

**Entwurf Leitlinien zur Prävention, Diagnostik und Behandlung der Lyme-
Borreliose (IDSA, AAN, ACR), 2019**

Epikrise und Kommentierung

von

W. Berghoff

(namens der Deutschen Borreliose Gesellschaft)

Abstract

Die vorgelegten Leitlinien betreffen die akute Lyme-Borreliose, deren neurologischen, kardialen und rheumatologischen Komplikationen sowie die Lyme-Borreliose in Verbindung mit Coinfektionen.

Kommentierung

In den Leitlinien wird nicht der Begriff der Lyme-Borreliose im Spätstadium benutzt, sondern von Komplikationen des Frühstadiums gesprochen. Entsprechend enthalten die Leitlinien nicht den Hinweis, dass zur Problematik der Lyme-Borreliose im Spätstadium keine evidenzbasierten Studien zu Diagnostik und Behandlung vorliegen. Im Gegensatz zu der bisherigen Literatur und anderen Leitlinien wird die Lyme-Borreliose im Spätstadium nicht als eigenständige Problematik gewürdigt; die erheblichen Schwierigkeiten bei Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose im Spätstadium werden nicht oder nicht ausreichend gewürdigt.

Im Folgenden werden unzutreffende Passagen im Entwurf der Leitlinien dargestellt (Zitat) und jeweils anschließend kommentiert (Kommentierung).

Diagnostische Testverfahren bei Lyme-Borreliose (LB)

Zitat

Bei LB hat die serologische Untersuchung eine hohe Sensivität. Wochen bis Monate nach Infektionsbeginn wird die Serologie positiv. Bei einer Symptomendauer von Monaten bis Jahren schließt eine IgG Seronegativität die Diagnose einer Lyme-Borreliose aus.

Kommentierung

Bezug genommen wird auf die Publikation von Steere et al, 2008 (1). In der Studie wurden 76 Patienten untersucht, davon 44 im Stadium nach Dissemination. Bei diesen Patienten war die Serologie bei zwei Drittel positiv, also bei einem Drittel negativ (gut 30 %). Bei Patienten mit neurologischen, kardialen oder artikulären Manifestationen bestand stets Seropositivität. Ziel der Publikation war der Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von 2-Stufen-Test (ELISA, Westernblot) gegenüber C6 Peptid ELISA. Die Studie diente also nicht dazu die Häufigkeit der Seropositivität bei Lyme-Borreliose zu prüfen. Die Behauptung, dass bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium die Serologie stets positiv sei, stützt sich im Wesentlichen auf zwei methodologische Studien und zwar von Hansen und Asbrink, 1989 und Wilske et al, 1993. Auch diese Studien bezogen sich auf die Verbesserung von serologischen Untersuchungsmethoden. Ihre Zielsetzung betraf also nicht die Häufigkeit positiver serologischer Befunde bei der Lyme-Borreliose. Tatsächlich liegt umfangreiche Literatur vor, die Seronegativität im Spätstadium bei etwa 30 % der Fälle belegt (2).

Zitat

Bei seropositiven Patienten, die mit neuen Symptomen erkranken, stützt sich die Diagnose des Rezidivs auf die klinische Symptomatik und die Differentialdiagnose. Nach antibiotischer Behandlung kann Seronegativität erst nach vielen Monaten oder Jahren auftreten, so dass die Serologie keine Aussage über die Heilung der Lyme-Borreliose zulässt.

Behandlung der Lyme-Borreliose

Zitat

Die Behandlung erfolgt mit den Antibiotika Doxycyclin, Penicillin, Amoxicillin, Cefuroxim, Ceftriaxon oder Azithromycin. *Anaplasma phagocytophilum* spricht auf Doxycyclin an. Bei der Lyme-Meningitis ist die orale antibiotische Behandlung mit Doxycyclin nachweislich effektiv. Die alternative parenterale Behandlung (Ceftriaxon) birgt die Gefahr höherer Nebenwirkungen.

Kommentierung

An dieser Stelle wird keine Literatur über die Eignung der verschiedenen Antibiotika angeführt. Zu beachten ist, dass bei einer Meningitis die Blut-Hirn-Schranke beschädigt ist und dadurch der Übertritt von Doxycyclin in die Meningen und das ZNS begünstigt wird. Doxycyclin gilt als kaum liquorgängig, so dass bei fehlender oder geringer Meningitis dem effektiveren Ceftriaxon der Vorzug zu geben ist (3-7).

Prävention gegen Zeckenstiche

Zitat

Empfohlen werden Repellentien.

Kommentierung

Unerwähnt bleiben jedoch die nur begrenzte Effizienz und die begrenzte Wirkdauer. Zutreffend ist allerdings die hohe Effizienz von Permethrin, dass auf die Kleidung oder auf Schutzanzüge aufgetragen werden kann.

Antibiotische Prophylaxe

Zitat

Bei hohem Infektionsrisiko wird eine Einzeldosis von Doxycyclin innerhalb von 72 Stunden nach Zeckenentfernung empfohlen.

Kommentierung

Entsprechend der Publikation von Nadelmann et al, 2001 führt eine einmalige Applikation von Doxycyclin 200 mg innerhalb von 72 Stunden nach Zeckenentfernung zu einer Reduktion des Infektionsrisikos von 3,2 % auf 0,4 %.

Antibiotische Behandlung des Erythema migrans

Zitat

Empfohlen werden Doxycyclin, Amoxicillin, Cefuroxim, Phenoxymethyl-Penicillin oder sonstige Antibiotika. Falls Doxycyclin und Betalactame unverträglich sind, kommt Behandlung mit Azithromycin in Betracht.

Kommentierung

Es ist zu beachten, dass die genannten Antibiotika (ausschließlich) beim Erythema migrans, also beim Frühstadium der Lyme-Borreliose empfohlen werden. Eine Übertragung auf das Spätstadium oder die in den Leitlinien erwähnten so genannten Komplikationen wäre unbegründet, da keine entsprechenden Studien vorliegen. Insbesondere die antibiotische Monotherapie geht mit hohen Versagerquoten einher, da bei einem solchen Vorgehen die Abwehrmechanismen von Bb gegenüber Antibiotika unberücksichtigt bleiben. Nicht erwähnt wird zudem, dass Doxycyclin, Amoxicillin, Cefuroxim und Phenoxymethyl-Penicillin nicht in das ZNS eindringen können, so dass auch aus diesem Grunde die Übertragung von Früh- auf das Spätstadium unbegründet ist, da im Spätstadium ein Teil der Borrelien sich im ZNS aufhält.

STARI

Zitat

Die Southern Tick Associated Rash Illness (STARI) wird durch die Zecke *Amblyomma americanum* übertragen. Es handelt sich um eine rein kutane Erkrankung.

Kommentierung

Borrelien werden von *Amblyomma americanum* nicht übertragen. Es werden keine Empfehlungen zur antibiotischen Behandlung der STARI gegeben.

Lyme-Neuroborreliose (LNB)

Zitat

LNB ist die Bezeichnung für Schädigungen des peripheren und zentralen Nervensystems im Rahmen der Lyme-Borreliose. Bei der LNB des ZNS wird anatomisch differenziert zwischen Krankheitsmanifestationen im Subarachnoidalraum (Meningitis, erhöhter intercranieller Druck) und dem Parenchym von Gehirn und Myelon (Encephalitis, Myelitis). Bei LB ohne parenchymatöse ZNS-Erkrankung können kognitive Störungen auftreten, die als Encephalopathie bezeichnet werden. Eine solche Encephalopathie kommt auch bei vielen anderen systemisch entzündlichen Krankheiten vor. Lassen sich klinisch oder mittels MRT keine fokalen Abnormitäten im ZNS nachweisen, ist eine Encephalitis als Ursache einer solchen Encephalopathie auszuschließen.

Kommentierung

Die Lyme-Borreliose betrifft nachweislich den Cortex. Die kleinen und umschriebenen entzündlichen Veränderungen lassen sich oft nicht in Form einer fokalen neurologischen Symptomatik oder mittels MRT nachweisen. Informativer ist nicht selten ein FDG-PET. Auf der Basis des körperlich neurologischen Befundes und des MRT kann nicht mit ausreichender Sicherheit eine Encephalitis ausgeschlossen werden, die ihrerseits zu der funktionellen Störung einer „Encephalopathie“ führt. Die auch in der Literatur beschriebene oft ausgeprägte kognitive Störung (sowie affektive Störungen) legen eher einen Zusammenhang mit einer Encephalitis nahe. Die Encephalopathie auf eine „allgemeine funktionelle Störung“ des Gehirns im Rahmen der generalisierten LB zu beziehen, ist eine hypothetische Annahme.

Zitat

Die zentrale LNB tritt meistens im Frühstadium, d.h. in den ersten Monaten der Infektion auf. Eine Erkrankung des peripheren Systems (Polyneuropathie) ist eine Manifestation des Spätstadiums. Pathophysiologisch besteht offensichtlich kein wesentlicher Unterschied zwischen LNB im Früh- bzw. Spätstadium.

Als diagnostisches Testverfahren bei der LNB wird die serologische Untersuchung im Serum und Liquor empfohlen, insbesondere zwecks Bestimmung des Antikörper-Index (also der Bildung von Bb AK durch das Immunsystem des ZNS). Intrathekale Antikörper treten bei 56 % bis 79 % der Fälle auf (europäische Studien). Der Erregernachweis gelingt bei der akuten LNB bei 17 % der Fälle. In anderen Studien betrug die Sensivität für den Erregernachweis mittels PCR 5 %. PCR-Nachweis im Blut liegt nach Literaturangaben zwischen 1 % bis 28 %. Das Chemokin CXCL13 korreliert mit der Höhe der intrathekalen Antikörper, jedoch tritt CXCL13 auch bei anderen Infektionen des Gehirns auf. CXCL13 ist ein nützlicher Marker für die Beurteilung der therapeutischen Effizienz. Der Nachweis von intrathekalen Antikörpern gegen Bb schließt eine Meningitis durch andere Krankheitserreger oder andere Krankheitsursachen (außer LNB) aus. Zudem ergibt sich bei der Lumbalpunktion (zwecks Liquoruntersuchung) die Möglichkeit, den intracraniellen Druck zu messen. Eine Pleozytose bei Meningitis geht üblicherweise unter adäquater Behandlung zurück, eine komplette Normalisierung stellt sich jedoch oft erst nach längerer Zeit ein.

Kommentierung

Die Beurteilung der therapeutischen Effizienz anhand von CXCL13 ist durch Literatur nicht belegt.

Neurologische Symptomatik als Hinweis auf LNB

Zitat

Bei folgenden Manifestationen sollte auf LNB untersucht werden: Meningitis, schmerzhafte Radikuloneuritis, Mononeuropathia multiplex, akute cranielle Neuropathien (bei plausibler Exposition gegenüber infizierten Zecken).

Bei folgenden Erkrankungen sollte keine Untersuchung auf Lyme-Borreliose erfolgen: amyotrophe Lateralsklerose, schubförmige MS, M. Parkinson, Demenz, cerebrale Anfälle.

Kommentierung

Zu überprüfen ist im Einzelfall, ob die oben genannten Erkrankungen tatsächlich vorliegen, z.B. müssen bei der Diagnose einer Multiplen Sklerose die diagnostischen McDonald Kriterien erfüllt sein und weitere geforderte Voraussetzungen vorliegen; unter anderem wird gefordert, dass der Krankheitszustand nicht besser durch eine andere Erkrankung erklärbar ist. Cerebrale Anfälle sind bei der LNB keine Seltenheit; auch in der Literatur ist ein derartiger Zusammenhang beschrieben. Auch ein Parkinson-Syndrom sowie die bereits oben angesprochenen kognitiven Störungen sind übliche Manifestationen. Gegenüber dem M. Parkinson ist das Parkinson-Syndrom (bei LNB) insbesondere durch einen negativen Dopa-Test gekennzeichnet.

Zitat

Marklagerläsionen stellen eine unspezifische Manifestation dar und rechtfertigen keine Untersuchung auf LNB.

Kommentierung

Marklagerläsionen sind ein häufiges Phänomen bei der LNB (8-13). Bei Feststellung solcher Veränderungen ist im Rahmen der Differentialdiagnose eine Untersuchung auf LNB unerlässlich.

Zitat

Die Alzheimer-Krankheit ist bei LNB sehr ungewöhnlich.

Kommentierung

Es wird ausschließlich auf die Studie von Pappolla et al, 1989 Bezug genommen. Mehrere Publikationen aus jüngerer Zeit, die den Zusammenhang zwischen LNB und Demenz darstellen, bleiben unberücksichtigt (14-17)). In ähnlicher Weise wird auch die Literatur bezüglich LNB und ALS-ähnlichen Krankheitszuständen missachtet.

Zitat

Marklagerläsionen können zur Verwechslung mit Multipler Sklerose führen. Marklagerläsionen kommen zudem häufig bei vaskulären Risikofaktoren und Migräne vor sowie im Alter. Daher sind Marklagerläsionen nicht generell nützlich für die Diagnose einer Lyme-Borreliose. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um Marklagerveränderungen genauer zu definieren, die auf eine Lyme-Borreliose hinweisen.

Kommentierung

Der Zusammenhang mit Migräne und Alter ist durch Literatur nicht (ausreichend) belegt. Bei den so genannten mikroangiopathischen Läsionen lässt sich der Zusammenhang mit Verschluss von einzelnen Ästen der großen cerebralen Arterien nicht darstellen. Die Annahme mikroangiopathischer Läsionen ist daher nur gerechtfertigt, wenn ein nicht kortikaler Infarkt mittels MRT nachgewiesen wird mit entsprechenden neurologischen Symptomen. Entscheidend ist, dass Marklagerläsionen in der ganz überwiegenden Zahl der Fälle Ausdruck einer MS oder LNB sind.

Psychiatrische Erkrankungen bei LNB

Zitat

Es gibt keine überzeugenden Studien über einen Kausalzusammenhang zwischen LNB und psychiatrischen Erkrankungen.

Kommentierung

Wesentliche Literatur bezüglich neuropsychiatrischer Erkrankungen bei LNB bleibt unberücksichtigt (18-21).

Antibiotische Behandlung der akuten LNB ohne Beeinträchtigung des ZNS-Parenchyms

Zitat

Bei Meningitis, cranieller Neuropathie, Radikuloneuropathie und Polyneuropathie werden folgende Antibiotika empfohlen: Ceftriaxon, Cefotaxim, Penicillin oder oral Doxycyclin. – Doxycyclin 200 mg 1 x täglich.

Kommentierung

Doxycyclin ist nur bei Vorliegen einer Meningitis ausreichend wirksam, da in einer solchen Situation die gestörte Blut-Hirn-Schranke die Penetration von Doxycyclin in das ZNS begünstigt. Die einmalige Applikation von Doxycyclin pro Tag ist in Anbetracht der relativ kurzen Halbwertszeit unzureichend.

Zitat

Orale Behandlung mit Doxycyclin ist für leichtere Krankheitszustände in der ambulanten Medizin geeignet. Bei akuterer Fällen erfolgt stationäre Behandlung zur Durchführung einer intravenösen Behandlung mit den oben genannten anderen Antibiotika. Wenn sichergestellt ist, dass die ausgeprägte Meningitis durch LNB bedingt ist, kann von der intravenösen Behandlung auf eine orale Behandlung mit Doxycyclin umgestellt werden.

Kommentierung

In diesem Zusammenhang wird keine Literatur angeführt. Mögliche Unterschiede der Effizienz zwischen den aufgelisteten Antibiotika werden nicht angesprochen. Auch der Krankheitsverlauf nach antibiotischer Beherrschung der Akutphase wird nicht diskutiert.

Zitat

Bei LNB mit parenchymatösen Veränderungen in Gehirn und Myelon und entsprechenden Befunden im MRT sollte parenterale antibiotische Behandlung erfolgen, da sich dieses Vorgehen bei anderen Krankheiten einschließlich Neurosyphilis bewährt hat.

Kommentierung

Literatur wird in diesem Zusammenhang nicht benannt. Es ist unverständlich, dass eine Behandlung für die Lyme-Neuroborreliose empfohlen wird, weil sie bei einer anderen Erkrankung wirksam ist.

Einsatz von Kortikoiden bei der Fazialisparese infolge LNB**Zitat**

Der Einsatz von Kortikoiden bei peripherer Fazialisparese im Rahmen einer LNB wird nicht empfohlen. Dagegen ist Behandlung mit Kortikoiden bei der idiopathischen Fazialisparese zu befürworten.

Papillenödem**Zitat**

LNB kann zu erhöhtem intracranielem Druck führen mit Beeinträchtigung der Sehleistung. Daher sind Maßnahmen zur Senkung des intracranialen Drucks erforderlich.

Lyme-Karditis**Zitat**

Wesentliche Manifestationen: AV-Block Grad I-III, atriale und ventrikuläre Arrhythmien, kranker Sinusknoten, Beeinträchtigung des Erregungsleitungssystems, Perikarditis, Myokarditis. Eine Beziehung zwischen LB und chronischer Kardiomyopathie ist weniger sicher.

Ein EKG sollte nur bei kardialen Symptomen durchgeführt werden: Kurzatmigkeit, Ödeme, Herzklopfen, Gefühl eines drohenden Kollaps, Schmerzen im Brustkorb, Synkopen.

Die Verlängerung der PQ-Zeit auf 0,30 Sekunden sollte Grund für eine sofortige stationäre Aufnahme sein. Bei hochgradiger Bradykardie sollte ein temporärer Schrittmacher verwendet werden. Ein permanenter Schrittmacher ist zunächst nicht indiziert.

Kommentierung

Angesichts des geringen Aufwandes ist es unverständlich, dass bei der Lyme-Borreliose nicht in jedem Fall ein EKG empfohlen wird, um frühzeitig kardiale Manifestationen zu entdecken. Die aufgelisteten Symptome als Indikation für ein EKG sind überdies bei der Lyme-Karditis nicht obligat. Zum Beispiel können AV-Block I. bis II. Grades, Erregungsleitungsstörungen und Perikarditis ohne jegliche Beschwerden vorkommen.

Behandlung der Lyme-Karditis

Zitat

Ambulante Patienten Behandlung mit Doxycyclin (oral), stationäre Patienten mit Ceftriaxon. Behandlungsdauer zwei bis drei Wochen; diese Behandlungsdauer wird gegenüber einer längeren Behandlung befürwortet, da für eine Langzeitbehandlung nur schwache Empfehlungen vorliegen mit sehr niedriger Evidenz. Auch können bei der kardialen Lyme-Borreliose andere Antibiotika eingesetzt werden: Doxycyclin, Amoxicillin, Cefuroxim, Azithromycin.

Kommentierung

Die Empfehlung, ambulante Patienten mit Doxycyclin, stationäre Patienten mit Ceftriaxon zu behandeln, ist nicht nachvollziehbar. Literatur über eine adäquate Behandlung der Lyme-Karditis hinsichtlich Art und Behandlungsdauer liegt nicht vor. Die Empfehlung, die Behandlung auf zwei bis drei Wochen zu limitieren, ist daher willkürlich.

Untersuchung auf LB bei Myokarditis / Perikarditis oder Kardiomyopathie ungeklärter Ursache

Zitat

Bei sonst ungeklärter Ätiologie sollte auf LB untersucht werden.

Lyme-Arthritis

Zitat

Bei unbehandeltem Erythema migrans kommt es in 60 % der Fälle zur Lyme-Arthritis. Jüngere Studien zeigen bei der Lyme-Arthritis eine Inzidenz von 30 %. Die Arthritis ist relativ weniger schmerzhaft. Sie tritt an weniger als 5 Gelenken auf, meistens nur an einem einzigen Gelenk. Entzündungen kleinerer Gelenke sind sehr ungewöhnlich.

Kommentierung

Bei Mittelung der Literaturdaten liegt die Häufigkeit der Lyme-Arthritis bei 40 % aller LB-Patienten.

Diagnostische Maßnahmen bei Lyme-Arthritis

Zitat

Serologische Untersuchung, Erregernachweis mittels PCR im Gelenkgewebe und Gelenkflüssigkeit, wenn im Hinblick auf die Behandlung weitere Abklärung erforderlich ist. Wenn nur IgM AK nachweisbar sind, nicht aber IgG AK, sollte die Diagnose Lyme-Arthritis in Frage gestellt werden.

Kommentierung

Im Zusammenhang mit IgM AK und IgG AK bei Lyme-Arthritis keine Angabe von Literatur. Auch im Hinblick auf die Häufigkeit von Seropositivität bzw. Seronegativität bei der Lyme-Arthritis werden keine Literaturangaben gemacht. Literatur zur Häufigkeit sowie Seropositivität und Seronegativität liegt nicht vor. In verschiedenen Leitlinien wird Bezug genommen auf methodologische Studien mit kleiner Fallzahl. Diese Studien dienten in den frühen Jahren der LB-Problematik der Verbesserung serologischer Nachweisverfahren. Sie hatten nicht die Feststellung der Häufigkeit der Seropositivität zum Ziel. Auch die Behauptung, dass ein alleiniges Vorliegen von IgM AK, also das Fehlen von IgG AK, eine Lyme-Arthritis in Frage stellt, lässt sich durch Literatur nicht belegen.

Antibiotische Behandlung der Lyme-Arthritis

Zitat

Antibiotische Behandlung führt bei 90 % der Fälle innerhalb von ein bis drei Monaten zur Heilung.

Kommentierung

Bezug genommen wird auf die Publikation von Steere et al, 1994. In der Studie wird erwähnt, dass 18 von 20 Patienten nach Behandlung mit Doxycyclin und 16 / 18 Patienten nach Behandlung mit Amoxicillin ein Abklingen der Arthritis aufwiesen. Allerdings entwickelten 5 Patienten später eine Neuroborreliose, insbesondere nach Behandlung mit Amoxicillin. Untersuchungen bei weiteren Patienten zeigten, dass Ceftriaxon bei der Lyme-Arthritis meistens unwirksam war. Die HLA-DR4-Spezifität und OspA-Reaktivität waren assoziiert mit Therapieversagen. In diesem

Zusammenhang wird nicht darauf hingewiesen, dass bei Vorliegen von HLA-DR4 die antibiotische Effizienz bei Behandlung der Lyme-Arthritis um ca. 30 % vermindert war. Der Nachweis von HLA-DR4 signalisiert also nicht etwa eine generalisierte antibiotische Resistenz bei Lyme-Arthritis, sondern eine Verminderung der Ansprechrate.

Die zitierte Arbeit von Steere et al, 1994 betraf Patienten mit Lyme-Arthritis, die mit Doxycyclin oder Amoxicillin + Probenecid für 30 Tage behandelt wurden. Patienten, die trotz Vorbehandlung mit oralen Antibiotika oder Vorbehandlung mit parenteralem Penicillin eine persistierende Arthritis aufwiesen, wurden mit Ceftriaxon für zwei Wochen nachbehandelt. Diese bei 16 Patienten erfolgte Nachbehandlung mit Ceftriaxon war in allen Fällen erfolglos. Es ist daher unverständlich, dass in den Leitlinien, Kapitel XXV bei der persistierenden Lyme-Arthritis Ceftriaxon empfohlen wird und dies ohne Angabe von Literatur.

Therapeutische Maßnahmen bei therapieresistenter Arthritis

Zitat

In einer solchen Situation sollte keine erneute antibiotische Behandlung erfolgen. Stattdessen Verlaufsbeobachtung. Allerdings könnte bei nur mäßiger Krankheitsausprägung eine Nachbehandlung mit intravenöser Behandlung sinnvoll sein, insbesondere wenn die Krankheitsmanifestationen relativ gering sind und der Patient eine i.v.-Behandlung bevorzugt.

Bei unzureichendem Therapieerfolg mit mäßiger bis schwerer Gelenkschwellung wird eine zwei- bis vierwöchige Nachbehandlung mit Ceftriaxon gegenüber einer erneuten oralen Behandlung mit Doxycyclin bevorzugt (schwache Empfehlung, geringe Evidenz).

Kommentierung

Zu dem therapeutischen Vorgehen wird keine Literatur angeführt. In dieser Passage der Leitlinien wird deutlich, dass eine antibiotische Behandlung keinesfalls die Heilung

(Beseitigung) einer Lyme-Borreliose garantiert. Die Passage steht somit im krassen Widerspruch zu der in den Leitlinien enthaltenen Negierung der chronischen Lyme-Borreliose. Da die „therapieresistente Arthritis“ das Spätstadium betrifft, sei erneut darauf hingewiesen, dass keine evidenzbasierten Studien zu Diagnose und Therapie des Spätstadiums vorliegen. Die Empfehlung der „antibiotischen Nachbehandlung“ der Lyme-Arthritis und der sie bedingenden Umstände ist daher willkürlich.

Zitat

Es gibt keine Literatur, die zugunsten einer Behandlungsdauer von über vier Wochen spricht. In Tierstudien wurden (allerdings) die Erreger (Bb) im Bindegewebe nachgewiesen, d.h. in relativ avaskulären Arealen wie Sehnen und Bändern. Der Erreger konnte in der Gelenkflüssigkeit nicht nachgewiesen werden. Rückbildung einer Arthritis über einen längeren Zeitraum oder sonstige Rückstände könnten der Grund für die nur langsame Rückbildung der Arthritis sein.

Kommentierung

Eine Empfehlung über die Dauer der antibiotischen Behandlung bei Lyme-Arthritis ist grundsätzlich nicht möglich, da keine entsprechende Literatur vorliegt. Entsprechend kann auch die Begrenzung der Behandlung auf vier Wochen wissenschaftlich nicht belegt werden.

Zitat

Die Behandlung einer Lyme-Arthritis, die nicht auf Antibiotika anspricht, kann durch folgende Maßnahmen behandelt werden: nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), intraartikuläre Steroidinjektionen oder Synovektomie. Antibiotische Behandlungen für länger als acht Wochen bringen dem Patienten keinen Vorteil.

Kommentierung

Literatur über die Effizienz der genannten Behandlungen steht nicht zur Verfügung. Auch die Behauptung, dass eine antibiotische Langzeitbehandlung nicht effektiv sei,

wird durch Literatur nicht belegt. Nachgewiesen ist lediglich, dass bei antibiotischer Monotherapie in vielen Fällen ein therapeutischer Erfolg ausbleibt. Die Infektion persistiert (chronische Borreliose) mit oft vielfältiger Symptomatik, u.a. auch mit einer „therapieresistenten Lyme-Arthritis bei antibiotischer Monotherapie“ (vgl. Tab. 1, Seite 22).

Zitat

Die Mehrzahl der Fälle spricht auf NSAR und intraartikuläre Kortikoide gut an. Bei den restlichen Patienten führte Synovektomie in 73 % der Fälle zur Beschwerdefreiheit. In einer Studie war eine Erstbehandlung mit oralem Doxycyclin erfolglos, die Nachbehandlung mit Ceftriaxon für einen Monat führte zur Beseitigung der Arthritis, allerdings nur in 25 von 32 untersuchten Patienten. Nach erfolgloser antibiotischer Behandlung zeigte die Behandlung mit NSAR, Hydroxychloroquin, Methotrexat oder TNF-Inhibitoren eine weitgehende Besserung innerhalb von Monaten. Eine Langzeitstudie zeigte, dass die Lyme-Arthritis in etwa 25 % der Fälle zu degenerativen Veränderungen, also zu Arthrose führte.

Kommentierung

Bezug genommen wird auf die Arbeit von Steere and Angelis, 2006. Die Studie erfasste 62 Patienten mit Antibiotika-refraktärer Arthritis. Behandelt wurde mit NSAR und häufigen intraartikulären Injektionen von Steroiden + Hydroxychloroquin. Die Erfolgsquote betrug etwa 75 %, bei Synovektomie 30 %, bei Behandlung mit Methotrexat oder Infliximab 85 %. Die Gruppe MTX, INFLIX umfasste 7 Patienten. – Es trifft zwar zu, dass die nicht antibiotischen Behandlungen in der Mehrzahl der Fälle zum Erfolg führten, jedoch lag bei allen Behandlungsmethoden eine erhebliche Fehlerquote vor. Folgestudien über die Effizienz dieser nicht antibiotischen Behandlungen liegen nicht vor.

Persistierende Symptome nach Behandlung von LB

Zitat

Die Persistenz von Symptomen nach antibiotischer Behandlung entsprechend Standard (nationalen und internationalen Leitlinien) ist eine Angelegenheit, die sich nicht sicher einschätzen lässt. Langzeitstudien von Patienten nach (so genannter) adäquater Diagnose und Therapie beschreiben persistierende oder rezidivierende Symptome in Form von Fatigue, muskuloskelettalen Schmerzen, neurokognitive oder unspezifische subjektive Symptome in 10 % bis 20 % der Fälle ein Jahr nach antibiotischer Behandlung.

Kommentierung

Zitiert werden die Publikationen von Shadick et al, 1994 und Nowakowski et al, 2003. In der Arbeit von Shadick et al, 1994 wurden die Spätfolgen nach akuter Lyme-Borreliose bei 38 Patienten untersucht. Es handelt sich um eine retrospektive Studie, die Evaluation erfolgte im Schnitt 6,2 Jahre nach Krankheitsbeginn. Die Diagnose der Lyme-Borreliose erfüllte die CDC-Kriterien. Die Behandlung erfolgte mit Tetracyclinen, Erythromycin, Amoxicillin, Doxycyclin, Penicillin (i.v.) oder Ceftriaxon. Die Dosis entsprach den Vorgaben der Leitlinien. Die Behandlungsdauer betrug bei oralen Antibiotika 10 – 21 Tage, bei intravenöser Behandlung 10 – 14 Tage. Nur ein Patient erhielt Doxycyclin als initiale antibiotische Therapie. 10 / 30 Patienten berichten über Rezidiv ein Jahr nach der Erstbehandlung (Fatigue, persistierende Arthritis, Arthralgien, Kopfschmerzen, kognitive Störungen) und wurden wiederholt antibiotisch behandelt. Die Publikation enthält die Schlussfolgerung, dass Patienten mit der Anamnese einer Lyme-Borreliose häufiger an Muskelskelettbeschwerden und Einschränkung der Kognition litten (im Vergleich zu Kontrollen). Die Autoren schlussfolgern, dass eine disseminierte Lyme-Krankheit zu einer lang anhaltenden Morbidität führen kann.

Bei der Studie von Nowakowski et al, 2003 handelte es sich ausschließlich um Patienten mit Erythema migrans ohne extrakutane Manifestationen. Die zeitnahe antibiotische Behandlung führte bei 96 % der Fälle zur Beschwerdefreiheit. Die Autoren schlussfolgern, dass die antibiotische Behandlung hervorragend gegen Erythema migrans wirkt. Der Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 5,6 Jahre (22, 23)).

Zitat

Die persistierenden Symptome können den Patienten sehr beeinträchtigen, obwohl sie im Laufe der Zeit abklingen.

Kommentierung

Zitiert werden die Publikationen von Wormser et al, 2015 und Wills et al, 2016 (24, 25). Die Arbeit von Wormser befasst sich mit der Fatigue bei kulturell bestätigter Lyme-Borreliose. Untersucht wurden ausschließlich Patienten mit Erythema migrans. Die Beobachtungszeit betrug im Schnitt 15,4 Jahre. Bei praktisch keinem Patienten wurde eine länger dauernde Fatigue infolge LB festgestellt. In der Arbeit von Wills et al, 2016 wurde die Lebensqualität durch systematische Befragung der Patienten ermittelt und zwar bei 101 Patienten. Die Beobachtungszeit betrug durchschnittlich 3,9 Jahre. Die Daten für die Lebensqualität lagen zunächst unter dem Durchschnitt der Bevölkerung, zeigten jedoch drei Jahre nach Krankheitsbeginn keinen Unterschied gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt. – Zu beachten ist, dass es sich bei den Publikationen um den Krankheitsverlauf nach antibiotisch therapiertem Frühstadium handelte, bei dem bekanntlich die Prognose sehr günstig ist. – Nicht erwähnt wird die Behandlung von persistierenden Symptomen nach Behandlung im Spätstadium, bedingt durch die Tatsache, dass evidenzbasierte Studien über die Behandlung des Spätstadiums bisher nicht vorliegen. – Auch einige weitere Literaturhinweise in diesem Zusammenhang betreffen entweder das Frühstadium oder sind methodisch fragwürdig. Entscheidend ist, dass die oben genannten Beschwerden (persistierende Symptome) nicht im Zusammenhang mit einer möglichen Lyme-Borreliose im Spätstadium diskutiert werden können, da keine entsprechende Literatur vorliegt.

Zitat

Die oben geschilderten persistierenden Symptome könnten gänzlich oder zum Teil eine unzutreffende Problemeinschätzung repräsentieren, bei der die unspezifischen Symptome unkorrekterweise der (favorisierten) Diagnose einer Lyme-Borreliose zugeordnet werden.

Kommentierung

In diesem besonders wichtigen Abschnitt der Leitlinien wird das gravierende Problem der Lyme-Borreliose im Spätstadium hinsichtlich Diagnostik und Therapie nicht gewürdigt; es sei wiederholt, dass für das Spätstadium keine entsprechenden evidenzbasierten Studien vorliegen. Die Existenz einer Lyme-Borreliose im Spätstadium infolge chronisch persistierender Infektion (chronische Borreliose) steht jedoch außer Zweifel (vgl. Tab. 1, Seite 22).

Erneute antibiotische Behandlung bei persistierenden Symptomen

Zitat

Bei fehlender Evidenz für ein Behandlungsversagen wird keine zweite antibiotische Behandlung empfohlen. Evidenz für Behandlungsversagen umfasst Zeichen von Krankheitsaktivität, z.B. Arthritis, Meningitis oder Neuropathie.

Kommentierung

Erneut wird die Situation bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium nicht thematisiert. Insbesondere wird die Häufigkeit von Manifestationen außer Acht gelassen. Eine Arthritis kommt bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium bei höchstens 40 % der Fälle vor, eine Meningitis bei 3 %, eine (periphere) Neuropathie bei 5 %. Das Fehlen solcher Krankheitsmanifestationen schließt also eine persistierende Lyme-Borreliose, d.h. eine Lyme-Borreliose im Spätstadium nicht aus. Eine Lyme-Borreliose im Spätstadium geht stets mit einer persistierenden Infektion (chronische Lyme-Borreliose) einher, so dass beide Begriffe faktisch Synonyma darstellen.

Angeführt werden die Publikationen von Klempner et al, 2001 und Berende et al, 2016. In der Arbeit von Klempner et al handelte es sich um Patienten, die zuvor wegen nachgewiesener Lyme-Borreliose zum Teil mehrfach antibiotisch behandelt worden waren, allerdings ohne ausreichenden Erfolg. Es erfolgte Nachbehandlung mit Ceftriaxon für einen Monat, nachfolgend mit Doxycyclin für zwei Monate. Die Autoren gingen (irrtümlich) davon aus, dass die beiden Antibiotika bei der Lyme-Borreliose im

Spätstadium ebenso effektiv sind wie im Frühstadium. Dabei wurde nicht beachtet, dass *Borrelia burgdorferi* im Krankheitsverlauf Abwehrmechanismen gegen Antibiotika entwickelt (Persister, Biofilme), dass Doxycyclin nicht liquorgängig und somit im ZNS nicht wirksam ist. Ceftriaxon wirkt nicht intrazellulär und kann somit Borrelien bei intrazellulärem Aufenthalt nicht erreichen. Überdies führte die antibiotische Behandlung (in den Studien) zu einer vorübergehenden (!) Besserung. Erst bei Kontrolle drei Monate nach antibiotischer Nachbehandlung zeigte sich keine Besserung der Symptomatik gegenüber den Kontrollen. Die passagere Besserung war signifikant und könnte Ausdruck einer vorübergehend generell reduzierten Bakterienmasse infolge der antibiotischen Nachbehandlung sein. – In der Arbeit von Berende (Persistent Lyme empiric antibiotic study Europe, PLEASE) erfolgte eine ähnliche Behandlung, wie in der Studie von Klempner et al. Zunächst Behandlung mit Ceftriaxon für zwei Wochen, nachfolgend mit Doxycyclin, Clarithromycin, Hydroxychloroquin oder Placebo für drei Monate.

Auf die Arbeit von Berende et al (PLEASE), 2016 wird ausführlich im folgenden Kapitel „Chronische Lyme-Borreliose“, eingegangen.

Chronische Lyme-Borreliose

Zitat

Der Begriff „chronische Lyme-Borreliose“ wurde (seit etwa 2000) durch den Begriff „Spätmanifestationen“ ersetzt.

Kommentierung

Bis etwa 2000 war der Begriff „chronische Lyme-Borreliose“ üblich, danach wurde der Begriff „Lyme-Borreliose im Spätstadium“ benutzt, um eine Abgrenzung gegenüber dem Frühstadium darzustellen.

Der Begriff „chronische Lyme-Krankheit“ ist keine akzeptierte Definition bei der klinischen Verwendung oder in wissenschaftlichen Studien. Der Begriff wurde benutzt bei einer sehr heterogenen Patientenpopulation einschließlich Patienten mit länger anhaltenden und unerklärten Symptomen, bei denen objektive Zeichen einer Lyme-Borreliose nicht vorlagen und bei denen häufig andere Krankheiten als Ursache festgestellt wurden, z.B. rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, amyotrophe Lateralsklerose, Myasthenia gravis oder Depression.

Kommentierung

Die chronische Borreliose und die Lyme-Borreliose im Spätstadium sind wissenschaftlich belegt (Tab. 1). – In der Leitlinie selbst heißt es auf Seite 12, dass die Behandlung der Lyme-Borreliose unter anderem dazu dient, „neue Komplikationen der Infektion zu verhindern“. Im Zusammenhang ist der Begriff „Komplikationen“ unverständlich und unpassend. Ziel einer antibiotischen Behandlung kann ausschließlich die Bekämpfung der Infektion (chronische Lyme-Borreliose) sein, die zu dem klinischen Krankheitszustand einer Lyme-Borreliose im Spätstadium führt).

Im Folgenden wird die wesentliche Literatur zur chronischen Lyme-Borreliose in Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1

Tab. 21.18

Erregerresistenz bei Lyme-Borreliose Spätstadium
(chronische Lyme-Borreliose) nach antibiotischer Behandlung

Autor	Nachweismethode	Probenherkunft
Weber et al. (1)	Histologie	Gehirn, Leber (Autopsie)
Schmidli et al. (2)	Kultur	Synovialflüssigkeit
Cimmino et al. (3)	Histologie	Milz
Preac-Mursic et al. (4)	Kultur	Haut, Liquor
Pfister et al. (5)	Kultur	Liquor
Strle et al. (6)	Kultur	Haut
Preac-Mursic et al. (7)	Kultur	Iris
Haupt et al. (8)	Kultur	Gelenkkapsel
Strle et al. (9)	Kultur	Haut
Preac-Mursic et al. (10)	Kultur	Haut
Oksi et al. (11)	Kultur	Liquor
	PCR	Gehirn
	PCR	Gehirn (Autopsie)
Priem et al. (12)	PCR	Synovialflüssigkeit
Oksi et al. (13)	Kultur, PCR	Blut
Breier et al. (14)	Kultur	Haut
Hunfeld et al. (15)	Kultur	Haut
Hudson et al. (16)	Kultur, PCR	Haut
Steere et al. (17)	Histologie	Synovialflüssigkeit
Kirsch et al. (18)	Histologie	Lymphknoten
Liegner et al. (19)	Histologie	Haut
	PCR	Blut
Battafarano et al. (20)	Histologie, PCR	Synovialflüssigkeit, Gelenkkapsel
Chancellor et al. (21)	Histologie	Harnblase
Nocton et al. (22)	PCR	Synovialflüssigkeit
Shadick et al. (23)	Histologie	Gehirn (Autopsie)
Masters (24)	Kultur	Blut
Lawrence et al. (25)	PCR	Liquor
Bayer et al. (26)	PCR	Urin
Nocton et al. (27)	PCR	Liquor
Hassler et al. (28)	PCR	Haut
Li et al. (29)	PCR	Haut, Synovialflüssigkeit

Literaturverzeichnis zur Tab. 1

1. Weber K, Bratzke HJ, Neubert U, Duray PH. *Borrelia burgdorferi* in a new born despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J.* 1988; 7:286-289.
2. Schmidli J, Hunziker T, Moesli P, Schaad UB. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis. *J Infect Dis.* 1988; 158:905-906.
3. Cimmino MA, Azzolini A, Tobia F, Pesce CM. Spirochetes in the spleen of a patient with chronic Lyme disease. *Am J Clin Pathol.* 1989; 91:95-97.
4. Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, Prokop J. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection.* 1989; 17:355-359.
5. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sorgel F, Einhaupl KMJ. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *Infect Dis.* 1991; 163:311-318.
6. Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection.* 1993; 21:83-88.
7. Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, Burk R, Wilske B, Reinhardt S, Böhmer R. First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy. *J Clin Neuroophthalmol.* 1993; 13:155-161.
8. Haupl T, Hahn G, Rittig M, Krause A, Schoerner C, Schönherr U, Kalden JR, Burmester GR. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum.* 1993; 36:1621-1626.
9. Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycyclin for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection.* 1996; 24:64-68.
10. Preac-Mursic V, Marget W, Busch U, Pleterski Rigler D, Hagl S. Kill kinetics of *Borrelia burgdorferi* and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. *Infection.* 1996; 24:9-16.
11. Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamäki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature. *Brain.* 1996; 119:2143-2154.
12. Priem S, Burmester GR, Kamradt T, Wolbart K, Rittig MG, Krause A. Detection of *Borrelia burgdorferi* by polymerase chain reaction in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persisting Lyme arthritis after antibiotic therapy. *Ann Rheum Dis.* 1998; 57:118-121.
13. Oksi J, Marjamäki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med.* 1993; 31:225-232.
14. B Freier, Khanakah G, Stanek G, Kunz G, Aberer E, Schmidt B, Tappeiner G. Isolation and polymerase chain reaction typing of *Borrelia afzelii* from a skin lesion in a seronegative patient

- with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol.* 2001; 144:387-392.
15. Hunfeld KP, Ruzic-Sabljić E, Norris DE, Kraiczky P, Strle F. In vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49:1294-1301.
 16. Hudson BJ, Stewart M, Lennox VA, Fukunaga M, Yabuki M, Macorison H, Kitchener-Smith J. Culture-positive Lyme borreliosis. *Med J Aust.* 1998; 168:500-502.
 17. Steere AC, Duray PH, Butcher EC. Spirochetal antigens and lymphoid cell surface markers in Lyme synovitis. Comparison with rheumatoid synovium and tonsillar lymphoid tissue. *Arthritis Rheum.* 1988; 31:4887-495.
 18. Kirsch M, Ruben FL, Steere AC, Duray PH, Norden CW, Winkelstein A. Fatal adult respiratory distress syndrome in a patient with Lyme disease. *JAMA.* 1988; 259:2737-2739.
 19. Liegner KB, Shapiro JR, Ramsay D, Halperin AJ, Hogrefe W, Kong L. Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic treatment with minocycline in a patient with persisting *Borrelia burgdorferi* infection. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28(2):312-314.
 20. Battafarano DF, Combs JA, Enzenauer RJ, Fitzpatrick JE. Chronic septic arthritis caused by *Borrelia burgdorferi*. *Clin Orthop.* 1993; 297:238-241.
 21. Chancellor MB, McGinnis DE, Shenot PJ, Kiilholma P, Hirsch IH. Urinary dysfunction in Lyme disease. *J Urol.* 1993; 149:26-30.
 22. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994.; 330:229-234.
 23. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, Duray PH, Larson MG, Wright EA, Ginsburg KS, Katz JN, Liang MH. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med.* 1994; 121:560-567.
 24. Masters E. Spirochetemia after continuous high-dose oral amoxicillin therapy. *Infect Dis Clin Pract.* 1994; 3:207-208.
 25. Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol.* 1995; 35:113-117.
 26. Bayer ME, Zhang L, Bayer MH. *Borrelia burgdorferi* DNA in the urine of treated patients with chronic Lyme disease symptoms. A PCR study of 97 cases. *Infection.* 1996; 24:347-353.
 27. Nocton JJ, Bloom BJ, Rutledge BJ, Persing DH, Logigian EL, Schmid CH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis.* 1996; 174:623-627.
 28. Hassler D, Zorn J, Zöller L, Neuss M, Weyand C, Goronzy J, Born IA, Preac-Mursic V. Nodular panniculitis: a manifestation of Lyme borreliosis? *Hautarzt.* 1992; 43(3): 134-8.
 29. Li X, McHugh GA, Damle N, Sikand VJ, Glickstein L, Steere AC. *Arthritis & Rheumatism.* 2011; 63:2238-47

Zitat

Gegen eine chronische Lyme-Borreliose sprechen die in den Leitlinien aufgeführten Publikationen mit dem Ergebnis, dass eine prolongierte antibiotische Therapie nicht hilfreich war (Klempner et al, 2001, Berende et al, 2016).

Kommentierung

Das Versagen der antibiotischen Behandlung bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium ist durch zahlreiche Publikationen belegt. Die Literatur zeigt, dass trotz oft mehrfacher antibiotischer Nachbehandlung der Erreger (Bb) persistiert und die klinische Symptomatik nicht beeinflusst wird. In der Leitlinie wird die Ansicht geäußert, dass die ausbleibende Besserung des Krankheitszustandes bei antibiotischer Behandlung oder Nachbehandlung signalisiert, dass keine infektiöse Krankheit mehr vorliegt, andernfalls müsste eine antibiotische Behandlung wirksam sein. Dabei wird implizit angenommen, dass eine antibiotische Behandlung nach Standard (entsprechend den Leitlinien) die Beseitigung einer Lyme-Borreliose gewissermaßen garantiert. Eine solche Annahme lässt sich durch Literatur nicht belegen. Vielmehr ist die Persistenz der Lyme-Borreliose (chronische Lyme-Borreliose) in zahlreichen Studien belegt und dies durch Krankheitsbeweis mittels Erregernachweis (Tab. 1).

Voraussetzung für eine jegliche antibiotische Behandlung ist selbstverständlich eine ausreichend gesicherte Lyme-Borreliose im Spätstadium.

Die Diagnose der Lyme-Borreliose im Spätstadium stützt sich auf Anamnese, körperlichen Untersuchungsbefund, Vorbefunde und vorausgehende Arztberichte, Krankheitsverlauf, durchgeführte Behandlungen und deren Effizienz sowie vor allem auf die Differentialdiagnose.

Besonders problematisch ist die Behauptung in der Leitlinie, dass eine prolongierte antibiotische Therapie nicht hilfreich sei. Bezug genommen wird auch auf die Arbeit von Berende et al, 2016. Zu dieser Studie (PLEASE) und zur Problematik der antibiotischen Behandlung generell wird wegen der besonderen Bedeutung der Angelegenheit ausführlich Stellung genommen. Die Studie Berende et al, 2016 wird zunächst epikritisch dargestellt.

Berende A, Hadewych JH, ter Hofstede MD, Fidel J, van Middendorp H, Bogelser ML, Tromp M, van den Hoogen FH, Donders ART, Evers AWM, Kullberg BJ. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. N Engl J Med 2016; 374:1209-20.

Bei der Studie handelt es sich um die so genannte „PLEASE“ (persistent Lyme empiric antibiotic study Europe). Gegenstand der Studie war die Überprüfung, ob eine antibiotische Langzeitbehandlung bei persistierenden Symptomen, die einer Lyme-Borreliose zugeordnet wurden, Vorteile gegenüber der üblichen Behandlung nach Standard (entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien) erbringt. Bezüglich des Design zeigen sich Ähnlichkeiten zu der Studie von Klempner et al, 2001. In beiden Studien wurde zunächst mit Ceftriaxon und nachfolgend mit einem oralen Antibiotikum behandelt. In PLEASE wurden Ceftriaxon für zwei Wochen und nachfolgend orale Antibiotika (Doxycyclin bzw. Clarithromycin + Hydroxychloroquin) für zwölf Wochen eingesetzt. Die Autoren der PLEASE vertreten die Ansicht, dass die erhobenen Daten die Wirkungslosigkeit einer antibiotischen Langzeitbehandlung belegen. Tatsächlich wurde im Wesentlichen jedoch die grundsätzliche Unwirksamkeit der Antibiotika Doxycyclin bzw. Clarithromycin + Hydroxychloroquin bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium bestätigt. Beide Behandlungsregime sind bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium ungeeignet. Die Einzelheiten der Studie werden im Folgenden wiedergegeben.

Hintergrund

Bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium führt eine antibiotische Behandlung nach Standard (entsprechend den internationalen und nationalen Leitlinien) in einem Teil der Fälle zu keiner Besserung der Beschwerdesymptomatik. Die Studie sollte daher klären, ob in Abweichung von den Leitlinien eine antibiotische Langzeitbehandlung therapeutische Vorteile bietet.

Methode

Randomisierte, doppelblind, Placebo-kontrollierte Studie bei europäischen Patienten mit persistierenden Symptomen, die auf eine Lyme-Borreliose zurückgeführt wurden.

Die Diagnose stützte sich auf eine vorübergehende bewiesene Lyme-Borreliose oder eine begleitende positive Serologie. Die (vorbehandelten) Patienten erhielten eine zweiwöchige Behandlung mit Ceftriaxon 2 g / Tag und anschließend orale antibiotische Behandlung für zwölf Wochen mit Doxycyclin 100 mg 2 x täglich bzw. Clarithromycin 500 mg + Hydroxychloroquin 200 mg 2 x täglich oder Placebo. Die primäre Untersuchung des Behandlungsergebnisses (outcome) betraf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, die mittels eines summarischen Scores der körperlichen Komponenten erfasst wurde (RAND-36). Die Untersuchungen erfolgten nach der zweiwöchigen Behandlung mit Ceftriaxon, zu Ende der anschließenden zwölfwöchigen Behandlung mit den oben genannten oralen Antibiotika bzw. nach Einsatz von Placebo.

Ergebnisse

280 Patienten. 86 Patienten behandelt mit Doxycyclin, 96 mit Clarithromycin + Hydroxychloroquin, 96 mit Placebo. Zu Ende der Behandlung unterschied sich der SF-36-summary-score bei den 3 Gruppen nicht signifikant.

Schlussfolgerung

Bei Patienten mit persistierenden Symptomen, bezogen auf Lyme-Borreliose, führt eine antibiotische Langzeitbehandlung zu keinem therapeutischen Vorteil.

Probanden-Auswahl

Patienten aus den Niederlanden. Dauer der Studie 2010 bis 2013.

Einschlusskriterien

Persistierende Symptome, die auf eine Lyme-Borreliose bezogen wurden:

- Muskelskelettschmerzen
- Arthritis
- Arthralgien

- Neuralgien
- Sensibilitätsstörungen
- Dysästhesien
- Neuropsychologische Störungen
- Kognitive Störungen
- Fatigue

Symptome waren zeitweise bei bestehendem Erythema migrans vorhanden

Symptome bestanden bei bewiesener Lyme-Borreliose (ohne EM)

Symptome waren begleitet von positiver Serologie

Ausgangsdaten

(Anm. d. Verf.: Die Häufigkeit der nachfolgenden Daten war in den 3 Gruppen, d.h. in der Doxycyclin-Gruppe, Clarithromycin-Hydroxychloroquin-Gruppe und in der Placebo-Gruppe annähernd gleich. Die kalkulierten Mittelwerte werden im Folgenden angegeben).

Arthralgie	85 %
Muskelskelettschmerzen	75 %
Sensibilitätsstörungen	75 %
Neuralgie	15 %
Neurokognitive Symptome	80 %
Fatigue	90 %
Dauer der Symptome	2,5 Jahre (durchschnittlich)
Anamnestisch Hinweis auf Zeckenstich	55 %
Erythema migrans	28 %
Acrodermatitis chronica atrophicans	1 %
Meningoradikulitis	5 %

Vorausgehende antibiotische Behandlung und Serologie

Dauer der antibiotischen Vorbehandlung 35 Tage

Anzahl der antibiotischen Zyklen 2

Intravenöse Behandlung bei 15 %

Seropositivität

IgM 30 %

IgG 60 %

RAND SF-36 score

(Bereich 15 – 61 (Normwert der gesunden Bevölkerung 50))

Körperlicher Zustand 31

Mentaler Zustand 37

Körperliche Funktion 38

Schmerzen 37

Generalisierter Gesundheitszustand 35

Sozialfunktionen 33

Vitalität 38

Fatigue 44

(Anm. d. Verf.: Es bestand also eine mäßiggradige Beschwerdesymptomatik bei allen drei untersuchten Gruppen. Eine Änderung wurde durch die Behandlung mittels Ceftriaxon und anschließender oraler antibiotischer Behandlung nicht erreicht. Unterschiede zur Placebo-Gruppe ergaben sich nicht.

Ceftriaxon wirkt nur im Extrazellulärraum und erreicht Bb nicht bei intrazellulärer Lokalisation. Grundsätzlich ist festzustellen, dass keine evidenzbasierten Studien zur Effizienz verschiedener Antibiotika bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium vorliegen. Doxycyclin und Clarithromycin sind zur Behandlung der Lyme-Borreliose im Spätstadium nicht geeignet. Beide Substanzen sind nicht liquorgängig und erreichen somit nicht den Krankheitserreger im zentralen Nervensystem, ein wesentlicher Aufenthaltsort von *Borrelia burgdorferi* in der Spätphase. Zudem ist bekannt, dass Doxycyclin in vitro die Anzahl der spirochätalen Borrelien lediglich reduziert, andererseits die Anzahl Antibiotika-resistenter Formen (Round bodies, Persister) auf das dreifache erhöht. Nachgewiesen ist, dass sich aus solchen Persistern wieder normale spirochätale Bb entwickeln können. Die therapeutische Effizienz von Hydroxychloroquin auf Bb ist nicht belegt. Die vorliegende Studie prüft also tatsächlich die Effizienz von Ceftriaxon und eine anschließende orale antibiotische

Langzeitbehandlung mit Doxycyclin bzw. Clarithromycin bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium. Wie zu erwarten, wurde durch diese beiden (unwirksamen) Medikamente keine Besserung der Beschwerdesymptomatik erzielt. Da unwirksame Medikamente zum Einsatz kamen, lässt die Studie keine generelle Aussage zur Effizienz einer antibiotischen Langzeitbehandlung zu).

Zitat

Viele Patienten, bei denen eine chronische Lyme-Borreliose (fälschlicherweise) diagnostiziert wurde, leiden an anderen Krankheiten. Viele haben medizinisch ungeklärte Symptome. Die Zusammenhänge sind unklar, daher wären Studien zur Differenzierung von großem Vorteil.

Kommentierung

Bei Beachtung der oben genannten diagnostischen Kriterien lässt sich bei den meisten Patienten eine Lyme-Borreliose im Spätstadium mit ausreichender Wahrscheinlichkeit, wenn nicht sogar Sicherheit stellen. Es sei erneut auf die Notwendigkeit der Differentialdiagnose verwiesen. Unverständlich ist die Argumentation, dass (niedergelassene) Ärzte bei einem gegebenen Krankheitszustand Fehldiagnosen stellen und fälschlicherweise den Krankheitszustand auf eine chronische Lyme-Borreliose zurückführen. Fehldiagnosen stellen einen ärztlichen Irrtum dar. Selbstverständlich ist die Benutzung des Begriffes „chronische Lyme-Borreliose“ zur Bezeichnung einer Fehldiagnose unakzeptabel. Solche Überlegungen können jedoch nicht Grund sein, den wissenschaftlich belegten Krankheitszustand einer „chronischen Lyme-Borreliose“ generell zu negieren.

Hautmanifestationen der Lyme-Borreliose

Zitat

Patienten mit einem Borrelien-Lymphozytom sollen (sinngemäß) wie ein Erythema migrans behandelt werden.

Kommentierung

Das Borrelien-Lymphozytom ist, wie das EM, eine Manifestation des Frühstadiums und kommt gelegentlich in Vergesellschaftung mit einem EM vor. Die Behandlung von Lymphozytom und EM ist identisch.

Behandlung Acrodermatitis chronica atrophicans

Zitat

Empfohlen wird eine orale antibiotische Behandlung für drei bis vier Wochen.

Kommentierung

Literaturhinweise erfolgen in diesem Zusammenhang nicht. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Publikation von Aberer et al, 1996 (26), aus der sich ergibt, dass die ACA bei einer erheblichen Zahl der Patienten nicht geheilt werden konnte.

Coinfektion bei Lyme-Borreliose

Kommentierung

Als mögliche Coinfektionen werden die Erreger *Anaplasma phagozytophilum* und *Babesia microtii* erwähnt. Typische Symptome und Behandlungsmöglichkeiten werden dargestellt.

Beurteilung

Der Entwurf der Leitlinie von IDSA, AAN und ACR zur Prävention, Diagnose und Behandlung der Lyme-Borreliose, 2019 weist zahlreiche Defizite auf, die im Folgenden

benannt werden oder durch gegenteilige Empfehlungen oder Stellungnahme kommentiert werden:

- Fehlender Hinweis, dass für das Spätstadium der Lyme-Borreliose keine evidenzbasierte Literatur bezüglich Diagnostik und Therapie vorliegt
- Nichtbeachtung biologischer Vorgänge bei *Borrelia burgdorferi*, die eine antibiotische Behandlung erschweren
- Nichtbeachtung des Lymphozytentransformationstests im Zusammenhang mit LB
- Die antibiotische Behandlung des Frühstadiums der LB ist durch Literatur belegt, für das Spätstadium jedoch nicht. Die Behandlung des Frühstadiums wird (willkürlich) auf das Spätstadium übertragen
- Die Häufigkeit von Seropositivität im Spätstadium ist durch geeignete Literatur nicht belegt. Seropositivität bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium stützt sich auf zwei methodologische Studien. Es gibt umfangreiche Literatur, die Seronegativität bei 30 % der Patienten im Spätstadium nachweisen, häufig bei Krankheitsbeweis durch Erregernachweis
- Zur Behandlung der LB werden verschiedene Antibiotika angeführt. Die Behandlungsprinzipien des Frühstadiums werden (willkürlich) auf das Spätstadium übertragen. Zur Behandlung der Lyme-Borreliose im Spätstadium liegen keine evidenzbasierten Studien vor. Doxycyclin ist nicht liquorgängig. Nur bei Störung der Blut-Hirn-Schranke infolge Meningitis werden ausreichende Konzentrationen von Doxycyclin im ZNS erreicht. Angaben zur Heilungsrate nach akuter Neuroborreliose nach antibiotischer Monotherapie werden nicht gemacht. Von anderer Seite (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinie 2017) wird die Qualität der Literatur zur antibiotischen Behandlung der akuten Lyme-Neuroborreliose als niedrig oder sehr niedrig bezeichnet
- Die Behauptung, dass die Encephalopathie nicht auf einer Encephalitis beruht ist hypothetisch. Der häufige Nachweis von Marklagerläsionen im Gehirn beweist den cerebralen entzündlichen Prozess
- Bei gesicherter Diagnose einer amyotrophen Lateralsklerose, einer schubförmigen MS, eines Morbus Parkinson, einer Demenz und cerebralen Anfällen ist zu prüfen, ob diese Diagnosen (meist auf der Basis diagnostischer

Kriterien) gesichert sind. In unklaren Fällen ist Untersuchung auf Lyme-Borreliose indiziert

- Cerebrale Marklagerläsionen sind ein häufiges Phänomen der LB, sie sind Ausdruck vorliegender oder abgelaufener lokaler Entzündungen. Bei Nachweis von Läsionen ist Untersuchung auf LB indiziert
- Der Zusammenhang zwischen LB und Demenz ist wissenschaftlich gesichert. Die Negierung des Zusammenhangs aufgrund einer Publikation aus 1989 ist nicht überzeugend. Durch jüngere Publikationen ist der pathophysiologische Zusammenhang belegt
- Der Zusammenhang zwischen LB und neuropsychiatrischen Erkrankungen ist in umfangreicher Literatur dargestellt
- Die Behandlung der akuten Lyme-Neuroborreliose mit Doxycyclin in einer einmaligen Tagesdosis ist unzureichend. Zudem wirkt Doxycyclin nur bei gestörter Blut-Hirn-Schranke infolge Meningitis. Der Krankheitsverlauf nach Behandlung einer akuten Neuroborreliose mit Doxycyclin ist in der Literatur nicht ausreichend dargestellt
- Bei Lyme-Borreliose sollte grundsätzlich ein EKG abgeleitet werden, um Störungen im Erregungsleitungssystem auszuschließen, insbesondere da der Aufwand für ein EKG nur gering ist
- Der signifikante Nachweis von IgM AK ist für die stattgehabte Infektion beweisend. Das Fehlen von IgG AK ist kein Grund, die Diagnose einer Lyme-Arthritis in Frage zu stellen. Die gegenteilige Annahme wird in der LL nicht dargestellt und durch Literatur nicht belegt
- Eine erfolgreiche antibiotische Behandlung der Lyme-Arthritis bedeutet nicht die Beseitigung der LB. In der LL wird die Studie von Steere et al, 1994 zitiert, die bei einem Teil der Patienten Erkrankung an einer Neuroborreliose nach erfolgreicher Behandlung der LB-Arthritis belegen
- Eine antibiotische Nachbehandlung bei therapieresistenter LB-Arthritis mit Ceftriaxon (statt Doxycyclin) lässt sich wegen fehlender Literatur nicht belegen
- Für die Behauptung, dass eine Langzeitbehandlung bei LB-Arthritis nicht effektiv sei, liegt keine Literatur vor
- Trotz antibiotischer Behandlung können Symptome der LB persistieren, nach der in der LL zitierten Publikation von Shadick et al, 1994 war dies bei 30 % der Patienten der Fall. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine disseminierte Lyme-

Krankheit zu einer lang anhaltenden Morbidität führen kann trotz antibiotischen Nachbehandlungen

- Die Lyme-Borreliose im Spätstadium beruht auf einer persistierenden Infektion (chronische Lyme-Borreliose). Die Begriffe sind faktisch identisch. In umfangreicher Literatur wurde die Persistenz der Infektion (chronische Lyme-Borreliose) mit der Symptomatik einer Lyme-Borreliose im Spätstadium selbst nach wiederholter antibiotischer Behandlung durch Erregernachweis bewiesen
- Die chronische Borreliose und die Lyme-Borreliose im Spätstadium sind durch umfangreiche Literatur belegt
- Die Behauptung in der LL, dass eine Lyme-Borreliose im Spätstadium durch antibiotische Nachbehandlung (unter Garantie) eliminiert werden kann, lässt sich wissenschaftlich nicht belegen. In der LL wird auf Fallstudien Bezug genommen, bei denen für verschiedene Zeitabschnitte, jeweils nur mit einem Antibiotikum behandelt wurde (Monotherapie). Da die vermeintlich „Heilungsgarantierende“ antibiotische Langzeitbehandlung ineffektiv war, wurde die Existenz einer Lyme-Borreliose im Spätstadium verneint
- Die Diagnose der Lyme-Borreliose im Spätstadium stützt sich auf Anamnese, körperlichen Untersuchungsbefund, medizinisch-technische Vorbefunde, vorausgehende Arztberichte, Krankheitsverlauf, durchgeführte Behandlungen und deren Effizienz sowie vor allem auf die Differentialdiagnose
- Der Begriff „chronische Lyme-Borreliose“ wird in der LL negiert, da er angeblich oft bei Krankheiten ungeklärter Ursache (Fehldiagnosen) willkürlich verwendet wird. Selbstverständlich kann eine chronische Lyme-Borreliose nur dann angenommen werden, wenn die oben genannte diagnostische Analyse zu einer ausreichend sicheren Diagnose einer chronischen Lyme-Borreliose führt
- Die Behandlung der Acrodermatitis chronica atrophicans durch orale Antibiotika für drei bis vier Wochen lässt sich durch Literatur nicht belegen, nach Aberer et al, 1996 ist mit einer erheblichen Versagerquote zu rechnen

Schlussbemerkung

Der wesentliche Mangel der Leitlinie ist die grundsätzliche Negierung einer chronischen Lyme-Borreliose, also einer persistierenden Infektion mit der klinischen Ausprägung einer Lyme-Borreliose im Spätstadium. Diese Einschätzung, die

offensichtlich Einfluss auf zahlreiche andere Leitlinien hat, ist absurd, wissenschaftlich nicht begründbar, politisch und moralisch fragwürdig. Das Hauptproblem der Lyme-Borreliose in Gestalt einer Chronifizierung und die in diesem Zusammenhang erheblichen Probleme hinsichtlich Diagnose und Therapie werden in der Leitlinie ignoriert oder bagatellisiert, obwohl seit Entdeckung der Erkrankung der chronische Krankheitsverlauf in der Literatur eindeutig beschrieben ist. Die Diskussion betrifft in wesentlichen Bereichen schon seit längerer Zeit nicht die medizinische Problematik, sondern zielt auf eine systematische Verharmlosung der Erkrankung, insbesondere in ihrer chronischen Verlaufsform ab.

Literaturverzeichnis

1. Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. Prospective study of serologic tests for lyme disease. Clin Infect Dis 2008; 47(2):188-95.
2. Leitlinie "Neuroborreliose" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2017, Leitlinienreport, Dissensbericht, www.dgn.org.
3. Andersson H, Alestig K. The penetration of doxycycline into CSF. Scand J Infect Dis Suppl. 1976; (9):17-9.
4. Dotevall L und Hagberg L. Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis. Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33(7):1078-80.
5. Karlsson M, Hammers S, Nilsson-Ehle I, Malmberg AS, Wretling B. Concentrations of doxycycline and penicillin G in sera and cerebrospinal fluid of patients treated for neuroborreliosis. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40(5):1104-7.
6. Halperin J, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, Krupp L, Gronseth G, Bever CT Jr. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Report of quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2007; 69:91-103.
7. Karkkonen K, Stiernstedt SG, Karlsson M. Follow-up patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis. 2001; 33:259-262.

8. Agosta F, Rocca MA, Benedetti B, Capra R, Cordioli C, Filippi M. MR imaging assessment of brain and cervical cc damage in patients with neuroborreliosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27(4):892-4.
9. Fernandez RE, Rothberg M, Ferencz G, Wujack D. Lyme disease of the CNS: MR imaging findings in 14 cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990; 11(3):479-81.
10. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med.* 1990; 323(21):1438-44.
11. Belman AL, Coyle PK, Roque C, Cantos E. MRI findings in children infected by *Borrelia burgdorferi*. *Pediatr Neurol.* 1992; 8(6):428-31.
12. Krüger H, Heim E, Schuknecht B, Scholz S. Acute and chronic neuroborreliosis with and without CNS involvement: a clinical, MRI, and HLA study of 27 cases. *J Neurol.* 1991; 238(5):271-80.
13. Aalto A, Sjöwall J, Davidsson L, Forsberg P, Smodby O. Brain magnetic resonance imaging does not contribute to the diagnosis of chronic neuroborreliosis. *Acta Radio.* 2007; 48(7):755-62.
14. Miklossy J. Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease. *J. Expert Rev Mol Med.* 2011; 12:e30.
15. Miklossy J, Kasas S, Zurn AD, McCall S, Yu S, McGeer. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *PL. Journal of Neuroinflammation.* 2008; 5:40.
16. Blanc F, Philippi N, Cretin B, Kleitz C, Berly L, Jung B, Kremer S, Namer IJ, Sellal F, Jaulhac B, de Seze J. Lyme neuroborreliosis and dementia. *Alzheimers Dis.* 2014; 41(4):1087-93.
17. Miklossy J. Preface: Chronic inflammation and amyloidogenesis in Alzheimer's disease – role of spirochetes. *J Alzheimer dis.* 2008; 13(4):381-91.
18. Fallon BA und Nields JA. Lyme Disease: A Neuropsychiatric Illness. *Am J Psychiatry.* 1994; 151:1571-1583.
19. Tager FA, Fallon BA, Keilp J, Rissenberg M, Jones CR, Liebowitz M. A controlled study of cognitive deficits in children with chronic Lyme disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001; 13(4):500-7.
20. Fallon BA, Kochevar JM, Gaito A, Nields JA. The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. *Pschiatr Clin North Am.* 1998; 21(3):693-703.

21. Gaudino EA, Coyle PK, Krupp LB. Post-Lyme syndrome and chronic fatigue syndrome. Neuropsychiatric similarities and differences. *Arch Neurol.* 1997; 54(11):1372-6.
22. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, Duray PH, Larson MG, Wright EA, Ginsburg KS, Katz JN, Liang MH. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med.* 1994; 121(8):560-7.
23. Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, Gaidici A, Wormser GP. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease. *Am J Med.* 2003; 115(2):91-6.
24. Wormser GP, Weithner E, McKenna D, Nadelman RB, Scavarda C, Nowakowski J. Long-term assessment of fatigue in patients with culture-confirmed Lyme disease. *Am J Med.* 2015; 128(2):181-4.
25. Wills AB, Spaulding AB, Adjemian J, Prevots DR, Turk SP, Williams C, Marques A. Long-term Follow-up of Patients With Lyme Disease: Longitudinal Analysis of Clinical and Quality-of-life Measures. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(12):1546-1551.
26. Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. *Infection.* 1996; 24(1):85-7.