

Kontrapunkt: Langzeit-Antibiotika-Therapie verbessert die persistierenden, mit Lyme-Borreliose verbundenen Symptome

Raphael B. Stricker, M.D.

International Lyme and Associated Diseases Society, Bethesda, Maryland
450 Sutter St., Ste. 1504, San Francisco, CA 94108 (r.stricker@usmamed.com)

Approbiert als Arzt seit 1978, Spezialist für AIDS, Zeckenübertragene Erkrankungen und Immunologie, Medizinischer Direktor bei Union Square Medical Associates, San Francisco, CA, Board Member im Lyme Disease Resource Center, Ukiah, CA, und International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) / Lebenslauf mit umfangreichen Veröffentlichungen und Anerkennungen hinterlegt unter <http://repro-med.net/about/cvstricker.php>

Beitrag veröffentlicht am 05.06.07 in Antibiotic Therapy and Lyme Disease – CID 2007:45 (15 July) 149-157 / Positionspapier, das auf der 44. Jahrestagung der IDSA (Infectious Diseases Society of America, Toronto, Kanada, im Oktober 2006 vorgestellt wurde.

© Die Übersetzung in die deutsche Sprache erfolgte mit freundlicher Genehmigung des Autors durch das Borreliose Centrum Augsburg.

Bezug: Beitrag von Paul G. Auwaerter, Point: Antibiotic Therapy is not the Answer for Patients with Persisting Symptoms Attributable to Lyme Disease, Seiten 143-148

Hintergrund: Es gibt eine Kontroverse über die Diagnostik und die Behandlung von Lyme-Borreliose. Patienten mit persistierenden (anhaltenden/hartnäckigen) Symptomen wurde eine weiterführende Antibiotikabehandlung nach einer Standard-Antibiotika-Therapie (2 – 4 Wochen) für diese Zeckenübertragene Erkrankung verweigert unter der Vorstellung, dass eine Langzeit-Infektion mit Borrelien, *Borrelia burgdorferi*, und verbundenen Zeckenübertragenen Erregern nur sehr selten oder nicht existent sei.

Methodik: Es wurde die Pathophysiologie von *B. burgdorferi* Infektionen und die bekannte, wissenschaftliche Literatur über diagnostische Tests für Borreliose, Resultate von Standard-Behandlungen und Co-Infektionen auch mit anderen Erregern wie *Babesien*, *Anaplasmen*, *Ehrlichien* und *Bartonellen* untersucht. Ebenfalls wurden unkontrollierte und kontrollierte Studien von Langzeit-Antibiotika-Behandlungen an Patienten mit persistierenden Symptomen von Borreliose untersucht.

Resultate: Die komplexe „getarnte“ Pathologie der *B. burgdorferi* erlaubt es der Spirochete, in verschiedene Gewebe einzudringen, die Immunantwort auszuschalten und eine Langzeit-Infektion zu begründen. Kommerzielle Tests für die Feststellung von Lyme-Borreliose sind hoch spezifisch, aber relativ unempfindlich, vor allem in den späteren Stadien der Erkrankung. Zahlreiche Studien haben das Versagen der Standard-Antibiotika-Therapie bei Lyme-Borreliose-Patienten dokumentiert. Bisherige unkontrollierte Versuche und aktuelle Plazebo-kontrollierte Versuche deuten darauf hin, dass eine Verlängerung der Antibiose (Dauer >4 Wochen) vorteilhaft für Patienten mit persistierenden Borreliose Symptomen sein kann. Zeckenübertragene Co-Infektionen können den Schweregrad und die Dauer der Infektion mit *B. burgdorferi* erhöhen.

Schlussfolgerungen: Eine verlängerte Antibiotika-Therapie kann nützlich und gerechtfertigt sein bei Patienten mit persistierenden Symptomen der Lyme-Borreliose und bei deren Co-Infektionen.

Lyme-Borreliose ist eine kontroverse Erkrankung [1-6]. Die klassischen Merkmale der Krankheit beinhalten einen erhaltenen Zeckenstich, gefolgt von einer so genannten Erythema migrans (Wanderröte) oder „Bullseye“ Hautausschlag und erheblichen Schwellungen in den Gelenken, wie man sie typischerweise bei Arthritis findet. Unglücklicherweise sind diese klassischen Merkmale bei Zeckenübertragenen Erkrankung nicht immer gegeben. Zum Beispiel erinnern sich nur 50-60% der Lyme-Borreliose-Patienten daran, einen Zeckenstich erlitten zu haben, oft findet sich weder eine Wanderröte noch ein „bullseye-Hautausschlag“ [5,6]. Gemäß den Gesundheits-Departments in den verschiedenen Bundesstaaten der USA wird vom „bullseye“ Hautausschlag nur bei 35-60% der Patienten berichtet [7,8]. Darüber hinaus wird eine Mono- Arthritis nur bei ca. 20-30% der Borreliose – Patienten festgestellt [1,2]. Deshalb können die klassischen Merkmale der Borreliose-Erkrankung ausbleiben und es erfolgt leicht eine Fehldiagnose [1-4].

Beim Ausbleiben von typischen Merkmalen der Lyme-Borreliose können Patienten ein Syndrom mit multiplen, nicht-spezifischen Symptomen entwickeln, die auf verschiedene Organsysteme wirken, wie Gelenke, Muskeln, Nerven, Gehirn und Herz. Die unzähligen Symptome werfen die Frage auf, ob es sich um ein „Post-Lyme-Borreliose-Syndrom“ handelt, ein schlecht definiertes Gebilde von durch Lyme-Borreliose hervorgerufenen Symptomen, oder ob diese Symptome verursacht werden von einer persistierenden Infektion mit der Lyme-Spirochete, *Borrelia burgdorferi*. Um diese Frage zu beantworten zu können, muss man zuerst die Pathophysiologie dieser Krankheit betrachten.

Pathophysiologie der Lyme-Borreliose

B. burgdorferi ist ein faszinierendes Bakterium [9,10]. Es hat > 1.500 Gensequenzen mit mindestens 132 funktionierenden Genen. Im Gegensatz dazu hat *Treponema pallidum*, der spirochetale Erreger der Syphilis, nur 22 funktionierende Gene. Die genetische Gestaltung von *B. burgdorferi* ist sehr unüblich. Es hat ein lineares Chromosom und 21 Plasmide, welche extrachromosome Stränge der DNA sind. Dies sind 3-mal mehr Plasmide als alle anderen bekannten Bakterien haben (*Chlamydien* kommen mit Abstand an zweiter Stelle, mit 7 Plasmiden). Über Plasmide denkt man, dass sie Bakterien zu einer Art von „schnellem Antwort“ System befähigen, das es ihnen erlaubt, sich schnell an Änderungen der Umgebung anzupassen, und die komplexe genetische Struktur von *B. burgdorferi* lässt annehmen, dass es sich um hoch anpassungsfähige Organismen handelt [9,10].

Zusätzlich zu dieser komplexen genetischen Gestaltung nehmen *B. burgdorferi* eine sogenannten „Tarn-Pathologie“ in Anspruch, um der Antwort des menschlichen Immunsystems zu entgehen [11-50]. Die Tarn-Pathologie beinhaltet 4 Basis-Strategien: Immununterdrückung; genetische, phasen- und antigenetische Abweichungen/Veränderungen; physische Verborgenheit; und absondernde Faktoren (Darstellung 1). Diese Strategien werden unten vorgestellt.

Immununterdrückung

Während eines Zeckenstiches und vor der Übertragung der Lyme Spirochete wird Zeckenspeichelflüssigkeit in die Wunde übertragen, die schmerzlindernde, blutgerinnungshemmende und immununterdrückende Wirkung hat, was es der Borreliose ermöglicht, in die Haut einzudringen und einer lokalen Immunantwort auszuweichen [11-13]. *B. burgdorferi* induziert durch eine Hemmung des Komplementsystems eine Immunsuppression und verstärkt die Expression von hemmenden Zytokinen, wie IL-10. Zusätzlich induziert das Bakterium eine Toleranz für Monozyten und Lymphozyten gegenüber sich selbst und einen Antikörper-Zerfall in Immunkomplexe – alles Mechanismen, um die Immunabwehr zu umgehen [14-19].

Darstellung 1: „Tarn-Pathologie“ der *Borrelia burgdorferi*

Immunsuppression

- Komponenten des Zeckenspeichels
- Hemmung der Komplementbildung
- Steigerung der Ausschüttung inhibitorischer Zytokine
- Toleranzentwicklung gegenüber Lymphozyten/Monozyten
- Antikörper-Zerfall in Immunkomplexe

Genetische, phasen- und Antigen-Varianten

- Genwechsel (Trypanosome)
- Mutation/Rekombination (HIV)
- Variable Antigen-Darstellung (*Neisseria* species)
- Ruhe-Status, Autoaktivierung (*Mycobacterium* species)
- Fibronektin-Bindung (*Staphylococcus* und *Streptococcus* species)

Physische Veränderungen

- Intrazelluläre Bereiche
 - Multiple Zelltypen (Synoviale Zellen, Endotheliale Zellen, Fibroblasten, Makrophagen, Kupffer-Zellen und Nerven-Zellen)
 - Lang-anhaltende Infektion in vitro (8 Wochen)
- Extrazelluläre Bereiche
 - Privilegierte Bereiche (Gewebe, Augen und ZNS)
 - Deckmantel-Mechanismen (Bindung zu Proteoglykan, Kollagen, Plasminogen, Integrin und Fibronektin)

Absondernde Faktoren

- Hemolysin (BlyB)
- Porin (Oms 28)
- Adhesin (Bgp)
- Pheromone (DPD/AI-2)
- Aggrecanase (ADAMTS-4)

Genetische, phasen- und Antigen-Varianten

B. burgdorferi bewirkt genetische, phasen- und antigenetische Abweichungen/ Veränderungen, die verschiedene Merkmale mit anderen Organismen gemeinsam hat [20-23]. Zum Beispiel ist der Gen-Tausch ähnlich dem, was wir bei Trypanosomen sehen, Mutation und Rekombination sind typisch für HIV, variabler Antigen-Expression wird bei der *Neisseria* – Spezies gesehen, Autoaktivierung von „Schläfer“- Organismen kommt bei Infektionen mit Mykobakterien und Fibronektin-Bindung kommt bei Staphylokokken- und Streptokokken-Infektion vor.

B. burgdorferi können einen Schlafzustand mit Zystenbildung einnehmen [24-29]. Obwohl die Persistenz von Borrelien in der Zystenform ein kontroverser Punkt ist, wurde neulich gezeigt, dass neutrophiles Calprotectin einen Schlafzustand der Spirocheten auslösen kann, welche es ihr erlaubt, im Gewebe zu überdauern, ohne sich zu reproduzieren und ohne für Antibiotika angreifbar zu sein [30].

Obwohl früher angenommen wurde, dass eine Antibiotika-Resistenz verbunden mit einer Genmutation selten bei einer Infektion mit *B. burgdorferi* sei, haben aktuelle Studien Genmutationen in der Lyme-Spirochete gezeigt, die auf eine in vitro -Resistenz gegenüber verschiedenen Antibiotika schließen lassen [32, 33]. Die klinische Auswirkung dieser Genmutationen ist zurzeit ungewiss.

Physische Verborgenheit

Die Borrelien nutzt ihren Rückzug in intrazelluläre Räume als ein Mittel, um der Immunabwehr in verschiedensten Zelltypen auszuweichen, einschließlich synovialen Zellen, endothelialen Zellen, Fibroblasten, Makrophagen, Kupfer-Zellen und neuronalen Zellen [34-43]. In Zell-Kulturen kann man Borrelien in Fibroblasten > 8 Wochen wachsen lassen, was zeigt, dass der Organismus über längere Zeitperioden am richtigen Ort und unter den richtigen Bedingungen gedeihen kann.

Rückzug in extrazelluläre Räume, einschließlich der Gelenke, der Augen und dem ZNS, kann ebenso das Überleben der Borrelien bewirken. Hierzu nutzen die Borrelien Mechanismen in dem sie sich an Proteoglykane, Kollagen, Plasminogen, Integrin und Fibronectin anbindet. Diese Substanzen können das Bakterium maskieren und es für das Immunsystem unsichtbar machen [38-42].

Exprimierte Faktoren

Es gibt eine Anzahl von Faktoren, die entweder von *B. burgdorferi* selbst oder als Antwort auf die Infektion mit der Spirochete abgesondert werden [44-51]. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass *B. burgdorferi* ein Hemolysin absondert, wobei dessen Funktion ungewiss ist [44]. In jüngster Zeit wurde gezeigt, dass die Borreliose Porin und Adhesin exprimiert, zwei Proteine, die es den Bakterien erlauben, sich an Zellen anzuheften, die Zellwände zu durchwandern um ins Zellinnere zu gelangen [45].

Erst vor kurzem wurde herausgefunden, dass *B. burgdorferi* Pheromone ausschüttet, einschließlich AI-2, welches auch von Mykobakterien abgesondert wird. Dies ist das erste Mal, dass gezeigt werden konnte, dass eine Borreliose zur Autoaktivierung befähigt ist so wie andere „Schläfer“- Organismen, wie zum Beispiel das Tuberkulose Bazillus [46-50]. Zusätzlich kann *B. burgdorferi* die Absonderung von Aggrecanase auslösen, einem Enzym, das Knorpel beschädigt [51]. Dieses kann ein Mechanismus sein, bei dem das Bakterium Schädigungen und Entzündung in Gelenken hervorruft. Ausgerüstet mit diesen Waffen der „Tarnkappen-Pathologie“ ist die Lyme-Spirochete ein außergewöhnlicher Infektionserreger.

Labortests

Lassen Sie uns kurz den Laboruntersuchungen für Lyme-Borreliose zuwenden. Ein Hauptproblem ist, dass derzeitige kommerzielle serologische Borreliose-Tests nicht empfindlich genug für die Diagnostik sind, vor allem während der späteren Phasen der Erkrankung [52-64]. Das „Center für Krankheitskontrolle und -Prävention“ (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) empfiehlt ein „Zweistufen“ Testsystem, mit einem ELISA oder einer Immunofluoreszenz-Probe als Screening-Test, gefolgt von einem Western Blot zur Bestätigung, falls das Resultat von ELISA oder der Immunofluoreszenz-Probe positiv ist. Das CDC warnt jedoch, dass das zwei-stufige System nur für Überwachungszwecke und nicht für die Diagnostik angewendet werden soll und der Grund für diese Warnung ist klar: obwohl das 2-stufige System eine sehr hohe Genauigkeit hat (99-100%) und dadurch die falsch-positiven Resultate verhindert, die das Verderben der Überwachungsstatistik sind, hat es eine relativ schlechte Sensitivität (50-75%), welches seine Verwendung als Diagnostik-Test für einzelne Patienten begrenzt.

Andere Probleme mit dem derzeitigen Testen von Lyme-Borreliose beinhalten das Weglassen von sehr spezifischen Banden bei kommerziellen Western Blots, Geschlechtsunterschiede im Reaktionsvermögen auf den Test, und den Grenzen des molekularen Testens,

und diese Fragen wurden bereits im Detail woanders diskutiert [1,56,60-63]. Deshalb bleibt die Diagnostik der Lyme-Borreliose problematisch, mit einem hohen Prozentsatz von etwa 50% der Patienten, die Fehler mit dem zweistufigen Testverfahren erleben.

Behandlung der Borreliose

Vor diesem Hintergrund hinsichtlich der Probleme der klinischen Diagnostik, einer komplexen Pathophysiologie und Testschwierigkeiten im Zusammenhang mit *B. burgdorferi* kommen wir zum Hauptpunkt dieser Debatte, welcher die Behandlungsfehler bei Lyme-Borreliose betrifft. Dokumentierte Behandlungsfehler mit bestätigten Kulturen einer *B. burgdorferi* Infektion wurden zuerst vor > 17 Jahren von Preac-Mursic und anderen berichtet [65]; deshalb war es überraschend, ein Zitat von 2 Mitgliedern des IDSA, „Infectious Diseases Society of America“ Borreliose Richtlinien Ausschusses in der *New York Times* zu lesen, das ausführte, „dass es keinen glaubwürdigen wissenschaftlichen Beweis für die Langlebigkeit der *B. burgdorferi* Infektion nach einer Behandlung mit Antibiotika gäbe“ [66]. Lassen Sie uns den „glaubwürdigen wissenschaftlichen Beweis“ für die Langlebigkeit dieser Infektion mit Artikeln, die in den letzten 17 Jahren veröffentlicht wurden, anschauen.

Tier-Modelle

Wir können mit Tier-Modellen der Lyme-Borreliose beginnen [67-75]. In dem Maus-Modell fand eine Studie heraus, dass die „Beharrlichkeit von Spirocheten in Makrophagen stellt einen möglichen Erreger-Mechanismus für chronische oder wiederkehrende Lyme-Borreliose bereit“ [67, S. 909]. In einer anderen Studie: „Neun Monate nach der Behandlung konnten immer noch geringe Mengen an Spirocheten-DNA durch Echtzeit PCR in einer Teilmenge von mit Antibiotika behandelten Mäusen entdeckt werden“ [68, S. 1430]. So können zumindest in dem Mausmodell Borrelien auch nach einer angemessenen (Antibiotika-) Behandlung weiterleben.

Das nächste ist das Hunde-Modell – ein besonders überzeugendes Modell, weil Straubinger und andere [69] herausfanden, dass in Hunden, die experimentell mit *B. Burgdorferi* durch einen Kontakt mit Zecken infiziert wurden, eine Behandlung mit hohen Dosen von Amoxicillin oder Doxycyclin über 30 Tage zwar die anhaltende Infektion verringerte, aber versagte, sie zu eliminieren. Des weiteren wurden Hunde über einen Zeitraum von 500 Tagen nach der Infektion beobachtet (das entspricht 3-4 Menschenjahren); Es wurden immer noch *B. burgdorferi* in geringen Graden in verschiedenen Gewebeproben der Hunde entdeckt, trotz der Behandlung mit „angemessenen“ Antibiotika-Dosierungen (70).

Schlussendlich fanden Pachner und Kollegen [71-75] in einem Modell mit dem den Menschen am nahestehendsten Verwandten, dem nichtmenschlichen Primaten Makak-Affe heraus, dass bei diesen Affen neurologische und Herzerkrankungen mit der andauernden Infektion verbunden waren und dass Zytokin- und Gen-Ausdruck, die mit einer anhaltenden Infektion mit *B. burgdorferi* verbunden sind, > 3 Monate nach der Infektion nachgewiesen werden konnten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass diese Tiermodelle einen „glaubwürdigen wissenschaftlichen Beweis“ für persistierende Infektionen von Borrelien geben.

Studien am Menschen

Wenn wir uns Studien am Menschen anschauen, gibt es eine Anzahl von Berichten, die persistierende (anhaltende/hartnäckige) Symptome der Borreliose nach einer Kurzzeit-Therapie mit Antibiotika zeigen [76-96]. Persistierende Symptome wurden bei 25-80% der Patienten mit Borreliose nach einer Antibiotika-Therapie von 2 – 4 Wochen festgestellt [76-87]. Ebenso wurde eine Infektion, die als persistierend auf der Basis entweder einer Kultur oder eines PCR-Beweises eingestuft wurde, bei bis zu 40% der Patienten festgestellt, nachdem sie eine „angemessene“ Dosis von Antibiotika, wie sie von der IDSA empfohlen wird, erhalten hatten [88-96]. Zum Beispiel wurden positive Kulturen und PCR-Resultate in flüssiger Synovia und Synovial Proben von einem Patienten 7 Jahre nach seiner Behandlung gefunden [92] und es wurde ein positives Resultat für eine Kultur einer Iris-Biopsie-Probe gemeldet, die von einem behandelten Patienten stammte [93]. Diese Berichte deuten darauf hin, dass eine Kurzzeit-Therapie mit Antibiotika zwar die Borrelien unterdrücken, aber nicht beseitigen kann.

In einem anderen Fall verschlechterte sich der Zustand der Patientin zunächst während einer wiederholten Gabe von Antibiotika über eine 2-jährige Periode. Sie erhielt 12 Monate lang eine intravenöse Antibiotika-Behandlung, gefolgt von 11 Monaten mit oralen Antibiotika und ihr Zustand verbesserte sich signifikant [95]. Dieser Fallbericht deutet darauf hin, dass eine längere Behandlung für einige Borreliose-Patienten günstig ist. Als Gesamtheit gesehen geben diese Studien „glaubwürdigen wissenschaftlichen Beweis“ für die Persistenz (anhaltende/hartnäckige Fortdauer) einer *B. burgdorferi* Infektion nach einer „angemessenen“ Kurzzeit-Behandlung bei Menschen.

Das bringt uns zu der nächsten Frage: hilft eine längere Antibiotika-Behandlung bei persistierender (anhaltender/hartnäckiger) Borreliose? Es gibt eine Menge von unkontrollierten Untersuchungen, die eine längere Behandlung von persistierenden Krankheits-Symptomen unterstützen (97-100). Die größte Studie beinhaltet 277 Patienten, welche mit Tetracyclinen über einen Zeitraum von 1-11 Monaten behandelt wurden (die durchschnittliche Behandlung, 4 Monate). Die Studie zeigte, dass sich zwei Monate nach der Therapie bei 33 % der Patienten die Symptome verbessert hatten, dass aber nach 3 Monaten der Behandlung 61% der Patienten verringerte Symptome hatten [97]. So deutet diese Studie darauf hin, dass eine längere Behandlung zu einem besseren Symptom-Erfolg bei Lyme-Borreliose-Patienten führt. Es gibt auch andere unkontrollierte Versuche, die zeigen, dass eine längere Behandlung zu einem besseren Symptom-Erfolg bei Borreliose-Patienten führt, einschließlich eines Versuches, der zeigte, dass Patienten, die erneut mit einer intravenösen Therapie behandelt wurden, die größte Verbesserung bei ihren Symptomen hatten [98-100].

Im Gegensatz zu diesen unkontrollierten Versuchen gibt es auch 2 Zufalls-, Plazebokontrollierte Stichproben, die die erneute Behandlung von Patienten mit persistierenden Symptomen der Borreliose untersuchten (siehe nachfolgend Tabelle 2) [101,102]. Krupp und andere [102] erforschten 1 Monat mit intravenösem Ceftriaxon, während Klempner und anderen [101] 1 Monat mit intravenösem Ceftriaxon, gefolgt von 2 Monaten von oralem Doxycyclin probierten. Die Krupp-Studie zeigte eine Verbesserung in der Müdigkeit (Fatigue) mit ihrem 30-tägigen Behandlungsschema, während hingegen die Klempner-Studie keine Lebensqualitätsverbesserung nach einer erneuten 90-tägigen Behandlung zeigte. Das Hauptproblem dieser Studien ist, dass sie Patienten, die seit durchschnittlich 4 – 5 Jahren Symptome hatten, mit einschloss, und dass eine Behandlung von intravenösen Antibiotika über einen Monat, mit oder ohne niedrig-dosiertes Doxycyclin, unzureichend für Patienten ist, die schon so lange krank sind [103,104]. Deshalb ist die Verallgemeinerbarkeit dieser Resultate bei diesen stark ausgewählten Patienten mit persistierender Borreliose fraglich [104].

Tabelle 2: Resultate der Plazebo-kontrollierten Versuche mit Antibiotika-Behandlung bei chronischer Borreliose

Studie	Jahr	Behandlung	Resultate	Kommentare
Klempner und andere [101]	2001	IV Ctri für 4 Wochen, gefolgt von oralem Doxycyclin für 2 Monate vs. Plazebo	Keine Verbesserung bei Fatigue (Müdigkeit) oder Lebensqualität	Die Studie wurde kritisiert, weil die Patienten im Durchschnitt bereits seit 4,7 Jahren krank waren und eine ähnliche Behandlung fehl geschlagen war; das Behandlungsschema war nicht angemessen für den Grad der funktionalen Beeinträchtigung [104]
Krupp und andere [102]	2003	IV Ctri für 4 Wochen vs. Plazebo	SV bei Müdigkeit vermerkt bei 64 % der Behandlungs- Gruppe, verglichen mit 19% der Kontroll-Gruppe; keine Verbesserung in der kognitiven Funktion	Die genaue Dauer der Krankheit wurde nicht dargestellt (mindestens 6 Monate) und die Behandlungsdauer war relativ kurz; vorher unbehandelten Patienten ging es signifikant besser als den Kontroll-Personen bzgl. Müdigkeitsverbesserung (69% vs 0%; P < .01)
Fallon [105]	2005	IV Ctri für 10 Wochen vs. Plazebo	SV in kognitiver und körperlicher Funktionsweise nach 12 Wochen in der Behandlungs-Gruppe, verglichen mit der Kontroll-Gruppe	Verbesserung in körperlicher, aber nicht in der kognitiven Funktionsweise waren nachhaltig in der Behandlungs-Gruppe nach 24 Wochen
Cameron [106]	2005	Orales Amoxicillin über 3 Monate vs. Plazebo	SV in kognitiver und körperlicher Funktionsweise in der Behandlungs-Gruppe, verglichen mit der Kontroll-Gruppe	Die Behandlung war erfolgreich bei zwei Drittel der Patienten, welche anfänglich die beste Lebensqualität hatten, aber sie versagte bei einem Drittel der Patienten, welche anfänglich die schlechteste Lebensqualität auswiesen.

Anmerkung: IV Ctri = intravenöses Ceftriaxon, SV: Signifikante Verbesserung

Im Gegensatz zu diesen Studien wurden zwei Plazebo-kontrollierte Proben bei der jährlichen Versammlung der Columbia/Lyme Disease Association im Jahr 2005 vorgestellt (Tabelle 2) [105,106]. Eine Studie schloss orales Amoxicillin über 3 Monate gegenüber Plazebo für zuvor behandelte Patienten mit ein, und die Nachbehandlung war für die 2/3 der Patienten mit der besten anfänglichen Lebensqualität erfolgreich. Eine zweite Studie verabreichte intravenöses Ceftriaxone über 10 Wochen an Patienten mit persistierenden neurologischen Borreliose-Symptomen und diese Patienten hatten eine signifikante kognitive Verbesserung durch diese Behandlung. Wir erwarten die Veröffentlichung dieser 2 Plazebo-kontrollierten Versuche, welche zeigen, dass eine längere Dauer der Antibiotika-Therapie nützlich bei Patienten mit persistierender Borreliose ist.

Co-Infektion mit Zeckenübertragenen Erregern

Zusätzlich zu der Infektion mit *B. burgdorferi* werden zunehmend Zeckenübertragene Co-Infektionen beobachtet. Wenn ein Patient wegen Lyme-Borreliose behandelt wird und er Symptome hat, die persistierend (anhaltend/hartnäckig) sind oder sich gar verschlechtern, kann die nicht eintretende Verbesserung durch das Vorliegen einer Co-Infektion mit *Babesien*, *Anaplasmen*, *Ehrlichien* oder *Bartonellen* begründet sein [107-126]. Es konnte gezeigt werden, dass Co-Infektion mit *Babesien* und *Ehrlichien* die Lyme-Borreliose verschlimmern in den Maus-Modellen [108-110] und auch bei Menschen [111-118]. Traditionell wird ange-

nommen, dass *Babesien*, *Anaplasmen*, *Ehrlichien* und *Bartonellen* akute fulminante Infektionen hervorrufen, aber Tatsache ist, dass diese Erreger niedrig-gradige Infektionen bewirken, welche die Schwere und Dauer der Lyme-Borreliose erhöhen können [119-125].

Eine beunruhigende Studie aus New Jersey untersuchte die Verbreitung von Co-Infektionen in *Ixodes* Zecken, die Borreliose übertragen [126]. In dieser Studie betrug die Verbreitung der *B. burgdorferi* Infektion 33,6%, aber die Verbreitung der *Bartonellen* Infektion lag bei 34,5%. Das heißt, dass mehr *Bartonellen*-Erreger als Borrelien in diesen Zecken gefunden wurden. Dieser Beobachtung kündigt ein größeres Problem mit einer Bartonellen-Infektion in Verbindung mit einem Zeckenkontakt in der nahen Zukunft an.

Behandlungsansatz bei chronischer Lyme-Borreliose

Was gibt es für einen Behandlungsansatz für Patienten mit persistierenden (anhaltenden/hartnäckigen) Symptomen von Lyme-Borreliose [127-140]? Zuerst sollte der Lyme-Borreliose Western Blot wiederholt werden und die Co-Infektionen sollten von einem Labor, das genug Erfahrung in der Analyse von Zeckenübertragenen Erkrankungen besitzt, abgetestet werden. Gleichzeitig sollten andere medizinische Ursachen, die persistierende Symptome hervorrufen können, ausgeschlossen werden. Die Messung des Aktivitätsgrades der CD 57 natürlichen Killerzellen sollte durchgeführt werden; dieser ist ein immunologischer Marker, welcher zur Überwachung der Behandlung einer chronischen Lyme-Borreliose genutzt werden kann [129-131]. Wenn die neurologischen Symptome schwerwiegend sind, sollte ein PET Gehirn-Scan gemacht werden, um zu sehen, wie stark die Entzündung im Gehirn ist. Eine neuropsychiatrische Bewertung könnte ebenso hilfreich sein [132].

Auf Basis dieser Resultate sollten Co-Infektionen (bei Vorhandensein) zuerst behandelt werden und dann sollten orale oder parenterale Antibiotika verwendet werden, um die Symptome der persistierenden Lyme-Borreliose zu behandeln. Die Antibiotika-Therapie sollte in einer rotierenden Art mit offenem Ende durchgeführt werden, in Verbindung mit probiotischen Mitteln, um die nachteiligen Effekte zu minimieren [133-136]. Die Überwachung der klinischen Symptome, der Aktivitätsgrad der CD 57 natürlichen Killerzellen und Entzündungsmarker sollte in Verbindung mit der Behandlung durchgeführt werden [137-140].

Tabelle 3: Beispielfälle für verlängerte Antibiotika-Therapie

Erkrankung	Organismus	Behandlung	Behandlungsdauer, Monate
Medikament empfindliche Tuberkulose	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2-4 Antibiotika	6-9
Mehrfach-Medikament resistente Tuberkulose	<i>M. tuberculosis</i>	3-5 Antibiotika	18-24
Lepra	<i>Mycobacterium leprae</i>	3-4 Antibiotika	24
Atypische Tuberkulose	<i>Mycobacterium chelonae</i>	Orale und intravenöse Antibiotika	6-12
Q Fieber Endokarditis	<i>Coxiella burnetii</i>	2 Antibiotika	36

Hinweis: Daten basieren auf den Literaturangaben [143-147]

Dieser Behandlungsansatz weicht von den Empfehlungen den aktuell gültigen IDSA-Richtlinien ab, welche eine persistierende Infektion bei chronischer Lyme-Borreliose nicht anerkennen [141]. Trotzdem ist der Behandlungsansatz konsistent mit den Richtlinien der International Lyme and Associated Diseases Society, welche bei einer persistierenden Infektion bei Patienten mit chronischen Borreliose-Symptomen die Behandlung anordnet [142]. Es ist

hilfreich, sich daran zu erinnern, dass *B. burgdorferi* bestimmte pathophysiologische Befunde mit der mykobakterieller anderen chronischen Infektionen teilt (Tabelle 1), dass diese Infektionen verlängerte Antibiotika-Therapien erfordern (6-36 Monate) und dass die Risiken einer Langzeit- Behandlung in solchen Situationen gerechtfertigt sind (Tabelle 3) [143-147]. Auf der Basis dieser laufenden Diskussion erscheinen bei chronischer Borreliose verlängerte Antibiotika-Therapien nützlich und gerechtfertigt.

Zusammen wurden > 18.000 wissenschaftliche Artikel über Borreliose geschrieben. Einige dieser Artikel fokussieren sich auf die komplexe Pathophysiologie der *B. burgdorferi*, währenddessen andere die klinische Ungewissheit, die Borreliose umgibt, hervorheben. Weil eine optimale Therapie für diese komplizierte Krankheit immer noch angezweifelt wird, müssen wir offen sein für die Behandlung von Patienten mit persistierenden (anhaltenden / hartnäckigen) Symptomen der Lyme-Borreliose und verbundenen Zeckenübertragenen Erkrankungen.

Literaturhinweise:

1. Stricker RB, Lautin A, Burrascano JJ. Lyme disease: point/counterpoint. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2005**; 3:155–65.
2. Johnson L, Stricker RB. Treatment of Lyme disease: a medicolegal assessment. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2004**; 2:533–57.
3. Harvey WT, Salvato P. 'Lyme disease': ancient engine of an unrecognized borreliosis pandemic? *Med Hypotheses* **2003**; 60:742–59.
4. Lautin A, McNeil EL, Liegner KB, Stricker RB, Sigal LH. Lyme disease controversy: use and misuse of language. *Ann Intern Med* **2002**; 137: 775–7.
5. Stricker RB, Phillips SE. Lyme disease without erythema migrans: cause for concern? *Am J Med* **2003**; 115:72.
6. Edlow JA. Erythema migrans. *Med Clin North Am* **2002**; 86:239–60.
7. Meek JI, Roberts CL, Smith EV, Cartter ML. Underreporting of Lyme disease by Connecticut physicians, 1992. *J Public Health Manag Pract* **1996**; 2:61–5.
8. Boltri JM, Hash RB, Vogel RL. Patterns of Lyme disease diagnosis and treatment by family physicians in a southeastern state. *J Community Health* **2002**; 27:395–402.
9. Porcella SF, Schwan TG. *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum*: a comparison of functional genomics, environmental adaptations, and pathogenic mechanisms. *J Clin Invest* **2001**; 107:651–6.
10. Casjens S, Palmer N, van Vugt R, et al. A bacterial genome in flux: the twelve linear and nine circular extrachromosomal DNAs in an infectious isolate of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Mol Microbiol* **2000**; 35:490–516.
11. Schoeler GB, Wikel SK. Modulation of host immunity by haematophagous arthropods. *Ann Trop Med Parasitol* **2001**; 95:755–71.
12. Hannier S, Liversidge J, Sternberg JM, Bowman AS. *Ixodes ricinus* tick salivary gland extract inhibits IL-10 secretion and CD69 expression by mitogen-stimulated murine splenocytes and induces hyporesponsiveness in B lymphocytes. *Parasite Immunol* **2003**; 25:27–37.
13. Ramamoorthi N, Narasimhan S, Pal U, et al. The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host. *Nature* **2005**; 436:573–7.
14. Rhen M, Eriksson S, Clements M, Bergstrom S, Normark SJ. The basis of persistent bacterial infections. *Trends Microbiol* **2003**; 11:80–6.
15. Liang FT, Jacobs MB, Bowers LC, Philipp MT. An immune evasion mechanism for spirochetal persistence in Lyme borreliosis. *J Exp Med* **2002**; 195:415–22.
16. Guner ES. Complement evasion by the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* grown in host-derived tissue co-cultures: role of fibronectin in complement-resistance. *Experientia* **1996**; 52:364–72.
17. Kraiczy P, Hellwage J, Skerka C, et al. Complement resistance of *Borrelia burgdorferi* correlates with expression of BbCRASP-1, a novel linear plasmid-encoded surface protein that interacts with human factor H and FHL-1 and is unrelated to Erp proteins. *J Biol Chem* **2004**; 279:2421–9.

18. Zhang H, Raji A, Theisen M, Hansen PR, Marconi RT. bdrF2 of Lyme disease spirochetes is coexpressed with a series of cytoplasmic proteins and is produced specifically during early infection. *J Bacteriol* **2005**; 187:175–84.
19. Liang FT, Brown EL, Wang T, Iozzo RV, Fikrig E. Protective niche for *Borrelia burgdorferi* to evade humoral immunity. *Am J Pathol* **2004**; 165:977–85.
20. Liang FT, Yan J, Mbow ML, et al. *Borrelia burgdorferi* changes its surface antigenic expression in response to host immune responses. *Infect Immun* **2004**; 72:5759–67.
21. Qiu WG, Schutzer SE, Bruno JF, et al. Genetic exchange and plasmid transfers in *Borrelia burgdorferi* sensu stricto revealed by three-way genome comparisons and multilocus sequence typing. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2004**; 101:14150–5.
22. Stewart PE, Hoff J, Fischer E, Krum JG, Rosa PA. Genome-wide transposon mutagenesis of *Borrelia burgdorferi* for identification of phenotypic mutants. *Appl Environ Microbiol* **2004**; 70:5973–9.
23. Grimm D, Eggers CH, Caimano MJ, et al. Experimental assessment of the roles of linear plasmids lp25 and lp28-1 of *Borrelia burgdorferi* throughout the infectious cycle. *Infect Immun* **2004**; 72:5938–46.
24. Bruck DK, Talbot ML, Cluss RG, Boothby JT. Ultrastructural characterization of the stages of spheroplast preparation of *Borrelia burgdorferi*. *J Microbiol Methods* **1995**; 23:219–28.
25. Preac-Mursic V, Wanner G, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast Lform variants. *Infection* **1996**; 24:218–26.
26. Alban PS, Johnson PW, Nelson DR. Serum-starvation-induced changes in protein synthesis and morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Microbiology* **2000**; 146:119–27.
27. Brorson O, Brorson SH. A rapid method for generating cystic forms of *Borrelia burgdorferi*, and their reversal to mobile spirochetes. *APMIS* **1998**; 106:1131–41.
28. Brorson O, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. *APMIS* **1999**; 107:566–76.
29. Kersten A, Poitschek C, Rauch S, Aberer E. Effects of penicillin, ceftriaxone, and doxycycline on the morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* **1995**; 39:1127–33.
30. Montgomery RR, Schreck K, Wang X, Malawista SE. Human neutrophil calprotectin reduces the susceptibility of *Borrelia burgdorferi* to penicillin. *Infect Immun* **2006**; 74:2468–72.
31. Terekhova D, Sartakova ML, Wormser GP, Schwartz I, Cabello FC. Erythromycin resistance in *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**; 46:3637–40.
32. Galbraith KM, Ng AC, Eggers BJ, Kuchel CR, Eggers CH, Samuels DS. parC mutations in fluoroquinolone-resistant *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**; 49:4354–7.
33. Criswell D, Tobiasson VL, Lodmell JS, Samuels DS. Mutations conferring aminoglycoside and spectinomycin resistance in *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**; 50:445–52.
34. Grab DJ, Perides G, Dumler JS, et al. *Borrelia burgdorferi*, host-derived proteases, and the blood-brain barrier. *Infect Immun* **2005**; 73: 1014–22.
35. Ma Y, Sturrock A, Weis JJ. Intracellular localization of *Borrelia burgdorferi* within human endothelial cells. *Infect Immun* **1991**; 59:671–8.
36. Klempner MS, Noring R, Rogers RA. Invasion of human skin fibroblasts by the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis* **1993**; 167:1074–81.
37. Girschick HJ, Huppertz HI, Russmann H, Krenn V, Karch H. Intracellular persistence of *Borrelia burgdorferi* in human synovial cells. *Rheumatol Int* **1996**; 16:125–30.
38. Linder S, Heimerl C, Fingerle V, Aepfelbacher M, Wilske B. Coiling phagocytosis of *Borrelia burgdorferi* by primary human macrophages is controlled by CDC42Hs and Rac1 and involves recruitment of Wiskott-Aldrich syndrome protein and Arp2/3 complex. *Infect Immun* **2001**; 69:1739–46.
39. Georgilis K, Peacocke M, Klempner MS. Fibroblasts protect the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, from ceftriaxone in vitro. *J Infect Dis* **1992**; 166:440–4.
40. Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eukaryotic 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.
41. Livengood JA, Gilmore RD. Invasion of human neuronal and glial cells by an infectious strain of *Borrelia burgdorferi*. *Microbes Infect* **2006**; 8:2832–40.
42. Aberer E, Koszik F, Silberer M. Why is chronic Lyme borreliosis chronic? *Clin Infect Dis* **1997**; 25(Suppl 1):S64–70.
43. Embers ME, Ramamoorthy R, Philipp MT. Survival strategies of *Borrelia burgdorferi*, the etiologic agent of Lyme disease. *Microbes Infect* **2004**; 6:312–8.
44. Williams LR, Austin FE. Hemolytic activity of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* **1992**; 60:3224–30.

45. Cluss RG, Silverman DA, Stafford TR. Extracellular secretion of the *Borrelia burgdorferi* Oms28 porin and Bgp, a glycosaminoglycan binding protein. *Infect Immun* **2004**; 72:6279–86.
46. Stevenson B, von Lackum K, Wattier RL, McAlister JD, Miller JC, Babb K. Quorum sensing by the Lyme disease spirochete. *Microbes Infect* **2003**; 5:991–7.
47. Babb K, von Lackum K, Wattier RL, Riley SP, Stevenson B. Synthesis of autoinducer 2 by the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *J Bacteriol* **2005**; 187:3079–87.
48. Von Lackum K, Babb K, Riley SP, Wattier RL, Bykowski T, Stevenson B. Functionality of *Borrelia burgdorferi* LuxS: the Lyme disease spirochete produces and responds to the pheromone autoinducer-2 and lacks a complete activated-methyl cycle. *Int J Med Microbiol* **2006**; 296(Suppl 40):92–102.
49. Chan J, Flynn J. The immunological aspects of latency in tuberculosis. *Clin Immunol* **2004**; 110:2–12.
50. Mukamolova GV, Turapov OA, Young DI, Kaprelyants AS, Kell DB, Young M. A family of autocrine growth factors in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* **2002**; 46:623–35.
51. Behera AK, Hildebrand E, Szafranski J, et al. Role of aggrecanase 1 in Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* **2006**; 54:3319–29.
52. Bakken LK, Case KL, Callister SM, Bourdeau NJ, Schell RF. Performance of 45 laboratories participating in a proficiency testing program for Lyme disease serology. *JAMA* **1992**; 268:891–5.
53. Brown SL, Hanson SL, Langone JJ. Role of serology in the diagnosis of Lyme disease. *JAMA* **1999**; 282:62–6.
54. Ekerfelt C, Ernerudh J, Forsberg P, et al. Lyme borreliosis in Sweden—diagnostic performance of five commercial *Borrelia* serology kits using sera from well-defined patient groups. *APMIS* **2004**; 112:74–8.
55. Ma B, Christen B, Leung D, Vigo-Pelfrey C. Serodiagnosis of Lyme borreliosis by Western immunoblot: reactivity of various significant antibodies against *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol* **1992**; 30: 370–6.
56. Feder HM Jr, Gerber MA, Luger SW, Ryan RW. Persistence of serum antibodies to *Borrelia burgdorferi* in patients treated for Lyme disease. *Clin Infect Dis* **1992**; 15:788–93.
57. Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J Clin Microbiol* **1995**; 33:419–27.
58. Ledue TB, Collins MF, Craig WY. New laboratory guidelines for serologic diagnosis of Lyme disease: evaluation of the two-test protocol. *J Clin Microbiol* **1996**; 34:2343–50.
59. Trevejo RT, Krause PJ, Sikand VK, et al. Evaluation of two-test serodiagnostic method for early Lyme disease in clinical practice. *J Infect Dis* **1999**; 179:931–8.
60. Hilton E, Devoti J, Sood S. Recommendation to include OspA and OspB in the new immunoblotting criteria for serodiagnosis of Lyme disease. *J Clin Microbiol* **1996**; 34:1353–4.
61. Dumler JS. Molecular diagnosis of Lyme disease: review and metaanalysis. *Mol Diagn* **2001**; 6:1–11.
62. Van Dam AP. Recent advances in the diagnosis of Lyme disease. *Expert Rev Mol Diagn* **2001**; 1:413–27.
63. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* **2005**; 18:484–509.
64. DePietropaolo DL, Powers JH, Gill JM, Foy AJ. Diagnosis of Lyme disease. *Am Fam Physician* **2005**; 72:297–304.
65. Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, et al. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* **1989**; 17:355–9.
66. Wormser GP, Dattwyler RJ. Lyme disease: myths and reality. *New York Times*. 9 June **2006**.
67. Montgomery RR, Nathanson MH, Malawista SE. The fate of *Borrelia burgdorferi*, the agent for Lyme disease, in mouse macrophages: destruction, survival, recovery. *J Immunol* **1993**; 150:909–15.
68. Bockenstedt LK, Mao J, Hodzic E, Barthold SW, Fish D. Detection of attenuated, noninfectious spirochetes in *Borrelia burgdorferi*-infected mice after antibiotic treatment. *J Infect Dis* **2002**; 186: 1430–7.
69. Straubinger RK, Summers BA, Chang YF, Appel MJ. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected dogs after antibiotic treatment. *J Clin Microbiol* **1997**; 35:111–6.
70. Straubinger RK. PCR-based quantification of *Borrelia burgdorferi* organisms in canine tissues over a 500-day postinfection period. *J Clin Microbiol* **2000**; 38:2191–9.
71. Cadavid D, O'Neill T, Schaefer H, Pachner AR. Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a nonhuman primate model of Lyme disease. *Lab Invest* **2000**; 80:1043–54.
72. Pachner AR, Cadavid D, Shu G, et al. Central and peripheral nervous system infection, immunity, and inflammation in the NHP model of Lyme borreliosis. *Ann Neurol* **2001**; 50:330–8.
73. Pachner AR, Dail D, Narayan K, Dutta K, Cadavid D. Increased expression of B-lymphocyte chemoattractant, but not pro-inflammatory cytokines, in muscle tissue in rhesus chronic Lyme borreliosis. *Cytokine* **2002**; 19:297–307.

74. Cadavid D, Bai Y, Hodzic E, Narayan K, Barthold SW, Pachner AR. Cardiac involvement in non-human primates infected with the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Lab Invest* **2004**; 84:1439–50.
75. Miller JC, Narayan K, Stevenson B, Pachner AR. Expression of *Borrelia burgdorferi* erp genes during infection of non-human primates. *Microb Pathog* **2005**; 39:27–33.
76. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid in Lyme arthritis. *N Engl J Med* **1994**; 330:229–34.
77. Nocton JJ, Bloom BJ, Rutledge BJ, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in patients with Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* **1996**; 174:623–7.
78. Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol* **1995**; 35:113–7.
79. Fraser DD, Kong LI, Miller FW. Molecular detection of persistent *Borrelia burgdorferi* in a man with dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* **1992**; 10:387–90.
80. Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. Five-year follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* **2002**; 34:421–5.
81. Shadick NA, Phillips CB, Sangha O, et al. Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* **1999**; 131:919–26.
82. Treib JA, Fernandez A, Haass A, Grauer MR, Holzer G, Woessner R. Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. *Neurology* **1998**; 51:1489–91.
83. Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. *Infection* **1996**; 24:98–102.
84. Shadick NA, Phillips CD, Logigian EL, et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* **1994**; 121:560–7.
85. Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* **1994**; 21: 454–61.
86. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sorgel F, Einhaupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* **1991**; 163:311–8.
87. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* **1990**; 323:1438–44.
88. Breier F, Khanakah G, Stanek G, et al. 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**; 144:387–92.
89. Oksi J, Marjamaki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med* **1999**; 31:225–32.
90. 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**; 24:347–53.
91. 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**; 57:118–21.
92. Battafarano DF, Combs JA, Enzenauer RJ, Fitzpatrick JE. Chronic septic arthritis caused by *Borrelia burgdorferi*. *Clin Orthop* **1993**; 297: 238–41.
93. Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, et al. First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy. *J Clin Neuroophthalmol* **1993**; 13: 155–61.
94. Petrovic M, Vogelaers D, Van Renterghem L, Carton D, De Reuck J, Afschrift M. Lyme borreliosis—a review of the late stages and treatment of four cases. *Acta Clin Belg* **1998**; 53:178–83.
95. Ferris i Tortajada J, Lopez Andreu JA, Salcedo Vivo J, Sala Lizarraga JV. Lyme borreliosis. *Lancet* **1995**; 345:1436–7.
96. Frey M, Jaulhac B, Piemont Y, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in muscle of patients with chronic myalgia related to Lyme disease. *Am J Med* **1998**; 104:591–4.
97. Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis* **1997**; 25(Suppl 1):S52–6.
98. Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1998**; 17: 715–9.
99. Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I. Treatment of late Lyme borreliosis. *J Infect* **1994**; 29:255–61.
100. Fallon BA. Repeated antibiotic treatment in chronic Lyme disease. *J Spiro Tick Dis* **1999**; 6:94–101.
101. 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.

102. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* **2003**; 60:1923–30.
103. Bransfield R, Brand S, Sherr V. Treatment of patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* **2001**; 345: 1424–5.
104. Cameron DJ. Generalizability in two clinical trials of Lyme disease. *Epidemiol Perspect Innov* **2006**; 3:12–18.
105. Fallon BA. Preliminary results of Columbia controlled Lyme treatment study. In: Program and abstracts of the Columbia University/LDA Conference, Lyme & Other Tick-Borne Diseases: Emerging Tick-Borne Diseases (Philadelphia). **2005**:M1.
106. Cameron DJ. Results from Lyme disease treatment trial. In: Program and abstracts of the Columbia University/LDA Conference, Lyme & Other Tick-Borne Diseases: Emerging Tick-Borne Diseases (Philadelphia). **2005**:L1.
107. Stricker RB. Lyme disease: a potential polymicrobial infection. *ASM News* **2003**; 69:265.
108. Thomas V, Anguita J, Barthold SW, Fikrig E. Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis alters murine immune responses, pathogen burden, and severity of Lyme arthritis. *Infect Immun* **2001**; 69:3359–71.
109. Zeidner NS, Dolan MC, Massung R, Piesman J, Fish D. Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis suppresses IL-2 and IFN gamma production and promotes an IL-4 response in C3H/HeJ mice. *Parasite Immunol* **2000**; 22:581–8.
110. Moro MH, Zegarra-Moro OL, Bjornsson J, et al. Increased arthritis severity in mice coinfecting with *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti*. *J Infect Dis* **2002**; 186:428–31.
111. Benach JL, Coleman JL, Habicht GS, MacDonald A, Grunwaldt E, Giron JA. Serological evidence for simultaneous occurrences of Lyme disease and babesiosis. *J Infect Dis* **1985**; 152:473–7.
112. Marcus LC, Steere AC, Duray PH, Anderson AE, Mahoney EB. Fatal pancarditis in a patient with coexistent Lyme disease and babesiosis: demonstration of spirochetes in the myocardium. *Ann Intern Med* **1985**; 103:374–6.
113. Nadelman RB, Horowitz HW, Hsieh TC, et al. Simultaneous human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis. *N Engl J Med* **1997**; 337:27–30.
114. DeMartino SJ, Carlyon JA, Fikrig E. Coinfections with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med* **2001**; 345:150–1.
115. Krause PJ, McKay K, Thompson CA, et al. Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses: babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease. *Clin Infect Dis* **2002**; 34:1184–91.
116. Stricker RB, Harris NS, Yong DC, Winger EE. Clinical and seroepidemiologic characteristics of *Babesia WA-1* coinfection in patients with Lyme disease in California. *J Invest Med* **2003**; 51(Suppl 1):S145.
117. Eskow E, Rao RV, Mordechai E. Concurrent infection of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* and *Bartonella henselae*: evidence for a novel tick-borne disease complex. *Arch Neurol* **2001**; 58: 1357–63.
118. Holden K, Boothby JT, Anand S, Massung RF. Detection of *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia chafeensis*, and *Anaplasma phagocytophilum* in ticks (Acari: Ixodidae) from a coastal region of California. *J Med Entomol* **2003**; 40:534–9.
119. Krause PJ, Telford SR, Spielman A, et al. Concurrent Lyme disease and babesiosis: evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* **1996**; 275:1657–60.
120. Oleson CV, Sivalingam JJ, O'Neill BJ, Staas WE. Transverse myelitis secondary to coexistent Lyme disease and babesiosis. *J Spinal Cord Med* **2003**; 26:168–71.
121. Krause PJ, Spielman A, Telford SR, et al. Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N Engl J Med* **1998**; 339:160–5.
122. Allred DR. Babesiosis: persistence in the face of adversity. *Trends Parasitol* **2003**; 19:51–5.
123. Harrus S, Waner T, Aizenberg I, Foley JE, Poland AM, Bark H. Amplification of ehrlichial DNA from dogs 34 months after infection with *Ehrlichia canis*. *J Clin Microbiol* **1998**; 36:73–6.
124. Dumler JS, Bakken JS. Human granulocytic ehrlichiosis in Wisconsin and Minnesota: a frequent infection with the potential for persistence. *J Infect Dis* **1996**; 173:1027–30.
125. Chomel BB, Kasten RW, Sykes JE, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Clinical impact of persistent *Bartonella* bacteremia in humans and animals. *Ann N Y Acad Sci* **2003**; 990:267–78.
126. Adelson ME, Rao RV, Tilton RC, et al. Prevalence of *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella* spp., *Babesia microti*, and *Anaplasma phagocytophilum* in *Ixodes scapularis* ticks collected in Northern New Jersey. *J Clin Microbiol* **2004**; 42:2799–801.
127. Burrascano JJ. Lyme disease. In: Rakel RE, ed. *Conn's current therapy*. Philadelphia: WB Saunders Company, **1997**:140–3.

128. Liegner KB, Kochevar J. Guidelines for the clinical diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med* **1998**; 129:422–3.
129. Stricker RB, Winger EE. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol Lett* **2001**; 76:43–48.
130. Stricker RB, Burrascano J, Winger EE. Longterm decrease in the CD57 lymphocyte subset in a patient with chronic Lyme disease. *Ann Agric Environ Med* **2002**; 9:111–3.
131. Stricker RB, Winger EE. Normalization of the CD57 natural killer cell subset associated with prolonged antibiotic therapy in patients with chronic Lyme disease. *Clin Immunol* **2002**; 103:S117–8.
132. Fallon BA, Das S, Plutchok JJ, Tager F, Liegner K, Van Heertum R. Functional brain imaging and neuropsychological testing in Lyme disease. *Clin Infect Dis* **1997**; 25(Suppl 1):S57–63.
133. Brorson O, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to tinidazole. *Int Microbiol* **2004**; 7:139–42.
134. Hunfeld KP, Wichelhaus TA, Rodel R, Acker G, Brade V, Kraiczky P. Comparison of in vitro activities of ketolides, macrolides, and an azalide against the spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**; 48:344–7.
135. Stricker RB, Thomas SL, Moore DH, Winger EE. Efficacy of clarithromycin/cefdinir combination therapy in patients with chronic Lyme disease. *J Invest Med* **2005**; 53:S156.
136. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* **2002**; 324: 1361–6.
137. Widhe M, Grusell M, Ekerfelt C, et al. Cytokines in Lyme borreliosis: lack of early TNF-alpha and TGF-beta 1 responses are associated with chronic neuroborreliosis. *Immunology* **2002**; 107:46–55.
138. Widhe M, Jarefors S, Ekerfelt C, et al. *Borrelia* specific IFN-gamma and IL-4 secretion in blood and CSF during the course of human Lyme borreliosis: relation to clinical outcome. *J Infect Dis* **2004**; 189: 1881–1891.
139. Liegner KB, Duray P, Agricola M, et al. Lyme disease and the clinical spectrum of antibiotic responsive chronic meningoencephalomyelitides. *J Spiro Tick Dis* **1997**; 4:61–73.
140. Stricker RB, McNeil EL. Duration of antibiotic therapy for Lyme disease. *Ann Intern Med* **2004**; 140:W6.
141. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2006**; 43:1089–134.
142. Cameron D, Gaito A, Harris N, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2004**; 2(1 Suppl):S1–13.
143. Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* **2001**; 345:189–200.
144. Van Helden PD, Donald PR, Victor TC, et al. Antimicrobial resistance in tuberculosis: an international perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2006**; 4:759–66.
145. Shaw IN, Christian M, Jesudasan K, Kurian N, Rao GS. Effectiveness of multidrug therapy in multibacillary leprosy: a long-term followup of 34 multibacillary leprosy patients treated with multidrug regimens till skin smear negativity. *Lepr Rev* **2003**; 74:141–7.
146. Wallace RJ Jr, Tanner D, Brennan PJ, Brown BA. Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to *Mycobacterium chelonae*. *Ann Intern Med* **1993**; 119:482–6.
147. Rolain JM, Mallet MN, Raoult D. Correlation between serum doxycycline concentrations and serologic evolution in patients with *Coxiella burnetii* endocarditis. *J Infect Dis* **2003**; 188:1322–5.