

## *Unterschiede zwischen IDSA und ILADS*

### **IDSA-Leitlinie: Practice guidelines for the treatment of Lyme disease**

### **ILADS-Leitlinie: Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease**

#### **IDSA-Positionen:**

Lyme-Borreliose (LB) ist selten und tritt nur in bestimmten Endemiegebieten auf.

LB ist einfach zu diagnostizieren.

LB-Bluttests sind zuverlässig.

Die Behandlung einer LB scheitert selten.

Chronische LB gibt es nicht.

#### **ILADS-Positionen:**

Lyme-Borreliose (LB) und Ko-Infektionen führen zu einer komplexen Erkrankung, die einer klinischen Abschätzung bei der Diagnose und Therapie bedarf.

LB und andere zeckenübertragene Ko-Infektionen sind weitverbreitet.

Ko-Infektionen erschweren die LB-Behandlung.

LB-Bluttests sind unzuverlässig.

*Borrelia burgdorferi* ist schwierig zu eliminieren und ein Versagen der Behandlung häufiger, als angenommen.

Längere antibiotische Therapien scheinen bei persistierender LB angemessen und nützlich zu sein.

Der starre IDSA-Ansatz führt zu Fehldiagnosen und unterlassener Behandlung bei vielen Tausenden Patienten pro Jahr und verursacht dadurch eine schwere Krankheits- und Kostenlast, weil diese Patienten chronisch krank werden, bis hin zur Behinderung.

#### **IDSA-Position zur Wanderröte und Neuroborreliose:**

Entscheidend ist die Wanderröte, die die Mehrzahl der Patienten aufweist.

Neuroborreliose ist selten.

#### **ILADS-Position zur Wanderröte und Neuroborreliose:**

Häufig ist die Borreliose eine neurologische Erkrankung, keine „Hautkrankheit“. Je nach Studie entwickeln 35-68% der LB-Patienten eine Wanderröte, aber 40% entwickeln neurologische Beteiligungen (peripheres oder zentrales Nervensystem). Neuropsychiatrische Symptome resultieren in verpassten Diagnosen und einer künftigen Epidemie von LB in der Spätphase. IDSA-Studienzitate über die Häufigkeit des Erythema migrans (EM) sind durch Selektionsbias verzerrt.

Da die frühzeitige Behandlung entscheidend für den therapeutischen Erfolg ist, bleibt die Frage im Raum, warum die IDSA eine überzogen restriktive diagnostische Vorgehensweise unterstützt, die zu einem hohen Prozentsatz bei Patienten ohne EM zur chronischen Erkrankung führt?

### **IDSA-Position zu serologischen Tests:**

Serologische Tests sind zuverlässig und erforderlich. „Klinische Ergebnisse allein sind nicht ausreichend für die Diagnose einer nicht-EM manifestierten LB. Diagnostische Tests ... sind zur Bestätigung erforderlich.“

### **ILADS-Position zu serologischen Tests:**

Das klinische Urteil, basierend auf Symptome, Vorgeschichte, Krankheitsverlauf ist entscheidend, da viele Tests mehr als die Hälfte der LB-positiven Fälle falsch-negativ ausweisen.

Serologische Tests haben höchstens eine unterstützende Funktion. Die Sensivität und Spezifität der gegenwärtig genutzten Tests sind für die Zweistufen-Diagnostik ungeeignet. Idealerweise sollte ein Screeningtest zumindest zu 95% sensitiv sein. Die kommerziellen ELISAs kommen nur auf 36,8-70,5%. Der Westernblot entdeckte 58,5-54,6%. Der Rest war falsch-negativ. Die IDSA empfiehlt Antikörpertests, nur 70% der dokumentierten LB-Patienten in den Studien von Aguerra-Rosenfeld zeigten eine signifikante Antikörper-Antwort.

Da die frühzeitige Behandlung entscheidend für den therapeutischen Erfolg ist, bleibt die Frage im Raum, warum die IDSA eine überzogen restriktive diagnostische Vorgehensweise unterstützt, die zu einem hohen Prozentsatz bei Patienten ohne EM zur chronischen Erkrankung führt?

FDA: „Ein Patient mit aktiver LB kann ein negatives Testergebnis erzielen.“ (Food & Drug Administration. Lyme disease test kits: potential for misdiagnosis. FDA Medical Bulletin, 1999, Summer, Final Issue.)

### **IDSA-Position zur Zweistufendiagnostik:**

Die CDC-Überwachungskriterien sollen für die Diagnose genutzt werden. „Serumproben sollten mit dem zweistufigen Algorithmus, empfohlen von der CDC, getestet werden.“

### **ILADS-Position zur Zweistufendiagnostik:**

Die Diagnosekriterien der CDC sind nicht für die klinische Diagnose gedacht, sondern für Studien und Krankheits-Surveillance, was die CDC ausdrücklich vermerkt. Über 75% der positiven Bb-Fälle werden mit den CDC-Kriterien nicht erfasst.

Bakken LL, Callister SM, Wand PJ, Schell RF. Interlaboratory comparison of test results for detection of Lyme disease by 516 participants in the Wisconsin State Laboratory of Hygiene/College of American Pathologists Proficiency Testing Program. *J Clin Microbiol* 1997; 35(3):537-43.

Marangoni A, Sparacino M, Cavrini F, Storni E, Mondardini V, Sambri V, Cevenini R. Comparative evaluation of three different ELISA methods for the diagnosis of early culture-confirmed Lyme disease in Italy. *J Med Microbiol* 2005;54:361-367

Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1995;33(2):419-27.

Luger SW, Krauss PJ. Serologic tests for Lyme disease: interlaboratory variability. *Arch Intern Med* 1990;150:761-763.

Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, McKenna DF, Carbonaro CA, Wormser GP. Serodiagnosis in early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1993;31:3090-3095.

Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, McKenna DF, Carbonaro CA, Wormser GP. Evolution of the serologic response to *Borrelia burgdorferi* in treated patients with culture-confirmed erythema migrans. *J Clin Microbiol* 1996;34:1-9.

Lyme Disease (*Borrelia burgdorferi*): 1996 Case Definition. CDC Case Definitions for Infectious Conditions under Public Health Surveillance. CDC Testimony before the Connecticut Department of Health and Attorney General's Office.

CDC's Lyme Prevention and Control Activities. <http://www.hhs.gov/asl/testify/t040129.html> Coulter P, Lema C, Flayhart D, Linhardt AS, Aucott JN, Auwaerter PG, Dumler JS. Two-Year Evaluation of *Borrelia burgdorferi* Culture and Supplemental Tests for Definitive Diagnosis of Lyme Disease. *J Clin. Microbiol* 2005;43:5080-5084 Letter from B. DeBuono of NY Dept. of Health to C. Fritz of CDC. April 15, 1996.

### **IDSA-Position zur Therapie:**

14-28 Tage antibiotischer Therapie heilt LB. „Es gibt keine überzeugenden biologischen Nachweise für die Existenz einer symptomatischen chronischen Bb-Infektion bei Patienten, nachdem sie die empfohlene LB-Therapie erhalten haben.“

Antibiotika helfen nicht bei chronisch kranken LB-Patienten. „Antibiotische Therapie hat sich als nicht nützlich erwiesen und wird nicht für Patienten mit chronischen (6 Mon.) subjektiven Symptomen nach der empfohlenen Behandlung für LB, geraten.“ „Bei vielen Patienten mit post-therapeutischen Symptomen scheinen die Schmerzen eher die Schmerzen des täglichen Lebens zu sein, als dass man sie der LD oder einer zeckenübertragenen Ko-Infektion zuordnen kann.“

### **ILADS-Position zur Therapie:**

Die langsam wachsende, ausweichende (Immun-Escape) Spirochäte benötigt häufig längere Antibiotikabehandlungen. Es entstehen beträchtliche Therapieversager, wenn man die Standardbehandlung durchführt. Längere Behandlungszeiten können erforderlich sein. Bb kann bei Mensch und Tier über Monate oder Jahre persistieren, trotz einer robusten Immunantwort und Standard-Antibiotika-Therapie, insbesondere wenn die Behandlung verzögert eingesetzt und die Dissemination weitgestreut hat.

Zahlreiche Studien demonstrieren die Persistenz der Infektion trotz antibiotischer Therapie. Therapiedauer von 14-21 Tagen haben eine 26-50% Versagerquote.

Persistenz von Bb trotz antibiotischer Therapie wurde durch die Isolation von Bb nach Behandlung nachgewiesen.

Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I. Treatment of late Lyme borreliosis. *J Infect* 1994;29(3):255-61.

Oksi J, Marjamaki M, Nikoskelainen J, Viljanen M. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med* 1999; 31(3): 225-32.

Den meisten chronisch-kranken Patienten geht es mit einer längeren Behandlung besser. Klinische und Studien-Evidenz zeigen, dass eine längere antibiotische Behandlung eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität der chronisch kranken LB-Patienten ermöglicht. Der potenzielle Schaden durch eine unbehandelte persistierende Infektion ist weitaus größer, als die Nebenwirkungen einer längeren antibiotischen Therapie. Wenn eine Langzeit-Antibiose bei Aknepatienten als sicher genug gilt, dann ist ihr Einsatz ganz sicher für chronische LB-Patienten gerechtfertigt. Intravenöse Therapie ist bei ersten, refraktären Fällen oder jenen mit sicherer Beteiligung des ZNS gerechtfertigt.

Risiken können durch kenntnisreiche Ärzte, die die angemessenen Vorsichtsmaßnahmen walten lassen, minimiert werden. Zwei NIH-finanzierte doppelt-verblindete Studien unterstützen den Wiederbehandlungsansatz bei Patienten, die nach der Kurzzeittherapie nicht genesen. Eine kürzlich abgeschlossene Studie der Columbia Universität zeigte die Wirksamkeit einer mind. 10-wöchigen intravenösen Antibiotikatherapie. Krupp et al. wiesen die Wirksamkeit der Wiederbehandlung bei der schweren Erschöpfung nach. Fünf unkontrollierte Studien unterstützen die längeren Behandlungsansätze. Fallon BA. Laboratory findings in chronic Lyme disease and results of the controlled treatment study. Lyme & Other Tick-Borne Diseases: Technology Leading the Way Conference; 2004, October 22, 2004; Rye Town, NY.

Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahn S, Dattwyler R, Chandler B. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003; 60(12):1923-30.

Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. *Med Sci Monit* 2003;9(11):136-42. PMID 14586290. Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis* 1997;25(Suppl 1):S52-6. PMID 9233665.

Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I. Treatment of late Lyme borreliosis. *J Infect* 1994;29(3):255-61. PMID 7884218.

Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17 (10):715-9. PMID 9865985.

Fallon BA, Tager F, Fein L, Liegner K, Keilp J, Weiss N, Liebowitz M. Repeated antibiotic treatment in chronic Lyme disease. *J Spirochet Tick-Borne Dis* 1999;6(3):94-102.

### **IDSA-Position zu schwangeren Erkrankten:**

Schwangere an LB erkrankte Patienten brauchen sich keine Sorgen zu machen. „Es gibt nur eine geringe Evidenz, das kongenitale LB-Symptome auftreten.“

### **ILADS-Position zu schwangeren Erkrankten:**

Schwangere LB-Patienten sollten über die Risiken einer zeckenübertragenen Infektion informiert werden. LB kann, wie auch andere zeckenübertragene Infektionen, von der infizierten Mutter durch die Plazenta auf den Fötus übertragen werden, was zu Komplikationen bis hin zur Totgeburt führen kann.

MacDonald AB. Gestational Lyme borreliosis. Implications for the fetus. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15(4):657-77.

Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA, Steere AC, Stillman MT. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Ann Intern Med* 1985;103 (1): 67-8.

Gardner T. Lyme disease. In: Remington JS and Klein JO, editor(s). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 447-528. Silver RM, Yang L, Daynes RA, Branch DW, Salafia CM, Weis JJ. Fetal outcome in murine Lyme disease. *Infect Immun* 1995;63(1):66-72.

Schmidt BL, Aberer E, Stockenhuber C, Klade H, Breier F, Luger A. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in the urine and breast milk of patients with Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 21(3):121-8.