

ZUKUNFTSWEISENDE THEMEN DER LYME-KRANKHEIT

DIAGNOSTISCHE HINWEISE UND BEHANDLUNGSGRUNDSÄTZE FÜR LYME BORRELIOSE UND ANDERE ZECKENÜBERTRAGENE KRANKHEITEN

Sechzehnte Auflage
Copyright Oktober 2008

JOSEPH BURRASCANO JR., M.D.

Board Member
International Lyme and Associated
Diseases Society

Übersetzt von Claus Mayer
cmay76@gmx.de

Die in dieser Monographie enthaltenen Informationen sind lediglich als Überblick gedacht. Die Behandlung von zeckenübertragenen Erkrankungen muss bei jedem Patienten auf individueller Basis und nach bestem Abwägen des behandelnden Arztes geschehen.

Der Übersetzer übernimmt keine Garantie für die dargestellten Sachverhalte. Im Zweifelsfall gilt das Original im Wortlaut des Verfassers. Die Übersetzung ist nach bestem Wissen und Gewissen im Februar 2009 angefertigt und korrekturgelesen worden.

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrundinformation.....	3
1.1. Was ist Borreliose?	3
1.2. Generelle Prinzipien	3
1.3. Hypothalamus und Hirnanhangsdrüse	5
1.4. Koinfektionen	5
1.5. Kollateralstatus	7
2. Lyme Borreliose.....	9
2.1. Diagnostische Hinweise	9
2.2. Erythema Migrans	9
2.3. Diagnose späterer Krankheitsformen	9
2.4. Symptom Checkliste	12
2.5. Diagnostische Checkliste	15
3. Leitfaden zur Behandlung der Lyme Krankheit.....	16
3.1. Lyme Borreliose	16
3.2. Resistenzlage	16
3.3. Kombinationstherapie	16
3.4. Borrelia Neurotoxin	17
3.5. Behandlung der Lyme Borreliose	18
3.6. Antibiotika	18
3.7. Therapieverlauf	22
3.8. Auswahl und Dosierung von Antibiotika	24
3.9. Behandlungskategorien	26
3.10. Chronische Lyme-Borreliose	27
3.11. Fortgeschrittene Behandlungsoptionen	29
3.12. Lyme-Krankheit und Schwangerschaft	29
3.13. Therapiebegleitung	30
3.14. Sicherheit	30
4. Koinfektionen bei der Lyme-Krankheit.....	31
4.1. Piroplasmose (Babesiose)	31
4.2. Bartonella-ähnliche Organismen	33
4.3. Ehrlichia und Anaplasma	34
4.4. Diagnostische Differenzierung der Koinfektionen	35
5. Ergänzungstherapien.....	37

Gruß!

Herzlich Willkommen zur sechzehnten Auflage dieser Leitlinien. Erstaunlicherweise ist diese Ausgabe nicht nur die sechzehnte in Folge, sie spiegelt gar vierundzwanzig Jahre Arbeit wieder, da die erste Ausgabe bereits 1984 erschienen ist.

Seit der letzten Auflage sind genügend neue Informationen verfügbar geworden, um diese neue Version zu rechtfertigen. Sie enthält neue Einsichten zu Koinfektionen, Tests und Behandlungsformen. Nahezu jedes Element ist überarbeitet worden. Aber trotz einer gehörigen Anstrengung, den Inhalt zu komprimieren, hat die Fülle an neuem Wissen das Werk umfangreicher denn je gemacht. Die hier zu findenden Informationen stammen aus neuer Literatur, Präsentationen bei Tagungen, Beobachtungen meiner Kollegen und aus der Behandlung meiner eigenen Patienten. Ich habe versucht, diese Monographie so aktuell wie nur möglich und so umfassend wie praktisch erscheint zu gestalten. Gebrauchen Sie die gefundenen Informationen als Quelle und als Wegweiser. Dennoch kann nichts Ihre eigenen Erfahrungen und klinische Urteilskraft ersetzen!

Nochmals richte ich meine besten Wünsche an die vielen Lyme-Patienten und ihre Betreuer, deren Erfahrung und Weisheit ich sehr zu schätzen weis. Mein aufrichtiger Dank gilt meinen Kollegen, deren endlose Beiträge mir geholfen haben, meinen Ansatz zu zeckenübertragenen Krankheiten zu formulieren. Ich hoffe, dass sich diese neue Auflage als nützlich erweisen wird. Genießen Sie nun das Lesen!

1. Hintergrundinformation

1.1. Was ist Borreliose?

Ich nehme hier eine breite Sicht auf das, was Borreliose eigentlich ist. Traditionell wird Borreliose als Infektionskrankheit beschrieben, die von der Spirochäte *Borrelia burgdorferi* (Bb) verursacht wird. Während dies gewiss technisch korrekt ist, wird aus dieser einfachen Infektion insbesondere in späten, disseminierten und chronischen Formen etwas erheblich Komplexeres.

Vielmehr halte ich „Lyme“ für die Krankheit, die nach dem Biss einer infizierten Zecke entsteht. Diese Definition beinhaltet nicht nur eine Infektion mit *B. burgdorferi* sondern schließt auch die vielen verschiedenen Koinfektionen ein, die entstehen können. Außerdem spielen in der chronischen Form von Lyme andere Faktoren eine gar noch gewichtigere Rolle: Dysfunktion des Immunsystems, opportunistische Infektionen, Koinfektionen, biologische Toxine, metabolische und hormonelle Dysbalancen, allgemeine Schwächung, etc. Ich werde die Infektion mit *B. burgdorferi* als Lyme Borreliose (LB) bezeichnen während die Bezeichnung „Lyme“ und „Lyme-Krankheit“ sich auf die obenstehende breitere Definition bezieht¹.

¹ Zwecks genauerer Trennung wird die Unterscheidung in der Englischen Begrifflichkeit im gesamten Dokument beibehalten (Anm. d. Übers.).

1.2. Generelle Prinzipien

Im Allgemeinen kann man bei Lyme von drei Krankheitsstadien Sprechen: akut, frisch disseminiert und chronisch. Je früher nach einer Infektion die Behandlung begonnen wird, desto höher ist die Erfolgsquote. Eben weil die frische Infektion am einfachsten zu behandeln ist, muss dieses Stadium **BESONDERS** ernst genommen werden. Unterbehandelte Infektionen werden unvermeidlich wieder aufflammen, üblicherweise als chronische Form und folglich auch mit dem immensen Problem der Morbidität, mit Schwierigkeiten bei Diagnose und Behandlung und mit erheblichen Kosten im weitesten Sinne des Wortes. Folglich muss an dieser Stelle ein deutlicher Appell zur Ernstnahme früher Infektionsstadien gemacht werden, obwohl der größte Teil dieses Dokuments sich nun auf den problematischen, chronischen Patienten bezieht.

Ein besonders wichtiges Thema ist die Definition der chronischen Lyme-Krankheit. Basierend auf meinen neuesten klinischen Daten und kürzlich veröffentlichten Informationen biete ich die folgende Definition an. Um als chronisch zu gelten, müssen diese drei Kriterien erfüllt sein:

- 1) Krankheit seit über einem Jahr (zu diesem Zeitpunkt etwa erreicht der Immunstatus klinisch relevante Krankheitswerte)
- 2) Vorliegen von entweder größeren neurologischen Störungen (Enzephalitis/Enzephalopathie, Meningitis, etc.) oder aktiven arthritischen Manifestationen (aktive Synovitis)
- 3) Aktiver Infektionsstatus mit Bb ohne Rücksicht auf vorherige Antibiose, falls erfolgt

Die chronische Lyme ist insgesamt eine völlig andere Krankheit als Lyme in Stadium eins oder zwei und zwar hauptsächlich wegen ihres hemmenden Effekts auf das Immunsystem. Im Labor konnte nachgewiesen werden, dass Bb T- und B- Lymphozyten sowohl in der Bildung hemmt als auch im Blut zerstört und zudem die Zahl der CD-57 Zellen, eine Untergruppe der NK-Zellen, herabsetzt. Als Resultat davon wird nicht nur das Fortschreiten der Bb-Infektion gefördert, sondern es entsteht überhaupt erst das ganze Problem der Koinfektionen. Zecken können mit einer Vielzahl von potentiellen Pathogenen infiziert sein und diese auf den Wirt übertragen. Die klinische Präsentation von Lyme reflektiert, welche Pathogene vorliegen und in welchen Dimensionen sie aktiv sind. Scheinbar kann das Immunsystem bei geringer Menge von Kopathogenen diese selbständig vernichten, wenn man im frühen Infektionsstadium und vor Schädigung des Immunsystems die Lyme erfolgreich behandelt. Bei chronisch erkrankten Patienten jedoch kommt es durch die Immunschwächung dazu, dass die individuellen Komponenten der Koinfektionen aktiv genug werden, um selbst Elemente zur Erkrankung beitragen zu können und behandelt werden zu müssen. Darüberhinaus können sich latente Infektionen wie zum Beispiel mit Herpes Viren reaktivieren und das Ihre zur Krankheit beisteuern.

Eine unglückliche Konsequenz ist, dass serologische Tests mit dem Fortschreiten der Krankheit unsensibler werden. Dies liegt offenkundig an der verminderten Immunantwort, von deren Funktionieren diese Tests abhängig sind. Zusätzlich bilden sich Immunkomplexe, die Bb-Antikörper einschließen, wodurch diese nicht mehr mit serologischen Standardmethoden erfasst werden können. Es mag darum nicht überraschen, dass 36% der seronegativen Patienten im Verlaufe einer unter Antibiose erfolgreich verlaufenden Genesung seropositiv werden. Genauso wird beobachtet, wie Antikörpertiter ansteigen und sich die Anzahl der Banden im Westernblot vermehrt, während der Patient langsam

gesundet. Erst nach einer erfolgreich behandelten Infektion verebbt die Immunantwort allmählich.

Der Schweregrad der klinischen Krankheit ist direkt proportional zur Anzahl der Spirochäten, zur Dauer der Infektion und zu der Anwesenheit von Koinfektionen. Diese Faktoren sind ebenso proportional zur Intensität und zur Dauer der zur vollständigen Genesung nötigen Behandlung. Ein schwererer Krankheitsverlauf kann auch von einer anderweitig geschwächten Körperabwehr herrühren. Zu den Ursachen zählen hoher Stress, immunsupprimierende Medikamente und andere schwerere Krankheiten, die ohne direkte Verbindung zu Bb auftreten. **Deswegen sind Steroide und andere immunsupprimierende Medikamente bei Lyme-Krankheit absolut kontraindiziert, wobei sich dies auch auf intraartikuläre Steroide bezieht.**

Bei chronisch kranken Patienten entsteht ein komplizierter Kollateralstatus. Es ist daher wenig überraschend, dass alle Körpersysteme Schaden nehmen können. Um vollständige Genesung zu erzielen, müssen nicht nur alle aktiven Infektionen behandelt werden, sondern müssen auch alle resultierenden Probleme gründlich und systematisch angegangen werden. **Keine singuläre Behandlung oder Medikation kann eine komplette Genesung erzielen. Nur wenn alle Probleme erkannt und für jedes Behandlungen und Lösungen gefunden werden, können Patienten vollständig genesen.** Auf gleiche Weise gilt, dass ein Patient nur dann gesund sein kann, wenn er jeden einzelnen Punkt des Genesungsplans genauestens einhält. Dies muss dem Patient immer wieder und deutlich vor Augen gehalten werden.

Es steht fest, dass die chronische Lyme-Krankheit bei der Mehrzahl der Patienten vornehmlich das Nervensystem befällt. Daher sollten zwecks genauer Analyse und angemessener Behandlung eines Patienten neuropsychiatrische Tests, SPECT und MRI Hirn-Scans und Liquorpunktate, wenn angemessen, vollzogen und zudem lyme-erfahrene Psychiater, Neurologen und Psychopharmakologen hinzugezogen werden.

1.3. Hypothalamus und Hirnanhangsdrüse

Als Folge der Ausweitung von chronischer Lyme-Krankheit auf das ZNS lässt sich oft ein schädigender Effekt auf Hypothalamus und Hirnanhangsdrüse feststellen. Verschiedene Grade von Insuffizienz der Hirnanhangsdrüse haben sich in Patienten nachweisen lassen und die Korrektur derselben hat zur Wiederherstellung von Energie, Standhaftigkeit, Libido und Auflösung der persistierenden Hypotension geführt. Unglücklicherweise erkennen nicht alle Spezialisten Insuffizienzen der Hirnanhangsdrüse, was zum Teil an Schwierigkeiten bei der Labordiagnose liegt. Dennoch rechtfertigt der potentielle Gewinn durch Diagnose und Behandlung dieses Problems die Anstrengungen, die für eine vollständige Evaluation nötig sind. Interessanterweise resultiert die erfolgreiche Behandlung der Infektionen bei einer signifikanten Anzahl von Patienten in einer Umkehr der hormonalen Dysfunktionen und die Hormonersatztherapien können ausgeschlichen werden.

1.4. Koinfektionen

Ein gewaltiges Forschungsvolumen und klinische Erfahrung haben gezeigt, dass die Koinfektion mit multiplen zeckentypischen Pathogenen bei chronischen Lyme-Patienten ein nahezu universelles Phänomen ist. Es wurde gezeigt, dass solche Patienten potentiell mit Babesia Spezies, Bartonella-ähnlichen Organismen, Ehrlichien, Anaplasma, Mycoplasmen und Viren infiziert sind. Selten sind auch Hefeformen in peripherem Blut gefunden worden.

Es wurde auch vermutet, dass sogar Nematoden ein zeckentypisches Pathogen seien. Studien haben gezeigt, dass Koinfektionen zu einer stärkeren klinischen Ausprägung mit mehr Organschäden führen und dass die Pathogene schwieriger auszulöschen sind. Zusätzlich ist bekannt, dass Babesia-Infektionen, wie auch LB, immunsuppressiv sind.

Man kann in der Klinik von koinfizierten Patienten Unterschiede feststellen im Vergleich zu solchen Patienten, die nur von einem Pathogen befallen sind. Es kann zu unterschiedlichen Symptomen kommen, so wie auch atypische Infektionszeichen vorliegen können. Zudem ist von herabgesetzter Reliabilität diagnostischer Standardtests auszugehen. Vor allem wird mittlerweile anerkannt, dass chronische, persistierende Formen der hier genannten Koinfektionen tatsächlich existieren. Letztlich bin ich sicher, dass im Verlaufe der Zeit noch mehrere Kopathogene gefunden werden.

Insgesamt ist die echte, klinische Lyme-Krankheit, so wie wir sie nun kennengelernt haben, und insbesondere die spätere und schwerere Ausprägung derselben, eine gemischte Infektion mit vielen verkomplizierenden Faktoren. Die Gedanken darüber, wie dieser Sachverhalt die Diskrepanz zwischen Laborstudien mit reinen Borrelieninfektionen und dem, was behandelnde Ärzte seit Jahren in der täglichen Praxis beobachten, erklärt, überlasse ich dem Leser.

Ich muss strengstens betonen, dass jegliche Diagnose einer zeckenübertragbaren Krankheit eine klinische sein muss. Klinische Hinweise werden später in dieser Monographie präsentiert. Hier wird nun die Labordiagnostik knapp zusammengefasst.

Bei der LB ist der Western Blot der bevorzugte serologische Test. Antigen-Tests wie Isolierung und PCR sind, obwohl nicht sehr sensitiv, hochspezifisch und daher besonders in der Beurteilung seronegativer Patienten hilfreich. Auch bei Patienten, die nicht gesunden oder wiederholt rückfällig werden, haben sich Antigen-Tests als nützlich erwiesen. Oft sind diese Tests die einzigen positiven Marker einer Bb-Infektion, denn mit Seronegativität ist nach Berichten in 30%-50% aller Fälle zu rechnen. Nichtsdestotrotz kann Bb vorhanden sein, selbst wenn alle Tests negativ ausfallen. Entscheidend ist daher die klinische Diagnose.

Bei der Babesiose ist kein einzelner Test verlässlich genug, um ihn alleine zu verwenden. Nur in frühen Infektionsstadien (bis zu zwei Wochen) kann ein Standard-Blutausstrich hilfreich sein. In späteren Stadien kann man mit Serologie, PCR und FISH-Diagnostik arbeiten. Unglücklicherweise können viele weitere Protozoen in Zecken gefunden werden, die höchst wahrscheinlich andere Spezies als *B. microti* darstellen. Dennoch sind kommerzielle Tests derzeit nur für *B. microti* und *B. duncani* (früher als *WA-1* bekannt) erhältlich. In anderen Worten, es ist durchaus denkbar, dass wir Patienten mit Infektionen haben, die nicht durch Tests nachgewiesen werden können. Deswegen gilt hier genau wie bei *B. burgdorferi*, dass die Klinik ausschlaggebend sein muss.

Bei Ehrlichiose und Anaplasiose muss per se auf die monozytische und die granulozytische Form getestet werden. Dies kann durch Blutausstriche geschehen und ebenso mit PCR und Serologie vollzogen werden. Leider sind viele bisher undefinierte Ehrlichia-ähnliche Organismen in Zecken zu finden, die nicht mit den zur Verfügung stehenden Testmethoden zu erfassen sind. Daher gilt wiederum, dass das Labor keine tragende Säule in der Diagnostik dieser Krankheit sein kann. Selten kann auch Rocky-Mountain Fleckfieber

koexistieren und sogar chronisch sein. Glücklicherweise ist die Behandlung aller Pathogene dieser Gruppe weitgehend ähnlich.

Bei der Bartonellose sollte man sowohl Serologie als auch PCR zwecks Diagnosestellung heranziehen. Eine PCR kann nicht nur mit Blut und Nervenwasser gemacht werden, sondern wie bei LB auch mit Zellmaterial aus Biopsien. Nach meiner Erfahrung erfassen diese Tests, selbst wenn beide Testkategorien bei einem Patient durchgeführt werden, nur ca. 50% der klinisch diagnostizierten Fälle.

Eine häufige Begegnung mit Mycoplasmen ist nichts Ungewöhnliches für den Menschen, wodurch eine hohe Seropositivität zu erklären ist. Hier sollte eine aktive Infektion folglich durch PCR bestätigt werden.

Chronische Virusinfektionen können bei chronischen Lyme-Patienten aufgrund ihrer geschwächten Immunantwort aktiv sein. PCR Analysen sollten hier der Serologie vorgezogen werden. Gewöhnlich angetroffene Viren sind HHV-6, CMV und EBV.

1.5. Kollateralstatus

Die Erfahrung zeigt, dass bei Patienten mit einer langen Krankheitsgeschichte kollaterale Probleme bestehen. Auch kleinste Anomalien müssen bei der Anamnese berücksichtigt werden.

B-12 Konzentrationen sollten getestet werden und man muss darauf vorbereitet sein, einen Mangel aggressiv mit parenteralen Präparaten zu behandeln. Bei starker Neuropathie sollte eine Behandlung mit *Methylcobalamin* in Betracht gezogen werden (so wie im Kapitel „Nahrungsergänzung“ erläutert).

Starker **Magnesiummangel** ist besonders häufig anzutreffen. Hyperreflexie, Muskelzuckungen, myokarditische Irritabilität, geringe Belastbarkeit und rezidivierende starke Muskelspasmen deuten auf diesen Mangel hin. Magnesium ist in erster Linie ein intrazelluläres Ion, weswegen Blutkonzentrationstests hier von wenig Wert sind. Orale Präparate sind zum Erhalt gesunder Werte akzeptabel. Patienten mit schwerem Mangel brauchen jedoch zusätzlich 1 Gramm parenteralen Magnesiums pro Woche (i.m. oder i.v.) bis die neuromuskuläre Irritabilität sich entscheidend gebessert hat.

Pituitäre und andere **endokrine Anomalien** sind wesentlich prävalenter als allgemein erkannt wird. Hier sollte umfassend untersucht werden, was auch die Kontrolle der Wachstumshormonkonzentrationen beinhaltet. Oft muss eine ganze Batterie an Provokationsproben durchgeführt werden, um das Problem vollständig definieren zu können. Bei der Bewertung der Schilddrüsenfunktion müssen die freien T3- und T4-Konzentrationen und das TSH untersucht werden. Außerdem ist eine Bestimmung der Autoantikörper notwendig.

Die Aktivierung der **Entzündungskaskade** ist in die Blockade von zellulären Hormonrezeptoren verwickelt. Ein Beispiel hierfür ist die Insulinresistenz. Auch klinischer Hypothyroidismus kann aus einer Rezeptorenblockade resultieren und somit trotz normaler Hormonkonzentrationen im Serum existent sein. Dadurch mögen sich Dyslipidämie und Gewichtszunahme erklären lassen, die in 80% der Lyme-Patienten zu feststellbar sind. Zusätzlich zum Messen freier T3- und T4-Konzentrationen können die basalen

Morgentemperaturen kontrolliert werden. Wenn ein Hypothyroidismus vorliegt, muss man möglicherweise mit T3- und T4-Präparaten gegensteuern, bis sich die relevanten Blutwerte normalisieren. Um anhaltende Konzentrationen zu erreichen, sollte man ein Medikament wählen, das den Wirkstoff nach Einnahme über lange Zeiträume freisetzt.

Neurologisch gesteuerte Hypotension (NMH)² ist nichts Ungewöhnliches bei Lyme-Patienten. Zu den Symptomen zählen, Herzrasen, Schwindel, Zittern besonders nach Anstrengung oder langem Stehen, Hitzeintoleranz, Benommenheit, Ohnmacht oder Gefühl nahender Ohnmacht und das unwiderstehliche Bedürfnis, sich hinzusetzen oder hinzulegen. NMH wird oft mit Hypoglykämie verwechselt, da die Symptome ähnlich sind. Sie kann aus autonomen Neuropathien oder endokriner Dyskrasie resultieren. Wenn NMH vorliegt, kann eine Behandlung selbiger Erschöpfungszustände, Herzrasen und schwindelige, zittrige Schwäche dramatisch verringern. NMH wird durch den Kipptischtest diagnostiziert. Dieser sollte von einem Kardiologen durchgeführt werden und einen Isuprel-Test beinhalten. Dadurch wird nicht nur offenkundig, ob eine NMH vorliegt. Zugleich wird die relative Beteiligung von Hypovolämie und sympathischer Dysfunktion erkennbar. Eine unmittelbar unterstützende Therapie basiert auf der Expansion des Blutvolumens durch erhöhte Flüssigkeits- und Natriumaufnahme (Evtl. auch Florinef und Kalium). Wenn dies nicht ausreicht, können Betablocker gegeben werden, wobei dies durch die Ergebnisse des Isuprel-Tests bestimmt wird. Eine langfristige Lösung muss darauf abzielen, die Hormonkonzentrationen wiederherzustellen und die Lyme-Krankheit zu behandeln um die autonome Funktionsstörung zu lindern.

Anders als MRI- und CT-Scans des Gehirns, die beide Hirnstruktur darstellen, zeigen **SPECT-Scans** Hirnfunktion. Deswegen liefern uns SPECT-Scans Informationen, die mit Röntgen, CT, MRI und sogar Liquorpunktion nicht zu erhalten sind. In der Mehrzahl chronischer LB-Patienten sind diese Scans anormal. Obwohl ein anormaler Scan nicht lyme-spezifisch diagnostisch verwendbar ist, können Anomalien mit einem solchen Scan nicht nur quantifiziert werden, sondern kann das gefundene Muster helfen, zwischen medizinischen und psychiatrischen Gründen für Veränderungen zu unterscheiden. Zudem können wiederholte Scans nach einer Behandlung Aufschluss über den Erfolg derselben geben. Es gilt zu beachten, dass eine Verbesserung des Scans mehrere Monate verzögert zu einer klinischen Verbesserung auftritt.

Wenn von einem erfahrenen Radiologen mit hochauflösendem Gerät durchgeführt, kann ein Scan charakteristische Anomalien der Lyme-Enzephalopathie (homogene oder heterogene globale Hypoperfusion) zeigen. Was diese Scans demonstrieren sind neuronale Dysfunktionen und/oder verschiedene Grade cerebrovaskulärer Insuffizienz. Falls nötig kann der SPECT-Scan vor und nach Gabe von Acetazolamid gemacht werden, um die relative Beteiligung der beiden Prozesse zu bewerten. Wenn der post-acetazolamide Scan eine signifikante Reversibilität der Anomalien zeigt, handelt es sich bei dem Problem um Vasokonstriktion. Diese kann mit vasodilatierenden Medikamenten behandelt werden, wodurch sich einige kognitive Symptome positiv beeinflussen lassen. Eine Therapie kann aus Acetazolamid, Serotonin-Agonisten und sogar Ginko bilboa, wenn von pharmazeutischer Qualität, bestehen. Therapeutische Versuche sind dabei eventuell notwendig.

² NMH = neurally mediated hypotension

Acetazolamid sollte nicht gegeben werden, wenn ein schweres Leber- oder Nierenproblem besteht, bei Anomalien im Elektrolythaushalt, bei Schwangerschaft, wenn der Patient eine Schwefelallergie hat oder wenn er hochdosiert Aspirin nimmt.

2. Lyme-Borreliose

2.1. Diagnostische Hinweise

Lyme Borreliose wird klinisch diagnostiziert, da kein derzeit erhältlicher Test, egal aus welcher Quelle oder von welchem Typ, eine definitive Aussage über das Vorliegen einer Infektion mit diesen Pathogenen oder über eine Korrelation der beobachteten Symptome mit LB ermöglicht. Das gesamte klinische Bild muss berücksichtigt werden, wobei auch an zeitgleiche Pathologien und alternativen Diagnosen zu denken ist, die alle oder einige der gesehenen Symptome erklären könnten. Das Ausschließen anderer Krankheiten und das Definieren von Schäden, die getrennte Aufklärung und Behandlung benötigen könnten, sind oft die wesentlichen Elemente der Diagnose von später, disseminierter LB.

Beachtung sollten Zeckenbefall, Hautrötungen (auch atypische), Entwicklung typischer Symptome bei ehemals asymptomatischen Patienten und die Testergebnisse für zeckenübertragene Krankheiten finden. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Reaktion auf die Behandlung: An- oder Abwesenheit Jarisch-Herxheimer ähnlicher Reaktionen, der klassische vierwöchige Zyklus von aufflammenden und abklingenden Symptomen und Verbesserung im Laufe der Therapie.

2.2. Erythema migrans

Das Erythema migrans (EM) ist diagnostisch für Bb-Infektionen, präsentiert sich aber in weniger als 50% der Fälle. Selbst wenn vorhanden, kann es vom Patienten unerkant bleiben. Es ist eine erythematische, zentrifugal expandierende Läsion, die erhoben ist und warm sein kann. Selten besteht ein leichtes Stechen oder Juckreiz. Die EM-Läsion kann vier Tage oder mehrere Wochen nach dem Zeckenbiss auftreten und kann mit konstitutionellen Symptomen assoziiert sein. Multiple Läsionen treten in weniger als 10% der Fälle auf, weisen aber dann auf ein ausgebreitetes Infektionsstadium hin. Manche Läsionen haben eine atypische Erscheinung und Hautbiopsien können hilfreich sein. Wenn ein eitriges oder blasiges Zentrum vorhanden ist, kann dies eine gemischte Infektion darstellen, die neben Bb andere Organismen beinhaltet.

Nach einem Zeckenstich werden serologische Tests (ELISA, IFA, Western Blot etc.) mehrere Wochen lang nicht positiv. Daher muss eine Behandlung unbedingt beginnen, sobald man ein EM ausmacht. Man sollte nicht warten, bis die Serologie positiv wird, vertut man so die einzige Chance, die frühe Krankheit zu behandeln, in der eine Heilung noch unproblematisch und am erfolgreichsten ist. In der Tat würden viele erfahrene Mediziner in diesem Stadium nicht einmal Borrelientests anfordern.

2.3. Diagnose später Krankheitsformen

Wenn serologische Tests reagieren, indizieren diese lediglich Kontakt mit dem Erreger und zeigen nicht direkt, ob die Spirochäte momentan vorhanden ist. Da Bb-Serologien oft inkonsistente Ergebnisse zeigen, sollte man sich an ein bekanntes Referenzlabor wenden. Der Vorschlag eines doppelläufigen Testens, bei dem ELISA als Selektionsinstrument verwendet wird, das es bei positiven Ergebnissen durch einen Western Blot zu ergänzen gilt,

ist unlogisch bei dieser Krankheit. Der ELISA-Test ist nicht empfindlich genug um als adäquates Rasterinstrument zu fungieren und es gibt viele Patienten, die mit ELISA negativ getestet werden, aber voll ausschlagende Western Blots haben. Daher empfehle ich, von ELISA abzusehen. Man sollte IgG- und IgM-Western Blots anfordern, aber sich bewusst darüber sein, dass in späten Infektionsstadien wiederholt gipfelnde IgMs vorkommen können weshalb man aufgrund eines positiven IgM eventuell nicht zwischen früher und später Krankheitsform unterscheiden kann. Dennoch suggeriert es einen aktiven Infektionsstatus. Wenn späte Fälle von Lb seronegativ sind, konvertieren 36% solcher Patienten vorübergehend zu seropositiv, wenn eine erfolgreiche Behandlung durchgeführt wird. Bei chronischen Lyme-Patienten ist die Zählung der CD-57 Zellen nützlich und wichtig (s.u.).

Die Ergebnisse von **Western Blots** werden nach aktiven Banden dargestellt. 41KD Banden erscheinen am frühestens aber sie können mit anderen Spirochäten kreuzreagieren. Die Banden 18KD, 23-25KD (Osp C), 31KD (Osp A), 34KD (Osp B) 37KD, 39KD 83KD und 93KD sind die spezifischen Banden, aber diese treten später oder gar nicht auf. Man sollte mindestens die 41KD Bande und eine der spezifischen Banden sehen. 55KD, 60KD, 66KD und 73KD sind unspezifisch und nicht diagnostisch.

PCR-Tests sind mittlerweile erhältlich und obwohl sie sehr spezifisch sind, bleibt die Sensitivität niedrig und liegt möglicherweise bei unter 30%. Das liegt daran, dass Bb eine tiefe Gewebeinfektion verursacht und nur vorübergehend in Körperflüssigkeiten zu finden ist. Daher müssen, genau wie bei Routine-Blutkulturen, multiple Spezimen gesammelt werden, um den Ertrag zu erhöhen. Ein negatives Ergebnis schließt eine Infektion nicht aus, ein positives Ergebnis ist signifikant. Man kann das ganze Blut testen, den Leukozytenfilm, Serum, Urin, Liquor und andere Körperflüssigkeiten und auch Hautbiopsien. Mehrere PCRs können durchgeführt werden oder man führt eine PCR mit Blut, Serum und Urin simultan zu einer Zeit aktiver Symptome durch. Der Patient sollte mindestens sechs Wochen antibiotisefrei sein um einen größtmöglichen Ertrag erwarten zu können.

Antigen Isolierung wird nun gebräuchlicher und kann an Urin, Liquor oder Gelenkflüssigkeit durchgeführt werden. Die Sensitivität ist nach wie vor niedrig (30%) aber die Spezifität ist hoch (über 90%)

Die **Liquorpunktion** kann nicht als Routineuntersuchung empfohlen werden, da ein negativer Befund eine Infektion nicht ausschließt. Bb-Antikörper werden hier meistens bei Lyme-Meningitis gefunden, sind hingegen bei nicht-meningitischen Formen selbst bei fortgeschrittener Enzephalopathie selten. Selbst bei Meningitis werden Antikörper im Nervenwasser nur bei weniger als 13% der Patienten im Spätstadium gefunden. Deswegen werden Liquorpunktionen nur bei seronegativen Patienten mit besonders schweren neurologischen Manifestationen und unklarer Diagnose empfohlen, die zudem nach evtl. bereits erfolgter Behandlung immer noch signifikant symptomatisch sind. Wenn eine Punktion durchgeführt wird, ist das Ziel dieser, andere Krankheiten auszuschließen und zu bestimmen, ob Bb- oder Bartonella-Antigene oder Nukleinsäuren vorhanden sind. Es ist besonders wichtig, auf erhöhte Proteine und Leukozyten zu untersuchen, die beide die Notwendigkeit aggressiverer Therapien diktieren würden.

Ich weise Sie dringend darauf hin, alle unerklärlichen Hautläsionen zu **biopsieren** und daran PCR und intensive Histologie durchzuführen. Sie sollten den Pathologen gesondert darauf hinweisen, nach Spirochäten zu suchen.

Der CD-57 Test ist ein Durchbruch in der Diagnose und Behandlung der LB. Chronische LB-Infektionen sind dafür bekannt, dass sie das Immunsystem unterdrücken und die Anzahl der CD-57 Zellen, eine Untergruppe der NK-Zellen, herabsetzen. Wie bei HIV, wo anormal niedrige T-Zellen Zählungen routinemäßig als Marker für die Aktivität der Infektion genutzt werden, können wir bei LB den Grad der Erniedrigung der CD-57 Zellen verwenden um zu sehen, wie aktiv die Lyme-Infektion ist und ob nach einer Behandlung ein Rückfall wahrscheinlich ist. Daher ist ein kranker Patient mit einem hohen CD-57 Wert wahrscheinlich an etwas anderem als Lyme Borreliose, zum Beispiel an einer typischen Koinfektion, erkrankt.

Wenn die CD-57 Bestimmung von LabCorp durchgeführt wird (das gegenwärtig bevorzugte Labor, da die (in den USA)³ veröffentlichten Studien auf dessen Testmethoden basieren) wollen wir, dass die Werte unserer Patienten bei über 60 liegen. Eine normale Zählung liegt bei über 200. Generell gibt es eine gewisse Fluktuation dieser Zählung im Verlaufe der Zeit und die Zahl erhöht sich nicht progressiv mit der Behandlungsdauer. Stattdessen bleibt sie niedrig bis die Bb-Infektion kontrolliert ist und springt dann plötzlich auf normale Werte zurück. Wenn die CD-57 Zählung bei Therapieende nicht im normalen Bereich liegt, ist ein Rückfall so gut wie sicher.

³ Anm. d. Übers.

2.4 Symptom-Checkliste

Diese Checkliste gilt für gegenwärtige Symptome. Sie soll kein diagnostisches Schema darstellen, sondern das Orientierungsgespräch mit dem Patienten effizient gestalten helfen. Wie Sie sehen, ist das Formular so zusammengestellt, dass Beschwerden, die zu bestimmten Organsystemen und bestimmten Koinfektionen gehören, gebündelt sind, um die Diagnosestellung zu erleichtern und multisystemische Beteiligung besser darzustellen.

Trifft eine der folgenden Feststellungen auf Sie zu? Markieren Sie „ja“ oder „nein“.

Zeckenbiss	J	N
„EM“-Rötung (definierter Kreis)	J	N
Großflächige gepunktete Rötung	J	N
Linienartige rote Streifen	J	N

Symptom	Gegenwärtige Schwere				Gegenwärtige Häufigkeit				
	n/a ⁴	gering	mittel	Stark	n/a	nie	manchmal	oft	ständig
ständig geschwollene Lymphknoten									
Halsschmerzen									
Fieber									
Schmerzende Sohlen (besonders morgens)									
Gelenkschmerzen									
Finger, Zehen									
Hand- und Fußgelenke									
Knie, Ellenbogen									
Hüften, Schultern									
Gelenkschwellung									
Finger, Zehen									
Hand- und Fußgelenke									
Knie, Ellenbogen									
Hüften, Schultern									
Unerklärliche Rückenschmerzen									
Steife Gelenke oder Rücken									
Muskelschmerzen oder Krämpfe									
Offensichtliche Muskelschwäche									
Verwirrung oder schwer, klare Gedanken zu fassen									
Konzentrationsschwierigkeiten, Erschwertes Lesen, Erschwerte Aufnahme neuer Informationen									
Suchen nach Worten / Namen									
Vergesslichkeit, Schlechtes Kurzzeitgedächtnis, schlechte Aufmerksamkeitsfähigkeit									
Orientierungslosigkeit, Verlaufen, zu unbeabsichtigten Orten gehen									
Sprechfehler, falsches Wort, Versprecher									
Launisch, gereizt, depressiv									
Angst, Panikattacken									

⁴ n/a = trifft nicht zu

Symptom	Gegenwärtige Schwere				Gegenwärtige Häufigkeit				
	n/a	gering	mittel	stark	n/a	nie	manchmal	oft	ständig
Psychosen (Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Paranoia, Schizophrenie)									
Zittern									
Kopfschmerzen									
Lichtempfindlichkeit									
Geräuschempfindlichkeit									
Sehfähigkeit: Doppelsehen, Verschwommenheit, Ineinanderfließen									
Ohrenschmerzen									
Hören: Summen, Klingeln, verminderte Hörfähigkeit									
Verstärkte Reisekrankheit, Schwindel, Drehgefühl									
Leichtes Gefühl der Dysbalance									
Leichtigkeit im Kopf, Benommenheit, unvermeidliches Bedürfnis zu sitzen oder zu liegen									
Kribbeln, Taubheit, Brennen, Gefühl des Erstochen Werdens, schießende Schmerzende, Hypersensitivität der Haut									
Gesichtslähmung									
Zahnschmerzen									
Knirschender, knackender, steifer, schmerzender Nacken, Erschöpfung, Müdigkeit, geringe Ausdauer									
Schlaflosigkeit, unterbrochener Schlaf, frühes Erwachen									
Exzessiver Nachtschlaf									
Mittags-/Nachmittagschlaf									
Unerklärte Gewichtszunahme									
Unerklärter Gewichtsverlust									
Unerklärter Haarausfall									
Schmerzen im Genitalbereich									
Unerklärte Unregelmäßigkeit der Monatsblutung									
Unerklärte Milchproduktion, Brustschmerzen									
Gereizte Blase oder Blasendysfunktion									
Erektionsstörung									
Libidoverlust									
Mulmiges Bauchgefühl oder Übelkeit									
Brennen im Herzen, Magenschmerzen									
Verstopfung									
Durchfall									
Schmerzen im Unterleib, Krämpfe									
Ungewöhnliche Herzgeräusche oder Herzklappenprolaps									

Symptom	Gegenwärtige Schwere				Gegenwärtige Häufigkeit				
	n/a	leicht	mittel	stark	n/a	nie	manchmal	Oft	ständig
Unregelmäßige Herzschläge oder Aussetzer									
Herzblöcke im EKG									
Brustwandschmerzen oder Rippenschmerzen									
Blutstau im Kopf / Rötung (Kongestion)									
Atemlosigkeit, Lufthunger, unerklärter chronischer Husten									
Nachtschweiß									
Übernormale Reaktion auf Alkohol oder stärkerer Kater									
Aufflammen der Symptome alle vier Wochen?									
Grad der Behinderung									

2.4 Diagnostische Checkliste

Um dem Kliniker zu helfen, wurde aufgrund der Information vieler behandelnder Ärzte ein Satz diagnostischer Kriterien entwickelt. Das resultierende Dokument, das über die Jahre verfeinert wurde, hat sich nicht nur für Ärzte, sondern auch für andere Beteiligte als besonders nützlich herausgestellt. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die von der CDC⁵ veröffentlichten Meldekriterien zur Überwachung, nicht zur Diagnosestellung gedacht sind. Sie sollten für letztere nicht missbraucht werden. Auch als Leitlinie für die Akzeptanz einer Diagnose durch Versicherungen und die Frage nach Kostenübernahme sind sie nicht bestimmt.

Diagnostische Kriterien für Lyme Borreliose	Relativer Wert
Zeckenkontakt in einer endemischen Region	1
Entwicklung von lymetypischen Symptomen im Lauf der Zeit	2
Systemische Zeichen und Symptome die für eine Bb-Infektion sprechen, während andere potentielle Diagnosen ausgeschlossen sind	
ein betroffenes System	1
zwei oder mehr Systeme	2
Erythema migrans, durch Arzt bestätigt	7
Acrodermatitis chronica atropicans, durch Biopsie bestätigt	7
Seropositivität	3
Serokonversion bei Serum-Paaren	4
Gewebsmikroskopie, Silberfärbung	3
Gewebsmikroskopie, monoklonale Immunofloureszenz	4
Positive Kultur	4
Bb-Antigen Nachweis	4
Bb-DANN/RNA Nachweis	4

Diagnose

Lyme Borreliose sehr wahrscheinlich	7 oder mehr
Lyme Borreliose möglich	5-6
Lyme Borreliose unwahrscheinlich	4 oder weniger

Ich schlage vor, dass beim Berichten von Ergebnissen unter Gebrauch dieser Liste zunächst die Einteilung in wahrscheinlich/möglich/unwahrscheinlich vollzogen wird und danach ein Bezug zu den betrachteten Kriterien hergestellt wird.

⁵ CDC = Center for Disease Control and Prevention

3. Leitfaden zur Behandlung der Lyme Krankheit

3.1 Lyme Borreliose

Nach einem Zeckenbiss verbreitet sich Bb schnell im Blut und kann bereits zwölf Stunden nach Eintritt in den Blutstrom im ZNS gefunden werden. Aus diesem Grunde erfordern selbst frühe Infektionen eine antibiotische Behandlung mit voller Dosis und einem Agens, das in der Lage ist, in alle Gewebe zu diffundieren und zwar in einer Konzentration, von der man weiß, dass sie für den Fremdorganismus bakterizid ist.

Es ist gezeigt worden, dass die Dauer einer Behandlung länger sein muss und die Notwendigkeit einer aggressiveren Therapie entsprechend erhöht ist, je länger ein Patient vor einer ersten entscheidenden Therapie an LB erkrankt ist.

Es ist mittlerweile noch mehr Beweismaterial zusammengetragen worden, das auf die schädigenden Effekte von immunsupprimierenden Medikamenten bei Patienten mit aktiver Bb Infektion hinweist. Darunter fallen auch Steroide. **Geben Sie Patienten, die auch nur im entferntesten an Lyme Krankheit leiden könnten, auf keinen Fall jemals Steroide oder andere immunsupprimierende Medikamente oder es kann ernsthafter, irreversibler Schaden entstehen, insbesondere wenn diese Medikamente für auch nur wenig mehr als eine Kurzzeitbehandlung herangezogen werden.** Wenn eine immunsupprimierende Therapie absolut notwendig ist, dann sollte mindestens 48 Stunden zuvor ein starkes Antibiotikum begonnen werden.

3.2 Resistenzlage

Bb beinhaltet Beta-Lactamasen und Cephalosporinasen die in einigen Strängen zu einer Resistenz gegenüber Cephalosporinen und Penizillinen führen können. Dabei handelt es sich um scheinbar langsam agierendes Enzymsystem, das durch höhere Dosen oder kontinuierlichere Konzentrationen überwunden werden kann. Besonders kann dies durch andauernde Infusionen (Cefotaxim) oder Depot-Präparate (Benzathin Penizillin) erreicht werden. Nichtsdestotrotz kommt es zu Scheitern von Behandlungen mit Cephalosporinen und Penizillinen. Diese Fälle haben auf Sulbactam/Ampicilin, Imipenem und Vancomycin angesprochen, die mit anderen Zellwandmechanismen arbeiten als Penizilline und Cephalosporine.

Vegetative Endokarditis ist mit Bb in Verbindung gebracht worden, aber die Vegetationen können zu klein sein, um sie mit Echokardiographie zu entdecken. Dies sollte man im Hinterkopf behalten, wenn man Patienten mit Herzgeräuschen evaluiert, da dies erklären könnte, warum manche Patienten wiederholt auch nach langen Antibiosen rückfällig werden.

3.3 Kombinationstherapie

Die Behandlung der chronischen Lyme Borreliose erfordert für gewöhnlich Kombinationen von Antibiotika. Dafür gibt es vier Gründe:

1. **Zwei Kompartimente** – Bb kann in flüssigen und geweblichen Kompartimenten gefunden werden. Doch ist keins der derzeit für Bb-Infektionen gebräuchlichen Antibiotika in beiden Kompartimenten wirksam. Dies ist ein Grund für die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie bei schwerer erkrankten Patienten. Eine logische Kombination bestünde demnach beispielsweise aus Azithromycin und einem Penizillin.

2. **Intrazelluläre Nische** – Ein weiterer Grund ist die Tatsache, dass Bb Zellen penetriert und in ihnen funktionsfähig bleiben kann und dadurch der Wirkung extrazellulärer Agenzien entgeht. Typische Kombinationen beinhalten ein extrazelluläres Antibiotikum und einen intrazellulären Wirkstoff wie ein Erythromycinderivat oder Metronidazol. Nehmen Sie zur Kenntnis, dass manche Experten von der Kombination bakteriostatischer und bakterizider Antibiotika abraten, wodurch sich die Empfehlung erklärt, Zellwandagentien nicht mit Tetracyclinen zu kombinieren.
3. **Spheroplasten** – Es ist erkannt worden, dass Bb in mindestens zwei und möglicherweise drei verschiedenen morphologischen Formen existieren kann: Spirochäte, Spheroplaste (oder I-Form) und die kürzlich entdeckte zystische Form, wobei derzeit diskutiert wird, ob zwischen Zyste und I-Form wirklich ein Unterschied besteht. L-Formen und zystische Formen besitzen keine Zellwand und deswegen können Beta-Lactam Antibiotika sie nicht töten. Spheroplasten scheinen empfindlich für Tetracycline und weiterentwickelte Erythromycinderivate zu sein. Scheinbar kann Bb im Verlauf einer Infektion in alle drei Formen verwandeln. Daher mag es notwendig werden, verschiedene Klassen von Antibiotika zyklisch zu verwenden oder eine Kombination dissimiler Agentien zu verschreiben.
4. **Zysten** – Wenn Bb in einer für sie lebensfeindlichen Umgebung (wie einem Wachstumsmedium, dem Nährstoffe fehlen, dem Nervenwasser oder dem Serum mit bestimmten Antibiotika) präsent ist, kann sich die Spirochäte von der Spiralforn zu einer zystischen Form wandeln. Diese Zyste scheint in der Lage zu sein, ruhend zu überdauern, bis die Wachstumsbedingungen sich wieder verbessern, um dann wieder in eine Spirale zu konvertieren. Die Antibiotika, die gewöhnlich zur Behandlung der Lyme Borreliose herangezogen werden, töten die zystische Form nicht ab. Es gibt jedoch Labordaten, die darauf hinweisen, dass Metrodinazol und Tinidazol dies vermögen. Daher kann es nötig sein, bei einem Patienten, der chronisch infiziert ist und eine resistente Lyme Borreliose hat, Metronidazol oder Tinidazol zum Schema hinzuzufügen. Weitere Details hierzu finden sich im Kapitel „Behandlungsoptionen“.

3.4 **Borrelia Neurotoxin** (Mit Dank an Dr. Shoemaker)

Zwei Gruppen haben von Beweisen dafür berichtet, dass Borrelien, wie viele andere Bakterien auch, Neurotoxine produzieren. Diese Verbindungen können nach Berichten viele der enzephalopathischen Symptome verursachen. Sie können zudem eine anhaltende entzündliche Reaktion provozieren, die zu virusähnlichen Manifestationen führt, die für späte Lyme typisch sind. Letztlich können sie auch den Hormonhaushalt stören, in dem sie Rezeptoren blockieren. Es gibt bisher keine Tests, um zu bestimmen, ob solche Neurotoxine im Patienten wirken. Auch kann nicht quantifiziert werden, wie groß die Toxinlast ist. So wird zurzeit mit indirekten Maßnahmen wie Zytokin-Aktivierung und Hormonresistenz gearbeitet. Ein Sehtest zur Kontrastsensitivität (VCS) ist scheinbar sehr nützlich bei der Dokumentierung von neurotoxischen Einflüssen auf das ZNS und kann auch herangezogen werden, um die Einflüsse einer Behandlung zu verfolgen. Dieser Test ist in manchen Zentren erhältlich, kann aber auch im Internet gefunden werden.

Es ist beschrieben worden, dass mehr Neurotoxin im Körper zugegen ist, je länger man krank. Es wird wahrscheinlich in Fettgeweben gespeichert und persistiert dort für lange Zeit. Das mag an der enterohepatischen Zirkulation liegen, wo ein Neurotoxin durch Gallenexkretion in den Verdauungstrakt gerät, und von dort in den Blutkreislauf reabsorbiert wird. Diese Erkenntnis bietet die Grundlage für eine Behandlung.

Zwei verschreibungspflichtige Medikamente, die diese Toxine binden können, sind Cholestyramin Harz und Welchol Tabletten. Wenn diese Medikamente in großen Mengen oral genommen werden, binden sich die Neurotoxine, die im Verdauungstrakt vorhanden sind an das Harz und werden dann ausgeschieden. So kann man im Verlauf mehrerer Wochen die Neurotoxine aus dem Körper eliminieren, was zu sichtbarer klinischer Verbesserung führt. Die gegenwärtige Erfahrung lehrt, dass eine entscheidende Verbesserung nach ca. drei Wochen eintritt. Die Behandlung kann einen Monat oder länger andauern. Eine Wiederbehandlung ist jederzeit möglich.

Die hier angeführten Medikamente können nicht nur Neurotoxine sondern auch Medikamente und Vitaminpräparate und ähnliches an sich binden. Daher sollte von einer halben Stunde vor und bis zu zwei Stunden nach Gabe einer dieser fibrösen Agenzien kein weiteres orales Medikament verabreicht werden.

Cholestyramin sollte zwei- bis viermal täglich genommen werden und Welchol wird mit drei Tabletten bid⁶ verschrieben. Während das letztere offensichtlich wesentlich einfacher zu gebrauchen ist, ist es leider weniger effektiv als Cholestyramin. Die Haupt-Nebenwirkungen sind Blähungen und Verstopfung, die am besten durch erhöhte Flüssigkeitszufuhr und leichte Abführmittel behandelt werden.

3.5 Behandlung der Lyme Borreliose

Es gibt kein universell geeignetes Antibiotikum für LB. Die Wahl eines Medikaments und seine verschriebene Dosierung variiert auf der Grundlage verschiedener Faktoren von Person zu Person. Darunter fallen die Dauer und Schwere der Krankheit, die Gegenwart von Koinfektionen, Immundefizite, vorheriger Gebrauch immunsupprimierender Medikamente, Alter, Gewicht, gastrointestinale Funktion, erreichte Blutkonzentrationen und Toleranzen des Patienten. Dosen, die für klinisch effektiv gehalten werden, sind oft höher als die in älteren Texten angegebenen. Dies liegt an der tiefen Gewebspenetration durch Bb, die Gegenwart im ZNS und im Auge, sowie in Zellen, in Sehnen und an der Tatsache, dass nur sehr wenige der bekannten Stränge des Organismus, von denen wir wissen, dass sie existieren, auf antibiotische Empfindlichkeit getestet worden sind. Zudem sind alle bisherigen Tierversuche zur Empfindlichkeit von Bb nur mit Blick auf frühe Krankheitsstadien und in Modellen vollzogen worden, die sich anders verhalten als der menschliche Wirt. Daher sollte man mit einem Schema beginnen, das den Umständen angemessen erscheint und dieses dann mit Blick auf Antibiotikakonzentrationen im Blut und klinische Antwort modifizieren.

3.6 Antibiotika

Es gibt vier verschiedene Arten von Antibiotika. Die TETRACYCLINE, wozu auch Doxycyclin und Minocyclin gehören, sind bakteriostatisch, es sei denn, sie werden in hohen Dosen gegeben. Wenn keine hohen Blutspiegel erzielt werden, kommt es bei frühen wie auch bei späten Formen häufig zum Scheitern von Behandlungen. Es ist aber relativ schwer für Patienten, solch hohe Dosen zu tolerieren. Doxycyclin beispielsweise kann sehr effektiv sein aber nur, wenn hohe Spiegel durch hohe orale Dosen (300-600 mg täglich) oder parenterale Gabe erzielt werden. Die Pharmakokinetik deutet darauf hin, dass eine hohe Spitze in Blut- und Gewebespiegeln effektiver ist, als ein kontinuierlicher Level. Deswegen ist Doxycyclin

⁶ Bid – bis in die = zweimal täglich

mit 200 mg bid effektiver als mit 100mg qid⁷. Aus selbigem Grund ist eine i.v. Dosis von 400mg einmal täglich effektiver als jedes orale Behandlungsschema.

PENIZILLINE sind bakterizid. Ganz so wie man bei der Behandlung einer Infektion mit einem gramnegativen Organismus wie Bb erwarten würde, hat sich gezeigt, dass Amoxicillin effektiver ist als orales Penizillin V. Bei Zellwandagenzien wie Penizillinen zeigt die Pharmakokinetik, dass anhaltende bakterizide Spiegel für 72 Stunden nötig sind, um effektiv zu sein. Daher ist das Ziel der Behandlung hier, anhaltende Blut- und Gewebespiegel zu produzieren. Da Blutspiegel verschiedener Patienten extrem variabel sind, sollten Maximal- und Minimalwerte gemessen werden (Details finden sich in der Dosierungstabelle, S.24-26). Wegen seines kurzen Halbwertes und der Notwendigkeit hoher Spiegel wird Amoxicillin in der Regel mit Probenecid verschrieben. Eine Formel, die lange Wirkstoffabgabe verspricht, besteht aus Amoxicillin und Clavulanat (Augmentin XR) Eine attraktive Alternative ist Benzathine Penizillin (Bicillin-LA – siehe unten). Dies ist eine intramuskuläre Depotinjektion, dessen Effektivität sich trotz geringer Dosen durch die kontinuierlichen Blut- und Gewebsspiegel erklärt.

CEPHALOSPORINE müssen von einer neueren Generation sein. Die Medikamente der ersten Generation sind selten effektiv. Die der zweiten sind in vitro und in vivo vergleichbar mit Amoxicillin und Doxycyclin. Cephalosporine der dritten Generation sind heute wegen ihrer sehr niedrigen MBC⁸ (0.06 für Ceftriaxon) und ihrer relativ langen Halbwertszeit die effektivsten Medikamente dieser Gruppe. Es wurde gezeigt, dass Cephalosporine in Fällen wirksam waren, in denen Penizilline oder Tetracycline versagten. Cefuroxim axetil (Ceftin), ein Agens der zweiten Generation, ist auch gegen Staphylokokken wirksam und daher nützlich bei der Behandlung eines atypischen Erythema Migrans, das eine gemischte Infektion darstellen kann, die neben Bb einige der gewöhnlicheren Hautpathogene beinhaltet. Wegen der gastrointestinalen Nebenwirkungen dieses Medikaments und seiner hohen Kosten wird es in der Regel nicht als Medikament erster Wahl verwendet. Genau wie bei Penizillinen sollte versucht werden, durch häufige Gabe und/oder den Gebrauch von Probenecid kontinuierlich hohe Blut- und Gewebespiegel zu erzielen. Wenn möglich sollten Spitzen und Täler des Blutspiegels gemessen werden.

Bei der Auswahl eines Cephalosporins der dritten Generation sollten verschiedene Punkte berücksichtigt werden. Ceftriaxon wird zweimal täglich gegeben (ein Vorteil für eine Heimtherapie), wird aber zu 95% über die Galle ausgeschieden und kann in den Gallenwegen kristallisieren. Dadurch kann es zu Koliken oder Cholecystitis kommen. Die gastrointestinale Ausscheidung bewirkt eine starke Auswirkung auf die Darmflora. Gallenprobleme und Superinfektionen im Zusammenhang mit Ceftriaxon können minimiert werden, wenn dieses Medikament in einer Pulstherapie verabreicht wird. Daher lautet die gegenwärtige Empfehlung, Ceftriaxon an vier aufeinanderfolgenden Tagen der Woche zu geben. Cefotaxim muss mindestens alle acht Stunden oder als kontinuierliche Infusion gegeben werden. Dies ist weniger praktisch, hat aber den Vorteil, dass es nur zu 5% über die Galle ausgeschieden wird, nie zu Gallenkoliken führt und möglicherweise auch weniger Einfluss auf die Darmflora hat.

⁷ Quater en die = viermal täglich

⁸ Minimale bakterizide Konzentration

ERYTHROMYCIN wurde monotherapeutisch als nahezu unwirksam dargestellt. Das Azalid Azithromycin ist ein wenig effektiver, nicht jedoch, wenn es oral gegeben wird. Als i.v. Medikament können bessere Ergebnisse erzielt werden. Clarithromycin ist ein guter oraler Wirkstoff, kann jedoch wegen seines schlechten Nachgeschmackes und einer Tendenz, Hefeinfektionen zu provozieren, schwer zu tolerieren sein. Auch gastrointestinale Beschwerden sind recht häufig bei den hohen Dosierungen, die nötig sind. Diese Probleme sind wesentlich geringer, wenn das Ketolide Telithromycin verwendet wird, das allgemein gut vertragen wird.

Erythromycine (und die obenstehenden Derivate der neuen Generation) haben einen beeindruckend niedrigen MBC, führen zu angemessenen Gewebekonzentrationen und penetrieren Zellen, weswegen sie theoretisch ideale Agenzien sein sollten. Wie kommt es also, dass Erythromycin unwirksam ist und klinische Versuche mit Azithromycin, und zu einem geringeren Grade auch mit Clarithromycin, enttäuschend verliefen? Es wurde postuliert, dass Bb, wenn sie in eine Zelle eindringt, von einer Vakuole umgeben wird, in der sie in einer Flüssigkeit mit niedrigem pH-Wert geschützt wird, der Azithromycin und Clarithromycin deaktiviert. Daher werden Medikamente dieser Gruppe mit Hydroxychloroquin oder Amantadin zusammen verschrieben, die beide den vakuolären pH-Wert anheben, wodurch die Antibiotika effektiver werden. Es ist nicht bekannt, ob diese Technik Erythromycin bei LB ebenfalls wirksamer werden lässt. Eine andere Alternative ist, Azithromycin parenteral zu geben. Die Ergebnisse sind exzellent aber es sind abrupte Jarisch-Herxheimer Reaktionen zu erwarten.

Telithromycin andererseits ist auch in saurem intrazellulären Milieu stabil, weswegen man sagen kann, dass dies bei weitem das effektivste Medikament dieser Klasse ist und die anderen bei der Mehrheit der Patienten mit LB ersetzen kann. Logischerweise besteht kein Anlass, Amantadin oder Hydroxychloroquin in Kombination zu geben. Telithromycin hat weitere Vorteile. Es ist entwickelt worden, um Resistenz zu vermeiden und hat zudem fast keinen negativen Einfluss auf E.coli im Verdauungstrakt, wodurch das Risiko für Durchfall minimiert wird, und kann mit oder ohne Nahrung genommen werden.

Es gibt jedoch auch Nachteile:

1. Es kann mit einer Reihe von Medikamenten interagieren weil es das Zytochrom CYP3A4 hemmt. Es ist essentiell wichtig, dies zu bedenken, weil Lyme-Patienten eine Vielzahl an Substanzen gleichzeitig nehmen, die oft von verschiedenen Ärzten verschrieben sind.
2. Es kann das QT-Intervall verlängern. Dieses sollte daher vor dem Verschreiben des Medikaments gemessen werden und wenn grenzwertig nach Medikamentgabe kontrolliert werden.
3. Es kann vorübergehend unscharfes Sehen, verzögerte Anpassung und sogar Doppelbilder verursachen.
4. Leberenzyme können erhöht werden. Bluttests sollten regelmäßig durchgeführt werden, um dies zu kontrollieren.
5. Die gewöhnlichen Vorsichtsmaßnahmen wie bei jeglichen Antibiotika sind dennoch gültig: Allergierisiko, Magenprobleme, Herxheimer Reaktionen etc.

QTc (für die Herzfrequenz korrigierte QT Zeit)

- Messung des präkordialen Leiter mit der besten T-Welle (gewöhnlich V-2; V 5)
- Messung von Anfang der Q-Welle bis zum Ende der T-Welle

- Der QT-Intervall ist umgekehrt proportional zur Herzfrequenz
- $QTc = QT / \sqrt{RR}$ Intervall
- Normwerte: Frauen <450ms, Männer <470ms
- $K^+ > 4.0$; $Mg^{++} > 2.0$; Hypokalzämie vermeiden

METRONIDAZOL – Wenn sich Bb in einer lebensfeindlichen Umgebung, wie zum Beispiel einem Wachstumsmedium, dem Nährstoffe fehlen, im Liquor, oder in mit Antibiotika angereichertem Serum, aufhält, kann sie sich in eine Zyste verwandeln. Diese Zyste scheint ruhen zu können, um sich bei Wiedereintritt in ein günstigeres Lebensumfeld wieder in eine Spirochäte rückzuverwandeln. Konventionelle bei Lyme Borreliose gebräuchliche Antibiotika so wie Penizilline und Cephalosporine können die Zysten nicht abtöten. Es gibt jedoch Laborbeweise dafür, dass Metronidazol dazu in der Lage ist. Daher geht der Trend nun dahin, Metronidazol mit ein oder zwei anderen Antibiotika zu kombinieren, um auf alle Formen der Bb abzielen. Da es ebenfalls Hinweise darauf gibt, dass Tetracycline den Effekt von Flagyl beeinträchtigen kann, sollte diese Klasse von Medikamenten nicht solchen Kombinationen nicht verwendet werden. Manche Mediziner favorisieren Tinidazol, da dies gleichermaßen effektiv aber mit weniger Nebenwirkungen behaftet zu sein scheint. Dies muss jedoch noch bewiesen werden.

Wichtige Vorsichtsmaßnahmen:

1. Flagyl sollte nicht bei Schwangerschaft genommen werden, es kann zu Missbildungen kommen.
2. Kein Alkohol! Es kommt zu einem schweren Antabuse Syndrom, das aus starker Übelkeit, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen und anderen Reaktionen besteht.
3. Hefesuperinfektionen sind besonders häufig. Es muss eine strikte Diät eingehalten werden.
4. Flagyl kann das ZNS irritieren. Kurzfristig kann es zu Reizbarkeit und Schwindelgefühlen kommen. Langfristig könne auch die peripheren Nerven betroffen werden und es kommt zu Juckreiz, Taubheit usw. Bei milden Symptomen kann eine Änderung der Dosis indiziert sein. Oft kann Vitamin B diese Symptome auflösen. Wenn die nervlichen Symptome stark und persistierend sind, muss Metronidazol abgebrochen werden, da sie sonst sehr langfristig werden.
5. Bei fast allen Patienten werde starke Herxheimer Reaktionen beobachtet.

RIFAMPICIN ist ein sehr bekanntes Antibiotikum, das seit Jahrzehnten in Gebrauch ist. Es ist in erster Linie für Tuberkulose gedacht, wurde aber auch zur Verhinderung von Meningitis, bei resistenten Staphylokokken und anderen Krankheiten angewendet. Möglicherweise kann Rifampicin bei der Behandlung von Borrelia, Bartonella, Ehrlichia und Mycoplasma wirksam sein. Es gibt jedoch bisher keine formalen klinischen Studien, die dies belegen können. Allerdings konnten bei vielen mit Rifampicin behandelten Patienten günstige Ergebnisse erzielt werden. Bei der Anwendung müssen regelmäßig Blut- und Leberwerte kontrolliert werden, um Nebenwirkungen im Auge zu beobachten. Rifampicin kann auch den Urin verfärben sowie Tränen und Schweiß (braun-orange) Es kann auch zu Flecken auf wasserdurchlässigen Kontaktlinsen kommen. Von Rifampicin ist während der Schwangerschaft abzuraten. Schließlich können die Blutspiegel anderer zeitgleich verwendeter Medikamente herabgesetzt werden, weil Rifampicin in die Produktion von Zytochromen (CYP3A4) eingebunden ist. Daher sollte man sich der Wechselwirkungen im Auge bewusst sein.

BENZATHINE PENIZILLIN – Vergleichende Studien von *Fallon et al.* an der Columbia University haben gezeigt, dass parenterale Therapieformen den oralen bei chronischen Patienten überlegen sind. Als Möglichkeiten bieten sich langwirkendes Penizillin G (Benzathine Penizillin oder Bicillin-LA) oder intravenöse Antibiotika.

Damit ein Penizillin effektiv ist, muss ein signifikant hoher Blutspiegel mit Blick auf die Pharmakokinetik mindestens 72 Stunden erhalten bleiben. Bicillin LA ist eine Formel, die das Medikament über lange Zeiträume freisetzt und somit diese Kriterien erfüllt.

An mit Kindern wie Erwachsenen durchgeführten Studien und in mehr als einem Jahrzehnt von Erfahrung mit dieser Therapie durch lymebehandelnde Ärzte ist die Nützlichkeit, Sicherheit und Effizienz selbiger bewiesen worden. Bei vielen Patienten ist das Medikament wirksamer als orale Antibiotika in der Lymebehandlung und ist vergleichbar mit der Wirksamkeit von i.v. Therapien, wenn die Dosen hoch genug sind.

Es wird gewöhnlich über sechs bis zwölf Monate drei- bis viermal pro Woche verabreicht. Die Vorteile sind ein erschwinglicher Preis, keine gastrointestinalen Nebenwirkungen, Unwahrscheinlichkeit von Problemen mit Hefen und die gut erforschten Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Pharmakokinetik.

Schließlich ist ein weiteres Plus, dass Familienmitglieder lernen können, das Medikament zu Hause zu verabreichen.

CEFTRIAXON – Ein Teil der Patienten mit schwerer, langanhaltender Krankheit durch Bb kann einen aktiven Infektionsstatus tragen, obwohl sie zuvor mit Antibiosen behandelt wurden, die die Krankheit bei weniger kranken Individuen geheilt haben. Die Mechanismen dieser Persistenz sind in vielen kontrollierten Studien untersucht worden. Zu diesen Mechanismen zählt das Überleben von Bb in geschützten Nischen, Hemmung und Abtötung von Lymphozyten, Überleben in phagozytischen Vakuolen, antigenetische Verschiebungen, langsames Wachstum, Änderung der morphologischen Form, Inaktivierung und Latenz.

Ein erfolgreicher Ansatz für schwerer erkrankte Patienten, der in den frühen 1990ern veröffentlicht wurde, besteht darin, hohe Dosen von Ceftriaxon in einem gepulsten Schema zu verwenden. Seitdem hat die klinische Erfahrung mit diesem Konzept zugenommen und auf dem MDLA⁹ Lyme Kongress im September 2002 hat *Cichon* Daten eines gepulsten, hochdosierten Schemas präsentiert, die dieses Konzept unterstützten und ausbauen. Dieses Schema wird derzeit als Standardbehandlung für Ceftriaxon angesehen.

Die Ceftriaxonbehandlung wird mit 4 Gramm täglich veranschlagt. Diese können als Infusion entweder mit 2 Gramm zweimal täglich oder mit vier Gram langsam einmal täglich an vier aufeinanderfolgenden Tagen der Woche gegeben werden. Die Behandlungsdauer ist üblicherweise 14 Wochen oder länger. Solch ein Schema ist bei chronischen Lyme-Patienten nicht nur effektiver, die regelmäßigen Unterbrechungen verringern auch die möglichen Komplikationen einer intensiven antibiotischen Therapie mit Ceftriaxon (Kolitis, Gallenprobleme). So ist also dieses Schema eine effektivere, sicherere, und weniger kostenintensive Alternative, die dem Patienten zudem einen akzeptableren Lebenswandel

⁹ Michigan Lyme Disease Association

ermöglicht. Ein i.v. Zugang mit heparingesichertem Dreiwege-Hahn ist möglich und hier in der Tat bevorzugt.

3.7 Therapieverlauf

Da Spirochäten eine sehr lange Generationszeit haben (12-24 Stunden in vitro, möglicherweise wesentlich länger in lebenden Systemen) und zudem über ein Stadium der Keimruhe verfügen, währenddessen sie nicht von Antibiotika angegriffen werden können, muss eine Behandlung insbesondere der späten Infektion über lange Zeiträume erfolgen, um alle aktiven Symptome aufzulösen und einen Rückfall zu verhindern. Wenn die Behandlung ausgesetzt wird, bevor alle Symptome der aktiven Infektion abgeklungen sind, wird der Patient krank bleiben und möglicherweise wieder bedeutsam rückfällig. Im Allgemeinen wird frühe LB über 4-6 Wochen behandelt, während eine späte LB mindestens über 4-6 Monate behandelt werden muss. Alle Patienten reagieren unterschiedlich auf Behandlung und die Therapie muss individuell abgestimmt werden. Es ist nicht ungewöhnlich für einen Patienten, der über viele Jahre krank war, eine Behandlung mit offenem Ende zu benötigen. In der Tat ist es so, dass manche Patienten jahrelange Maintenance-Therapien mit offenem Ende benötigen, um „gesund“ zu bleiben.

Mehrere Tage nach dem Beginn einer angemessenen antibiotischen Therapie kommt es zu einer Symptomverschlechterung durch die Auflösung der Spirochäten unter Freisetzung einer erhöhten Menge an antigenetischem Material und möglicherweise auch bakteriellen Toxinen. Dies ist die sogenannte Jarisch-Herxheimer Reaktion. Da es 48-72 Stunden dauert, bis das Absterben der Bakterien beginnt, ist die Herxheimer Reaktion verzögert. Dies ist anders als bei der Syphilis, wo diese Reaktionen nach wenigen Stunden auftreten können.

Es ist beobachtet worden, dass die Symptome sich in einem Zyklus von etwa vier Wochen verschlechtern. Dabei wird angenommen, dass es sich um den Zellzyklus des Organismus handelt, wobei die Wachstumsphase einmal pro Monat auftritt (intermittierendes Wachstum ist gewöhnlich bei *Borrelia* Spezies). Da Antibiotika Bakterien nur in ihrer Wachstumsphase abtöten können, muss eine Therapie darauf zugeschnitten sein, den Zyklus mindestens einer ganzen Generation abzudecken. Deswegen sollte die minimale Therapiedauer vier Wochen betragen. Es ist genau das anhaltende Auftreten dieser monatlichen Zyklen, welches indiziert, dass immer noch lebendige Organismen präsent sind und dass mit der Behandlung fortgefahren werden muss.

Unter Behandlung sind diese Symptomverschlechterungen stärker als ohne und stellen wahrscheinlich rezidivierende Herxheimer Reaktionen dar, während Bb in ihre verwundbare Wachstumsphase übergeht und abgetötet wird. Aus ungewissen Gründen tritt die stärkste Reaktion in der vierten Woche auf. Die Beobachtungen suggerieren, dass der bakterielle Befall um so stärker und der Patient also um so kranker ist, je heftiger diese Reaktion ausfällt. Bei Patienten mit einer langen hochsymptomatischen Krankheitsgeschichte ist diese Reaktion bei i.v. Therapien besonders schwer. Sie kann Ähnlichkeiten mit einer Serumkrankheit haben und mit vorübergehender Leukopenie und Erhöhung der Leberenzyme einhergehen. Wenn dies passiert, sollte die Dosis vorübergehend herabgesetzt oder die Behandlung einige Tage ausgesetzt werden, um dann mit geringerer Dosis wieder einzusteigen. Wenn man mit der Therapie weitermachen kann, verbessert sich der Zustand der Patienten weiter. Bei denjenigen, bei denen die Behandlung unterbrochen und nicht wieder aufgenommen wird, ist in der Regel eine Neubehandlung notwendig, da der Organismus von Bb nicht vollständig ausgemerzt wurde. Patienten auf i.v. Therapie, die in

der vierten Woche eine starke Reaktion zeigen, müssen in der Regel mit parenteralen Antibiotika monatelang weiterbehandelt werden. Dann, wenn die monatliche Reaktion schließlich nachlässt, können orale oder intramuskuläre Medikamente weiterverwendet werden. In der Tat ist es genau diese Beobachtung, die schließlich den Kliniker den Endpunkt einer i.v. Behandlung bestimmen lässt. Im Allgemeinen wird die i.v. Therapie gegeben, bis eine klar positive Antwort einsetzt, dann wird auf i.m. oder p.o. umgeschwenkt, bis der Patient 4-8 Wochen symptomfrei ist. Manche Patienten reagieren jedoch nicht auf i.m. oder p.o. Behandlung und bei diesen muss die i.v. Therapie während der kompletten Dauer fortgeführt werden. Wie bereits erwähnt kann Leukopenie ein Zeichen für persistierende Ehrlichiose sein; das sollte man im Auge behalten.

Wiederholtes Scheitern der Behandlung sollte den Kliniker auf die Möglichkeit eines anderweit unauffälligen Immundefizits aufmerksam machen. Offensichtlich muss hier nach Koinfektionen gesucht werden und eine Betrachtung anderer oder weiterer Diagnosen ist indiziert.

Es gibt drei Dinge, die ein Scheitern der Behandlung vorhersehen lassen, ganz egal nach welchem Schema man behandelt. Nichteinhalten der Behandlungsgebote, Alkoholkonsum und Schlafmangel. Patienten müssen angewiesen werden, Pausen zu machen, wenn, oder besser schon bevor die nachmittägliche Erschöpfung einsetzt. Patienten sollten zu Nickerchen ermutigt werden.

Alle Patienten müssen ein genaues und detailliertes Tagebuch ihrer Symptome führen um den Ärzten zu helfen, die Gegenwart des klassischen vierwöchigen Zyklus zu dokumentieren, die Auswirkungen der Behandlung abzuschätzen, und den Endpunkt der Behandlung zu bestimmen. Ärzte müssen nicht nur solchen Tagebüchern genau folgen, sondern auch den Nachmittagstemperaturen, physischen Befunden, Notizen von Physiotherapeuten und den Ergebnissen von kognitiven Tests um am besten abwägen zu können, wann Antibiotika gewechselt oder beendet werden sollten.

Es sei dabei erneut darauf hingewiesen, dass es gegenwärtig keinen Test für eine Ausheilung gibt, weswegen dem klinischen Verfolgen der Behandlung bei der Lyme-Krankheit größte Wichtigkeit zukommt.

3.8 Auswahl und Dosierung von Antibiotika

Orale Therapie: Bei Agenzien, die mit Asterisken markiert sind, müssen immer die Blutspiegel gemessen und die Dosen angepasst werden, um einen Spitzenwert von über zehn und einen Talwert von über drei zu erzielen. Deswegen kann es nötig sein, die unten angegebenen Dosen zu erhöhen. Bei früher Lyme Borreliose sollten wegen der Bedenken hinsichtlich Koinfektionen mit Ehrlichia Doxycyclin Mittel der ersten Wahl sein.

- | | |
|--------------|--|
| *Amoxicillin | Erwachsene 1g alle 8 Stunden plus Probenecid 500mg alle 8 Stunden; Dosen bis zu 6g täglich werden oft benötigt.
Schwangerschaft: 1g alle 6 Stunden, Kinder 50mg/kgKG/tag auf 3 Gaben verteilt. |
| *Doxycyclin | Erwachsene 200mg zweimal täglich zu Mahlzeit; Dosen bis zu 600mg werden oft benötigt, da Doxycyclin nur bei hohen Blutkonzentrationen wirkt. Nicht für Kinder oder bei Schwangerschaft. Wenn die Spiegel bei |

	maximal tolerierter Dosis zu niedrig sind, parentale Gabe oder anderes Medikament.
*Cefuroxim Axetil	Orale Alternative, die bei Scheitern von Amoxicillin und Doxycyclin wirksam sein kann. Gebräuchlich bei EM Rötungen, die mit anderen Hautpathogenen koinfiziert sind. Erwachsene und bei Schwangerschaft 1g alle 12 Stunden. Kinder je nach Gewicht 125-500mg alle 12 Stunden.
Tetrazyclin	Nur für Erwachsene und nicht bei Schwangerschaft, 500mg tid pder qid
Erythromycin	Schlechte Wirksamkeit, nicht empfohlen.
Azithromycin	Erwachsene 500-1200mg/Tag Jugendliche 250-500mg/Tag. Zusätzlich Hydroxychloroquin, 200-400mg/Tag oder Amantadin 100-200mg/Tag. Nicht bei Schwangerschaft oder jungen Kindern. Insgesamt schlechte Ergebnisse bei oraler Gabe.
Clarithromycin	Erwachsene 250-500 mg alle 6 Stunden plus Hydroxychloroquin 200-400mg/Tag oder Amantadin 100-200mg/Tag. Nicht bei Schwangerschaft. Nicht für jüngere Kinder.
Telithromycin	Erwachsene 800mg einmal täglich. Hier muss kein Hydroxychloroquin oder Amantadin zusätzlich gegeben werden. Bisher das beste Medikament dieser Klasse und möglicherweise das beste orale Medikament, wenn es toleriert wird. Man muss mit starken und besonders langen Herxheimer Reaktionen rechnen. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten berücksichtigen (CYP3A4-Hemmer) QTc Zeit und Leberwerte kontrollieren.
*Augmentin	Standard Augmentin kann wegen des Clavulanats nicht mit mehr als drei Tabletten täglich verschrieben werden und wird daher mit Amoxicillin verschrieben, so dass die Gesamtdosis für Amoxicillin der oben beschriebenen gleicht. Diese Kombination kann effektiv sein, wenn man den Eindruck hat, dass die Bb Beta-Lactamase signifikant hoch ist.
*Augmentin XR 1000	Dies ist eine Langzeitformel und daher die bessere Wahl als Standard Augmentin. Dosis 1000mg alle 8 Stunden oder 2000mg alle 12 Stunden. Je nach Blutspiegel.
Chloramphenicol	Nicht empfohlen da die Wirksamkeit nicht bewiesen ist und das Medikament potentiell toxisch ist.
Metronidazol	500-1500mg täglich in aufgeteilten Dosen. Nur für nicht-schwangere Erwachsene.

Parenterale Therapie

Ceftriaxon	Risiko von Gallenproblemen (deswegen zusätzlich 1-3 Tabletten Actigall verschreiben) Erwachsene auch bei Schwangerschaft 2g alle 12 Stunden an vier aufeinanderfolgenden Tagen der Woche. Kinder 75mg/kg/Tag, bis zu 2g/Tag
Cefotaxime	In der Wirksamkeit vergleichbar mit Ceftriaxon aber keine Gallenprobleme. Erwachsene auch bei Schwangerschaft 6-12g täglich. Kann aufgeteilt alle 8 Stunden gegeben werden aber kontinuierliche Infusion scheint

	wirksamer. Bei mehr als 6g täglich sollte eine pulsierende Therapieform gewählt werden. Kinder 90-180mg/kg/Tag vorzugsweise alle 6 Stunden, sonst alle 8. Nicht mehr als 12g täglich.
*Doxycyclin	Erfordert Zentralkatheter weil kaustisch. Erstaunlich effektiv, wahrscheinlich weil Blutspiegel bei parenteraler Gabe höher sind und hochdosierte Einzelgaben die Pharmakokinetik optimieren. Immer Blutspiegel kontrollieren. Erwachsene mit 400mg alle 24 Stunden beginnen und anpassen. Nicht für Kinder oder Schwangere.
Azithromycin	Erfordert Zentralkatheter weil venenschädlich. Dosis von 500-1000mg täglich bei Jugendlichen und Erwachsenen.
Penizillin G	I.v Penizillin G ist minimal wirksam und nicht zu empfehlen.
Benzathine Penizillin	Erstaunlich effektive i.m. Alternative zu oraler Therapie. Muss evtl. mit niedriger Dosis begonnen werden wegen starker herxheimerähnlicher Reaktionen von möglicherweise länger als 6 Wochen Dauer. Erwachsene, auch Schwangere, 1.2Millionen U. in drei bis vier Dosen pro Woche. Jugendliche 1.2-3.6 Millionen U wöchentlich.
*Vancomycin	Scheint eins der besten Medikamente für die Lymebehandlung zu sein aber seine potentielle Toxizität beschränkt den Einsatz. Es ist daher ein perfekter Kandidat für eine gepulste Therapie um diese Bedenken zu minimieren. Standarddosen sind angemessen. Spiegel müssen kontrolliert werden.
Primaxin und Unisyn	Ähnliche Wirksamkeit wie Cefotaxim aber oft wirksam, wenn Cephalosporine nicht wirksam waren. Muss alle 6-8 Stunden gegeben werden.
Cefuroxim	Nützlich aber nicht demonstrativ besser als Ceftriaxon oder Cefotaxim.
*Ampicillin i.v.	Wirksamer als Penizillin G. Muss alle 6 Stunden gegeben werden.

3.9 Behandlungskategorien

Prophylaxe	bei Hochrisikogruppen. Aufklärung und Prävention, keine Antibiotikagabe
Zeckenbisse	Eingebettete Hirschzecke ohne Symptome der Lyme Borreliose: Die Entscheidung zur Behandlung hängt davon ab, um was für eine Zecke es sich handelt und ob sie aus einem endemischen Gebiet stammt, zudem davon, wie sie entfernt wurde und wie lange der Stich dauerte. Anscheinend reichen bereits nur 4 Stunden Stichdauer für eine Übertragung von Pathogenen. Das Risiko einer Übertragung steigt, wenn die Zecke tief in Haut- oder Muskelfalten steckt oder wenn sie falsch entfernt wurde, so dass die Inhalte der Zecke in die Wunde strömen konnten. Hochrisikostiche werden wie folgt behandelt: Erwachsene: Orale Therapie über 28 Tage Schwangerschaft: Amoxicillin 1000mg alle 6 Stunden über 6 Wochen. Auf Babesia, Bartonella und Ehrlichia testen. Alternative: Cefuroxim axetil 1000mg alle 12 Stunden über 6 Wochen. Kinder: Orale Therapie, 28 Tage.

Früh und lokal	<p>Einzelnes Erythema Migrans ohne konstitutionelle Symptome: Erwachsene: Orale Therapie über mindestens sechs Wochen bis alle Symptome und Zeichen abgeklungen sind. Schwangerschaft: Im ersten und zweiten Trimester 30 Tage i.v., dann orale Therapie über 6 Wochen. Im dritten Trimester orale Therapie über sechs Wochen wie oben. Immer auch Ehrlichia und Babesia testen. Kinder: Orale Therapie über sechs Wochen</p>
Disseminierte Inf.	<p>Multiple Läsionen, konstitutionelle Symptome, Lymphadenopathie oder anderes Zeichen von Ausbreitung.</p>
Frühstadium	<p>Milde Symptome, die seit weniger als einem Jahr manifest sind und nicht durch Immundefizite oder Steroidbehandlung verkompliziert wurden: Erwachsene und Kinder: Orale Therapie bis eindeutig für mindestens 6-8 Wochen keine aktive Infektion mehr vorliegt. Typischerweise 4-6 Monate Dauer. Schwangerschaft: Wie bei lokaler Erkrankung aber über die Dauer der gesamten Schwangerschaft hinweg. Kinder: Orale Therapie dessen Dauer von der klinischen Antwort abhängt.</p> <p>Parenterale Alternativen für stärker kranke Patienten oder für solche, bei denen die Medikamente nicht wirken oder nicht vertragen werden. Kinder und Erwachsene: i.v. Therapie mindestens sechs Wochen und bis klare Besserung eintritt. Dann mit oraler Therapie bzw. i.m. Benzathine Penizillin weitermachen bis mindestens sechs bis acht Wochen keine Zeichen aktiver Infektion mehr vorliegen. Die i.v. Therapie muss eventuell bis zum Ende der Behandlung weitergeführt werden, wenn die orale oder i.m. Therapie scheitert. Schwangerschaft: i.v. und dann oral so wie oben angegeben.</p>
Spätstadium	<p>Krankheit seit länger als einem Jahr, wesentlich stärker erkrankte Patienten und solche, die vorher signifikante Steroidtherapien erhalten haben oder anderweitig immungeschwächt sind. Erwachsene: verlängerte i.v. Therapie (14 Wochen oder länger) dann orale oder i.m. Therapie, falls effektiv. Fast immer wird eine Kombinationstherapie mit zwei oder mehr verschiedenen Antibiotika nötig. Kinder: i.v. Therapie über 6 Woche oder länger, dann orale oder IM Weiterführung wie Oben angegeben. Fast immer ist eine Kombinationstherapie nötig.</p>

3.10 Chronische Lyme-Borreliose (Persistierende oder Rezidivierende Infektion)

Per Definition besteht diese Kategorie aus Patienten, die eine aktive Infektion haben, die erheblich länger andauert oder wiederkehrend ist. Die Patienten sind wahrscheinlich mit einem höheren Spirochätenbefall konfrontiert, sind möglicherweise mit virulenteren oder

resistenten Strängen infiziert und zudem wahrscheinlich signifikant koinfiziert. Neurotoxine können ebenfalls eine signifikante Rolle spielen. Auf all diese Probleme hin muss der Patient untersucht werden. Zudem muss nach gleichzeitig vorliegenden Infektionen auch mit Viren, Chlamydien und Mycoplasmen gesucht werden. Auf jeden Fall sollte eine endokrine Basisdiagnostik gemacht werden, wenn die Symptome dies indizieren. Chronische Patienten erfordern eine vollständige Evaluation aller ihrer Probleme und jede Anomalie muss aufgearbeitet werden.

Diese Gruppe braucht höchst wahrscheinlich eine parenterale Therapie mit besonders hohen Dosen, gepulsten Therapien und Antibiotikakombinationen, die Metronidazol beinhalten. Die antibiotische Therapie wird über viele Monate anhalten müssen und die Medikamente müssen eventuell periodisch gewechselt werden, um Plateaus bei der Regeneration zu vermeiden. Man muss gegenüber behandlungsbezogenen Problemen wie antibiozikaassoziierter Kolitis, Superinfektionen mit Hefen, Komplikationen mit Zentralkathetern und Anomalien im Blutbild besonders aufmerksam sein.

Wenn die Behandlung lange Zeit weitergeführt werden kann, sind erstaunliche Grade von Rehabilitation möglich. Dennoch muss nicht nur den Antibiotika, sondern allen Behandlungsmodalitäten gesteigerte Aufmerksamkeit gewidmet werden. Dazu gehören Reha und Ertüchtigungsprogramme, Nahrungsergänzungsmittel, ausreichende Ruhe, eine Diät mit wenig Kohlenhydraten und hohem Faseranteil, Wachsamkeit gegenüber Nahrungsmittlempfindlichkeiten, Abstinenz von Kaffee und Alkohol und die absolute Vermeidung von immunsupprimierenden Wirkstoffen, wozu auch lokale Dosen von Steroiden gehören (z.B. bei intraartikulären Injektionen).

Unglücklicherweise werden nicht alle Patienten mit chronischer Lyme Krankheit vollständig genesen und die Behandlung mag nicht alle Zeichen einer aktiven Infektion mit Bb ausmerzen. Solche Patienten müssen oft mit einer Antibiose mit offenem Ende weiterbehandelt werden, da sie nach Absetzen sonst wieder rückfällig werden. Eine Maintenance-Therapie ist für diese Gruppe daher verpflichtend.

Bei Patienten mit chronischer Lyme-Krankheit, die nicht vollständig auf eine antibiotische Therapie ansprechen, muss man nach Erklärungen suchen. In vielen Fällen weisen diese Patienten verschiedene Grade einer Unterfunktion der Hirnanhangsdrüse auf. Die Anomalien sind äußerst subtil und deshalb sind Provokationsproben zur Stellung einer vollständigen Diagnose erforderlich. Persistierende Erschöpfung, geringe Standhaftigkeit, Hypotension und Libidoverlust suggerieren diese Möglichkeit.

Bei einer kleinen aber signifikanten Anzahl dieser Patienten zeigen sich toxische Konzentrationen von Schwermetallen. Empfindlichkeitstests durch einen wissenden und erfahrenen Kliniker sind hierbei zur Evaluation notwendig. Die Behandlung muss darauf abzielen, die spezifischen Anomalien zu korrigieren und es ist notwendig, kontinuierlich zu testen, um den Endpunkt der Behandlung zu bestimmen und den Erfolg der Behandlung zu kontrollieren. Der Verdacht auf Schwermetallvergiftung kann aus schlechter Immunantwort und persistierenden neuropathologischen Zeichen und Symptomen abgeleitet werden.

Indikatoren für eine parenterale Therapie:

Die folgenden Hinweise sind nur Richtwerte und sind nicht als absolut zu verstehen. Sie basieren auf einer retrospektiven Studie die mit mehr als 600 Lyme-Patienten durchgeführt wurde.

- Krankheit seit mehr als einem Jahr
- Vorangegangene immunsuppressive Therapie während der Bb-Infektion
- Stärkere neurologische Beteiligung
- Aktive Synovitis mit hoher Sedimentationsrate
- Erhöhung von Protein oder Zellen im Nervenwasser

3.11 Fortgeschrittene Behandlungsoptionen

Die **Pulstherapie** definiert ein Behandlungsschema, bei dem die Antibiotika an zwei bis vier Tagen pro Woche (in der Regel parenteral) gegeben werden. Dies bietet folgende Vorteile:

- Verdoppelung der Dosen (z.B. Cefotaxim, 12g täglich), dadurch verbesserte Wirksamkeit
- Toxische Medikamente können mit größerer Sicherheit gegeben werden (z.B. Vancomycin)
- Kann effektiv sein, wenn konventionelle Schemen versagt haben
- i.v. Zugang kann leichter zu tolerieren sein
- Geringere Beeinträchtigung der Lebensumstände des Patienten
- In der Regel kostengünstiger als Therapieschemen mit Tagesrhythmus

Man sollte sich bewusst darüber sein, dass diese Art von Behandlung mindestens zehn Wochen dauert und oft über zwanzig Wochen hinaus fortgeführt werden muss. Die Effektivität des Schemas ergibt sich daraus, dass man 48-72 Stunden eines kontinuierlichen bakteriziden Spiegels braucht, um die Spirochäten abzutöten, dieselbe aber länger als die vier bis fünf Tage zwischen den Pulsen braucht, um sich zu regenerieren. Wie bei allen Lyme-Behandlungen ist es auch hier nötig, die Dosen und Zeiten nach bester klinischer Urteilskraft des Arztes an das individuelle klinische Bild des Patienten anzupassen.

Die **Kombinationstherapie** (vgl. S. 16) besteht darin, zwei oder mehr verschiedene Antibiotika gleichzeitig zu verwenden, um eine antibiotische Synergie zu erzielen, die die speziellen pharmazeutischen Profile und Aktionsorte der Medikamente kompensiert und die drei bekannten Formen der Bb abzudecken. Eine typische Kombination wäre der Gebrauch einer Zellwandsubstanz zusammen mit einem Proteinhemmer. (z.B. Amoxicillin und Clarithromycin) Die Größten Nachteile dieser Therapieform sind die gastrointestinale Intoleranz und die Gefahr von Superinfektionen mit Hefen. Allerdings kann diesen Komplikationen gut präventiv entgegnet, bzw. können diese relativ leicht behandelt werden und die beobachteten klinischen Gewinne dieser Behandlungsform haben die Nachteile bei ausgewählten Patienten klar überwogen.

3.12 Lyme-Krankheit und Schwangerschaft

Es ist hinlänglich bekannt, dass Bb über die Plazenta wandern und den Fötus infizieren kann. Auch dass Muttermilch Spirochäten in sich tragen kann, die mit PCR nachgewiesen und in Kulturen gezüchtet werden können, ist herausgestellt worden.

Die Lyme Disease Foundation in Hartford, CT hat elf Jahre lang ein Schwangerschaftsregister geführt, das in den frühen 80ern begonnen worden war. Hier stellte sich heraus, dass wenn Patientinnen während der Schwangerschaft eine angemessene Dosis Antibiotika gegeben wurde, ihre Kinder nicht mit Lyme geboren wurden. Meine eigene Erfahrung aus den letzten zwanzig Jahren stimmt mit dem überein.

Die Möglichkeiten, eine Schwangere zu behandeln beinhalten orale, intramuskuläre und intravenöse Therapien, wie oben dargestellt. Es ist unabdingbar, dass die Maximal- und Minimalwerte wenn möglich mindestens einmal während der Schwangerschaft und später einmal pro Monat während der Behandlung kontrolliert werden.

Während der Schwangerschaft sind die Symptome generell mild, da die Hormonschwankungen viele Symptome zu maskieren scheinen. Jedoch haben Mütter post partum eine schwere Zeit, da plötzlich alle Lyme-Symptome wiederkehren. Vor allem die Erschöpfung ist dann besonders schwerwiegend. Post partum Depressionen können besonders schwer sein. Ich rate stets dazu, während des ersten Monats Pflege- oder Haushaltshilfe anzunehmen, damit ausreichend Zeit für Ruhe und nötige Behandlungen sichergestellt ist.

Ich rate zudem aus offenkundigen Gründen (s.o.) vom Stillen ab.

3.13 Therapiebegleitung

Wo immer möglich müssen Medikamentenspiegel kontrolliert werden, um die Angemessenheit der gegebenen Dosen zu verifizieren. Oft muss das Schema modifiziert werden, um die Dosen zu optimieren. Diese Kontrollen müssen oft dann wiederholt werden, wenn es zu größeren Änderungen im Schema kommt und zudem in regelmäßigen Abständen während der Schwangerschaft. Bei parenteralen Therapien müssen mindestens zweimal pro Monat Blutbild und Leberwerte bestimmt werden, vor allem bei Symptomschüben. Urinstatus und Gerinnung müssen weniger häufig kontrolliert werden.

3.14 Sicherheit

Über zwei Jahrzehnte an Erfahrung mit der Behandlung von tausenden Lyme-Patienten haben bewiesen, dass die oben beschriebenen Therapien, obwohl intensiv, als gut verträglich gelten können. Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung ist eine Allergie auf Probenecid. Zusätzlich werden Hefe-Superinfektionen gesehen, die aber generell leicht erkannt werden und einfach zu behandeln sind. Das Einsetzen der Clostridium difficile Produktion ist am häufigsten bei Ceftriaxon zu beobachten, kann aber bei allen antibiotischen Behandlungen, die oben beschrieben wurden, auftreten. Jedoch scheinen gepulste Therapieformen und die regelmäßige Einnahme von Lactobazillus-Präparaten hilfreich bei der Kontrolle von hefe- und antibiotikaassoziierte Kolitis, da die Anzahl an C. difficile Fällen bei Lyme-Patienten, die diese Leitlinien befolgt werden, niedrig ist. Man muss gewiss den Stuhlgang auf Toxin A und B testen, wenn man eine C. difficile Kolitis vermutet.

Wenn zentraler Venenkatheter verwendet werden, dazu gehören auch PICC Katheter (peripher eingeführte Zentralkatheter) muss man bei der geringsten Komplikation den Katheter ziehen, um die Sicherheit des Patienten nicht zu gefährden. Rettungsversuche wie Urokinase oder Reparatur von Löchern sind oft ineffektiv und eventuell nicht sicher.

Alle Patienten, die Tetracycline nehmen, müssen darauf hingewiesen werden, dass Haut und Augen unter diesen Medikamenten empfindlich auf Sonnenlicht reagieren und dass entsprechende Vorsichtsmaßnahmen indiziert sind. Weisen Sie zudem auf Verhütung hin, wenn nötig. Wenn Doxycyclin parenteral gegeben wird, darf die Lösung vor Gebrauch nicht erneut gefroren werden.

Zuletzt sei darauf hingewiesen, dass jahrelange Erfahrung in der antibiotischen Behandlung anderer Krankheiten wie rheumatischem Fieber, Akne, Gingivitis, rezidivierender Otitis, rezidivierender Zystitis, COPD, Bronchiektasien und weiteren keine regelmäßig schweren Konsequenzen als Ergebnis solch einer Behandlung hat auffällig werden lassen. In der Tat kann die sehr reale Konsequenz einer unbehandelten, chronischen, persistierenden Infektion durch *Bb* sehr viel schlimmer sein als die potentiellen Konsequenzen dieser Behandlung.

4. Koinfektionen bei Lyme-Krankheit

4.1 Piroplasmose (Babesiose)

Es wurde lange geglaubt, dass *Babesia microti* das einzige signifikante Piroplasma ist, das den Menschen betrifft. Mittlerweile meint man, dass viele der über zwei dutzend bekannten Spezies von Piroplasmen, die in Zecken gefunden werden, auch auf den Menschen übertragbar sind. Unglücklicherweise gibt es für die nicht-*microti* Spezies keine generell erhältlichen Tests. Deswegen ist einmal mehr eine klinische Diagnose notwendig.

Piroplasmen sind keine Bakterien, sie sind Protozoen. Deswegen werden sie von keiner der derzeit gängigen Lyme-Medikationen abgetötet. Genau darin liegt die Bedeutsamkeit der Koinfektionen: Wenn eine Lyme-Patient extensiv behandelt wurde und immer noch krank ist, und vor allem dann, wenn er dazu noch atypische Symptome aufweist, muss man von einer Koinfektion ausgehen. Aus der Literatur:

- „Koinfektionen führen im Allgemeinen zu intensiverer akuterer Krankheit, zu einer größeren Vielfalt an Symptomen und zu einer längeren Konvaleszenz als eine der beteiligten Infektionen alleine.“
- „Die DNA von Spirochäten verblieb bei koinfizierten Patienten länger im System als bei solchen, die nur eine Infektion alleine hatten.“
- „Koinfektionen verstärken möglicherweise die von Spirochäten verursachten Läsionen an menschlichen Gelenken, Herz und Nerven.“
- „Infektionen mit *Babesia* können die Abwehrmechanismen des menschlichen Wirts hemmen.“
- „Die Möglichkeit der Beteiligung von *Babesia* sollte immer berücksichtigt werden, wenn eine milde bis schwere Lyme-Krankheit diagnostiziert wird.“

Babesia-Infektionen werden nun immer öfter erkannt, besonders bei Patienten, die bereits die Lyme-Krankheit haben. Es ist veröffentlicht worden, dass bis zu 66% aller Lyme-Patienten serologische Evidenz von einer Koinfektion mit *B. microti* zeigen. Es ist ebenfalls berichtet worden, dass *Babesia*-Infektionen im gesamten Spektrum von mild und subklinisch bis hin zu fulminant und potentiell lebensbedrohlich ablaufen können. Subklinische Infektionen werden oft nicht erkannt, da ihre Symptome fälschlicherweise der Lyme Borreliose zugeschrieben werden. *Babesia*-Infektionen können auch nach Behandlung

wiederkehren und schwere Krankheit verursachen. Es wurde beschrieben, dass dieses Phänomen jeder Zeit und auch mehrere Jahre nach der Erstinfektion noch auftreten kann. Zudem stellen solche Babesia-Träger ein Risiko für die Blutversorgung dar, da die Infektion Berichten zufolge auch bei Transfusionen übertragen wird.

Symptome

Rückschlüsse auf die Babesiose können aus einer akuterer Anfangsphase der Krankheit gezogen werden. Die Patienten erinnern sich oft an hohes Fieber und Schüttelfrost zu Beginn ihrer Lyme-Krankheit. Im Verlaufe der Zeit können sich Nachtschweiß, Lufthunger, gelegentlicher Husten, persistierender migräneartiger Kopfschmerz, ein vages Gefühl der Gleichgewichtsstörung ohne echten Schwindel, Enzephalopathie und Erschöpfung einstellen. Die fulminanten Präsentationen können bei Patienten gesehen werden, die immunsupprimiert sind, an splenektomiert sind oder ein hohes Lebensalter aufweisen. Kennzeichen sind dann hohes Fieber, starker Schüttelfrost und Hämolyse und der Verlauf kann tödlich sein.

Labordiagnostik

Die Labordiagnostik ist unsensibel und problematisch. Es gibt mindestens dreizehn und möglicherweise bis zu zwei dutzend verschiedene Babesia-Formen, die in Zecken gefunden werden. Dennoch könne wir mit unseren serologischen und nuklearen Tests gegenwärtig nur auf *B. microti* und WA-1 (*B. duncani*) hin untersuchen. Standard-Blutausstriche sind scheinbar nur in den ersten zwei Wochen der Infektion verlässlich und daher nicht sinnvoll in der Diagnose späterer Stadien. Auch die Diagnose milderer Infektionen und die des Träger-Status sind serologisch problematisch, weil hier die Keimanzahl zu gering ist, als dass sie in serologischen Tests erfasst werden könnte. Daher sind multiple Testmethoden vorhanden, und jede hat ihre eigenen Vor- und Nachteile. Oft müssen mehrere Tests durchgeführt werden. Man sollte darauf vorbereitet sein, eine Behandlung auf klinische Kriterien zu stützen, selbst wenn die Tests negativ sind.

- Serologie: Anders als bei Lyme Borreliose können Babesia-Titer den Infektionsstatus reflektieren. Also suggerieren anhaltend positive Titer eine persistierende Infektion.
- PCR: Diese Methode ist sensibler als Blutausstriche für *B. microti* aber es können keine anderen Spezies entdeckt werden.
- Verbesserte Blutausstrichtechnik: Hier verwendet man den Leukozytenfilm, verlängertes Scannen von bis zu drei Stunden und digitale Photographie durch speziell angefertigte Mikroskope. Obwohl dieses Vorgehen sensibler ist als der gewöhnliche Blutausstrich, können immer noch Infektionen unerkant bleiben. Der große Vorteil ist, dass hier verschiedene Spezies sichtbar werden, nicht nur *B. microti*.
- FISH: Diese Technik ist ebenfalls eine Blutausstrichvariante. Man hält sie für 100 mal so sensibel wie einen Standard-Blutausstrich, weil hier mit fluoreszierenden RNA-Fühlern und ultraviolettem Licht gearbeitet wird. Die Babesia-Organismen sind dann wesentlich besser zu erkennen, wenn die Objektträger gescannt werden. Der Nachteil ist, dass gegenwärtig auch nur *B. microti* gesichtet werden kann.

Behandlung

Babesia-Infektionen zu behandeln ist immer schon schwer gewesen, weil die Therapie, die bis 1998 empfohlen wurde aus einer Kombination von Clindamycin und Chinin bestand.

Veröffentlichte Berichte und klinische Erfahrung haben indes gezeigt, dass dieses Schema inakzeptabel ist, da fast die Hälfte der Patienten die Behandlung wegen schwerwiegender Nebenwirkungen, von denen viele Behinderungen hervorriefen, abbrechen mussten. Zudem lag die Erfolgsquote selbst bei denen, die das Schema durchhalten konnten, nur bei etwa 50%.

Wegen dieser schaurigen Statistik besteht das gegenwärtige Schema der Wahl für Babesiose aus einer Kombination von Atovaquone (Mepron, Malarone), 750 mg bid, und einem Antibiotikum aus der Erythromycin-Klasse wie zum Beispiel Azithromycin, Clarithromycin, oder Telithromycin in Standarddosis. Diese Kombination wurde anfangs an Tieren getestet und dann mit gutem Erfolg auf den Menschen übertragen. Weniger als 5% der Patienten müssen die Behandlung wegen Nebenwirkungen abbrechen und die Erfolgsquote ist klar besser als die von Clindamycin und Chinin.

Die Behandlungsdauer mit Atovaquone-Kombinationen variiert in Abhängigkeit von dem Grad der Infektion, Dauer der Krankheit vor Diagnosestellung, Immunstatus und Gesundheit des Patienten und mit dem Grad signifikanter Koinfektionen. Typischerweise wird ein dreiwöchiger Behandlungszeitraum für akute Fälle verschrieben, wohingegen chronische, langandauernde Infektionen mit signifikanter Morbidität und Koinfektion ein Minimum von vier Monaten Therapiedauer benötigen. Rückfälle kommen vor und Wiederholung der Behandlung ist gelegentlich nötig.

Probleme während dieser Therapie beinhalten Durchfall, milde Übelkeit, den Preis des Atovaquone (600 Dollar pro Paket für ca. drei Wochen) und selten eine temporäre Gelbfärbung der Sklera. Bei längerer Anwendung sollten alle drei Wochen Blutbild und Leberwerte kontrolliert werden, da die Leberenzyme sich erhöhen können. Scheitern der Behandlung wird meist auf zu niedrige Dosen von Atovaquone zurückgeführt. Daher sollten Patienten, die mit diesem Schema nicht geheilt werden, mit höheren Dosen behandelt werden, was oft zum Erfolg geführt hat. Zudem sollte die Konzentration von Atovaquone im Blut kontrolliert werden. Artemisia sollte in jedem Fall der Kombination hinzugefügt werden. Metronidazol und Bactrim können ebenfalls hinzugezogen werden, jedoch ist unklar, wie viel effektiver dies sein mag.

4.2 Bartonella-ähnliche Organismen

Es wurde gesagt, dass Bartonella das häufigste aller Zeckenpathogene ist. Tatsächlich scheint sich ein relativ spezifisches klinisches Syndrom auszubilden, wenn diese Art Organismus Teil der Lyme-Krankheit eines Patienten ist. Dennoch scheinen mehrere Aspekte dieser Infektion darauf hinzudeuten, dass der mit Zecken in Zusammenhang stehende Strang der Bartonella sich von dem Strang unterscheidet, der die Katzenkratzkrankheit verursacht. So reagiert beispielsweise bei Patienten, bei denen das klinische Bild stimmt, der Standard-Bluttest für Bartonellose für gewöhnlich nicht. Außerdem scheinen die für Bartonella üblichen Medikationen nicht zu wirken. Sie unterdrücken die Symptome eine Weile, aber lösen diese nicht permanent auf. Aus diesem Grund bevorzuge ich die Bezeichnung „Bartonella-ähnliche Organismen“ (BLO) und rate ab, von einem gewöhnlichen Pathogen auszugehen.

Indikatoren für BLO-Infektionen sind ZNS-Symptome, die, proportional betrachtet, weit schlimmer sind, als die anderen systemischen Symptome bei chronischer Lyme-Krankheit.

Das ZNS scheint erheblich stärker irritiert und es kommt zu Agitation, Angst, Schlaflosigkeit und sogar Krampfanfällen. Zudem werden ungewöhnlich starke Symptome von Enzephalitis beobachtet wie zum Beispiel kognitive Defizite und Verwirrtheit. Weitere Schlüsselsymptome können Gastritis, Schmerzen im Unterleib (Mesenterische Adenitis) besonders am Morgen schmerzende Fußsohlen, weiche, subkutane Knoten entlang der Extremitäten und Hautrötungen sein. Letztere können die Erscheinung von roten Streifen haben, die wie Dehnungsstreifen aussehen und nicht den Hautebenen folgen, sie können zu spinnennetzartig hervortretenden Venen führen, aber auch einfach rote papuläre Ausschläge darstellen. Lymphknoten können vergrößert sein und Halsschmerzen bestehen häufig.

Da die standardisierten Bartonella-Tests (PCR und Serologie) die BLOs nicht erfassen, ist der Bluttest sehr unsensibel. Daher ist die Diagnose eine klinische, die sich an den obengenannten Punkten orientiert. Zudem sollte man BLO im Verdacht haben, wenn Patienten trotz extensiver LB-Behandlung immer noch enzephalitisch sind und noch kein spezifisches BLO-Schema erhalten haben.

Das Medikament der Wahl ist Levofloxacin. Levofloxacin wird für gewöhnlich nie zur Behandlung von Lyme Borreliose oder Babesiose verwendet, so dass viele Patienten, die zeckenübertragene Krankheiten haben, entsprechend behandelt worden sind, und dennoch krank bleiben, tatsächlich mit BLO infiziert sein können. Die Behandlung besteht aus 500mg täglich (kann je nach Körpergewicht verändert werden) für die Dauer mindestens einen Monats. Besonders kranke Patienten müssen bis zu drei Monate oder sogar länger behandelt werden. Es scheint, dass die Wirkung von Levofloxacin stärker ist, wenn ein Protonenpumpen-Hemmer in Standarddosierung zum Schema hinzugefügt wird.

Eine weitere Feinheit ist, dass bestimmte Kombinationen von Antibiotika den Effekt von Levofloxacin vermindern, während andere neutral zu sein scheinen. Ich rate von Erythromycin-ähnlichen Medikamenten ab, da Patienten mit dieser Kombination klinisch nicht gut zurecht kamen. Kombinationen mit Cephalosporinen und Penizillinen und Tetracyclinen sind unbedenklich. Alternativen zu Levofloxacin beinhalten Rifampicin, Gentamicin und möglicherweise Streptomycin. Ein kürzlich veröffentlichter Artikel suggeriert, dass der Gebrauch von chinin-ähnlichen Medikamenten wie Atovaquone (Mepron/Malargon) eine spätere Gabe von Levofloxacin weniger effektiv machen kann. Daher sollten bei co-infizierten Patienten zunächst BLO und anschließend Babesia Spezies behandelt werden.

Levofloxacin wird im Allgemeinen gut vertragen und verursacht fast keine Magen-Darm Probleme. Sehr selten kann es Verwirrung erzeugen, wobei dies eine temporäre Erscheinung ist, die in wenigen Tagen abklingt und durch ein Herabsetzen der Dosis aufgefangen werden kann. Es gibt jedoch eine Nebenwirkung, die zum Absetzen des Medikaments führt: Levofloxacin kann eine schmerzhaft Tendonitis hervorrufen, die gewöhnlicher Weise die größten Sehnen betrifft. Wenn hier nicht sofort reagiert wird, kann es zu entzündlichen Sehnenrissen kommen. Es ist beschrieben worden, dass das Problem vermieden werden kann, in dem man dem Patient größere Mengen Magnesium zuführt. Wenn es zu einer Tendonitis kommt, kann die Gabe von parenteralem Vitamin-C und Magnesium schnelle Linderung verschaffen.

Unglücklicherweise können Levofloxacin und andere Medikamente derselben Gruppe nicht für Personen unter 18 Jahren verschrieben werden. Daher werden dort Alternativen wie Azithromycin fällig.

Tierversuche zeigen, dass BLO über die Plazenta übertragen werden können. Menschliche Studien zu diesem Thema liegen nicht vor.

4.3 Ehrlichia (und Anaplasma)

Während gewiss ist, dass diese Krankheit eine fulminante Präsentation hat und tödlich verlaufen kann, wenn sie nicht behandelt wird, existieren auch mildere Formen sowie chronisch niedergradige Infektionen, besonders in Gegenwart anderer zeckenübertragener Organismen. Die potentielle Übertragung von Ehrlichien während eines Zeckenstichs ist der Hauptgrund, warum Doxycyclin heute das Medikament der Wahl bei der Behandlung von Zeckenstichen und früher Lyme Borreliose ist, noch bevor die Serologie positiv werden kann. Wenn Ehrlichiose als alleinige Infektion vorliegt, aber auch in Koinfektionen mit *B. burgdorferi*, ist persistierende Leukopenie ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen der Krankheit. Thrombozytopenie und erhöhte Leberwerte, die oft bei akuter Infektion festgestellt werden, sind zwar bei chronischen Patienten weniger häufig, sollten aber wenn festgestellt nicht ignoriert werden. Kopfschmerzen, Myalgien und anhaltende Erschöpfung suggerieren diese Krankheit aber die Symptome sind extrem schwer von denen zu trennen, die durch Bb verursacht werden.

Labordiagnostik

Die Labordiagnose ist bei Ehrlichien ähnlich problematisch wie bei Babesiose. Uns sind wiederum mehr Spezies und Stränge bekannt, als wir derzeit mit klinisch erhältlicher Serologie und PCR erfassen können. Zudem sind Sensibilität und Spezifität von Serologie und PCR für Ehrlichia nicht bekannt. Standard-Blutausstriche zwecks direkter Visualisierung der Organismen in Leukozyten haben einen geringen Ertrag. Verfeinerte Blutausstriche mit Leukozytenfilmen erhöhen die Sensitivität beträchtlich können eine größere Bandbreite an Spezies aufdecken. Trotzdem kann die Infektion unerkannt bleiben, so dass wiederum die klinische Diagnose das diagnostische Werkzeug der Wahl bleibt. Nochmals sollte die Diagnose bedacht werden, wenn ein LB-Patient nicht gut auf eine handelsübliche Lyme-Therapie anspricht und Symptome hat, die auf Ehrlichien hinweisen.

Behandlung

Die Standard-Behandlung besteht aus 200mg Doxycyclin täglich für zwei bis vier Wochen. Höhere Dosen, parenterale Therapie und längerer Behandlungsdauer mögen in Abhängigkeit von der Schwere der Krankheit und ihrer Dauer nötig sein. Auch Immundefizite und hohes Alter verändern die Therapieform. Dennoch gibt es Berichte von Scheitern der Behandlung selbst wenn mit hohen Dosen über lange Zeiträume behandelt wird. In solchen Fällen sollte man erwägen, 600mg Rifampicin zum täglichen Schema hinzuzugeben.

4.4 Diagnostische Differenzierung der Koinfektionen

Neben *Borrelia burgdorferi* (Bb) können Zecken Träger anderer Infektionen sein und diese auch übertragen. Darüberhinaus sind Patienten mit einer ausgeweiteten Lyme-Krankheit, die durch eine oder mehrere Koinfektionen verkompliziert wird, oft immunkompromittiert und können daher auch Zeichen und Symptome von reaktivierten latenten Infektionen sowie opportunistischen Infektionen manifestieren. All diese können zu gesteigerter Morbidität beitragen und müssen möglicherweise behandelt werden.

Wegen der hohen Anzahl dieser anderen Infektionen sind die Kosten zu hoch, als dass man als Teil einer Routine auf sie testen könnte. Zudem sind die entsprechenden Labortests oft

unsensibel. Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit, das ganze Problem klinisch zu lösen um Richtungen für das Testen und Behandeln vorzugeben. Hier sind dazu nun einige Hinweise.

Klassische LB

- Gradueller Krankheitsbeginn mit Zeichen, die einer viralen Infektion ähneln. Oft ist es schwer, den tatsächlichen Krankheitsbeginn genau festzulegen.
- Fast immer multisystemische Beteiligung in späten Stadien, Beteiligung von mehr als einem Teil oder System (z.B. Gelenkschmerzen und kognitive Dysfunktion).
- Wandernd, z.B. zuerst Knieschmerzen, die allmählich nachlassen, bis Ellenbogen oder Schultern hinzukommen, dann klingen die Gelenkschmerzen ab und die Kopfschmerzen werden stärker.
- Steife Gelenke und lautes Gelenkknacken, besonders im Genick (Lymespezifische Schulterhaltung)
- Kopfschmerzen sind oft vom Nacken her kommend und assoziiert mit steifem, schmerzdem und knackendem Genick.
- Oft unerkanntes Nachmittagsfieber. Die meisten Lyme-Patienten haben subnormale Morgentemperaturen, die aber bis zu 37.2° Celsius am Nachmittag steigen. Kein offensichtliches Schwitzen.
- Müdigkeit und verringerte Ausdauer. Oft besteht ein starkes Bedürfnis am Nachmittag auszuruhen oder zu schlafen, insbesondere wenn ein gerötetes Gesicht und gesteigerte Nachmittagstemperaturen auftreten.
- 4-Wöchige Zyklen. Bb-Aktivität, und daher auch korrelierende Symptome, kommen und gehen in einem Zyklus, der sich etwa alle vier Wochen wiederholt. Dieser Zyklus kann, wenn er klar bestimmt ist, die Behandlung steuern.
- Langsame Reaktion auf Behandlung mit einem initialen Aufflammen der Symptome (Herxheimer-ähnliche Reaktionen), dann Verbesserung über Wochen hin, unterbrochen von den monatlichen Spitzen. Genauso wird eine Behandlung, die zu früh beendet wird, zu einer anfänglichen Periode des Wohlbefindens führen, die dann graduell im Lauf der Wochen von einer Wiederkehr der Symptome abgelöst wird.
- Erythema Migrans in 25%-50% aller Fälle.

Bartonella und BLO

- Langsamer Krankheitsbeginn
- ZNS-Symptome die überproportional stark sind im Vergleich zu muskuloskeletalen Beschwerden. Wenn ein Patient keine oder nur minimale Gelenkschmerzen hat aber stark Enzephalopathisch ist, sollte an BLO gedacht werden.
- Offenkundige Zeichen von ZNS-Irritabilität beinhalten Muskelzucken, Zittern, Schlaflosigkeit, Krampfanfälle, Aufruhr, Ängstlichkeit, starke Stimmungsschwankungen und antisoziales Verhalten.
- Gastrointestinale Beteiligung äußert sich als Gastritis oder abdominaler Schmerz (mesenterische Adenitis)
- Schmerzende Sohlen, besonders am Morgen.
- Weiche, subkutane Knoten entlang der Extremitäten, besonders am äußeren Oberschenkel, am Unterschenkel unterhalb der Knie, und gelegentlich entlang des Triceps.
- Manchmal Lymphadenopathie
- Morgenfieber, gewöhnlich um 37.2°Celsius. Gelegentlich von leichtem Schweiß begleitet.

- Erhöhter vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) bei einer Minderheit, aber der Grad der Erhöhung korreliert mit der Aktivität der Infektion und kann herangezogen werden, um die Behandlung zu überwachen.
- Schnelle Antwort auf Änderungen im Behandlungsschema. Oft bessern sich die Symptome bereits Tage nach Antibiosebeginn, ebenso schnell kehren sie wieder, wenn die Medikamente zu früh abgesetzt werden.
- Papulärer oder linearer Ausschlag der Haut (wie Dehnungsstreifen, die nicht immer den Hautebenen folgen) besonders bei denen mit gastrointestinaler-Beteiligung).

Babesia Spezies

- Rasches Auftreten der Krankheit, oft mit einem plötzlichen, heftigen Fieber, starken Kopfschmerzen, Schwitzen und Erschöpfung, daher ist es leicht zu wissen, wann die Infektion anfing.
- Offensichtliches Schwitzen, gewöhnlich nachts aber auch am Tage.
- Atemnot, Bedürfnis zu Schnaufen und tief zu Atmen, trockener Husten ohne offenkundigen Grund.
- Kopfschmerzen können besonders stark sein und sind stumpf und global, betreffen den ganzen Kopf und werden beschrieben als sei der Kopf in einem Schraubstock eingespannt.
- Erschöpfung ist zugegen, weicht nicht trotz Schlaf und wird schlimmer mit körperlicher Betätigung.
- Mentale Abgeschlagenheit sowie langsame Reaktionen und Antworten
- Taumel, kein Schwindel oder reine Orthostase
- Symptome haben einen schnellen Zyklus und flammen alle vier bis sechs Tage auf.
- Hyperkoaguabilität wird oft mit Babesia-Infektionen in Zusammenhang gebracht.
- Selten Splenomegalie
- Eine besonders starke Lyme-Krankheit kann Hinweis auf Babesiose sein, da sie die Lyme-Symptome verstärkt und die Medikation weniger effektiv macht.

Ehrlichien (Anaplasma)

- Schneller Beginn mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, Prostration (Adynamie).
- Scharf stechende Kopfschmerzen, messerartig, oft hinter den Augen.
- Muskelschmerzen eher als Gelenkschmerzen, mild oder stark.
- Leukopenie, erhöhte Leberenzyme, und selten Einschlüsse in den weißen Blutkörperchen.
- Selten Auftreten diffuser, vaskulitischer Ausschläge, auch an Fußsohlen und Handinnenfläche (weniger als 10%).
- Schnelle Reaktion auf Behandlung.

DNA Viren (HHV-6, EBV, CBV)

- Anhaltende Erschöpfung, die durch körperliche Ertüchtigung schlimmer wird.
- Halsschmerzen, Lymphadenopathie und andere virale Beschwerden.
- Gelegentlich erhöhte Leberenzyme und Leukopenie.
- Autonome Regulationsstörungen.