

Wirkungen der Langzeit-Antibiose bei chronischer Borreliose

Die Ärzte der Ärztlichen Partnerschaft im Borreliose Centrum Augsburg (BCA) setzen bei dem Krankheitsbild der „Chronische Lyme-Borreliose“ auf eine gezielte Antibiotika-Behandlung über mehrere Wochen/Monate und einen flankierenden ganzheitlichen Therapieansatz.

Hierzu zählen neben den Antibiotika weitere Medikamente, wie z.B. Schmerzmittel, sowie notwendige Milieu-Korrekturen, richtige Ernährung, gezielte Nahrungsergänzung, Naturheilmittel, mentales Coaching, Bewegungstherapie, Physiotherapie, Elektrotherapie, Sauerstofftherapie, TCM/Homöopathie und ebenfalls die Anleitung zu umfassenden Selbsthilfemaßnahmen der Patienten.

Trotz der beeindruckenden Patienten- und Therapieerfolge werden das BCA wie auch die in der Deutschen Borreliose-Gesellschaft e.V. organisierten inzwischen über 120 Mediziner leider noch von einer Reihe von Medizinern „offen“ attackiert; Gezielte Angriffe erfolgen vor allem aus den Fachbereichen Neurologie und Rheumatologie. Ein gutes Beispiel dafür liefert z.B. der Beitrag in der Ärzte-Zeitung vom 21.01.2009: „Bei Borreliose-Verdacht führen Antikörpertests oft in die Irre“.

Mit diesem Beitrag stellt sich das BCA der Diskussion um die Notwendigkeit und Berechtigung der Langzeit-Antibiose, gegenüber der gerade viele Hausärzte - unter Verweis auf die noch vorherrschende Meinung - erhebliche Vorbehalte haben. Leider noch zu unbekannt im deutschsprachigen Raum sind klinische Studien aus den letzten Jahren, die den Erfolg dieser Langzeitantibiose beweisen. Zu diesem Zweck werden in diesem Beitrag beispielhaft die Ergebnisse des renommierten Prof. Dr. med. Sam T. Donta, dem Direktor der Abteilung für Infektionskrankheiten und Biomolekular-Medizin - Bereich Lyme-Borreliose am Boston University Medical Center, aus dessen Studie von 2003 mit 239 Lyme-Borreliose Patienten dargestellt. Diese Studie unterlegt die Berechtigung der vom BCA durchgeführten Langzeit-Antibiosen und dass die chronische Lyme-Borreliose ein zu behandelndes Krankheitsbild ist. Wir hoffen, dass dieses nunmehr von immer mehr Arztkollegen im deutschsprachigen Raum auch so gesehen wird, einzelne Krankenkassen ihre aktuelle Position überprüfen und dass die Kritik sowie einzelne Vorbehalte gegenüber dem BCA abnehmen werden.

Augsburg im Februar 2009

Dr. med. Carsten Nicolaus

Dr. med. Armin Schwarzbach

#####

In der deutschen Diskussion über das Krankheitsbild der chronischen Borreliose wird von vielen Medizinern noch immer die Auffassung vertreten, dass

- (1) dieses Krankheitsbild der chronischen Borreliose nicht existieren würde (bis zu der Behauptung einer „Einbildung“ bei betroffenen Patienten),
- (2) eine Langzeit-Antibiose bei chronischen Borreliososen bzw. dem „Post-Lyme-Syndrom“ nicht wirksam und damit nicht zu vertreten sei und
- (3) es im Übrigen keine wissenschaftlichen Studien gäbe, welche die medizinischen Ansätze des Borreliose Centrum Augsburg sowie der Deutschen Borreliose-Gesellschaft e.V. rechtfertigen würden.

Das Borreliose Centrum Augsburg ist hier um Aufklärung bemüht. Aktuell wird im Centrum eine Auswertung der dortigen Patientenergebnisse vorbereitet. In der deutschen wissenschaftlichen Literatur hat Dr. med. Bernt-Dieter Huismans über die Wirkungen der Langzeitantibiose bei chronischer Borreliose umfassend mit entsprechenden weiterführenden Literaturangaben ausgeführt: zuletzt unter „Langzeitbehandlung mit Antiinfektiva bei persistierender Borreliose mit Borrelien-DNA-Nachweis durch PCR“ (Oktober 2008 – Dokument Nr. V117294 aus dem GRIN Verlagsprogramm – downloadbar aus dem Internet).

Für die richtungweisende US-Literatur verweisen wir beispielhaft auf die Beiträge von

- R.B. Stricker: Counterpoint: Long-Term Antibiotic Therapy Improves Persistent Symptoms Associated with Lyme Disease, IDSA Lecture CID 2007:45 (15 July) 149-157
- L. Johnson und R.B. Stricker: Treatment of Lyme Disease: a medicolegal assessment, Expert Rev. Anti-infect. Ther. 2 (4), (2004), 533-557.

Dort werden zudem weiterführende Literaturhinweise gegeben.

Zur Intensivierung der deutschen Diskussion werden nachfolgend Auszüge aus den Studien des wissenschaftlich anerkannten Prof. Dr. med. Donta (Boston University Medical Center und Mitglied der IDSA) dargestellt. Gerade die wissenschaftliche Studie aus dem Jahr 2003 mit einem Untersuchungszeitraum von 1992 bis 1997 belegt, dass die Antibiotika-Behandlung, wie sie im BCA durch die Mediziner der Ärztlichen Partnerschaft im Rahmen des ganzheitlichen Behandlungsansatzes für chronische Borreliose-Patienten durchgeführt wird, der richtige medizinische Ansatz für diese Erkrankung ist.

Zunächst wird diese Studie in verkürzter Form in deutscher Sprache dargestellt. Die Originalfassung in englischer Sprache befindet sich im Anhang.

Im Anschluss an die Studie aus 2003 werden noch einige Auszüge aus Dontas Veröffentlichung aus dem Jahr 2002 „**Late and Chronic Lyme Disease: Symptom Overlap with Chronic Fatigue Syndrome & Fibromyalgia**“ ebenfalls in deutsche Sprache dargestellt. Diese Veröffentlichung belegt eine Reihe von Standpunkten zu dem Krankheitsbild und den Schwierigkeiten in der Labordiagnostik, die wir als BCA ebenso sehen.

Prof. Dr. med. Sam T. Donta: **Macrolide therapy of chronic Lyme Disease** (2003)
Kurzdarstellung der Ergebnisse in deutscher Sprache – vollständige Englische Originalfassung im Anhang

Prof. Dr. med. Sam T. Donta ist Direktor der Abteilung für Infektionskrankheiten und Biomolekular-Medizin - Bereich Lyme-Borreliose am Boston University Medical Center

Boston University Medical Center, 650 Albany Street-8th Floor, Boston, MA 02118, U.S.A. / email: sam.donta@bmc.org

Zusammenfassung:

1. Lyme Borrelien halten sich in einer sauren Zellperipherie (Endosome) auf und nur durch die Verwendung von lysosomotrophischen Mitteln (Hydroxychlorophine - z.B. Quensyl) kann die klinische Aktivität der Makrolide bei der Behandlung von chronischer Lyme-Borreliose gesteigert werden.
2. Makrolide sind zwar in vitro hoch aktiv gegen B.burgdorferie; bei einem geringen ph-Wert (wie beim Borreliose-Patienten) sind sie jedoch kaum aktiv. Durch eine Alkalisierung der Umgebung mittels Hydroxychlorophine kann die Aktivität der Makrolide gesteigert werden.
3. 80% der Patienten hatten nach eigener Einschätzung Verbesserungen der Beschwerden von 50% und mehr nach 3 Monaten.
4. Die Antibiotika-Einnahme über mehrere Monate ist notwendig; die Verbesserungen haben sich erst nach mehreren Wochen der Therapie ergeben.

Hintergrund:

- Infektionen von Menschen mit *Borrelia burgdorferi* führt zu einem Spektrum von klinischen Beschwerden. ... Die Pathologie der chronischen Symptome wird noch nicht ausreichend verstanden, mit Hypothesen, die von persistierenden Infektionen bis zu Autoimmunität oder einer Kombination von beiden reichen.
- Die richtige Behandlung von Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose ist eine ebenso umstrittene klinische Frage. ... Viele Ärzte sind überzeugt, dass eine längere Behandlungszeit benötigt wird, um signifikante Verbesserungen oder eine Heilung zu erreichen. Die Ergebnisse unserer früheren Studien mit Tetracyclin unterstützen diese Ansicht.
- *Borrelia burgdorferi* reagiert gegenüber verschiedenen Antibiotika *in vitro* [17]. Der Aufenthaltsort dieses Organismus *in vivo* ist unbekannt, aber recht wahrscheinlich intrazellulär, wenn sie über längere Zeitperioden persistieren. Eine zunehmende Anzahl von Mikroben mit dem Potenzial zur Reaktivierung konnte in Lysosomen und anderen sauren Endosomen gefunden werden. Die Studie mit 277 Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose zwischen 1988 und 1995 [15], die mit Tetracyclin über mehrere Monate behandelt wurden, zeigte deutliche Verbesserungen bei den meisten Patienten. ...
- Dieser Report erläutert die Erfahrungen mit 235 Patienten, die mit einer Kombination vom Makrolid Antibiotika und Hydroxychlorophin (NH₄Cl) behandelt wurden.

Redaktioneller Hinweis: Zahlenangaben in Klammern im Text verweisen auf die jeweilige Literaturliste.

Material und Methoden:

- Die Patienten wurden beobachtet an der Universität von Connecticut's Lyme Disease Clinic zwischen 1992 und 1993 und an dem Boston University Medical Center von 1993 bis 1997. Die Patienten, über die hier berichtet wird, waren solche, deren Symptome bereits seit 3 Monaten und länger existierten, mit und ohne der Historie eines früheren Zeckenbisses (29% mit bekannten Biss) oder einer Wanderröte („Erythema chronicum migrans“ / 29% mit einer bekannten Wanderröte).
- Einschlusskriterium war eine Kombination von mindestens 2 von 3 Symptomen: Erschöpfung (Fatigue), neurologische (z.B. Parästhesie / Missempfinden / Sensibilitätsstörung, kognitive Dysfunktionen, radikuläre Schmerzen), und muskulo-skelettale Beschwerden (z.B. Arthralgie, Myalgie, Steifheit). Viele Patienten hatten darüber hinaus auch noch weitere Symptome. ... Alle Patienten wurden differentialdiagnostisch abgeklärt auf rheumatoide Arthritis, Systemischen Lupus Erythematosus und andere neurologische Erkrankungen. Bei manchen Patienten wurde auch die Diagnose Fibromyalgie und chronische Erschöpfung gestellt; erfüllten sie die die vorstehenden Kriterien, wurden sie in die Behandlung mit Makroliden und Hydroxychloroquin einbezogen.
- Die Patienten wurden behandelt mit Hydroxychloroquin (200 mg 2x täglich) und einem Makrolid Antibiotikum (Chlorthromycin 500 mg 2x täglich, Azithromycin 250-500 mg täglich oder Erythromycin 500 mg 3x täglich).
- Die Behandlung wurde fortgesetzt, bis die Symptome des Patienten beseitigt oder verbessert waren. Wurden die Symptome beseitigt, so wurde die Behandlung noch für 1 Monat fortgesetzt. Bei Patienten mit Verbesserung wurde die Therapie für weitere 1-2 Monate fortgesetzt, bis sie gestoppt oder verändert wurde. In Fällen, in denen die Therapie nicht ansprach (keine Verbesserung), wurde diese für mindestens 3 Monate fortgesetzt, bis diese dann als gescheitert erklärt wurde.

- Als Heilung wurde die Abwesenheit von Symptomen über mindestens 1 Jahr oder länger nach Ende der Therapie definiert. Eine deutliche Verbesserung wurde definiert als Wiedererlangung von 75% oder mehr der früheren normalen Funktionen (bewertet durch die Patienten). Patienten, die bei Therapieende geheilt schienen (keine Beschwerden), dann jedoch wiederkehrende Symptome bekamen, wurden nur als deutlich verbessert aber nicht geheilt bewertet; der Rückfall dieser Patienten erfolgte üblicherweise zwischen 2-6 Monaten nach der Therapie.

Ergebnisse:

- Die 235 Patienten der Studie wurden mit Makroliden (Antibiotika) für ein oder mehrere Monate behandelt.

Tabelle 1: Western Blot vs. Elisa bei chronischer Lyme-Boreliose

ELISA	Western Blot									
			M+G+		M+G-		M-G+		M-G-	
+ (positiv)	49	26%	28	57%	7	14%	11	22%	3	6%
- (negativ)	142	74%	28	20%	49	35%	18	13%	47	33%
gesamt	191		56	29%	56	29%	29	15%	50	26%

Western Blot IgM = M und IgG = G / positiv (+) und negativ (-)

- Tabelle 1: 75% aller Patienten wurden positiv auf Antikörper getestet – entweder im ELISA oder im Wester Blot. Auffallend ist die schwache Ansprache im ELISA (EIA = Enzymimmunoassay) mit nur 26%, während bei dem sensitiveren Test Western Blot 74% positiv ansprachen.
- *Kommentierung BCA: Für die Diskussion 2 Stufen-Test in Deutschland zeigt dieses ganz deutlich, dass 74% der Patienten mit negativem Elisa, gar nicht für den Western Blot zu gelassen worden wären. Fazit: Der Western Blot ist deutlich spezifischer als der ELISA und sollte auch bei negativem ELISA durchgeführt werden!*

Tabelle 2: Western Blot vs. Elisa bei chronischer Lyme-Boreliose

ELISA			Heilung		Verbesserung		Fehlschlag	
	+ (positiv)	51	27%	4	8%	40	78%	7
- (negativ)	140	73%	4	3%	107	76%	29	21%
gesamt	191		8	4%	147	77%	36	19%
Western Blot								
M+G+	63	28%	1	2%	52	83%	10	16%
M+G-	72	32%	4	6%	55	76%	13	18%
M-G+	36	16%	3	8%	23	64%	10	28%
M-G-	55	24%	3	5%	41	75%	11	20%
gesamt	226		11	5%	171	76%	44	19%

Anzahl Patienten bzw. % mit positiver oder negativer Serologie und Heilungserfolg

- Die Tabelle 2 zeigt, dass bei 81% der Patienten eine Besserung im Rahmen der Antibiotika-Behandlung erzielt werden konnte (5% Heilung und 76% Verbesserung). Mit 71% bzw. 70% gilt dieses auch die die Patienten, die im Elisa oder Wester Blot negativ getestet wurden.
- Am stärksten sind die Effekte bei Patienten mit einem positiv getesteten IgM (85% bei M+G+ bzw. 82% M+G-).
- *Anmerkung BCA: Donta hat nur die Serologie als Marker genutzt. Er hat in seiner Untersuchung leider nicht die vom BCA zusätzlich genutzten Marker Elispot (LTT) für die T-Zellen-Aktivität und den CD57-Test für die Aktivität der NK-Zellen eingesetzt.*

- Das Alter der Patienten lag zwischen 15 und 78 Jahren (Mittelwert: 41 Jahre); 73% der Patienten waren weiblich. Die Studie zeigt keine Unterschiede in den Behandlungserfolgen nach Geschlecht (siehe Tabelle 3) oder Alter.

Tabelle 3: geschlechtsspezifischer Heilungserfolg bei chronischer Lyme-Borreliose

			Heilung		Verbesserung		Fehlschlag	
Männer	61	27%	3	5%	48	79%	10	16%
Frauen	168	73%	8	5%	126	75%	34	20%
Gesamt	229		11	5%	174	76%	44	19%

Anzahl Patienten bzw. % nach Geschlecht und Heilungserfolg

- Insgesamt konnten bei 80% der Patienten durch die Behandlung eine deutliche Verbesserung erzielt werden (siehe Tabelle 4). 5% der Patienten wurden geheilt. 57% der Patienten in der Studie hatten die Symptome bereits über 3 Jahre. Bei ihnen waren die Behandlungserfolg mit 75% leicht geringer als bei Patienten, die erst seit 1 Jahr (94%) oder bis zu 3 Jahren an den Symptomen litten (85%). Bei Patienten, die noch kein volles Jahr an den Symptomen litten, war der Heilungserfolg mit 9% am höchsten.

Tabelle 4: Beschwerdedauer und Heilungserfolg bei chronischer Lyme-Borreliose

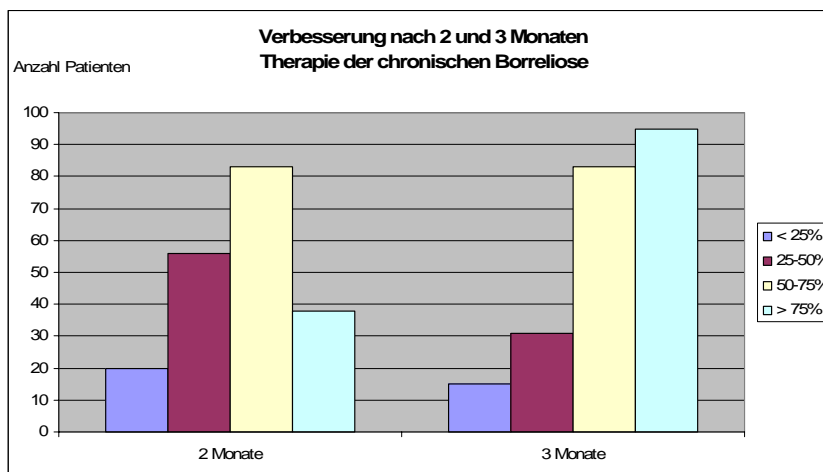
Beschwerdedauer bisher		Heilung		Verbesserung		Fehlschlag	
< 1 Jahr	35 15%	3	9%	30	86%	2	6%
1 - 3 Jahre	65 28%	4	6%	51	78%	10	15%
> 3 Jahre	130 57%	4	3%	93	72%	33	25%
Gesamt	230	11	5%	174	76%	45	20%

Anzahl Patienten bzw. % nach Zeit der Beschwerden und Heilungserfolg

- Patienten, die erst kurz an Borreliose leiden, sprechen auf die Antibiotika-Behandlung deutlich schneller an; bereits nach 2 Wochen berichteten 68% dieser Patienten über eine Verbesserung (Tabelle 5). Bei den anderen Patienten trat in den meisten Fällen nach 4 Wochen eine Verbesserung ein. Bei denjenigen, die bereits über 3 Jahre an einer chronischen Borreliose litten, konnte bei 29% der Patienten vor der 6. Therapie-Woche noch keine Verbesserung erreicht werden.

Tabelle 5: Dauer bis zur ersten Verbesserung in der Therapie der chronischen Lyme-Borreliose
 Zeit bis zur ersten Verbesserung in Wochen

Beschwerdedauer bisher	Anzahl Patienten	2	3	4	6	8	12
< 1 Jahr	25 16%	68%	4%	20%	8%		
1 - 3 Jahre	39 25%	33%	6%	44%	7%	10%	
> 3 Jahre	92 59%	26%	6%	37%	12%	17%	2%
Gesamt	156	34%	6%	36%	10%	13%	1%



- **Figur 1 verdeutlicht die Notwendigkeit der Langzeit-Antibiose;** die Verbesserungen nach 3 Monaten sind deutlich stärker als nach 2 Monaten und liegen bereits bei 43% der Patienten im Bereich >75%.
- Hauptsächlich als Antibiotikum zum Einsatz kam Clarithromycin (*Anmerkung BCA: kommt auch im sog. Augsburger Schema zum Einsatz*). Damit konnte bei 80% der Patienten eine signifikante Verbesserung erreicht werden.

Tabelle 6: Typ der Makrolide in der Therapie der chronischen Lyme-Borreliose

Makrolide			Heilung		Verbesserung		Fehlschlag	
Azithromycin	17	7%	2	12%	13	76%	2	12%
Clarithromycin	194	85%	7	4%	149	77%	38	20%
Erythromycin	16	7%	2	13%	12	75%	2	13%
Gesamt	227		11	5%	174	77%	42	19%

Anzahl Patienten bzw. % nach Antibiotika-Typ und Heilungserfolg

- Generelle Beobachtung: Im Zuge eines Behandlungserfolgs für einen Patienten hat sich dessen IgM verringert (bis auf negativ).
- Für 130 Patienten mit Verbesserungen in den Symptomen (aber noch keine Heilung) und einem Anstieg der Beschwerden nach Ende der Therapie erfolgte eine Nachbehandlung (siehe Tabelle 7). Hauptsächlich erfolgte die Nachbehandlung mit Tetracyclin und in 73% der Fälle konnte dadurch wieder eine signifikante Verbesserung erreicht werden. Am erfolgreichsten war die Nachbehandlung mit Makroliden und Hydroxychlorophine (Quensyl) mit nur einem Fehlschlag.

Tabelle 7: Nachbehandlung mit Antibiotika bei chronischer Lyme-Borreliose

Antibiotika für Nachbehandlung			Heilung		Verbesserung		Fehlschlag	
Tetracyclin	74	57%	0	0%	54	73%	20	27%
Makrolide +								
Hydroxychlorophin	33	25%	2	6%	30	91%	1	3%
IV Cephalosporin	23	18%	0	0%	9	39%	14	61%
Gesamt	130		2	2%	93	72%	35	27%

Anzahl Patienten bzw. % nach Antibiotika-Typ und Heilungserfolg

Diskussion / Schlussfolgerungen

- Eine der wichtigsten klinischen Fragen ist das Fehlen objektiver Kriterien bei der späten Lyme-Borreliose, wie z.B. akute Arthritis.
- Die Laborergebnisse sind kein verlässlicher Indikator für das Vorliegen oder Nichtvorliegen einer Lyme-Borreliose.
- Ob chronische Borreliose eine fortgesetzte Infektion oder eine „Post-Lyme“ Krankheit darstellt, ist z.Zt. noch unbekannt. Die Tatsache, dass Patienten auf bestimmte Antibiotika besser ansprechen als auf andere **unterstützt die Hypothese, dass die chronische Lyme-Borreliose auf einer persistierenden, intrazellularen Infektion beruht.**
- **Eine Behandlung mit ausgesuchten Antibiotika über mehrere Monate scheint notwendig zu sein, um wesentliche Verbesserungen bei den Patienten mit chronischer Borreliose zu erreichen.**
- Nach den Beobachtungen scheint eine **Behandlungszeit von 12 bis 18 Monaten** notwendig zu sein, um wesentliche Verbesserungen und eine Heilung erreichen zu können. Diese Dauer sollte nicht überraschen, wenn man sie im Verhältnis zu anderen chronischen Infektionen wie Tuberkulose, einigen pilzverursachten Krankheiten, Lepra und Q-Fieber.

- Schon bei der ersten Studie wurde gezeigt, dass Tetracyclin effektiv ist in der Beseitigung von Symptomen im zentralen Nerven-System (z.B. kognitiv und emotional); mit dieser Studie zeigte die Kombinationstherapie von Makroliden mit Hydroxychlorophin ebenfalls die Verbesserungen bei den kognitiven und emotionalen Funktionen.
- Die theoretische Möglichkeit, dass Hydroxychlorophin alleine die Symptom-Verbesserung bewirkt ist unwahrscheinlich, da die meisten Patienten mit chronischer Borreliose keine Verbesserung erzielen, wenn sie nur nicht-steroidale antientzündliche Medikamente einnehmen.

Ergänzend hier noch einige **Auszüge** aus der Donta-Veröffentlichung „**Late and Chronic Lyme Disease: Symptom Overlap with Chronic Fatigue Syndrome & Fibromyalgia**“ (15. Mai 2002 – deutsche Übersetzung von dem Autor Maya Mayruff für die Selbsthilfegruppe Kasse- dort auch auf der Internetseite im Volltext hinterlegt):

...

*Der Verlauf der Erkrankung kann am besten mit persistierend beschrieben werden, aber mit **Perioden**, innerhalb derer sich die Symptome verschlechtern (und dann wieder bessern, Anm. des Übersetzers), häufig in Zyklen der Dauer von einigen Wochen oder einem Monat. Ausgesprochen beunruhigend sind persistierende Symptome wie Kopfschmerzen und Müdigkeit bis zur Erschöpfung. Einige Patienten weisen stärkere Symptome auf als andere, was genetisch bestimmte Unterschiede im Ansprechen auf oder das Ausmaß der Infektion widerspiegelt.*

Die Krankheit scheint nicht progressiv und nicht destruktiv zu sein, wie etwa Krebs, noch verläuft sie tödlich. Aber sie kann bis zur Behinderung beeinträchtigend sein.

Das Vorhandensein einer asymptomatischen Infektion ist bisher nicht adäquat definiert worden. Es scheint eine beträchtliche Zahl von Patienten zu geben, die keine Symptome aufweisen (asymptomatisch bleiben), aber ihre Erkrankung Monate oder Jahre später auftreten lassen (reaktivieren) nach ...

Die Mechanismen, die für das Wiederaufflammen der Krankheit verantwortlich sind, sind noch nicht definiert worden, könnten aber sowohl molekulares Mimikry als auch eine unterschwellige Infektion einschließen.

...

Auf einer klinischen Ebene kann "CFS" (Chronic Fatigue Syndrom = Chronisches Müdigkeitssyndrom) oder "Fibromyalgie" nicht ohne weiteres von chronischer Lyme-Borreliose unterschieden werden. In der Tat gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass Lyme-Borreliose ein häufiger Auslöser für Fibromyalgie oder CFS ist (8-12). Andere Bakterien sind als Auslöser von Störungen mit vielen Symptomen ("multisymptomal"), die als CFS und Fibromyalgie bezeichnet werden, vorgeschlagen worden, wie erst kürzlich erkannte Mykoplasmen-Arten, z.B. M.fermentans und M.genitalium, aber ein endgültiger Beweis von Ursache und Wirkung ist bis jetzt nicht erbracht (6, 23).

Es gibt einen Versuch, "späte" Lyme-Borreliose von "chronischer" Lyme-Borreliose zu unterscheiden; erstere manifestiert sich durch objektive Anzeichen von Arthritis oder neurologischen Erkrankung (32): Einige leugnen die Existenz einer chronischen Erkrankungen, indem sie behaupten, diese Patienten litten an psychiatrischen Störungen, einige benutzen den Ausdruck "chronisch" als Ausdruck für das "Post-Lyme-Syndrom", indem sie annehmen, die Infektion sei (abschließend) behandelt worden, und die verbleibenden Symptome gehörten zu denselben, die Patienten mit CFS oder Fibromyalgie haben (27, 30).

Diese Behauptungen sind spekulativ und bleiben unbewiesen. Dass chronische Lyme-Borreliose existiert -und dies ist die am weitesten verbreitete Form dieser Erkrankung- ist durch epidemiologische Studien bewiesen, die zeigten, dass 30 - 50 % der behandelten und

der unbehandelten Patienten in der Folge multisymptomale Störungen entwickeln, die typisch sind für und nicht unterscheidbar sind von Fibromyalgie und CFS (1, 28). Wie bei anderen multisymptomalen Störungen ist chronische Lyme-Borreliose ein klinisches Syndrom aus

- Müdigkeit,
- Gelenkschmerzen (Artralgien),
- Muskelschmerzen (Myalgien) und
- anderen Fehlfunktionen des Nervensystems (7).

Weiter scheinen die Ergebnisse der Behandlungsstudien die Annahme zu bestätigen, dass eine **persistierende Infektion** für die chronischen Symptome verantwortlich ist. Es ist möglich, dass die Lyme-Borreliose als nützliches Modell für andere chronische multisymptomale Störungen dienen wird. Ob die Pathogenese der "Spätborreliose" sich von der chronischen Form unterscheidet, bleibt nachzuweisen.

...

Die momentan einzigen verfügbaren nützlichen Labortests sind die Immunologie-basierten

- ELISA (Nachweis der Antikörper) und
- Western Blot-Tests.

1994 wurde die Empfehlung gemacht, ein zweistufiges Testsystem einzusetzen, in dem der Western Blot nur auf Proben mit positivem ELISA angewendet werden soll (5). Die Empfehlung basierte vorrangig auf den Ergebnissen, die man bei Patienten mit Arthritis erhalten hatte (13), berücksichtigte nicht die chronische Form der Erkrankung und erging, obwohl in sich stimmige reproduzierbare Ergebnisse von verschiedenen Labors nicht geliefert wurden (fehlende konsistente Reproduzierbarkeit der Testergebnisse) (2, 16).

Der **ELISA** hat sich als unzuverlässiger Test für viele Patienten mit Lyme-Borreliose herausgestellt - sowohl im Anfang der Infektion als auch im späteren Verlauf der Krankheit (8, 10). Ein Grund für die mangelhafte Sensitivität des ELISA ist die Verwendung von kompletten Organismen, was zu einer starken Hintergrundabsorption führt. Nach Korrektur für den starken Hintergrund kann nur ein kleiner Prozentsatz von Positiven gefunden werden.

Weil der **Westernblot** die Proteine der Borrelien trennt, können spezifische Reaktionen sichtbar und genauere Interpretationen der Ergebnisse gemacht werden. Über 75 % der Patienten mit chronischer Lyme-Borreliose haben einen negativen ELISA, während der Western Blot positiv ist (8,10). Patienten mit oligoartikularer Arthritis könnten eher stabile IgG-Antworten und positive ELISA-Tests und IgG-Western Blots haben (13).

Anmerkung BCA: im BCA werden ELISA und Western Blot auch verwendet. Zusätzlich werden jedoch auch der Elispot (weiterentwickelter LTT) und der CD 57 Test durchgeführt und deren Ergebnisse als Aktivitätsmarker im Verlaufe der Therapie genutzt:

- a) Der **Borrelien Elispot®-LTT** gibt Auskunft über die aktuelle Aktivität der Borrelien und ist 20 bis 200-fach sensitiver als ein EIA-Antikörper-Test.
- b) Die **CD57+ Zellen** dokumentieren das Ausmaß der Immunsuppression bei Chronizität der Borreliose und sind ein prognostische Faktor während und nach einer Antibiose.

Anhang: Prof. Dr. med. Sam. T. Donta – Studienergebnisse aus 2003 in der englischen Originalversion

Received: 2003.05.13
 Accepted: 2003.08.27
 Published: 2003.11.03

Macrolide therapy of chronic Lyme Disease

Sam T. Donta

Boston University Medical Center, Boston, MA, U.S.A.

Source of support: none.

Summary

Background: Macrolide antibiotics are highly active in vitro against *B. burgdorferi*, but have limited efficacy in the treatment of patients with Lyme Disease. As macrolides are less active at a low pH, their poor clinical activity might be due to localization of borrelia to an acidic endosome, and their activity improved by alkalization of that compartment with hydroxychloroquine.

Material/Methods: 235 patients with a multi-symptom complex typical of chronic Lyme disease, ie fatigue, musculoskeletal pain, and neurocognitive dysfunction and with serologic reactivity against *B. burgdorferi* were treated with a macrolide antibiotic (eg clarithromycin) and hydroxychloroquine.

Results: Eighty % of patients had self-reported improvement of 50% or more at the end of 3 months. After 2 months of treatment, 20% of patients felt markedly improved (75–100% of normal); after 3 months of treatment, 45% were markedly improved. Improvement frequently did not begin until after several weeks of therapy. There were no differences among the three macrolide antibiotics used. Patients who had been on hydroxychloroquine or macrolide antibiotic alone had experienced little or no improvement. Compared to patients ill for less than 3 years, the onset of improvement was slower, and the failure rate higher in patients who were ill for longer time periods.

Conclusions: These results support the hypothesis that the Lyme borrelia reside in an acidic endosome and that the use of a lysosomotropic agent augments the clinical activity of macrolide antibiotics in the treatment of patients with chronic Lyme Disease. In contrast, the efficacy of tetracycline in such patients is not affected by hydroxychloroquine.

key words: Lyme Disease • macrolide • hydroxychloroquine

Full-text PDF: http://www.MedSciMonit.com/pub/vol_9/no_11/3706.pdf

Word count: 2817
Tables: 7
Figures: 1
References: 44

Author's address: Sam T. Donta, MD, Boston University Medical Center, 650 Albany Street-8th Floor, Boston, MA 02118, U.S.A., email: sam.donta@bmc.org

BACKGROUND

Infection of humans by *Borrelia burgdorferi* results in a spectrum of clinical illnesses. The earliest symptoms may include a typical (i.e. erythema migrans) or atypical rash, followed by a flu-like illness [1,2]. As the disease progresses, other neurologic and musculoskeletal symptoms and signs may develop [3,4]. The pathophysiology of the chronic symptoms is not well understood, with hypotheses ranging from persisting infection to autoimmunity, or a combination of the two [5,6].

The diagnosis of the chronic disease has been made difficult because of several factors. First, the multisymptom complex consisting of fatigue, musculoskeletal pains, and neurocognitive dysfunction that is typical of patients with chronic Lyme Disease cannot be distinguished from disorders that have been termed fibromyalgia, chronic fatigue, and Gulf War Veterans' Illness [7-10]. Second, laboratory testing has not been reliable, including cultures, antibody studies (ELISA, Western Blots), and PCR-DNA tests [11-13].

The appropriate treatment of patients with chronic Lyme Disease has been an equally controversial clinical issue. Recommendations have been made for both shorter and longer courses of treatment [14,15]; controlled clinical trials will be needed to test these opinions. Many physicians believe that a longer duration of treatment is needed to achieve significant improvement or cure [16], and the results of our previous studies with tetracycline [15] supports that view.

Borrelia burgdorferi is sensitive to several different antibiotics *in vitro* [17]. The location of the organisms *in vivo* is unknown, but is likely to be intracellular if they are to persist over long periods of time. Increasing numbers of microbes with potential for reactivation are being found to be located in lysosomes and other acidic endosomes. In studies of 277 patients with chronic Lyme Disease between 1988 and 1995 [15], treatment with tetracycline over a period of several months resulted in marked improvement in most patients. Anecdotal observations using macrolide antibiotics have yielded mixed results, despite their excellent *in vitro* activity against *B. burgdorferi* and their excellent intracellular penetration [18,19]. As macrolide antibiotics have limited activity at an acid pH, the hypothesis was generated that the use of lysosomotropic agents, which can alter the pH of acidic intracellular compartments such as the lysosome [20], in conjunction with macrolide antibiotics would improve the activity of the macrolide antibiotic. Experiments in tissue culture have demonstrated improved killing by doxycycline of organisms residing in acidic endosomes using the lysosomotropic agents NH_4Cl , amantadine, and chloroquine [20]; as macrolide antibiotics have even greater restriction of antimicrobial activity at a low pH, it seemed a reasonable hypothesis that this observation might apply to the treatment of patients with chronic Lyme Disease using macrolide antibiotics. This report details the experience with 235 patients who were treated with the combination of a macrolide antibiotic and hydroxychloroquine.

MATERIAL AND METHODS

Patients were seen at the University of Connecticut's Lyme Disease Clinic between 1992 and 1993, and at Boston University Medical Center from 1993-1997. The patients reported here are those whose symptoms existed for 3 months or more, with or without a prior history of tick bite (29% with known bite) or rash (29% with known rash). Inclusion criteria were a combination of at least two of three major symptoms, i.e. fatigue, neurological (e.g. paresthesias, cognitive dysfunction, radicular pains), and musculoskeletal (e.g. arthralgias, myalgias, stiffness); many patients had other symptoms as well, such as visual and auditory disturbances, palpitations, gastrointestinal disturbances, and genitourinary dysfunction (This combination of symptoms has also been noted in other studies [15,21,22]). All patients were evaluated for alternative diagnoses such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and other neurologic disorders. Some patients had been given alternative diagnoses of fibromyalgia and/or chronic fatigue; if these patients met the clinical inclusion criteria, they were offered a trial of macrolide and hydroxychloroquine therapy.

Serologic evaluations from 1992-1993 included ELISA and Western Blot tests conducted at the University of Connecticut Health Center; those from 1993-1997 included IgM Capture Assays and Western Blots (IgM, IgG) conducted by BBI/North American Laboratories. Both laboratories have rigid quality control programs and have participated in the evaluation of laboratory tests for Lyme Disease [11]. Western Blots were considered to be positive if there were one or more reactions to proteins specific to *Borrelia burgdorferi*, i.e. 23kd, 31kd, 34kd, 37kd, 39kd, 83kd; most patients had reactions to several specific proteins, and all had reactions to at least two proteins (e.g. 23kd, 41kd).

Patients were treated with hydroxychloroquine, 200 mg twice daily, and a macrolide antibiotic (clarithromycin 500 mg twice daily, azithromycin 250-500 mg daily, or erythromycin 500 mg three times daily). The treatment was continued until patients' symptoms were resolved or improved. In those whose symptoms completely resolved, treatment was generally continued for 1 more month. In those whose symptoms were improved, but not resolved, treatment was generally continued for 1-2 more months before stopping or changing therapies. In those who failed treatment, the therapy was continued for a minimum of 3 months prior to being judged a treatment failure. A treatment cure was defined as the absence of symptoms for 1 or more years following cessation of therapy; marked improvement was defined as having recovered 75% or more of previous normal function, as assessed by the patient. Patients whose symptoms resolved completely by the end of treatment but who subsequently had relapsing symptoms after therapy was discontinued were considered markedly improved, but not cured; these patients usually relapsed within 2-6 weeks following therapy.

Product Investigation

Med Sci Monit, 2003; 9(11): P136-142

Table 1. Western blot vs EIA in the diagnosis of chronic LYME disease.

EIA	Western blot			
	M+ G+	M+ G-	M- G+	M- G-
Positive [49]	28 (57%)*	7 (14%)*	11 (22%)*	3 (6%)*
Negative [142]	28 (20%)	49 (35%)	18 (12%)	47 (33%)

* Number of patients (% of total) with positive (+) or negative (-) serologic tests by EIA (Enzyme Immunoassay) or Western Blot (M=IgM, G=IgG)

Table 2. Western blot vs EIA in the diagnosis of chronic LYME disease.

EIA	Cure	Improvement	Failure
+	4 (8%)*	40 (78%)	7 (14%)
-	4 (3%)	107 (76%)	29 (21%)

Western blot			
M+ G+	M+ G-	M- G+	M- G-
1 (2%)	52 (82%)	10 (16%)	
4 (6%)	55 (76%)	13 (18%)	
3 (9%)	23 (64%)	10 (27%)	
3 (6%)	41 (74%)	11 (20%)	

* Number of patients (% of total) with positive (+) or negative (-) serologic tests by EIA (Enzyme Immunoassay) or WB (Western Blot, M=IgM, G=IgG) who were cured, improved, or who failed treatment

Table 3. Gender vs outcome in the treatment of chronic LYME disease.

	Cure	Improvement	Failure
Male	3 (5%)*	48 (80%)	10 (16%)
Female	8 (5%)	126 (75%)	34 (20%)

* Number of patients (% of total) who were cured, improved, or failed treatment

Table 4. Prior symptom duration vs treatment outcome in chronic LYME disease.

Prior Sx duration	Cure	Improvement	Failure
<1 yr	3 (9%)*	30 (85%)	2 (6%)
1-3 yr	4 (6%)	51 (79%)	10 (15%)
>3 yr	4 (3%)	93 (72%)	33 (25%)

* Number of patients (% of total) who were cured, improved, or failed treatment

RESULTS

Serological reactivities and outcomes

A total of 235 patients were treated with a macrolide antibiotic for one or more months. Table 1 shows a comparison of their enzyme immunoassays (EIA) and Western Immunoblots. Overall, 75% were positive by EIA or Western Blot. The EIA was positive in 26% of patients, and the Western Blot was positive in 74%. Whereas the EIA was positive in 6% of patients with a negative Western Blot, the EIA was negative in 67% of patients whose Western Blot was positive. Of positive Western Blots, IgM reactivity was found in 71% of EIA-positive patients and 55% of of EIA-negative patients; in

contrast, IgG reactions were noted in 79% of EIA-positive patients and 32% of EIA-negative patients.

A comparison of treatment outcomes according to serologic reactivity is shown in Table 2. There were no significant differences in treatment outcomes between those whose Western Blots or EIAs were positive compared to those who were seronegative.

Age and gender and outcomes

Patients ranged in age from 15 to 78 (median of 41); 73% were females. There were no differences in treatment outcomes according to age (data not shown) or gender (Table 3).

Prior symptom duration and outcome

Patients whose symptoms had been present for more than one year had more failures (15-25% vs 6%) than patients with symptoms for less than one year (Table 4). Patients with symptoms longer than 3 years fared poorer than those with symptoms for either 1-3 years or less than 1 year.

The prior duration of symptoms was also directly correlated with the time to onset of any improvement, i.e. the longer the prior duration of symptoms, the longer the interval of time before any signs of improvement were noted (Table 5). Compared to patients whose symptoms were present for less than one year, more than 50% of patients with symptoms of longer duration noted no improvement until at least 4 weeks of therapy had elapsed. Almost 30% of patients with symptoms longer than three years had no improvement until 6 weeks or more into treatment.

Figure 1 shows the degree of improvement at 2 months and 3 months following the initiation of therapy. By 2 months, the mean improvement was 50-75%, with only one-fifth of patients feeling markedly improved (75-100%); by 3 months, 42% of patients were markedly improved.

Type of macrolide and outcome

There were no differences in outcome among the three different macrolide antibiotics used (Table 6). The failure rate ranged from 12% to 21%, and the cure rate 4% to 12%.

Duration of treatment and outcome

Patients were treated for as little as 1 month or as long as 18 months, with a median of 6 months. Most patients were treated for between 4 and 8 months. The duration of treatment required to produce sustained improvement was correlated with the prior duration of symptoms (data not shown). Some patients had difficulty tolerating hydroxychloroquine, either because of diarrhea or skin hypersensitivity reactions. No one had any optic complications of hydroxychloroquine therapy.

PI138

Table 5. Prior symptom duration vs onset of improvement in the treatment of chronic LYME disease.

Prior Sx duration	Patients*	Time to first improvement (weeks)					
		2	3	4	6	8	12
<1 yr	25	68**	4	20	8		
1-3 yr	39	33	6	44	7	10	
>3 yr	92	26	6	37	12	17	2

* number of patients;

** percent of patients

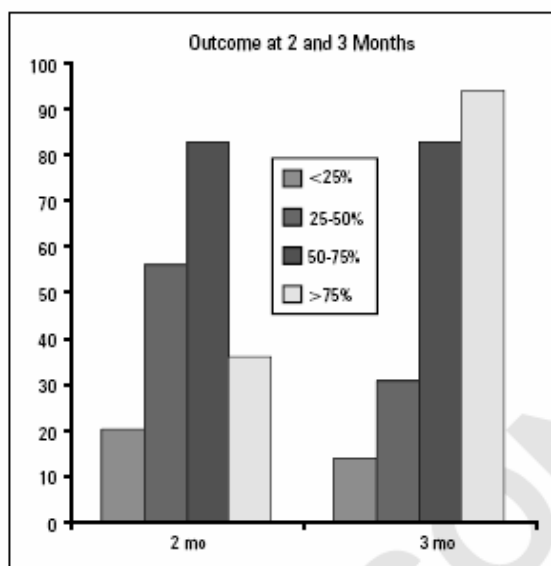


Figure 1. Number of patients improved at 2 months and 3 months post-onset of macrolide and hydroxychloroquine therapy. The degree of improvement is indicated by the bars: 0-25%, 25-50%, 50-75%, and 75-100%.

Treatment outcome and serologic reactivities

No systematic study was made of changes in seroreactivity with treatment. In general, IgM seropositivity reverted to negative with successful therapy, results similar to those previously observed with tetracycline treatment [15].

Retreatment and outcomes

One hundred and twenty patients who were improved at the end of treatment but who had relapsing symptoms were retreated with antibiotics (Table 7). Thirty-three patients were given another course of a macrolide and hydroxychloroquine, and all but one improved. Tetracycline was given to 74 patients, and 73% improved on this regimen; the other 27% failed this therapy. Of 23 patients treated with IV ceftriaxone, nine improved, but 14 failed treatment.

DISCUSSION

The entity of chronic Lyme Disease has been the subject of much controversy [23,24]. That it exists is supported by published reports of epidemiologic studies in endemic areas such as Nantucket (MA) [21] and Westchester

Table 6. Type of macrolide vs treatment outcome in chronic LYME disease.

Macrolide	Cure	Improvement	Failure
Azithromycin	2 (11%)*	13 (68%)	2 (21%)
Clarithromycin	7 (4%)	149 (77%)	38 (20%)
Erythromycin	2 (12%)	12 (75%)	2 (12%)

* Number of patients (% of total) who were cured, improved, or failed treatment

Table 7. Retreatment of chronic LYME Disease and outcome.

Rx type	Cure	Improvement	Failure
Tetracycline	0*	54	20
Macrolide + Hydroxychloroquine	2	30	1
IV Cephalosporin	0	9	14

* Number of patients (% of total) who were cured, improved, or failed treatment

County (NY) [22]. One of the major clinical issues has been the absence of objective criteria that are sometimes seen in late Lyme Disease, such as actual arthritis. Laboratory data have not been very reliable indicators for the existence or absence of Lyme Disease. Many physicians who see patients with the typical multiple symptoms of chronic Lyme Disease make a diagnosis of fibromyalgia, chronic fatigue, or psychosomatic illness by default. Currently, there are no reliable means by which to separate the various multisymptom disorders, the most recent of which is Gulf War Illness.

Whether chronic Lyme Disease represents continuing infection, or is a 'post-Lyme' disorder, is currently unknown. There is limited information regarding the utility of extended antibiotic treatments for this disorder, and whether one class of antibiotics is any more effective than others. With the possibility that the chronic disease is due to persistent infection, the approach was taken to begin to assess the effects of various antibiotic treatments on the course of disease. One of the earliest observations was that patients appeared to respond better to certain antibiotics [15,25], leading to the hypothesis that chronic Lyme Disease is due to a persistent, intracellular, infection. The previously published report on the use of tetracycline in the treatment of chronic Lyme Disease further supports that hypothesis [15]. Many microbial pathogens are now known to have an intracellular reservoir (e.g. chlamydia, *Legionella*, toxoplasma, histoplasma, leishmania, rickettsiae, cryptococci, *M. tuberculosis*) [26-33], some-

times remodeling existing endosomes, and frequently occupying an existing endosome such as the lysosome. If this was true for *B.burgdorferi*, then it could explain the variable and generally poor in vivo activity of the macrolide antibiotics, which have markedly diminished antimicrobial activity at a lower pH [34]. With this assumption, then, patients were treated with a combination of macrolide antibiotic, generally clarithromycin, 500 mg twice daily, and the lysosomotropic agent hydroxychloroquine, 200 mg twice daily. The results of this experience with over 200 patients supports the hypothesis that combination therapy is effective. Controlled clinical trials are now needed to test this hypothesis. It is possible that other macrolides, eg dirithromycin, or newer ketolides such as telithromycin, which have excellent in vitro activity against *B.burgdorferi* and which may be more acid-stable than the earlier macrolide antibiotics, may be able to be clinically effective without the adjunctive need for lysosomotropic agents. Controlled clinical trials would also be needed to evaluate this hypothesis.

The results of these and previous studies also emphasize the need for better diagnostic tools, as well as therapeutic approaches. The existing recommendation of a two-tiered approach for the diagnosis of Lyme Disease, beginning with a screening EIA, followed by a Western Blot [35], has been challenged, and accumulating evidence supports the view that this approach falls short of the desired goal of a reliable test to support or refute the clinical diagnosis. Western Blot testing is not an ideal test for clinical laboratories, and there have been substantive criticisms of what have been the recommended criteria for a positive blot. For example, a blot may be positive when there are two reactions by IgM, but the same two reactions by IgG are considered negative unless accompanied by three more reactions. Apart from this illogical discrepancy is the issue of specificity. If a reaction is thought to be highly specific, then the need for additional reactions is not evident. The results of this current study and prior studies also support the increasing evidence that IgM reactivity is common in chronic, active, disease. It is known that IgM reactivity may represent reactivation of latent disease or persistent infection in other chronic infections (e.g. toxoplasmosis, cytomegalovirus), and is likely the case with Lyme Disease. Kalish et al. reported persistence of IgM reactivity for 10–20 years in 10–15% of patients who had Lyme Disease [36]. Seronegativity also occurs in Lyme Disease, both early and later in the disease [1,15,37–39 and Kezler K, Tilton RC, Manak M, and Donta ST. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by PCR in patients with seronegative Lyme disease (unpublished observations)], and the results of this and prior studies demonstrate that a third of patients with similar clinical symptoms who are seronegative have responses to antibiotic treatment that are indistinguishable from those of seropositive patients (including those who meet the current CDC criteria). These findings suggest that antibody responses are not the best correlates of disease presence or activity, consistent with what might be expected in intracellular infection.

The hypothesis that Lyme Disease is an intracellular infection draws support from what is known about the

treatment of other chronic infections, ie that beta-lactam antibiotics are not as effective as are other classes of antibiotics in eradicating infection. Data from tissue-culture models of *B.burgdorferi* infection in which ceftriaxone and penicillin were ineffective against intracellular organisms [40,41], but in which doxycycline and erythromycin were effective [41], provide additional support for this hypothesis.

Treatment over several months appears to be required to achieve significant improvement in most patients with chronic Lyme Disease. The most important determinant of treatment duration and outcome appears to be the duration of symptoms prior to therapy (Tables 4,5). Improvement frequently did not even begin until after several weeks of therapy, especially in patients who had symptoms for more than a few years. This slow rate of improvement might be related to the slow rates of metabolism and multiplication (if any) of *B.burgdorferi* [42]. The actual duration of treatment needed to effect cure or maximum improvement has yet to be determined, but in our observations thus far appear to be closer to 12–18 months of therapy. This duration of treatment should not be surprising when considering the long durations of therapy needed to control other chronic infections such as tuberculosis, some fungal diseases, leprosy, and Q fever [43].

As with the prior results that showed that tetracycline was effective in resolving symptoms associated with central nervous system function (i.e. cognitive, emotional) [15], the combination therapy of macrolide and hydroxychloroquine was also associated in improvement in cognitive and emotional function. Brain SPECT scan abnormalities commonly seen in patients with chronic Lyme Disease also improved with these therapies (data not shown). Therefore, it would not seem imperative that agents which are thought to better traverse blood-brain barriers be used in the treatment of Lyme Disease. Although no studies comparing either tetracycline or the combination of a macrolide with lysosomotropic agent with intravenous ceftriaxone have as yet been conducted, the results obtained thus far appear to show a greater efficacy of the intracellular-type antibiotics over the beta-lactams, and at lower costs and inconveniences compared to intravenous therapies.

The theoretical possibility exists that the hydroxychloroquine itself could be ameliorating some of the symptomatology of patients with chronic Lyme Disease. This seems unlikely, as most patients with chronic Lyme Disease have little or no relief of their symptoms with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, supporting the view that most of the arthralgias and myalgias are neuropathic, and not arthropathic, in origin. Furthermore, most patients who have been on hydroxychloroquine for presumed seronegative rheumatoid arthritis, but were subsequently shown to have chronic Lyme Disease, derived no benefit from its use.

CONCLUSIONS

Although the results with both tetracycline and macrolide therapies suggest that patients with chronic Lyme

Disease have marked improvement with these treatments, and that these approaches are relatively simple and inexpensive, controlled clinical trials comparing longer-term with short-term therapy are needed to validate or refute these observations. Recently, a controlled trial comparing one month of IV ceftriaxone followed by two months of oral doxycycline treatment with placebo treatments failed to show obvious differences between the two groups [44]. These results are consistent with both the failure of ceftriaxone to adequately penetrate intracellular reservoirs of organisms and with either too small a dose or too short a duration of doxycycline treatment, and/or high protein binding of doxycycline compared to tetracycline; these issues have also been previously addressed [15]. Additional treatment trials, taking into account pharmacologic considerations of different antibiotics and observations made in this and prior studies, should be helpful in answering questions about which antibiotic regimens are the most effective in the treatment of chronic Lyme Disease.

REFERENCES:

1. Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE et al: The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med*, 1983; 99: 76-82
2. Feder HM Jr, Gerber M, and Krause PJ: Early Lyme disease: a flu-like illness without erythema migrans. *Pediatrics*, 1998; 91: 456-9
3. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, et al: Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med*, 1977; 86: 685-98
4. Fallon B and Nields JA: Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *Am J Psych*, 1994; 141: 1571-83
5. Pachner AR, Delaney E, O'Neill T, and Major E: Inoculation of nonhuman primates with the N40 strain of *Borrelia burgdorferi* leads to a model of Lyme neuroborreliosis faithful to the human disease. *Neurology*, 1995; 45: 165-72.32
6. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehman M et al: Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. *Science*, 1998; 281: 708-6
7. Goldenberg DL: Fibromyalgia and its relation to chronic fatigue syndrome, viral illness, and immune abnormalities. *J Rheumatol*, 1989; 19: S91-3
8. Clauw DJ and Chrousos GP: Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation*, 1997; 4: 134-53
9. McKenzie R and Straus SE: Chronic fatigue syndrome. *Adv Intern Med*, 1995; 40: 119-53
10. Hyams KC, Wignall FS, and Roswell R: War syndromes and their evaluation: from the U.S. Civil War to the Persian Gulf War. *Ann Intern Med*, 1996; 125: 398-405
11. Fister RD, Weymouth LA, McLaughlin JC, et al: Comparative evaluation of three products for the detection of *Borrelia burgdorferi* antibody in human serum. *J Clin Microbiol*, 1989; 37: 2834-7
12. Hedberg CW, Osterholm MT: Serologic tests for antibody to *Borrelia burgdorferi* -another Pandora's box for medicine? *Arch Intern Med*, 1990; 150: 732-3
13. Luft BJ, Steinman CR, Neimark HC, et al: Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection. *J Am Med Asso*, 1992; 267: 1364-7
14. Luft BJ, Gorevic PD, Halperin JJ, et al: A perspective on the treatment of Lyme borreliosis. *Rev Infect Dis*, 1989; 11: S1518-25
15. Donta ST: Tetracycline therapy of chronic Lyme Disease. *Clin Infect Dis*, 1997; 25: S52-6
16. Ziska MH, Donta ST, and Demarest F: Physician preferences in the diagnosis and treatment of Lyme Disease in the US. *Infection*, 1995; 23: 1-5
17. Preac-Mursic V, Wilske B, Schierz G, et al: *In vitro* and *in vivo* susceptibility of *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Clin Microbiol*, 1987; 6: 424-6
18. Levin JM, Nelson JA, Segretti J, et al: In vitro susceptibilities of *Borrelia burgdorferi* to 11 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998; 37: 1444-6
19. Kohno Y, Yoshida, H, Suwa T, and Buga, T: Comparative pharmacokinetics of clarithromycin, a new macrolide antibiotic, and erythromycin in rats. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1989; 33: 751-6
20. Maurin M, Benoliel AM, Bongrand P, and Raoult D: Phagolysosomal alkalization and the bactericidal effect of antibiotics: the *Coxiella burnetii* paradigm. *J Infect Dis*, 1992; 166: 1097-102
21. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF et al: The long-term clinical outcomes of Lyme Disease. *Ann Intern Med*, 1994; 121: 560-7
22. Asch ES, Bujak DI, Wiss M, et al: Lyme Disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheum*, 1994; 21: 454-61
23. Donta ST: Lyme Disease: A clinical challenge. *J Spiro & Tick Dis*, 1995; 2: 50-1
24. Donta ST: The existence of chronic Lyme Disease. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 2001; 3: 261-2
25. Donta ST: Plaquenil improves the efficacy of macrolide antibiotics in the treatment of Lyme Disease. 1994: VI International Conference on Lyme Borreliosis, Bologna, Italy, Abstract P056W, Treatment of chronic Lyme disease with macrolide antibiotics. 1999: VIII International Conference on Lyme Borreliosis, Munich, Germany, Abstract P193
26. Sturgill-Koszycki S, Schlesinger PH, Chakraborty P et al: Lack of acidification in Mycobacterium phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. *Science*, 1994; 263: 678-81
27. RathmanAntoine JC, Prina E, Jouanne C, and Bongrand P: Parasitophorous vacuoles of *Leishmania amazonensis*-infected macrophages maintain an acidic pH. *Infect Immun*, 1990; 58: 779-87
28. Eissenberg LG, Goldman WE, and Schlesinger PH: *Histoplasma capsulatum* modulates the acidification of phagolysosomes. *J Exp Med*, 1993; 177: 1605-11
29. Frenchick PJ, Markham RJ, and Cochrane AH: Inhibition of phagosome-lysosome fusion in macrophages by soluble extracts of virulent *Brucella abortus*. *J Clin Microbiol*, 1985; 46: 332-5
30. Heinzen RA, Scidmore MA, Rockey DD, and Hackstadt T: Differential interaction with endocytic and exocytic pathways distinguishing parasitophorous vacuoles of *Coxiella burnetii* and *Chlamydia trachomatis*. *Infect Immun*, 1996; 64: 796-809
31. Horwitz MA, and Maxfield FR: *Legionella pneumophila* inhibits acidification of its phagosome in human monocytes. *J Cell Biol*, 1984; 99: 1936-49
32. Sibley LD, Weidner E, and Krahenbuhl JL: Phagosome acidification blocked by intracellular *Toxoplasma gondii*. *Nature*, 1985; 315: 416-9
33. Levitz SM, Nong SH, Seetoo KF et al: *Cryptococcus neoformans* resides in an acidic phagolysosome of human macrophages. *Infect Immun*, 1999; 67: 885-90
34. Kucers A and Bennett NMCK: The use of antibiotics. William Heinemann Medical Books LTD, London, 2nd ed. 1975: 390-2
35. Centers for Disease Control. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR*, 1995; 44: 590-
36. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, et al: Persistence of Immunoglobulin M or Immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis*, 2001; 33: 780-5
37. Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, et al: Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection*, 1989; 17: 6
38. Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, et al: First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy. *J Clin Neuro-Ophthalmol*, 1993; 13: 155-61
39. Mouritsen CL, Wittwer CT, Litwin CM, et al: Polymerase chain reaction detection of Lyme disease: correlation with clinical manifestations and serologic responses. *Am J Clin Pathol*, 1996; 105: 647-54
40. Georgilis K, Peacocke M, and Klempner MS: Fibroblasts protect the Lyme Disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, from ceftriaxone *in vitro*. *J Infect Dis*, 1992; 166: 440-4
41. Brouqui P, Bodiga S, and Raoult D: Eucaryotic cells protect *Borrelia burgdorferi* from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996; 40: 1552-4

42. Barbour AG: Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. *Yale J Biol Med*, 1984; 57: 521-5
43. Raoult D, Houpikian P, Dupont HT et al: Treatment of Q fever endocarditis. Comparison of two regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Int Med*, 1999, 159: 167-73
44. Klempner MS, Hu LT, Evans J et al: Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme Disease. *N Engl J Med*, 2001; 345: 85-92

PERSONAL USE
ONLY