20 %
 Kardiale Manifestationen 10 %
 Rezidierende Hautausschläge 10 %
 Augenerkrankung 10 %

**Tab. 10 Symptome der Borreliose nach Befragung von Ärzten
 in endemischen Gebieten der USA, nach M. H. Ziska et al (6)**

<u>Stadium/Krankheitsmanifestation</u>	<u>Symptomatik</u>
Erythema migrans	maximal 2 Wochen nach Zeckenstich Allgemeiner Krankheitszustand wie bei Grippe ohne Katarrh der Schleimhäute des Respirationstrakts, jedoch Pharyngitis möglich
„frühe Dissemination“ (akute Neuroborreliose)	siehe Tabelle 4, 5, 6,7 Krankheitsmanifestation im Bereich des zentralen und peripheren Nervensystems im Rahmen einer Dissemination
(tertiäre Neuroborreliose)	Krankheitsmanifestation des ZNS im Spätstadium - akute, auch rezidivierende Encephalomyelitis - chronische Neuropathie - Encephalopathie mit kognitiven und mentalen Störungen
Spätstadium/chronische Borreliose	siehe Tabelle 4, 5, 6, 7

Tab. 11 Kriterien (Stadium/ Krankheitsmanifestation), an denen sich die antibiotische Behandlung der Borreliose ausrichtet

Stadium Krankheitsmanifestation	Antibiotikum	Dosis	Dauer
Frühstadium (lokalisiert)	Doxycyclin Amoxicillin Cefuroxim Makrolide (bei Unverträglichkeit von Doxycyclin, Amoxicillin, Cefuroxim)	200 mg 2 x 1 500 mg 3 x 1 500 mg 2 x 1	2-3 Wochen
Frühstadium (disseminiert)	Wie bei lokalisiertem Frühstadium		
Akute Neuroborreliose (disseminiertes Frühstadium)	Ceftriaxon Penicillin G Cefotaxim Doxycyclin	2 g tägl. 2-4 Wochen 18-24 Mio tägl. 2 g, 3 x tägl. 200-400 mg tägl.	
AVB III (disseminiertes Frühstadium)	Ceftriaxon		
periphere Fazialisparese (disseminiertes Frühstadium)	wie lokalisiertes Frühstadium		
Facialisparese mit pathologischem Liquor	Ceftriaxon	2 g tägl.	2-4 Wochen
Lyme-Arthritis	wie lokalisiertes Frühstadium alternativ Ceftriaxon (da nach oraler antibio- tischer Behandlung der Arthritis Neuroborreliose folgen kann)		4 Wochen
Persistierende oder rezidivierende Gelenkschwellung	wie bei lokalisiertem Frühstadium alternativ: Ceftriaxon (ggf. Behandlungspause von mehreren Monaten zwischen den einzelnen antibiotischen Behandlungsphasen)	2 g	4 Wochen 2-4 Wochen
Persistierende Arthritis	(trotz antibiotischer Behandlung) NSAR Depotsteroid e i.a. Arthroskopische Synovektomie		
Späte Neuroborreliose	Ceftriaxone Cefotaxim Penicillin Bei Therapieresistenz keine Behandlungswiederholung	2 g tägl. 2 g, 3 x tägl. 24 Mio tägl.	2-4 Wochen
Chronische Borreliose Post-Lyme-Disease-Syndrome	keine erneute antibiotische Behandlung (chron. Borreliose ist keine no- sologische Entität, weitere Stu- dien erforderlich)		

Tab. 12 Antibiotische Behandlung der Borreliose entsprechend Leitlinien der IDSA (2) und nach Sigal (4)

Antibiotische Behandlung nach ILADS

Stadium Krankheitsmanifestation	Antibiotikum	Dosis	Dauer
Frühstadium	(alphabetische Reihenfolge) Amoxicillin Azithromycin Cefuroxim Clarithromycin Doxycyclin Tetracyclin Ceftriaxon Penicillin	Tendenz zur höheren Dosierung 6000 mg/d 600 mg/d 400 mg/d	Abhängig von der klinischen Entwicklung, ggf. über Monate
Neuroborreliose	Ceftriaxon	2 g /Tag	abhängig vom klinischen Verlauf, ggf. Monate
Arthritis mit Erguss	Ceftriaxon	2 g /Tag	Abhängig vom klinischen Verlauf
AVB	Ceftriaxon	2 g /Tag	Abhängig vom Klinischen Verlauf
Chronische Borreliose	identisch mit disseminiertem Frühstadium Bei Versagen der oralen antibiotischen Behandlung Einsatz von Ceftriaxon		
	Penicillin-Benzathin (nach erfolgloser Behandlung mit oralen oder sonstigen i.v.-Antibiotika)	1,2-2,4 Mio/Woche	Monate
	Kombination von Antibiotika Amoxicillin, Cefuroxim, kombiniert mit Makroliden (Erfahrungsmedizin, keine evaluierten Studien)		
	sequentielle Therapie Ceftriaxon bis zur Beherrschung des Krankheitsverlaufes nachfolgend Doxycyclin		

**Tab. 13 Antibiotische Behandlung entsprechend Empfehlungen der ILADS (3)
(Frühstadium nicht differenziert nach „lokalisiert“ und „disseminiert“)**

Antibiotische Behandlung durch Ärzte in Endemiegebieten der USA

Stadium	Antibiotikum	Häufigkeit des Einsatzes	Dauer
Frühstadium (lokalisiert)	Amoxicillin	86 %	4 Wochen in 31 % über 4 Wochen
	Doxycyclin	82 %	
	Azithromycin	28 %	
	Cefuroxim	24 %	
	Clarithromycin	24 %	
	Cefixim	18 %	
	Tetracycline	16 %	
	Ceftriaxone (i.v.)	14 %	
	Minocyclin	11 %	
Cefotaxim (i.v.)	8 %		

Tab. 14 Antibiotische Behandlung des lokalisierten Frühstadiums der Borreliose entsprechend Befragung von Ärzten in Endemiegebieten der USA, nach M.A. Ziska et al (6)

Stadium	Antibiotikum	Häufigkeit des Einsatzes	Dauer
Frühstadium (disseminiert)	Ceftriaxon	81 %	siehe Tabelle 17 (ca. 1-6 Monate)
	Amoxicillin	72 %	
	Doxycyclin	65 %	
	Clarithromycin	43 %	
	Azithromycin	51 %	
	Cefuroxim	38 %	
	Cefotaxim (i.v.)	32 %	
	Cefixim	24 %	
	Penicillin	14 %	
	andere Antibiotika	10 %	
	Kombinationstherapie	40 %	

Tab. 15 Antibiotische Behandlung bei Post-Erythema-migrans-Lyme-Disease, also sinngemäß vereinbar mit einer eingetretenen Dissemination nach Angaben von Ärzten in endemischen Gebieten der USA (M.H. Ziska et al (6))

Ein Vergleich der Empfehlungen dieser 3 Institutionen weist sowohl formal als auch im Hinblick auf die Krankheitsgewichtung und die Art und Dauer der antibiotischen Behandlung erhebliche Unterschiede auf.

Die formalen Unterschiede betreffen die Stadieneinteilung bzw. die Krankheitsmanifestationen. Die IDSA (Tabelle 5, S. 7) unterscheidet nach lokalisiertem und disseminiertem Frühstadium, benutzt jedoch nicht den Ausdruck Spätstadium. Stattdessen benennt die IDSA Krankheitsmanifestationen, die für die Spätphase typisch sind (persistierende oder rezidivierende Gelenkschwellungen, persistierende Arthritis, späte Neuroborreliose u.a.m.). Die Existenz einer chronischen Borreliose wird als nosologische Entität negiert, da noch keine entsprechenden Studien vorlägen, die die IDSA jedoch ausdrücklich fordert. Hieraus kann gefolgert werden, dass die IDSA bei eindeutig wissenschaftlichem Nachweis die Existenz einer chronischen Borreliose nicht weiter ausschließen würde. Die

Meinungen und Literaturhinweise, die die ILADS einige Jahre nach den Empfehlungen der IDSA publizierte, wurden von der IDSA nicht oder nicht in gleicher Weise einbezogen.

Die Stadieneinteilung der ILADS unterscheidet im Gegensatz zu vorausgehenden Publikationen (Steere (1), IDSA (2)) wie oben ausgeführt lediglich zwischen Frühmanifestation und chronischer Borreliose (Tab. 6, S. 8). Insbesondere unterscheidet die ILADS nicht zwischen lokalisiertem und disseminiertem Frühstadium. Zwar weist die ILADS nicht ausdrücklich auf die Problematik des Anfangszeitpunktes der Dissemination hin, erwähnt jedoch die Tatsache, dass das Erythema migrans nur in 50 % der Frühfälle auftritt und dass ein Zeckenstich bei weniger als 50 % der Borreliose-Patienten erinnerlich ist. Überdies fordert die ILADS, dass bei der Frühmanifestation bereits bei dem Verdacht auf eine Borreliose (grippeähnliches Krankheitsbild im Sommer und Herbst), d.h. auch ohne Vorliegen eines Erythema migrans, umgehend eine adäquate antibiotische Behandlung erfolgen soll. Der wohl wichtigste Unterschied zwischen den IDSA- und ILADS-Kriterien bezieht sich auf die Dauer der antibiotischen Behandlung. Während die IDSA die Behandlungsdauer zeitlich limitiert und definiert, empfiehlt die ILADS die Dauer der Behandlung nach dem klinischen Erfolg auszurichten (s. Tab. 17, S. 24).

Die Befragung von ambulant tätigen Ärzten in endemischen Gebieten der USA (Ziska et al (6)) nähert sich in ihrer Aussage den Grundsätzen der ILADS, während gegenüber der Auffassung der IDSA erhebliche Unterschiede deutlich werden. In dieser Ärzte-Befragung werden 3 Stadien unterschieden und zwar das lokalisierte Frühstadium, die Post-EM-Lyme-Disease, sinngemäß also vereinbar mit einer eingetretenen Dissemination und die chronische Borreliose. Diese Publikation benennt die bei der Borreliose in diesen drei Stadien eingesetzten Antibiotika und die prozentuale Häufigkeit deren Einsatzes. Im Vordergrund dieser Publikation steht die Feststellung, dass beim lokalisierten Frühstadium die orale Medikation, insbesondere mit Amoxicillin und Doxycyclin stark dominiert, nach Dissemination (Post-EM-Lyme-Disease) kommt jedoch an erster Stelle und zwar mit 81 % Ceftriaxon zum Einsatz. Dieses Medikament ist auch führend bei der Behandlung der chronischen Borreliose, gefolgt von Amoxicillin und Doxycyclin (vergl. Tabelle 14-20).

Stadium	Antibiotikum	Häufigkeit des Einsatzes	Dauer
Chronische Borreliose	Ceftriaxon (i.v.)	79 %	siehe Tab. 17 (ca. 3- 6 Mo- nate)
	Amoxicillin	61 %	
	Doxycyclin	60 %	
	Azithromycin	46 %	
	Clarithromycin	43 %	
	Cefotaxim (i.v.)	34 %	
	Cefuroxim	30 %	
	Cefixim	25 %	
	Sonstige Antibiotika	unter 20 %	
Kombinationstherapie	42 %		

Tab. 16 Antibiotische Behandlung der chronischen Borreliose nach Angaben von Ärzten in endemischen Gebieten der USA, M.H. Ziska et al (6)

Die Dauer der antibiotischen Behandlung ist in Anbetracht der erheblichen Diskrepanzen zwischen IDSA (2) einerseits und ILADS (3) sowie Ärztebefragung durch Ziska (6) andererseits zwecks besserer Übersicht in Tabelle 17 und 18, S. 24 und 25, aufgeführt. Während die IDSA definierte Angaben zur Dauer der antibiotischen Behandlung macht, empfiehlt die ILADS eine flexible Behandlungsdauer, die sich nach der klinischen Entwicklung richten soll und sich ggf. über Monate erstreckt. In der Ärztebefragung durch Ziska (6) sind die von den befragten Ärzten gewählten Behandlungszeiträume quantitativ benannt. Dabei zeigt sich, dass die antibiotische Behandlung entsprechend der Ansicht der ILADS über Monate von den befragten Ärzten durchgeführt wird.

Literaturquelle	Stadium Krankheitsmanifestation	Dauer
Steere	lokalisiertes Frühstadium	2 Wochen
	disseminiertes Frühstadium	3 Wochen
	Acrodermatitis	1 Monat
	Arthritis	1-2 Monate
	Neuroborreliose Kardiale Erkrankung bei persistierendem AVB III länger	2-3 Wochen 4 Wochen
IDSA	Frühstadium lokalisiert oder disseminiert	2-3 Wochen
	akute Neuroborreliose	2-4 Wochen
	AVB III	2-3 Wochen
	periphere Fazialisparese	2-3 Wochen
	Lyme-Arthritis	4 Wochen
	Persistierende oder rezidivierende Gelenkschwellung	4-wöchige Wiederholungsphasen mit Intervallen
	persistierende Arthritis	keine antibiotische Behandlung
ILADS	Frühstadium	Bei allen Krankheitszuständen Behandlungsdauer abhängig von der klinischen Entwicklung, ggf. über Monate
	Chronische Borreliose	
	Neuroborreliose	
	Arthritis	
	AVB	

Tab. 17 Dauer der antibiotischen Behandlung bei verschiedenen Stadien / Krankheitsmanifestationen nach Steere (1), IDSA (2), ILADS (3)

M. H. Ziska

Frühstadium, lokalisiert	4 Wochen (in 31% der Fälle über 4 Wochen)
Posterythema-migrans-Lyme-disease	<p>Internisten 36% 1-3 Monate 45% 3-6 Monate 36% über 6 Monate</p> <p>Infektologen 50% 2-4 Wochen 29% 1-3 Monate 14% 3-6 Monate 29% über 6 Monate</p> <p>Rheumatologen 58% 2-4 Wochen 25% 1-3 Monate 17% 3-6 Monate</p>
chronische Borreliose	<p>Internisten 18% 1-3 Monate 45% 3-6 Monate 55% über 6 Monate</p> <p>Infektologen 43% 2-4 Wochen 29% 1-3 Monate 7% 3-6 Monate 29% über 6 Monate</p> <p>Rheumatologen 50% 2-4 Wochen 33% 1-3 Monate 25% 3-6 Monate 8% über 6 Monate</p>

Tab. 18 Dauer der antibiotischen Behandlung bei verschiedenen Stadien / Krankheitsmanifestationen nach Ziska (6)

Der therapeutische Erfolg bzw. Misserfolg, d.h. die Versagerquote der antibiotischen Behandlung bei Borreliose ist in Tabelle 19, S. 27 zusammengestellt. Auch in diesem Zusammenhang wird Bezug genommen auf die Publikationen von Steere (1), der IDSA (2), der ILADS (3) und auf die von Ziska publizierte Ärztebefragung (6).

Steere (7) publizierte in 1983 die erste randomisierte Studie über die antibiotische Behandlung der Borreliose und zwar im disseminierten Frühstadium. Dabei zeigte sich nach 10-tägiger Behandlung mit Erythromycin, Tetracyclin oder Penicillin über einen Behandlungszeitraum von 10 bzw. 20 Tagen eine fortbestehende Restsymptomatik von 45 %. Entsprechend der Ausprägung der Restbeschwerden wurde zwischen „minor signs and symptoms“ und „major signs“ unterschieden. Im Einzelnen wurden folgende Symptome und Krankheitszeichen diesen beiden Gruppen zugeordnet:

Minor signs and symptoms:

- Kopfschmerz
- Erschöpfung und Krankheitsgefühl (Fatigue)
- Supraventrikuläre Tachykardie
- Arthralgien
- Arthritiden (Dauer weniger als 2 Wochen)
- Periphere Fazialisparese

Major signs:

- Meningitis
- Meningoencephalitis
- Karditis
- Rezidivierende Arthritis

Die von Steere angegebene Versagerquote von 45 % betraf die „minor signs and symptoms“, während über persistierende major signs keine Angaben gemacht wurden.

In der aktuellen Literatur (1) äußert sich Steere wie folgt:

Objektive Befunde für eine persistierende oder rezidivierende Infektion waren selten, erneute Behandlung meistens nicht erforderlich. Bei Arthritis Versagerquote gering, jedoch Arthritis über Monate oder Jahre, nach offensichtlicher Eradikation der

Literaturquelle	Stadium Krankheitsmanifestation	Therapeutische Versagerquote
Steere	Lokalisiertes Frühstadium	keine Angaben
	Disseminiertes Frühstadium	unter 15% (unspezifische systemische Symptome, sog. minor symptoms 45 % (7))
	Spätstadium Persistierende Infektion (Encephalopathie) (chron. Neuroborreliose)	keine Angaben
IDSA	lokalisiertes Frühstadium	10 %
	disseminiertes Frühstadium	45 % „Minor“ Post- Treatment signs and symptoms (7)
	disseminiertes Frühstadium	25-30 % (19)
	Spätstadium (Late-Lyme-Disease)	Penicillin-Benzathin 65 % Penicillin (i.v.) 45 % (20) Ceftriaxon 0-10 % (21) Ceftriaxon Spätneuroborreliose 0 % (25 % leichte Arthralgien, 8 % Encephalopathie) (14)
	Encephalopathie, Arthritis	13 % (14)
	Late-Lyme- Disease	25-30 % (15)
	Spätstadium	10-15 % (22)
	Encephalopathie, Polyneuropathie	37 % (17)
	Lyme-Encephalopathie	(0 % nach Angaben der Autoren, d.h. Zustand normalisiert oder verbessert, vergl. Abbildung 2 (23)
ILADS	Frühstadium	keine Angaben
	Chronische Borreliose	30-62 % (25, 4, 17) Neuroborreliose, Ceftriaxon 20 % (17, 8)
M.H. Ziska et al (Befragung von Ärzten in endemischen Gebieten der USA)	Lokalisiertes Frühstadium	ca. 15 %
	Post-EM-Lyme-Disease	keine Angaben
	Chronische Borreliose	50 % (verglichen mit Erfolgsquote von symptomfreien Patienten 50 %) Wiederholte Behandlung 39 %

Tab. 19 Behandlungserfolg bzw. therapeutische Versagerquote bei antibiotischer Behandlung der Borreliose nach Steere (1), IDSA (2) unter Angabe einzelner Publikationen , ILADS (3) und Ziska (6)

Spirochäte aus dem Gelenk (Steere geht also davon aus, dass die von ihm eingesetzte relativ kurzdauernde antibiotische Behandlung eine geringe Versagerquote aufweist und dass eine persistierende Arthritis nach Monaten oder Jahren spontan abklingt, Anmerkung d. Verf.). Nach adäquater Behandlung bleibt ein kleiner Prozentsatz mit subjektiven Symptomen, d.h. Muskel-Skelett-Schmerzen, neurokognitive Schwierigkeiten oder Fatigue. Diese so genannte chronische Borreliose oder Post-Lyme-Disease-Syndrom ist eine Behinderung ähnlich dem CFS oder der Fibromyalgie. Antibiotische Behandlung mit Ceftriaxon und anschließend 60 Tage Doxycyclin führte zu keiner Besserung.

Erstaunlich ist, dass die als minor signs and symptoms beschriebenen Phänomene sozusagen als „geringfügige Restbeschwerden“ bezeichnet wurden, obwohl es sich offensichtlich um Symptome von erheblicher Relevanz mit der Folge einer entsprechenden Krankheitsausprägung handelte. Diese so genannten minor signs and symptoms wurden später als typische Symptomatik der chronischen Borreliose aufgefasst (ILADS (3), Sigal (4), Ziska (6)). Bei der Angabe der IDSA über die therapeutische Versagerquote zeigt sich generell, dass in den verschiedenen Stadien bzw. bei den verschiedenen Krankheitsmanifestationen die antibiotische Behandlung oft unwirksam war. Bezüglich der Einzelheiten sei auf die Tab. 19 verwiesen.

Besondere Beachtung beansprucht jedoch die Feststellung, dass die so genannte Lyme-Encephalopathie durch Ceftriaxon in aller Regel erfolgreich behandelt werden kann. Diese Ansicht stützt sich auf die Publikation von Logigian, Kaplan und Steere (8). Zur Verdeutlichung sind die Befunde in Abbildung 2, S. 29 dargestellt. Diese Studie ergab zwar, dass sich insbesondere in den neuropsychologischen Testverfahren eine signifikante Verbesserung ergab, betrachtet man jedoch die Einzelfälle, so ist zwar eine Besserungstendenz in fast allen Fällen erkennbar, das Ausmaß dieser Besserung ist jedoch relativ gering. Bei kritischer Würdigung dieser Zusammenhänge kann folglich lediglich festgestellt werden, dass sich die Lyme-Encephalopathie unter Ceftriaxon zwar signifikant bessert; die Studie von Logigian und Mitarbeitern (8) lässt jedoch nicht die Schlussfolgerung zu, dass die Lyme-Encephalopathie durch eine Behandlung mit Ceftriaxon über einen Zeitraum von 30 Tagen „erfolgreich behandelt werden kann“. Unter diesem Aspekt ist die in Tabelle

19 aufgeführte Angabe über die therapeutische Versagerquote bei der Lyme-Encephalopathie nach Beurteilung der IDSA zu relativieren bzw. zu korrigieren.

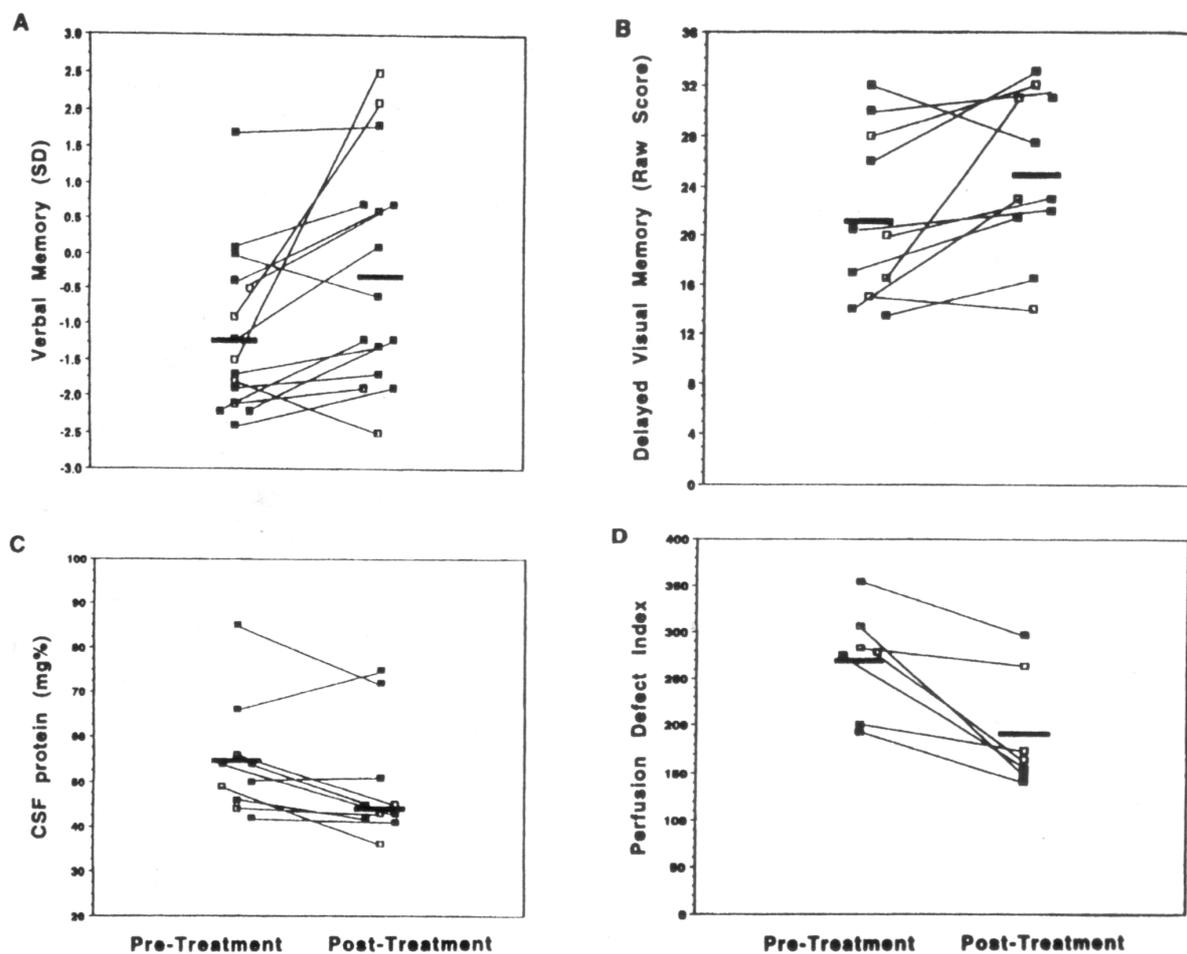


Abb. 2 Parameter der Lyme-Encephalopathie im Spätstadium nach 30-tägiger Behandlung mit Ceftriaxon 2 g / Tag (nach Logigian et al (8))

Bezüglich der übrigen Angabe hinsichtlich der therapeutischen Versagerquote sei auf die in der Tabelle 19 aufgeführten Literaturhinweise verwiesen.

Die ILADS macht zu der Versagerquote im Frühstadium keine Angaben. Bei der chronischen Borreliose werden jedoch erhebliche Versagerquoten, d.h. von 20-60 % angegeben. Auch hier sei auf die in der Tabelle 19 enthaltenen Literaturhinweise verwiesen.

Die von Ziska (6) publizierte Ärztebefragung beziffert die Versagerquote beim lokalisierten Frühstadium auf ca. 15 %. Für die Post-EM-Lyme-Disease (also der frühen Disseminierung entsprechend) enthält die Publikation keine Angaben. Bei der chronischen Borreliose wird der Erfolg der antibiotischen Behandlung mit 50 % angegeben, so dass im Umkehrschluss die Versagerquote ebenfalls 50 % betragen würde. In der Publikation ist lediglich angemerkt, dass eine Wiederholung der Behandlung in 39 % der Fälle erfolgte. In wie weit hierdurch der Therapieerfolg verbessert wurde, geht aus der Publikation nicht hervor.

Bei den chronischen Verlaufsformen wird in der Literatur häufig zwischen „chronischer Borreliose“ und „Post-Lyme-Disease-Syndrom“ unterschieden. Diese Unterscheidung betrifft ausschließlich die Indikation zur antibiotischen Behandlung. Wird davon ausgegangen, dass ein chronischer Zustand der Borreliose durch ein Fortbestehen der bakteriellen Infektion verursacht ist, ergibt sich hieraus die Indikation für eine adäquate antibiotische Behandlung. Werden diese Krankheitszustände jedoch hypothetisch auf Veränderungen des Immunsystems zurückgeführt, d.h. eine persistierende Infektion mit Borrelien in diesem Zusammenhang verneint, erübrigt sich eine antibiotische Behandlung; dann kommen nur mehr andere, d.h. symptomlindernde Maßnahmen in Betracht. Die Differenzierung zwischen „chronischer Borreliose“ und „Post-Lyme-Disease-Syndrom“ ändert jedoch nichts an dem Kausalzusammenhang zwischen der infektiösen Borreliose und einem hieraus resultierenden Folgezustand in Form des Post-Lyme-Disease-Syndroms. Gelingt es nicht durch eine adäquate antibiotische Behandlung die chronische Borreliose zu beherrschen, ist es müßig, zwischen dem Krankheitsbild der „therapierefraktären chronischen Borreliose“ und einem „Post-Lyme-Disease-Syndrom“ zu unterscheiden. Der Kausalzusammenhang ist eindeutig, d.h. der Krankheitszustand wurde durch Infektion mit Borrelien herbeigeführt; die

Konsequenzen für den betroffenen Patient hinsichtlich Krankheitsverlauf, Prognose, Leidensdruck, Auswirkung auf die allgemeine Lebensgestaltung, den sozialen Status unter wirtschaftlichen und juristischen Aspekten, all dies bleibt von einer solchen Diskussion unberührt.

Die Leitlinien für die Borreliose werden derzeit vor allem von der IDSA (2) und der ILADS (3) bestimmt. Die wesentlichen Kriterien der Leitlinien beider Gesellschaften sind in der Tabelle 20, S. 32 im Original wiedergegeben. Die Unterschiede betreffen nur wenige, jedoch sehr entscheidende Punkte, die in der Tabelle durch Pfeile markiert sind:

- Langzeitbehandlung mit Antibiotika
- Penicillin-Benzathin
- Seronegative Lyme-Krankheit
- Kombinations-Behandlung

Wird dieser Unterschied zwischen IDSA (2) und ILADS (3) noch weiter reduziert, so ergeben sich gewissermaßen die beiden entscheidenden Punkte:

1. Seronegative Borreliose
2. Antibiotische Langzeitbehandlung

Bei der Applikation von Antibiotika setzen borrelioseerfahrene Ärzte mitunter das Antibiotikum zugleich parenteral und oral ein. Der Vorteil dieses Vorgehens ist durch Studien nicht belegt. In Abbildung 3 und 4, S. 33, sind die Plasmakurve für 14-Hydroxyclearithromycin (wirksamer Metabolit des Clarithromycins) und Doxycyclin dargestellt. Die Abbildungen zeigen, dass die Plasmakonzentration bei Hydroxyclearithromycin in der Anfangsphase nach oraler Gabe höher liegt, als nach i.v.-Applikation. Beim Doxycyclin zeigt sich dagegen nach i.v.-Gabe gegenüber der oralen Zufuhr ein deutlicher Anfangspeak, auch liegt im weiteren Verlauf die Plasmakonzentration über einen Zeitraum von 24 Stunden etwas höher als nach oraler Gabe. Bei theoretischer Überlegung dürften diese geringen Unterschiede keine wesentliche Bedeutung haben.

Penicillin kommt bei der Behandlung der chronischen Borreliose nur in Form des Benzylpenicillin-Benzathin in Betracht, da es im Gegensatz zu dem oral

Comparison of key IDSA and ILADS guidelines

Condition	IDSA	ILADS	
Lyme arthritis	B – II	<u>A – II</u>	
Encephalopathy	A – II	<u>A – II</u>	
Retreatment	None	<u>A – II</u>	
Prolonged antibiotics	None	<u>A – II</u>	←
Benzathine penicillin	D – III	B – III	←
Intra-articular steroid	B – III	D – III	
Arthroscopic Synovectomy	B – II	D – II	
Coinfection	B – III	B – III	
Seronegative Lyme disease	None	<u>A – III</u>	←
Combination treatment	None	B – III	←
Empiric treatment	None	B – III	

Criteria for evidence-based guidelines

The ILADS recommendations are based on two criteria [10]:

- The strength of the evidence (denoted by categories A-E)
- The quality of the data (denoted by Roman numerals I-III)

Recommendations rated ‘A’ are considered good evidence to support the recommendation. Those rated ‘B’ have moderate evidence to support the recommendation. Those rated ‘C’ are considered optional. Measures designated ‘D’ generally should not be offered; those designated ‘E’ are contraindicated.

A rating of I indicates that at least one randomized controlled trial supports the recommendation; II, evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization supports the recommendation; and III, ‘expert opinion’.

**Tab 20 Kriterien evidenzbasierter Leitlinien im Original aus ILADS (3)
Die wesentlichen Unterschiede zwischen IDSA und ILADS sind durch Pfeile markiert.**

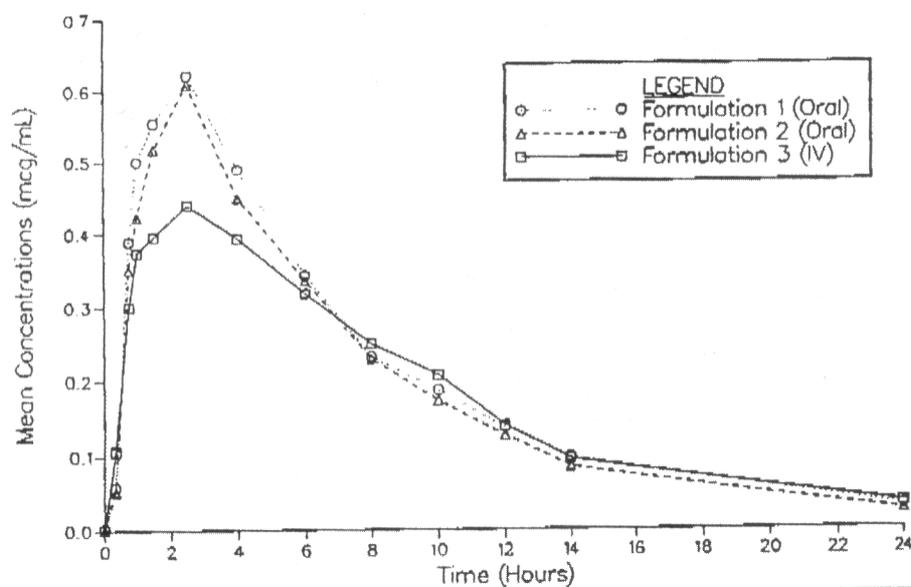


Abb 3 Plasmakonzentrationen von 14-Hydroxy-Clarithromycin nach oraler bzw. i.v.-Applikation

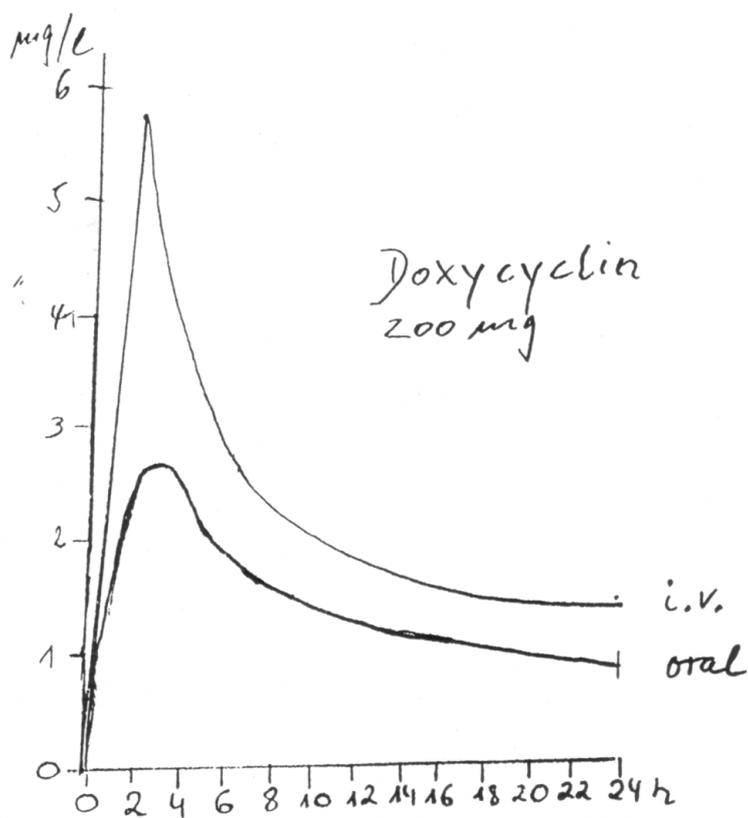


Abb 4 Plasmakonzentration von Doxycyclin nach oraler bzw. i.v.-Applikation

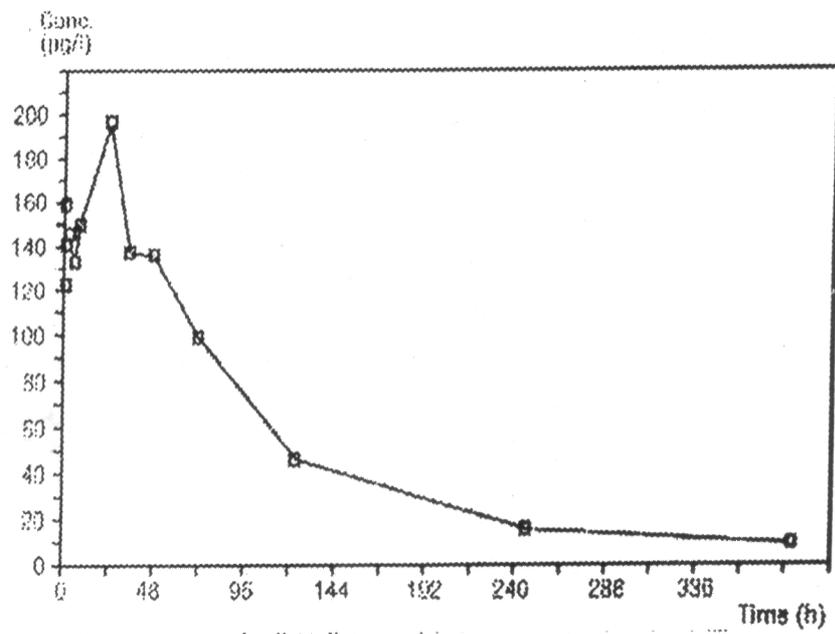


Abb 5 Plasmakonzentration von Benzyl-Penicillin-Benzathin nach i.m.-Injektion von 1,2 Mio I.E.

applizierbaren Phenoxymethyl-Penicillin über eine ausreichende Liquorgängigkeit verfügt. Phenoxymethyl-Penicillin in oraler Applikation ist ausschließlich für die Behandlung des lokalisierten Frühstadiums, d.h. für das EM ohne Zeichen einer Dissemination geeignet (9).

Die Plasmakurve des Benzylpenicillin-Benzathin ist in Abbildung 5, S. 34 dargestellt. Daraus ergibt sich, dass das Medikament 2 x wöchentlich mit einer jeweiligen Dosis von 1,2 Mio appliziert werden sollte. Dies entspricht auch den Angaben in der Literatur (10, 11). – Zudem wird in Anlehnung an die Syphilis angenommen, dass eine über längere Zeit applizierte Penicillinbehandlung auch bei niedrigem Plasmaspiegel therapeutisch erfolgreich sein kann, wie dies In-vitro-Untersuchungen nahe legen (12).

In-Vitro-Untersuchungen zeigten, dass Borrelien gegenüber relativ geringen Konzentrationen von Penicillin und Ceftriaxon sensitiv sind, allerdings verläuft die Eradikation offensichtlich langsam. Dies impliziert, dass vergleichbar mit der Syphilis bei diesen Medikamenten Langzeitbehandlung für eine Heilung erforderlich ist. Im Gegensatz hierzu ist die Wirkung der Tetracycline wesentlich rascher, jedoch abhängig von der Konzentration. Bei der üblichen Behandlung liegen die therapeutisch erzielten Plasma-Konzentrationen von Tetracyclinen nahe oder unterhalb der mittleren inhibitorischen oder bakteriostatischen Konzentrationen. Folglich kommt es beim Einsatz von Penicillin und Ceftriaxon im Wesentlichen auf die Behandlungsdauer, bei Tetracyclinen eher auf die Konzentrationshöhe an. Zudem zeigen In-Vitro-Untersuchungen, dass Ceftriaxon gegenüber den verschiedenen Stämmen von *B. burgdorferi* wirksamer ist als Penicillin. Entsprechend zeigten auch klinische Untersuchungen, dass insbesondere bei der Spät-Borreliose Ceftriaxon der Penicillinbehandlung überlegen ist (12).

Das Problem des therapeutischen Misserfolges infolge unzureichender Behandlungsdauer lässt sich besonders deutlich aus der Arbeit von Asch, E.S. et al (13) ableiten. Diese retrospektive Studie an 215 Patienten beinhaltet eine Verlaufsbeobachtung durchschnittlich 3,2 Jahren nach Erstdiagnose und antibiotischer Behandlung. Art und Dauer der antibiotischen Behandlung richteten sich nach den Prinzipien, wie sie von Steere (16) und Logigian (17) und später übernommen von der IDSA (2) empfohlen wurden. – Während der Verlaufsbeobachtung traten bei 28 % der Fälle ein Rückfall und in 18 % eine

Reinfektion auf. Zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle, d.h. durchschnittlich 3,2 Jahre nach Behandlung waren 38 % symptomfrei, bei 9 % lag eine aktive Borreliose vor und bei 53 % zeigte sich eine persistierende Symptomatik, vor allem in Form von Arthralgien, allgemeinem Krankheitsgefühl (Fatigue) und neurologischen Symptomen. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die Borreliose trotz Krankheitserkennung und Behandlung eine Krankheit darstellt, die mit erheblichen infektiösen und postinfektiösen Folgen verbunden ist.

Die Deutsche Borreliose-Gesellschaft stützt ihre Ansichten über die antibiotische Behandlung der Borreliose nicht nur auf die oben angeführten und diskutierten klinischen Studien, sondern auch auf wissenschaftliche Erkenntnisse über die mikrobiologischen Eigenschaften der Borrelien und das Immunsystem des Menschen (Wirtsorganismus). Dabei gilt das Augenmerk insbesondere der Fähigkeit der Borrelien, sich der Einwirkung der Antibiotika und des Immunsystems zu erwehren.

Zunächst sei festgestellt, dass die Beseitigung (Erradikation) einer bakteriellen Infektion im Zusammenwirken zwischen Antibiotika und körpereigenem Immunsystem erfolgt. Bei der Borreliose kann davon ausgegangen werden, dass bei Auftreten von Krankheitsmanifestationen der Einsatz von Antibiotika erforderlich ist, um die Borrelieninfektion zu eliminieren.

Einer erfolgreichen Erradikation der Borrelien stehen folglich zwei Faktoren entgegen:

1. Resistenz der Borrelien gegenüber dem Antibiotikum
2. Resistenz der Borrelien gegenüber dem Immunsystem

Die wesentlichen Faktoren, die eine Wirksamkeit der Antibiotika auf Borrelien verhindern, sind in Tabelle 21 dargestellt.

Mangelnde Konzentration am Wirkort
 (unzureichende Gewebspenetration)
 (Fehlende Liquorgängigkeit)
 Fehlende Empfindlichkeiten gegenüber bestimmten Antibiotika
 (natürliche Resistenz)
 (erworbene Resistenz)
 Intrazellulärer Aufenthalt der Borrelien
 Zystenform der Borrelie

Tab. 21 Ursache mangelnder Wirkung der Antibiotika auf Borrelien

Die mikrobiologischen Eigenschaften der *Borrelia burgdorferi* s.l. und die sonstigen in Tabelle 21 genannten Effizienzfaktoren bestimmten die Strategie der antibiotischen Behandlung. Da diese Effizienzfaktoren u.a. auch im Hinblick auf die Krankheitsmanifestation und das Krankheitsstadium eine erhebliche Variabilität aufweisen, kann grundsätzlich keine antibiotische Behandlungsform eine Beseitigung der Borreliose garantieren. Vielmehr muss in Abhängigkeit von der Krankheitssituation und dem Behandlungserfolg oder –mißerfolg, also anhand des klinischen Verlaufes entschieden werden, welche antibiotische Therapie unter klinischen und wissenschaftstheoretischen Aspekten zweckmässig ist. Die wichtigsten Faktoren für die Auswahl der Antibiotika bei Borreliose sind in Tabelle 22 dargestellt; der Vollständigkeit halber ist auch die Resistenz gegenüber dem Immunsystem (Escape-Mechanismus) erwähnt, wenngleich dieser Faktor nicht im engeren Sinne und nach derzeitigem Wissensstand mit der antibiotischen Behandlung in Zusammenhang steht.

Hauptzielrichtung der antibiotischen Behandlung ist die Schwächung des Erregers mit dem Ziel, einer endgültigen Elimination durch das Immunsystem.

Bakterienlast
(massive extrazelluläre Dissemination)

Natürliche Antibiotikaresistenz der Borrelien

Erworbene Antibiotikaresistenz der Borrelien

Resistenz in vivo, jedoch nicht in vitro gegenüber ein und demselben Antibiotikum

Resistenz der Borrelien durch intrazellulären Aufenthalt

Resistenz der Borrelien durch Zystenformen (kokoide Formen, L-Formen, Blebs)

(Escape-Mechanismus, Resistenz der Borrelien gegenüber dem Immunsystem)

Tab. 22 Faktoren für die Auswahl von Antibiotika bei Borreliose

Im Frühstadium, d.h. sowohl im lokalisierten, wie disseminiertem Frühstadium ist eine antibiotische Behandlung absolut indiziert. Dagegen ist im Spätstadium bzw. bei chronischen Verläufen der Borreliose eine Antibiose nur dann erforderlich, wenn Beschwerden oder Leidensdruck dies erfordern. Da also die Entscheidung über eine antibiotische Behandlung vom Ausmaß der Beschwerden abhängt, das im wesentlichen vom Patienten zu beurteilen ist, wird in Grenzfällen die Entscheidung über eine antibiotische Behandlung bei chronischer Borreliose einvernehmlich von Arzt und Patient getroffen, ggf. kann auch zwecks Verlaufsbeobachtung zunächst zugewartet werden.

Grund für eine solche restriktive Behandlung hinsichtlich des Einsatzes von Antibiotika bei chronischer Borreliose mit nur geringer Beschwerdeausprägung ist die Überlegung und die Erfahrung borrelioseerfahrener Ärzte, dass das Krankheitsbild der chronischen Borreliose nicht selten durch das Immunsystem gewissermaßen unter Kontrolle gebracht wird. Auch ohne antibiotische Behandlung kann sich in solchen „relativ leichten“ Fällen einer chronischen Borreliose das Krankheitsbild auch ohne therapeutische Maßnahme völlig zurückbilden oder es kommt nurmehr

gelegentlich zu geringen und kurzdauernden Krankheitsphasen für Tage oder Wochen.

Borrelioseerfahrene Ärzte , die grundsätzlich bei einer nachgewiesenen chronischen Borreliose, d.h. trotz nur geringer Krankheitsausprägung eine antibiotische Behandlung befürworten, zielen auf eine Verhinderung von Exacerbationen oder späteren Krankheitsfolgen. Die subjektive Einschätzung des behandelnden Arztes hinsichtlich der Bedeutung solcher Exacerbationen oder Spätfolgen bestimmt also in solchen Situationen über die Indikation der antibiotischen Behandlung.

In der Frühphase ist dagegen die antibiotische Behandlung zwingend, um die Entwicklung einer akuten Erkrankung entsprechend Stadium II (akute Lyme-Krankheit, akute Neuroborreliose, Polyarthritis, kardiale Erkrankung u.a.m.) sowie eine Chronifizierung der Borreliose zu verhindern.

Im disseminierten Frühstadium wird der Organismus von grossen Mengen an Borrelien überflutet, es liegt also eine hohe Bakterienlast vor. In dieser Situation verbreiten sich die Borrelien im Wesentlichen im Extrazellularraum (einschl. zentrales Nervensystem) und führen dabei zu einer Multiorganerkrankung und schweren Krankheitszuständen (Tab. 23). Diese Situation erfordert Antibiotika, die eine hohe Effizienz im Extrazellularraum entwickeln und ausreichende Konzentrationen im ZNS garantieren. Diese Voraussetzungen erfüllen im Wesentlichen die Betalactame und das Gemifloxacin. Zwar haben die Betalactame eine geringe Liquorgängigkeit, erreichen jedoch im Rahmen ihrer großen therapeutischen Breite Liquorkonzentrationen, die deutlich über der minimalen inhibitorischen Konzentration liegen (vgl. Tab. 24).

Penicillin G kommt kaum mehr zum Einsatz, da andere Betalactame, insbesondere die Cephalosporine der dritten Generation wirksamer sind (21).

Schwere Lyme-Borreliose entsprechend disseminiertem Frühstadium mit schwerem allgemeinem Krankheitszustand

Akute Neuroborreliose

Kardiomyopathie

Kardiale Erregungsüberleitungsstörung, insbesondere AVB III

Tab. 23 Schwere Krankheitszustände, die den Einsatz von Betalactamen erfordern, d.h. Ceftriaxon oder Cefotaxim, Penicillin G

Mit zunehmender Krankheitsdauer dringen die Borrelien in verschiedene Körperzellen ein (Endothelzellen, Gliazellen, Phagozyten, Granulozyten, Fibroblasten u.a.m.). Durch den intrazellulären Aufenthalt sind die Borrelien durch nicht intrazellulär wirkende Antibiotika und auch durch das Immunsystem nicht oder wenig angreifbar. Daher ist in dieser Situation der Einsatz von intrazellulär wirkenden Antibiotika erforderlich, nämlich Tetracyclinen und Makroliden.

Bei biologischer Belastung, z.B. durch Antibiotika oder durch das Immunsystem verändern Borrelien ihre morphologische und biologische Beschaffenheit. Es bilden sich sogenannte Zystenformen, die biologisch kaum aktiv sind, jedoch das genetische Material der Borrelien vollständig enthalten, so dass sich aus solchen degenerierten zystischen Formen wieder normale, voll funktionsfähige Borrelien entwickeln können. Derzeit stehen zur Bekämpfung dieser zystischen Formen 2 Substanzen zur Verfügung: Metronidazol, Hydroxychloroquin.

Zahlreiche Borreliose-erfahrene Ärzte, auch solche der Deutschen Borreliose-Gesellschaft, befürchten, dass in bestimmten Stadien, insbesondere bei den chronischen Verlaufsformen der Einsatz von Betalactamen, die – wie gesagt – ausschliesslich extrazellulär wirken, den Aufenthalt von Borrelien im Intrazellularraum bzw. die Entwicklung von zystischen Formen fördert und somit den chronischen Verlauf bzw. die Therapieresistenz bei der Borreliose begünstigt.

Andererseits ist der Einsatz von Betalactamen bei schwerem Krankheitszustand oder bedrohlicher Krankheitsmanifestation (siehe Tabelle 23) allgemein anerkannt. Hieraus ergibt sich, dass bei bedrohlichen Krankheitszuständen der Borreliose zunächst die Betalactame zur raschen Reduzierung der Bakterienmasse zum Einsatz kommen. Nach Beherrschung der akut bedrohlichen Krankheitssituation und bei Persistenz eines chronischen Krankheitszustandes kämen dann Antibiotika in Betracht, die intrazellulär wirksam sind bzw. zur Bekämpfung der zystischen Formen geeignet sind. In der Konsequenz ergäbe sich also eine Indikation zur antibiotischen Kombinationstherapie, entweder synchron oder sequentiell.

Die gegen Borrelien wirksamen Antibiotika sind in Tabelle 24 zusammengestellt. Dabei ist zu beachten, dass insbesondere für die Carbapeneme und die Acylaminopenicilline umfassende Literatur über in-vitro-Untersuchungen vorliegt (vgl. 34), klinische Studien stehen jedoch aus. Die Tabelle enthält auch Angaben zur Liquorgängigkeit, Wirksamkeit auf zystische Formen sowie die Plasmahalbwertszeit der verschiedenen Antibiotika.

Hinsichtlich der in der Tabelle 25 aufgeführten Behandlungsdauer seien die wesentlichen Grundsätze hervorgehoben:

- Behandlung des lokalisierten Frühstadiums mindestens 4 Wochen
- Behandlung mit einem Antibiotikum bei ausbleibender Besserung maximal 8 Wochen
- Behandlung aller Stadien jenseits des lokalisierten Frühstadiums 3-6 Monate
- Ergänzend sind in der Tabelle noch spezifische Krankheitsmanifestationen (akute Neuroborreliose, kardiale Manifestationen, periphere Fazialisparese, Lyme-Arthritis, persistierende Arthritis) aufgeführt. Diese Krankheitsmanifestationen stellen jedoch keine nosologische Entität dar, sondern sind jeweils in den größeren pathophysiologischen Zusammenhang einer disseminierten Borreliose einzubeziehen

Tab. 24
Wirksame Antibiotika bei Lyme-Borreliose

Antibiotikum	intrazellulär wirksam	liquorgängig	wirksam auf zystische Formen	Plasma- halbwertszeit
Betalactame				
Ceftriaxon	-	(+)*	-	8 Std
Cefotaxim	-	(+)*	-	1 Std
Cefuroxim-Axetil (Benzyl-Penicillin)	-	-	-	1 Std
(G-Penicillin) (Benzyl-Penicillin)	-	+	-	40 Min
(Benzathin)	-	+	-	3 Tage
(Phenoxymethyl- Penicillin)	-	-	-	30 Min
Amoxicillin	-	-	-	1 Std
Imipenem	-	(+) (5%)	-	1 Std
Mezlocillin	-	(+)*	-	1 Std
Ertapenem	-	(+)*	-	5 Std
Meronem	-	(+)*	-	1 Std
Piperacillin	-	(+)*	-	45 min
Tetracycline				
Doxycyclin	+	(+) 14%	-	15 Std
Minocyclin	+	+ 40%	-	15 Std
Makrolide				
Clarithromycin	+	-(2-5%)	-	4 Std
Azithromycin	+	-	-	68 Std (Gewebshalb- wertszeit)
Telithromycin	+	-	-	2-3 Std
(Roxithromycin n. Gasser (3))	+	-	-	10 Std
Gyrase-Hemmer				
Gemifloxacin	+	+ (20%)	-	>12 Std
Metronidazol	+	+	+	7 Std
Hydroxychloroquin	+	+	+	
Tygecyclin**	+	+	+	42 Std

Angabe der Wirkdauer (Plasmahalbwertszeit), der Liquorgängigkeit, der intrazellulären Wirkung und der Wirkung auf zystische Formen. Liquorgängigkeit: Liquor / Serum-Konzentration in %.
 *Die Betalactame haben eine geringe Liquorgängigkeit, erreichen jedoch im Rahmen ihrer großen therapeutischen Breite Liquorkonzentrationen, die deutlich über der minimalen inhibitorischen Konzentration (MIC) liegen (vgl. 164). – Tygecyclin gehört zur Klasse der Glycylcyclin-Antibiotika, in vitro hoch wirksam gegen Borrelien, ist liquorgängig, wirkt intrazellulär und auf zystische Formen und besitzt eine lange Plasmahalbwertszeit, klinisch bei LB noch nicht getestet (185, 186).

Stadium	Antibiotikum	Dosis	Dauer
Frühstadium (lokalisiert)	Minocyclin	200 mg tägl.	Abhängig vom klinischen Verlauf, mind. 4 Wochen, bei fehlender Effizienz hinsichtlich EM höchstens 2 Wochen (dann wechseln)
	Doxycyclin	400 mg tägl.	
	Azithromycin	500 mg tägl.	
	Amoxicillin	3000 mg tägl.	
	Cefuroxim	500 mg tägl.	
	Clarithromycin	500 mg tägl.	
Frühstadium (disseminiert)	Ceftriaxon	2 g	Abhängig vom klinischen Verlauf, bei Unwirksamkeit Antibiotikum wechseln frühestens nach 6 Wochen, spätestens nach 8 Wochen - Behandlungsdauer 3 Monate
	Cefotaxim	2-3 x 4 g	
	Mezlocillin	2 x 4 g	
	Imipenem	2 x 500 mg	
	Ertapenem	1 g	
	Meronem	2 x 1 g	
	Piperacillin	2 x 4 g	
	Penicillin-G	24 Mio tägl.	
	Minocyclin*	200 mg tägl.	
	Doxycyclin*	400 mg tägl.	
	Azithromycin	500 mg tägl.	
	Clarithromycin	2 x 500 mg tägl.	
	Telithromycin	400 mg	
	Gemifloxacin	320 mg	
Chronische Borreliose	wie bei disseminiertem Frühstadium		
	Benzyl-Penicillin- Benzathin	1.2 Mega 2 x / Wo	Metronidazol maximal 10 Tage, bei 400 mg
	Metronidazol	800 mg	Metronidazol tägl., 4 Wochen
	Hydroxychloroquin	200 mg	
	Imipenem	2 x 500 mg	4 Wochen oder länger
	Meropenem	2 x 1 g	
	Mezlocillin	2 x 4 g	
	Piperacillin	2 x 4 g	
	Ertapenem	1 g	
	Gemifloxacin	320 mg	6 Wochen oder länger
	Vancomycin	2 x 500 mg	Keine ausreichende Erfahrung

Tab. 25: Antibiotische Behandlung der Lyme-Borreliose

Anmerkung: Wöchentliche Kontrolle von kleinem Blutbild, GPT und Kreatinin. Bei Ceftriaxon sonographische Kontrolle der Gallenblase zum Ausschluss von Sludge alle drei Wochen, bei Makroliden EKG alle zwei Wochen. Bei jeder antibiotischen Behandlung der Borreliose unabhängig vom Stadium ist die Gefahr einer Herxheimer-Reaktion zu beachten. Dabei sollten Kortikoide perenteral in Abhängigkeit von der Ausprägung der Reaktion appliziert werden. Metronidazol und Quensyl siehe Legende Tab. 7. – Bei Rezidiv nach antibiotischer Langzeitbehandlung kommt u.a. Cefotaxim über einen Zeitraum von 4 Wochen, ggfs. wiederholte Behandlungen in Betracht oder eine gepulste Behandlung, d.h. antibiotische Behandlung an 3 aufeinander folgenden Tagen der Woche (Hassler (21)). Bei unzureichender Wirkung der Cephalosporine der dritten Generation kommt der Einsatz von Carbapenemen (Imipenem, Meropenem, Ertapenem) oder von Acylaminopenicillinen (Piperacillin, Mezlocillin) in Betracht.

*Minocyclin gut liquorgängig im Gegensatz zu Doxycyclin.

Antibiotika	Dosis	Dauer
Betalactame		
Ceftriaxon	2 g tägl.	generell 2 bis 3 Monate
Cefotaxim	2 x 4 g tägl.	Metronidazol 10 Tage
Imipenem	2 x 500 mg	(bei Metronidazol 400 mg tägl.,
Meropenem	2 x 500 mg	4 Wochen). Imipenem,
Mezlocillin	2 x 4 g	Meropenem, Mezlocillin,
Piperacillin	2 x 4 g	Piperacillin 4 Wochen oder
		länger
Tetracycline		
Minocyclin	200 mg tägl.	
Doxycyclin	400 mg tägl.	
Makrolide		
Azithromycin	500 mg tägl.	
Clarithromycin	2 x 500 mg tägl.	
Telithromycin	400 mg tägl.	
Gyrase-Hemmer		
Gemifloxacin	320 mg tägl.	
Metronidazol	1,2 g tägl. (möglichst perenteral) oder 400 mg tägl., 4 Wochen	
Hydroxychloroquin	200 mg tägl.	
Sulbactam	2 x 2 g tägl. (nach Gasser R et al (16))	

Tab. 26: Antibiotische Kombinationsbehandlung bei chronischer Lyme-Borreliose

Grundsätzlich sollte ein Cephalosporin der dritten Generation eingesetzt werden; Kombination mit dem Beta-Lactamase-Hemmer Sulbactam (nach Gasser R et al (16)); allerdings ist die Substanz nicht liquorgängig. Bei Unwirksamkeit der Cephalosporine kommen alternativ Imipenem, Meropenem, Mezlocillin oder Piperacillin zum Einsatz. Die Wirkung von Tetracyclinen und Makroliden wird durch die gleichzeitige Gabe von Quensyl verstärkt; zudem wirkt Quensyl (Hydroxychloroquin) wie auch Metronidazol auf zystische Formen der Borrelien. Metronidazol sollte möglichst intravenös und maximal für 10 Tage appliziert werden und zwar zu Ende der antibiotischen Behandlung. Alternativ kann Metronidazol auch während der synchron kombinierten Antibiose in einer Dosis von 400 mg über 4 Wochen appliziert werden. Die Kombination sollte zwei oder drei Antibiotika enthalten: Cephalosporin der dritten Generation mit Minocyclin (liquorgängig). Bei Unverträglichkeit von Minocyclin Einsatz von Doxycyclin, zusätzliche Kombination mit Makrolid (insbesondere bei Erkrankung des Muskelskelettsystems). Bei Unverträglichkeit von Cephalosporinen der dritten Generation stellt Gemifloxacin eine Alternative dar (gute Liquorgängigkeit zudem intrazellulär wirksam) (Gemifloxacin in der BRD nicht zugelassen, daher von der Deutschen Borreliose Gesellschaft nicht empfohlen). Bezüglich der intrazellulären Wirkung, Liquorgängigkeit und der Wirkdauer (Plasmahalbwertszeit) der Antibiotika sei auf Tab. 24 verwiesen.

Zur Erläuterung, das in akuten Krankheitsphasen der Borreliose bzw. in verschiedenen Stadien oder bei bestimmten Organmanifestationen eine unterschiedliche antibiotische Behandlung zum Einsatz kommt, sind die entscheidenden Faktoren für die Auswahl der antibiotischen Behandlung in Tabelle

22 zusammengefasst. Der Vollständigkeit halber enthält die Tabelle den Hinweis, dass die Borrelien auch die Fähigkeit besitzen, eine Resistenz gegenüber dem Immunsystem des Wirtsorganismus (Mensch) zu entwickeln. Eine solche Immunresistenz der Borrelien hat möglicherweise eine herausragende, wenn nicht sogar entscheidende Bedeutung im Hinblick auf den therapeutischen Misserfolg bzw. für das Persistieren einer chronischen Borreliose. Ob Antibiotika, insbesondere antibiotische Langzeitbehandlung oder sonstige therapeutische Maßnahmen der Immunresistenz entgegenwirken können, ist wissenschaftlich nicht geklärt.

Die Fähigkeit des Erregers, sich dem Immunsystem zu entziehen, wird als „Escape-Mechanismus“ bezeichnet. Dieser Escape-Mechanismus beinhaltet mehrere Faktoren oder Vorgänge, im wesentlichen mit der Wirkung, dass das Immunsystem das Bakterium nicht mehr erkennen oder nicht mehr abtöten kann. Hinzu kommt, dass die Borrelien die Fähigkeit besitzen, sich in Körperkompartimenten aufzuhalten, in denen sie für das Immunsystem schwer erreichbar sind. Dies gilt im wesentlichen für das zentrale Nervensystem, jedoch auch für zahlreiche bindegewebige Strukturen, insbesondere im Muskel-Skelett-System.

Hinsichtlich der Antibiotikaauswahl wird bei großer Bakterienlast (massive extrazelluläre Dissemination) – wie gesagt – der Einsatz von Betalactamen zu bevorzugen sein. Jedoch gilt bereits in dieser relativ frühen Krankheitsphase (disseminiertes Frühstadium und Stadium II), dass mit Antibiotikaresistenz zu rechnen ist, mit der Konsequenz, dass bei ausbleibendem therapeutischem Erfolg das Antibiotikum gewechselt werden muss oder eine synchrone Kombinationsbehandlung zum Einsatz kommt. – Aufgrund mikrobiologischer Studien (vergl. Hunfeld et al (32)) ist davon auszugehen, dass bei einer Borrelien-Infektion nicht nur ein Bakterientyp sondern verschiedene Subspezies übertragen werden, die nicht alle gegenüber ein und demselben Antibiotikum empfindlich sind, so dass Kombinationsbehandlung mit verschiedenen Antibiotika notwendig wird.

Die Einschätzung des intrazellulären Aufenthalts von Borrelien im Hinblick auf die Antibiotika-Wirkung ist problematisch.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass auch die ausschließlich extrazellulär wirkenden Betalactame bei einem erheblichen Anteil der Krankheitsfälle wirksam

sind (vergl. Dattwyler et al (14), Dattwyler et al (15), Nadelmann et al (19), Steere et al (20) u.v.a.). Hieraus ist zu folgern, dass der intrazelluläre Aufenthalt von Borrelien keinen permanenten, sondern vielmehr einen passageren Zustand darstellt. Hierfür sprechen z.B. Befunde an Endothelzellen (Szczepanski et al (26)) und an ligamentärem Gewebe (Häupl et al (27)). Hinzu kommt, dass das humorale Immunsystem nur im Extrazellularraum wirksam ist.

Auch die Beurteilung der Zystenformen hinsichtlich der Resistenz gegenüber antibiotischer Behandlung ist problematisch. Zwar wird der Verwandlung der Borrelien in zystische Formen Bedeutung bei der Persistenz der Borreliose und im Hinblick auf mangelnden antibiotischen Behandlungserfolg beigemessen (Brorson et al (25), Murgia et al (28, 29), Kersten et al (30)), jedoch ist wissenschaftlich nicht geklärt, wie lange sich diese zystischen Formen im Organismus dem Immunsystem, insbesondere bei einer antibiotischen Langzeitbehandlung erwehren können.

Die oben dargestellte kombinierte Antibiotikabehandlung (Tabelle 26) basiert also auf der Überlegung, eine möglichst effektive antibiotische Behandlung im Extrazellularraum, im Intrazellularraum und auf die zystischen Formen zu erzielen. Da diese Gegebenheiten (extra- und intrazellulärer Aufenthalt, Zystenformen) bereits in frühen Stadien der Borreliose vorliegen, ergibt sich die Notwendigkeit für eine synchrone kombinierte antibiotische Behandlung. Limitiert wird ein solches therapeutisches Vorgehen durch unerwünschte Arzneiwirkungen (UAW, sogenannte Nebenwirkungen). Dies dürfte auch der Grund sein, warum häufig die kombinierte antibiotische Behandlung sequentiell durchgeführt wird.

Schließlich seien 2 Faktoren herausgestellt, die im Hinblick auf die Effizienz der antibiotischen Behandlung besondere Bedeutung haben (vgl. Tab. 24):

- Intrazelluläre Wirkung
- Liquorgängigkeit

In der pharmakologischen Literatur wird die Liquorgängigkeit der Betalactame insbesondere auch der Cephalosporine der 3. Generation als gering bezeichnet; lediglich bei einer Meningitis sei eine ausreichende Liquorgängigkeit vorhanden.

Im Gegensatz zu den pharmakologischen Mitteilungen zeigen jedoch die zahlreichen Publikationen auf dem Gebiet der Borreliose, dass die Cephalosporine der 3. Generation (Ceftriaxon, Cefotaxim) sowie Benzyl-Penicillin (Penicillin G) eine gute Liquorgängigkeit besitzen. Diese Medikamente sind daher auch die erste Wahl bei der Behandlung der akuten Neuroborreliose oder bei Schüben im Spätstadium. In wie weit eine bei Neuroborreliose vorliegende Meningitis die Liquorgängigkeit und damit die Wirksamkeit der Betalactame begünstigt, geht aus der Literatur nicht eindeutig hervor. – Aufgrund der großen therapeutischen Breite und der dadurch möglichen hohen Serumkonzentrationen ist unter Einbeziehung der Befunde über die minimale Hemmkonzentration in vitro davon auszugehen, dass die Betalactame auch bei relativ geringer Liquorgängigkeit ausreichende Konzentrationen im zentralen Nervensystem erreichen (vgl. 34, 35).

Besonders hervorzuheben ist, dass eine intrazelluläre Wirksamkeit und gute Liquorgängigkeit für das Minocyclin und das Metronidazol gegeben sind. Das Doxycyclin ist nach pharmakologischer Einschätzung (Stille et al (31)) weniger liquorgängig als das Minocyclin, das über seine Liquorgängigkeit von 40 % verfügt. Jedoch wurden bei der akuten Neuroborreliose auch mit Doxycyclin gute therapeutische Resultate erzielt, die denen von Ceftriaxon gleichkamen (Nadelmann et al (19)).

Neuere Antibiotika, für die in vitro eine hohe Effizienz gegen Borrelien nachgewiesen wurde, sind in Tabelle 28 zusammengestellt. Dabei handelt es sich um eine neue Klasse von Makroliden, nämlich die Ketolide (Cethromycin, Telithromycin) und um Gemifloxacin, einem neuen Chinolon (Gyrase-Hemmer) mit erheblich erweitertem Wirkungsspektrum, auch gegen Anerobier. Die für diese neuen Antibiotika nachgewiesene hohe Effizienz in vitro (Hunfeld et al (32)) verlangt nach einer Bestätigung in klinischen Studien.

Telithromyzin ist unter dem Handelsname Ketek auf dem deutschen Markt und wird bereits von Borreliose-erfahrenen Ärzten eingesetzt. Gemifloxacin ist in Deutschland nicht im Handel, kann aber importiert werden.

Die Nebenwirkungen von Ketek entsprechen denen sonstiger Makrolide; hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist insbesondere die toxische Belastung der Leber, die Interaktion mit dem Cytochrom-P-450-System, die Interaktion mit Cholesterinsynthesehemmern sowie der gleichzeitige Einsatz von CYP-3-A-4-Induktoren zu beachten; zudem kann Ketek eine bereits vorhandene QT-Verlängerung verschlimmern.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen des Gemifloxacin entsprechen denen anderer Gyrasehemmer.

Beide Substanzen, d.h. Telithromycin und Gemifloxacin sind wenig liquorgängig.

Antibiotikum	Handelsname	Liquorgängigkeit	Beschaffung
Telithromycin	Ketek 400 mg	–	Im Handel
Cethromycin	–	–	In Deutschland nicht verfügbar
Gemifloxacin	Factive 320 mg	–	In Deutschland importierbar

Tab. 28 Neue Antibiotika zur Behandlung der Borreliose

Aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnis und theoretischer Überlegung wäre der gleichzeitige Einsatz von Betalactamen (Ceftriaxon), von Makroliden und Metronidazol sinnvoll. Das Ceftriaxon ist ein besonders effektives Antibiotikum gegen Borrelien, wirkt allerdings nur im Extrazellularraum, wo jedoch bei der chronischen Borreliose die überwiegende Bakterienlast lokalisiert ist. Der Einsatz von Makroliden oder Tetrazyklinen (in Kombination mit Hydroxychloroquin) würde die Borrelien im Intrazellularraum erreichen. Auch im ZNS hat der zelluläre Aufenthalt von Borrelien, nämlich in den Gliazellen erhebliche Bedeutung; daher wäre unter diesem Aspekt der Einsatz von Minocyclin am günstigsten, da es eine große Liquorgängigkeit und intrazelluläre Wirkung hat.

Das Metronidazol wäre (neben dem Hydroxychloroquin) geeignet, auch die zystischen Formen der Borrelien zu bekämpfen.

Die antibiotische Behandlung der Borreliose, insbesondere die Kombinationsbehandlung erfordert eine sorgfältige Verlaufsbeobachtung hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW, sogenannte Nebenwirkungen). Zum Schutze der Darmflora und zur Behandlung von mykotischen Infektionen unter antibiotischer Behandlung stehen folgende Maßnahmen zur Verfügung:

Colibakterien (Stamm Nissl, Mutaflor 2 x 1 tägl.)

Omniflora (L. acidophilus, L. bifidum 2 x 1 tägl.)

Sacharomyces bolardii 250 mg 2 x 1 tägl.

Mykotische Infektionen im Mund : Amphomoronal Lutschtabletten

Magen-Darm-Trakt Mykosen: Nystatin Dragees 3 x 2

Mykosen der Haut und des Genitalbereiches: Clotrimazol lokal

Übereinstimmung besteht bei allen Ärzten der Deutschen Borreliose-Gesellschaft hinsichtlich der Empfehlung, Makrolide grundsätzlich mit dem lysosomotropen Medikament Hydroxychloroquin zu kombinieren. Hydroxychloroquin verzögert die Elimination des Antibiotikums aus der Borrelie und erhöht somit die Wirksamkeit des Antibiotikums, zudem wirkt es über die Beeinflussung des lysosomalen pH-Wertes und wirkt auf die zystischen Formen der Borrelien (Brorson und Brorson (25)).

In 2004 publizierte Schardt (33) seine Erfahrung über die Behandlung der chronischen Borreliose mit Fluconazol; breitere Studien sind vom Autor vorgesehen.

Zusammenfassung

Derzeitig existiert kein internationaler Konsens hinsichtlich der antibiotischen Behandlung der Borreliose. Die Kontroverse besteht im Wesentlichen zwischen der IDSA, auf die sich auch deutsche Fachgesellschaften beziehen, und der ILADS. Eine in den USA durchgeführte umfangreiche Befragung von Ärzten in Endemiegebieten entspricht in ihren Ergebnissen weitgehend den Auffassungen der ILADS. Die Verbreitung der Borrelien im Organismus führt zu einer zeitabhängigen Entwicklung einer Multiorgan- oder Multisystemerkrankung. Entsprechend der Krankheitsausprägung wird die Borreliose in Stadien eingeteilt bzw. nach den vorliegenden Organmanifestationen und der Symptomatik schematisiert. Für die Art der antibiotischen Behandlung hat der Zeitpunkt einer beginnenden Dissemination, also der Verbreitung der Borrelien im gesamten Organismus besondere Bedeutung. Der wissenschaftliche Dissens bei der Behandlung resultiert aus Kontroversen bei der Stadieneinteilung und der dem jeweiligen Stadium bzw. der Krankheitsmanifestation zugeordneten Behandlungsstrategie. Die wichtigsten Problemfelder sind die chronischen Verlaufsformen der Borreliose (chronische Borreliose) und die antibiotische Behandlung über einen längeren Zeitraum, d.h. die antibiotische Langzeit-Behandlung über Monate. Auch die antibiotische Langzeit-Behandlung gewährleistet jedoch nicht generell die Beherrschung einer chronischen Borreliose; die Versagerquote ist hoch und beträgt z.B. nach Befragung von Ärzten in endemischen Gebieten der USA 50 %. Die Empfehlungen der Deutschen Borreliose-Gesellschaft zur antibiotischen Behandlung der Borreliose wurden auf der Herbsttagung in 11/07 festgelegt und liegen seither in Form einer Broschüre vor. Entsprechend den weiteren Entwicklungen bei Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose, werden zukünftig Aktualisierungen regelmäßig vorgenommen.

Bezüglich des Einsatzes verschiedener Antibiotika bestehen zur Zeit (noch) unterschiedliche Auffassungen: Betalactame (insbesondere auch das oft eingesetzte Ceftriaxon) sind nur im Extrazellularraum wirksam. Intrazellulär wirken dagegen die Tetracycline, die Makrolide und auch das Gemifloxacin. Andererseits sind Tetracycline und Makrolide nicht liquorgängig, mit Ausnahme des Minocyclin, dessen Liquorgängigkeit 40% erreicht. Gemifloxacin ist also das einzige Antibiotikum, das liquorgängig und intrazellulär wirksam ist.

Aufgrund von in-vitro-Befunden wird zudem bei den Betalactamen befürchtet, dass sie die Entwicklung zystischer Formen begünstigen, die gegenüber Antibiotika weitgehend resistent sind.

Die unterschiedlichen Eigenschaften der Antibiotika führen zu der logischen Konsequenz, dass bei chronischen Verläufen, die mit einem Antibiotikum (Monotherapie) schwer zu beeinflussen sind, eine synchrone antibiotische Kombinationsbehandlung in Betracht kommt.

Literaturverzeichnis

1. Steere, A.C., Lyme Borreliosis, (2005), Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition, McGraw-Hill Verlag
2. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America, (2000), Practice Guidelines for the Treatment of Lyme Disease, Clinical Infectious Diseases, Vol. 31, 1
3. Evidence-based Guidelines for the Management of Lyme Disease, (2004), The International Lyme and Associated Diseases Society, Expert Rev. Anti-infect. Ther. 2(1)
4. Sigal, L.H., Treatment of Lyme Disease, (2006) Up To Date
5. IDSA Practice Guidelines for the Treatment of Lyme Disease, (2006) Up To Date
6. Ziska, M.H. et al, Physician Preferences in the Diagnosis and Treatment of Lyme Disease in the United States, (1996), Infection 24 (1996), No. 2, MMV Medizin Verlag GmbH München
7. Steere, A.C. et al, Treatment of Early Manifestations of Lyme Disease. (1983), Ann Intern Med; 99: 22.
8. Logigian, E.L. et al, Successful Treatment of Lyme Encephalopathy with iv. Ceftriaxone, (1999), J. infect. Dis. 180, 377-383
9. Bennet, L. et al, Clinical Outcome of Erythema Migrans after Treatment with Phenoxymethyl-Penicillin, (2003), Scandinavian Journal of Infectious Diseases, Vol. 35, (2); 129-131
10. Corsaro L., Intramuscular Bicillin for Persistent Pediatric Lyme Disease, (1999), Proceedings of the 9th International Conference of Lyme Borreliosis and other Tick-Born Disorders

- 11.** Cimmino M.A., Accardo S., Long Term Treatment of Chronic Lyme Arthritis with Benzathine-Penicillin, (1992), *Ann. Rheum. Dis.* 51, 1007-1008
- 12.** Luft B.J. et al. New Chemotherapeutic Approaches in the Treatment of Lyme Borreliosis, (1988), *Ann. NY Acad. Sci.*, 539, 352-361
- 13.** Asch E.S. et al. Lyme Disease: Ann. Infectious and Postinfectious Syndrome, (1994), *J. Rheumatol.* 21, 454-456
- 14.** Dattwyler R.J. et al. Treatment of Late Lyme Borreliosis: Randomized Comparison of Ceftriaxone and Penicillin, (1988), *Lancet* 1: 1191.
- 15.** Dattwyler R.J. et al. Treatment of late Lyme disease a comparison of 2 weeks vs. 4 weeks of ceftriaxone (abstract 662), (16-21 June 1996), In: *Proceedings of the 7th International Congress on Lyme Borreliosis (San Francisco)*
- 16.** Steere A.C. et al. Lyme Arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities, (1977), *Arthritis Rheum.* 20, 7-17
- 17.** Logigian E.L. et al. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease, (1990), *N. Engl. J. Med.* 323, 1438-1444
- 18.** Brorson O., Brorson S.H., An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 107:566-576
- 19.** Nadelmann, R.B. et al, Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease, (1992), *Ann. Intern. Med.* 117; 273-280
- 20.** Steere, A.C. et al, Successful perenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis, (1985), *N Engl J Med*; 312: 689-74
- 21.** Dattwyler R.J., et al, Ceftriaxone as effective therapy for refractory Lyme disease, (1987), *J Infect Dis*; 155 : 1322-5.

- 22.** Steere A.C. et al, Treatment of Lyme arthritis, (1994), *Arthritis Rheum.*; 37:878-88
- 23.** Logigian E.L. et al, Successful treatment of Lyme encephalopathy with i.v. ceftriaxone, (1999), *J. Infect. Dis.*; 180 :377-83
- 24.** Shadick N.A. et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study, (1994), *Ann. Intern. Med.* 121, 560-567
- 25.** Brorson, O. und Brorson S.H., An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine, (2002), *Int. mikrobiol* 5: 25-31
- 26.** Czepanski, A. et al, Interaction between *Borrelia burgdorferi* and endothelium in vitro, (1990), *Journal clin. Invest.* 85(5): 1637-147
- 27.** Häupl, T. et al, Persistants of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme-borreliosis, (1993), *Arthritis rheum.*, 36(11): 1621-6
- 28.** Murgia, R. und Zinko, M., Induction of cystic forms by different stress conditions in *Borrelia burgdorferi*, (2004), *UPMISS* 112(1): 57-62
- 29.** Murgia, R. et al, Cystic forms of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: Induction, development and role of RpoS, (2002), *Wien Klin Wochenschr.* 114(13-14): 574-9
- 30.** Kersten, A. et al, Effects of penicillin, Ceftriaxon and Doxycycline on morphology of *Borrelia burgdorferi*, (1995), *Antimicrob. agents chemother.* 39(5): 1127-33
- 31.** Stille, W. (Herausgeb.), *Antibiotikatherapie, Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung*, 11. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart, New York 2005

- 32.** Hunfeld, K.P. et al, (2004), Comparison of in vitro activities of ketolides, makrolides and an azalide against the spirochete *Borrelia burgdorferi*, (2004), *Antimicrob. agents chemother.* 48: 344-347
- 33.** Schardt, F.W., Clinical effects of Fluconazole in patients with Neuroborreliosis, (2004), *Eur J Med Res* 9(7): 334-6
- 34.** Hunfeld, K-P, Contributions to Seroepidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Susceptibility of *Borrelia*, *Ehrlichia*, and *Babesia* as Indigenous Tick-conducted Pathogens, Shaker Verlag Aachen, Band 2, 2004
- 35.** Stille W, *Antibiotika-Therapie, Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung*, Schattauer Verlag Stuttgart, 11. Auflage, 1. Nachdruck 2006