

Neue Behandlungsstrategien bei Borreliose

Vortrag

am 17. 5. 2013

in

München



ICD-Krankheitsfälle Borreliose 2009



Häufigkeit von Borrelioseerkrankungen in Deutschland

ICD-Statistik der Techniker Krankenkasse (TKK) :

Aus den von den Arztpraxen mitgeteilten Diagnosen für Borreliose (ICD A 69.2) für TKK-Mitglieder wurde auf die gesamte Bevölkerung der BRD hochgerechnet, was eine Häufigkeit von rund 800 000 für die Diagnose Borreliose im Jahr 2009 ergab

Das bedeutet eine Zunahme + 11% gegenüber 2008

Aber: Nur ca. jede 2. Infektion geht mit einer infektionsbeweisenden Wanderröte einher!

Häufigkeit von Borrelioseerkrankungen in Deutschland

Weitere Hochrechnungen aus verschiedenen Studien
und Publikationen ergeben

ca. 1 Million Neuinfektionen jährlich in der BRD und
ca. 2 Millionen Patienten, die bereits an (chronischer)
Lyme-Borreliose leiden .

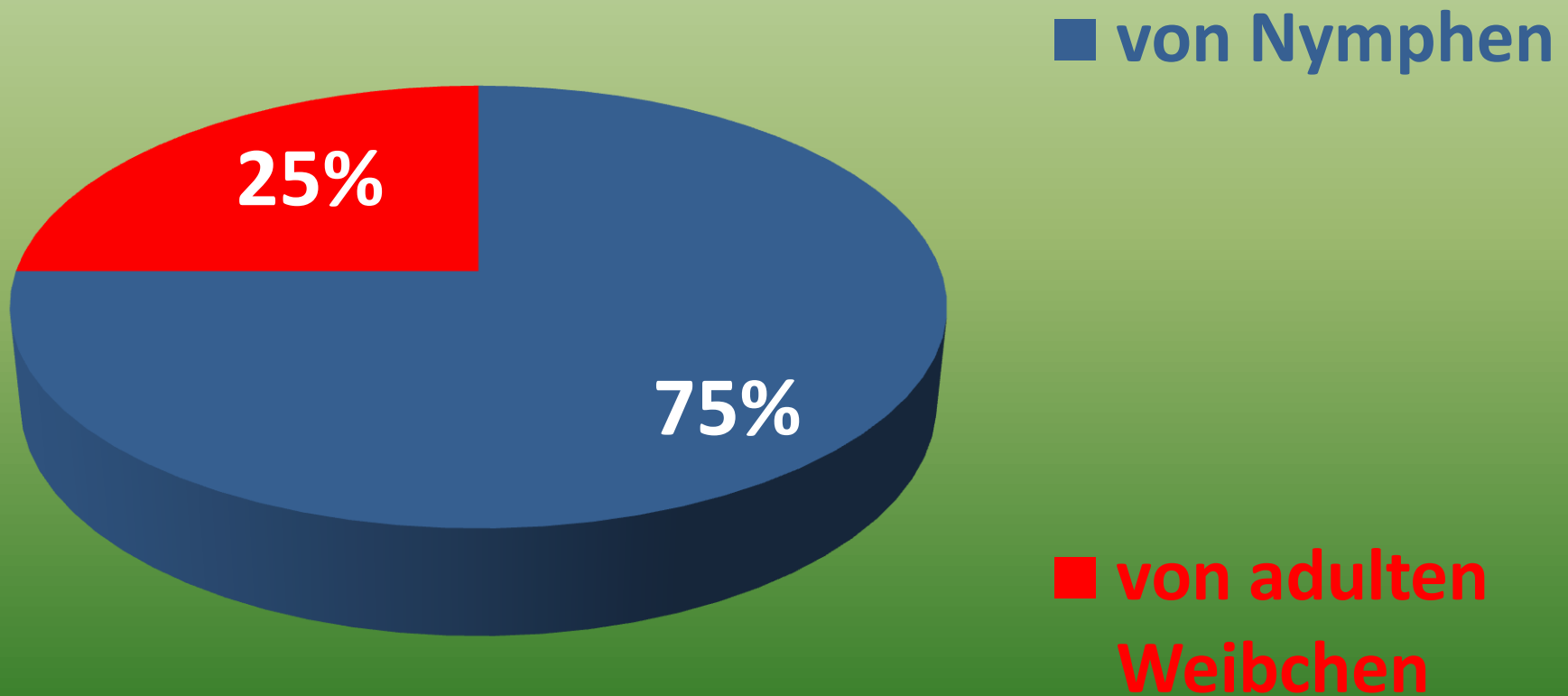
(s.a. www.praxis-berghoff.de: Häufigkeit der Lyme-
Borreliose in der Bundesrepublik Deutschland , Stand
2011)

Die kleine Zeckennymphhe überträgt die Borrelien am häufigsten



Foto: Frau Heidi Polack

Übertragungshäufigkeit der Borrelien-Infektion auf Menschen



Wichtige Fakten zum Verständnis der Borreliose als Multiorganerkrankung

- Statistisch werden von 10 Infizierten nur einer richtig und dauerhaft krank
- Borrelien können sich in allen Organen und Geweben als Dauerformen „einnisten“ und Symptome verursachen
- Das Immunsystem und bereits vorhandene Belastungsfaktoren bestimmen den weiteren Krankheitsverlauf, weshalb eine Borreliosebehandlung immer sehr individuell sein muss

Wichtige Fakten zum Verständnis der Borreliose als Multiorganerkrankung

- Neben Borrelien muss auch an Co-Infektionen, an Schwermetallbelastungen, genetische Prädispositionen und Umweltgifte gedacht werden
- Impfungen (v.a. FSME), Narkosen oder neu hinzukommende immunschwächende Erkrankungen können eine latent vorhandene Borrelieninfektion **symptomatisch** werden lassen (Auch ein EM kann dadurch erstmals auftreten)
- Symptomüberlappungen bestehen mit vielen Krankheiten, v.a. mit Depressionen, Burn-out, CFS, MS, ALS, ADHS und M. Alzheimer

Symptome in der Frühphase einer Borrelieninfection



d.h. Änderung des Allgemeinbefindens
oder auch keinerlei klinische Symptome
(sog. „stummes Stadium“)



Kaum übersehbares Erythema migrans



Foto: privat

Nur 3 Tage später:

wo ist das Erythema migrans?

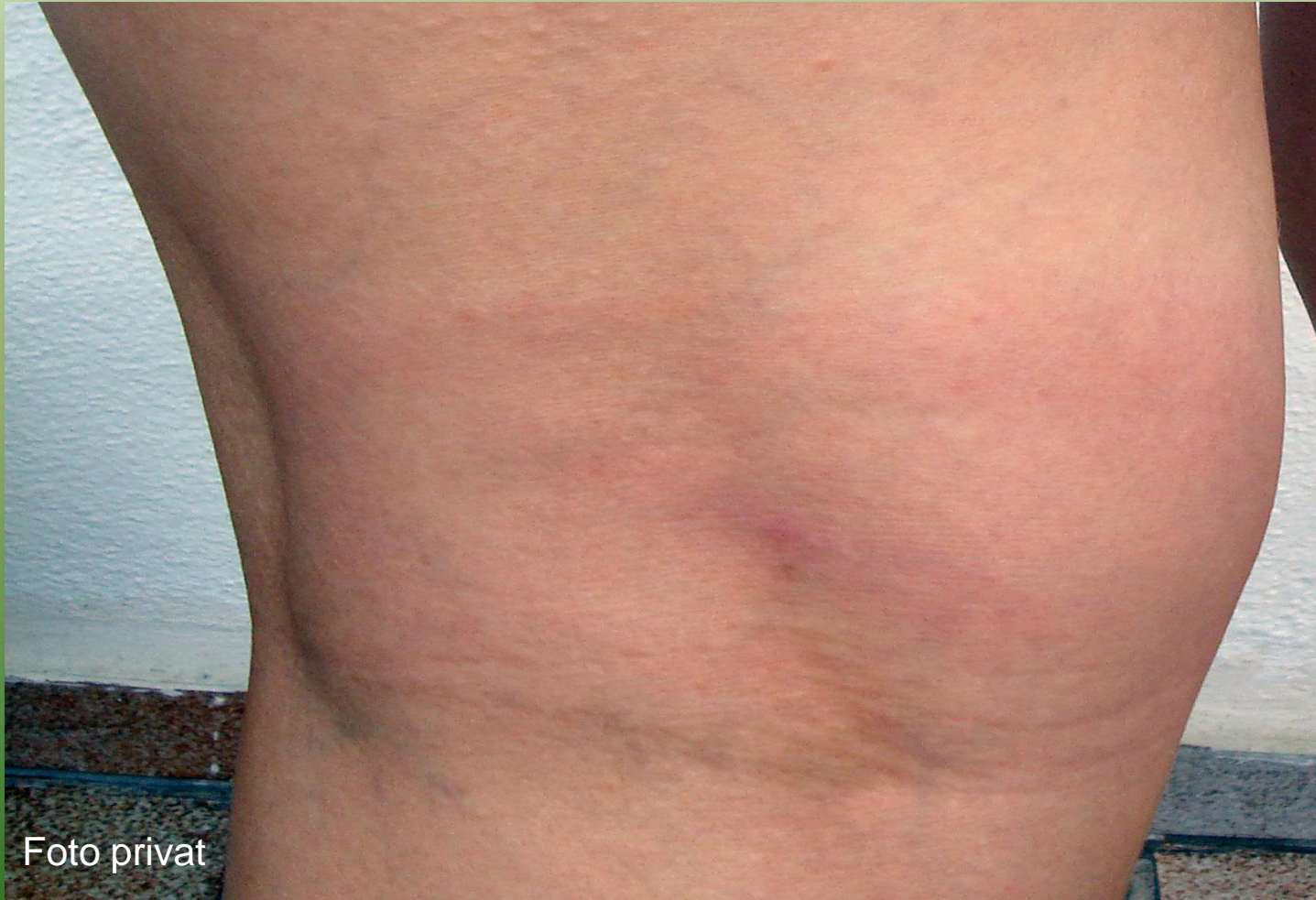


Foto privat

Frisches EM am 3.Tag nach Zeckenstich



Foto privat

Frisches, aber kaum sichtbares EM am Gesäß



EM am 4. Tag nach Zeckenstich, das an eine frische Zostereffloreszenz erinnert



Diagnostik im Frühstadium einer Borrelieninfektion

- Die **klinischen Zeichen** (EM, Borreliosegrippe) nach einem Zeckenstich beachten und sofort mit geeigneter Antibiose beginnen
- **Frühestens** 6 Wochen nach dem Stich die Antikörper (ELISA, EIA, CLIA) bestimmen lassen, da diese nicht früher gebildet werden
- Wenn unklar ist, ob eine Borrelien- Infektion erfolgt ist, ist ab Tag 10 nach dem Stich ein **LTT** durchführbar in bestimmten Laboren (IMD Berlin, Laborzentrum Bremen, Labor Ettlingen u.a.)

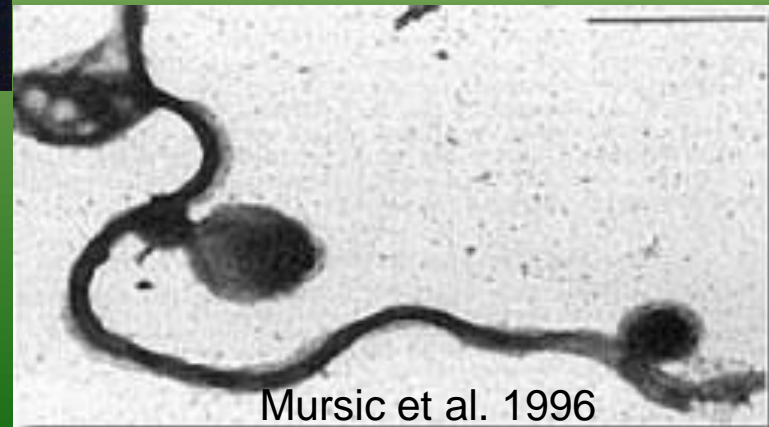
Was passiert nach einer Infektion mit Borrelien



©www.zecken.de

Die Spirochäte teilt sich unmittelbar nach der Infektion ihres Wirtes alle 12 – 24 Stunden quer durch und baut dann wieder eine neue Zellwand auf. Die Lipopolysaccharide der Zellwand wirken antigen (Antikörper-Bildung !)

Die Borrelien bilden sehr bald Persisterformen (Blebs, Cysten, L-Formen und Biofilme). Diese wirken Th 1-stimulierend (z.B. TNF-alpha, IFN gamma, IL 1-beta)



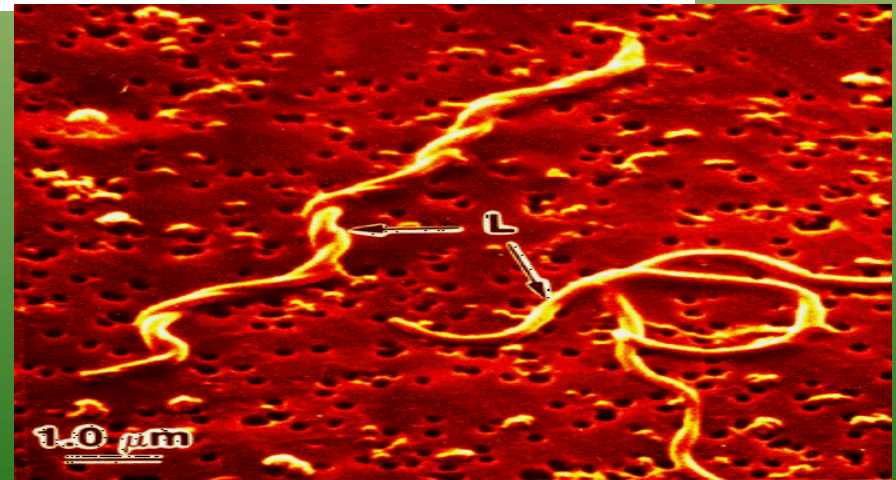
Mursic et al. 1996

The different forms of Borrelia

- *Borrelia burgdorferi* can **convert** between cyst, non-motile and normal motile spirochete forms.
- The cystic forms are **resistant** to most antibiotic treatments and difficult to detect in the body.
 - <http://www.lymeinfo.net/medical/LDAdverseConditions.pdf>
zusammengestellt von Prof. Sapi

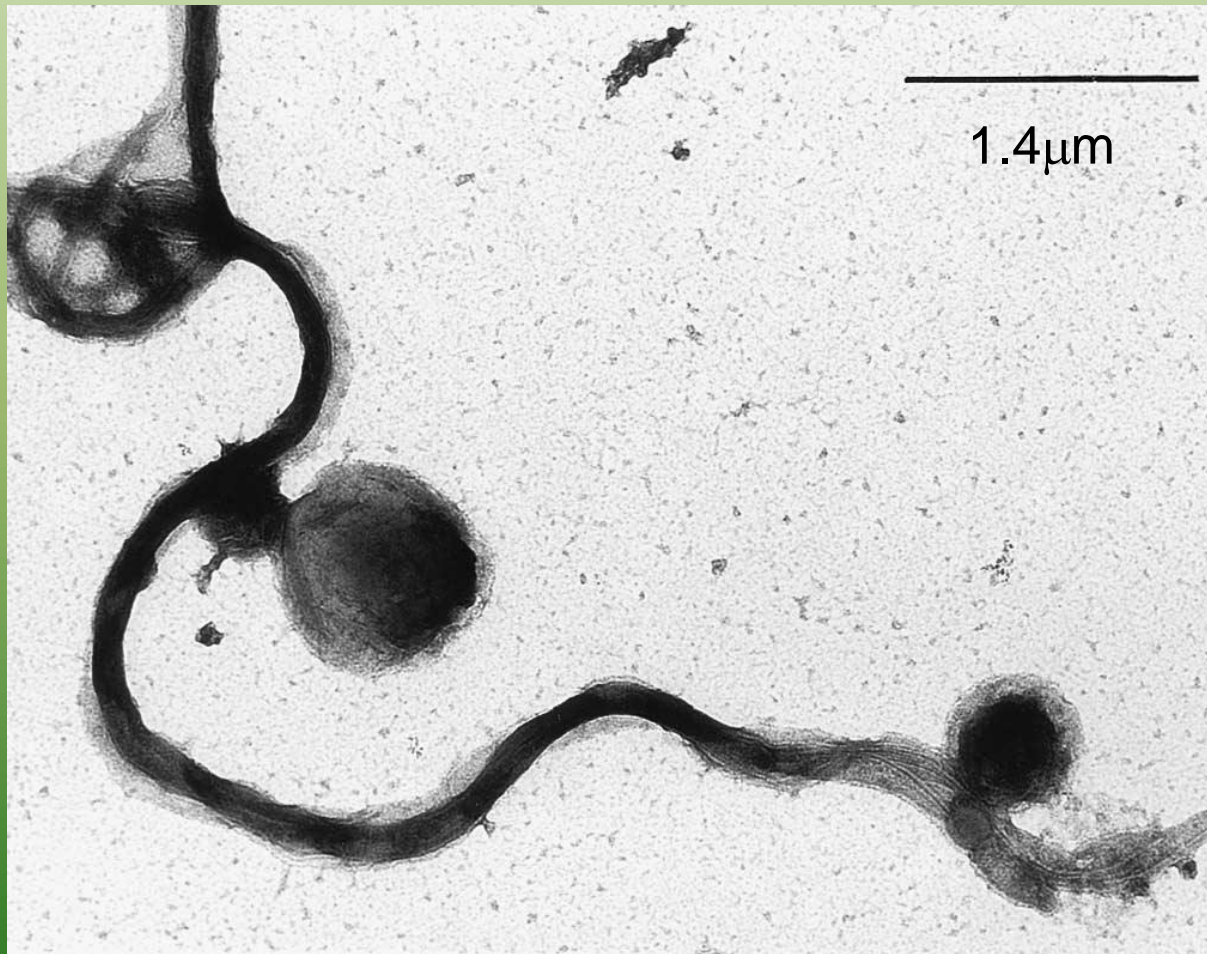


B. burgdorferi after exposure to penicillin concentration of 0.125 mg/l. Coiled up spirochete forming a spherical structure (spheroplast).
Schaller M; Neubert U. 1994



New York State Department of Health

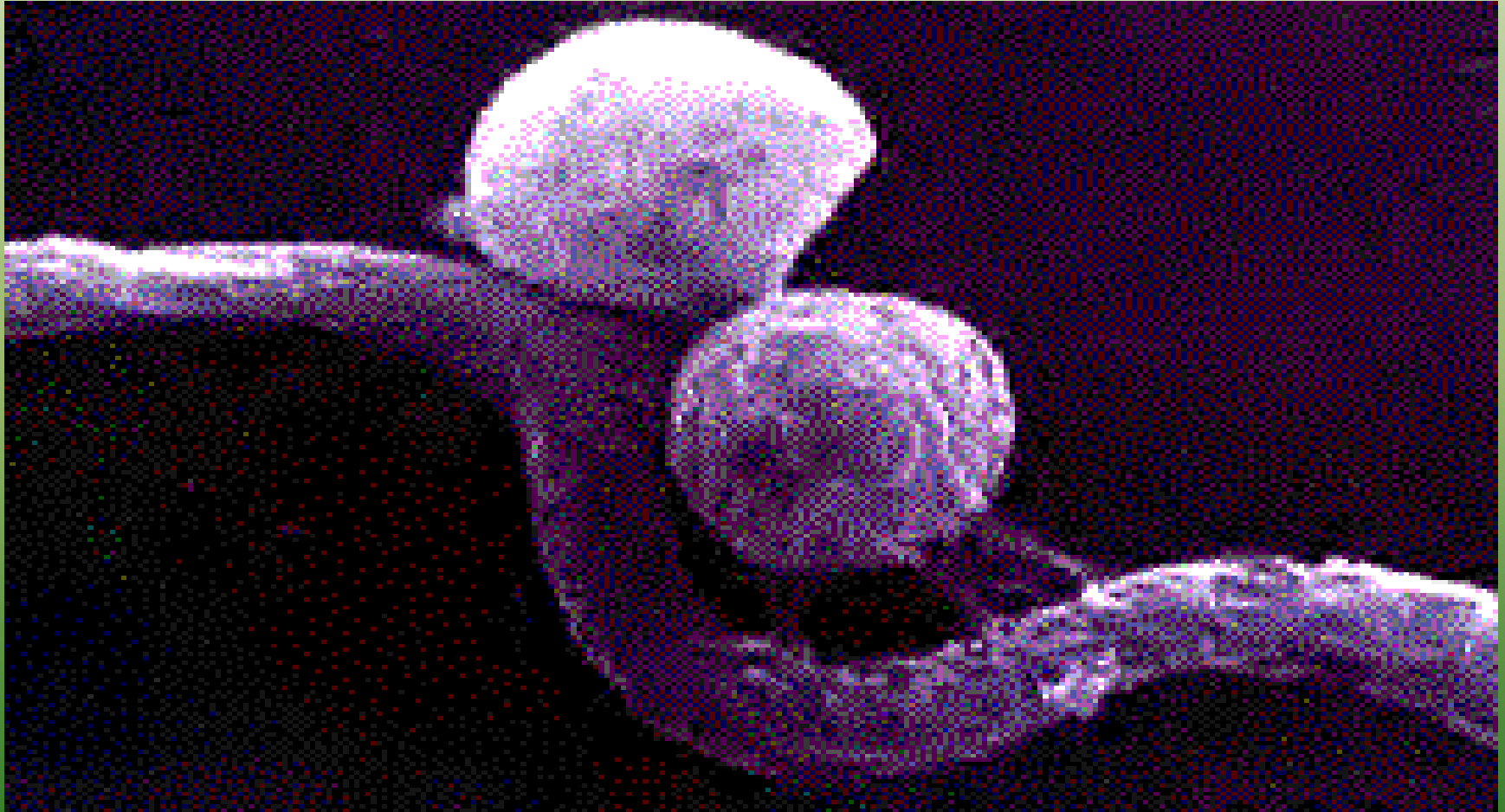
Several round bodies along borreliae after 24 h of incubation with **ceftriaxone** as shown by Transmission Electron Microscope (TEM)



Kersten et 1995

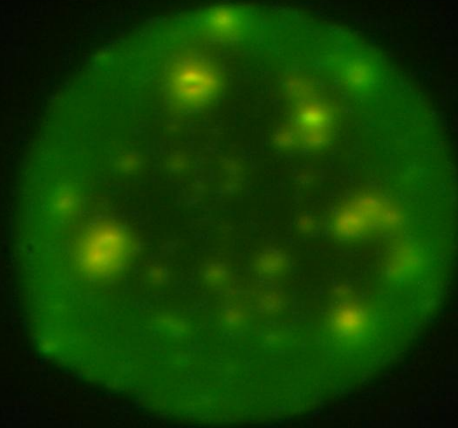
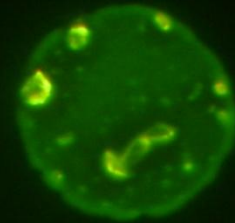
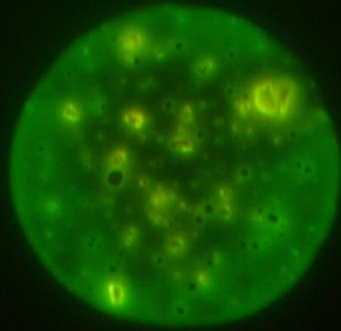


Cystenbildung von *Borrelia burgdorferi*

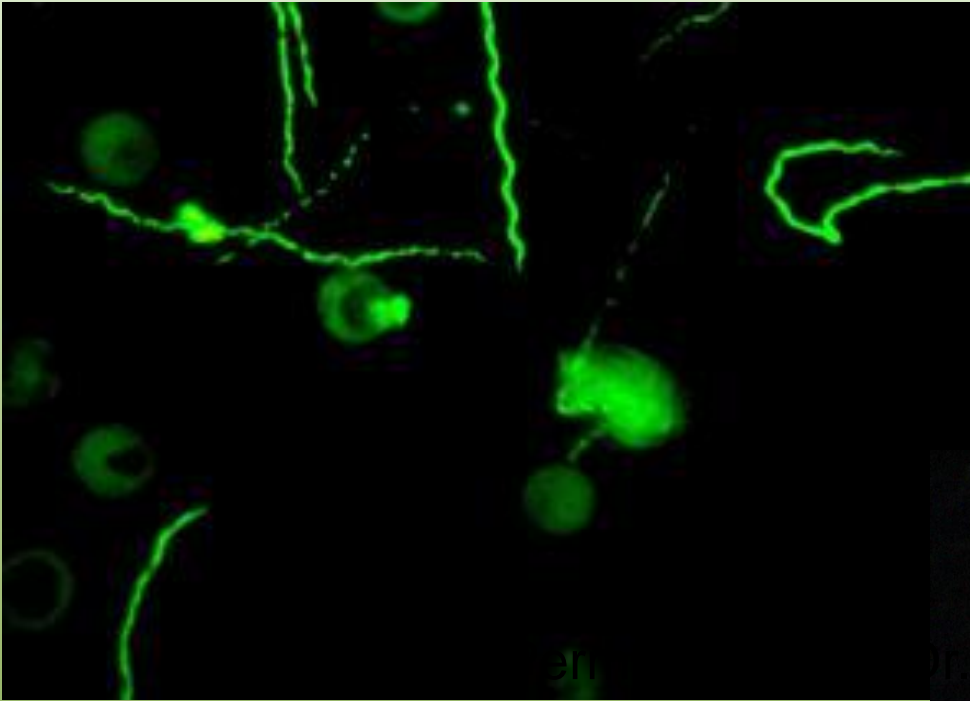


Mursic et al. 1996

Separate cystic forms of *Borrelia burgdorferi* without extracellular matrix

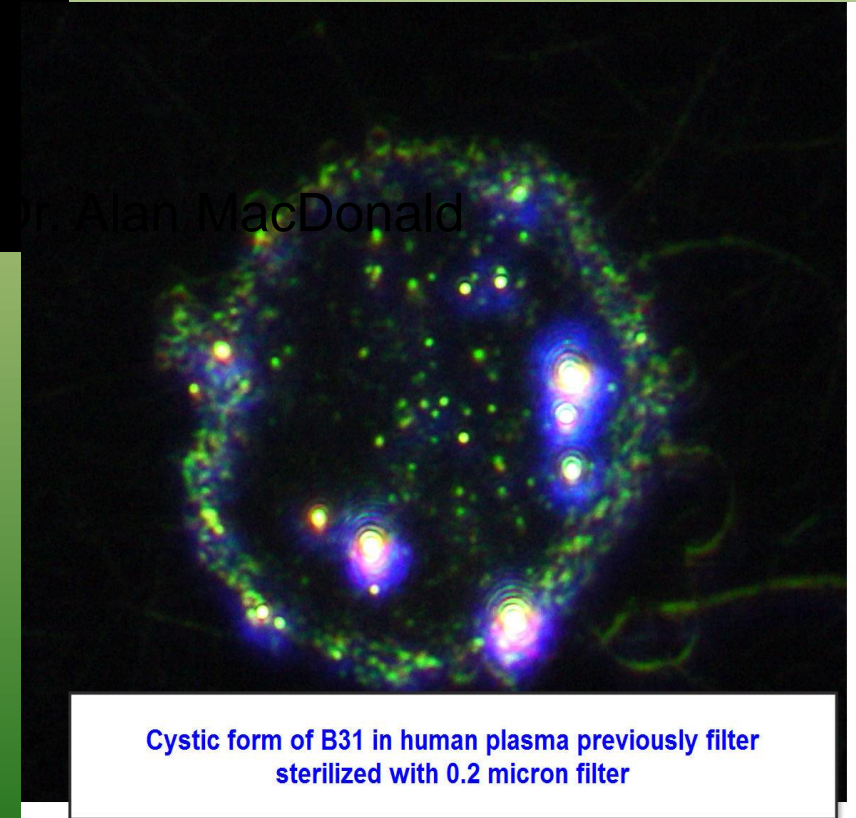


With Permission from Dr. Alan MacDonald



Cystic *Borrelia burgdorferi*
without granules inside

Cystic *Borrelia burgdorferi*
with granules inside



Cystic form of B31 in human plasma previously filter
sterilized with 0.2 micron filter

With Permission from Dr. Alan MacDonald

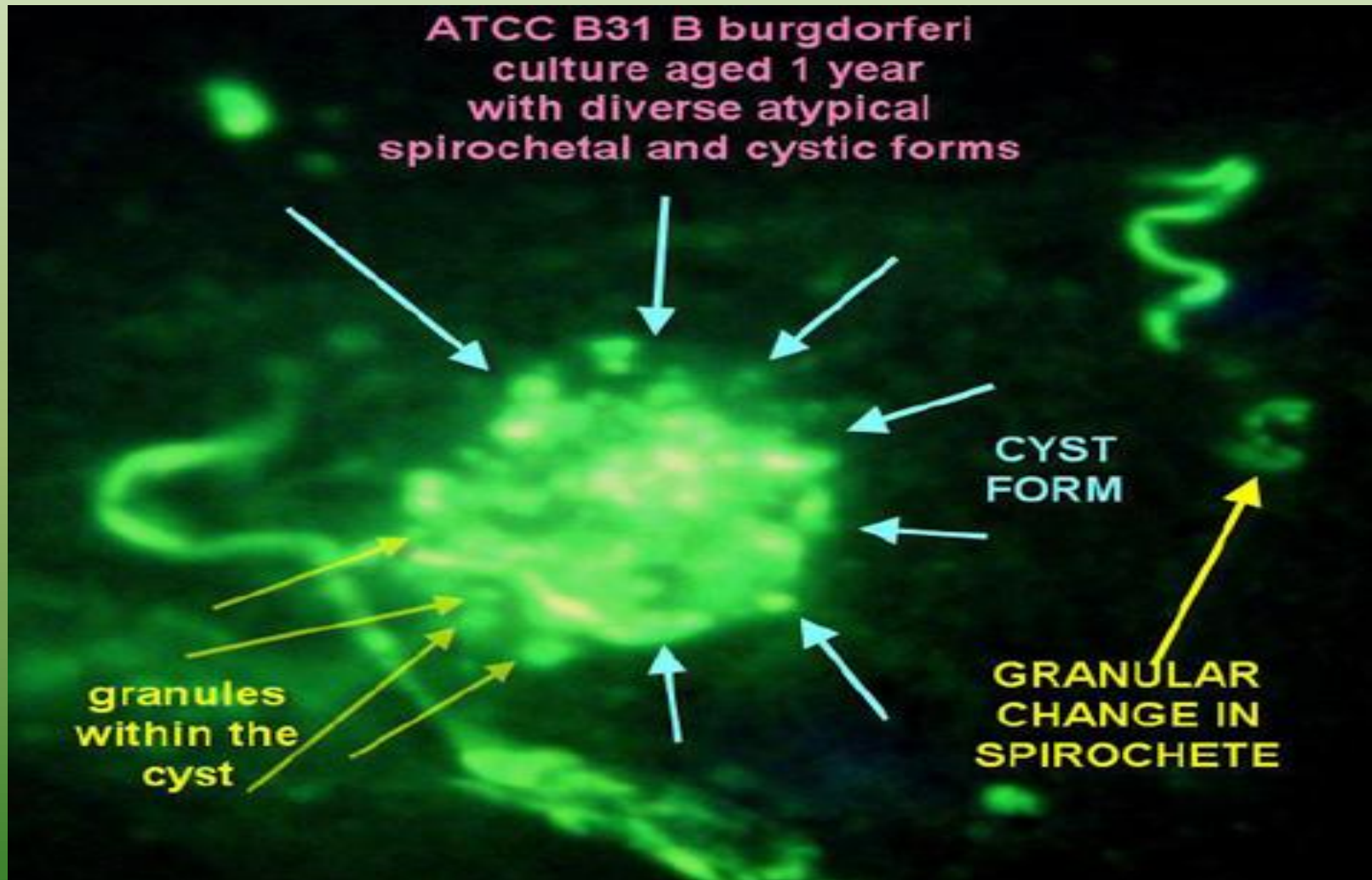


L-form of Borrelia

*With Permission from
Dr. Alan MacDonald*



Alle Lebensformen der Borrelien – bereits 1988 erkannt !!

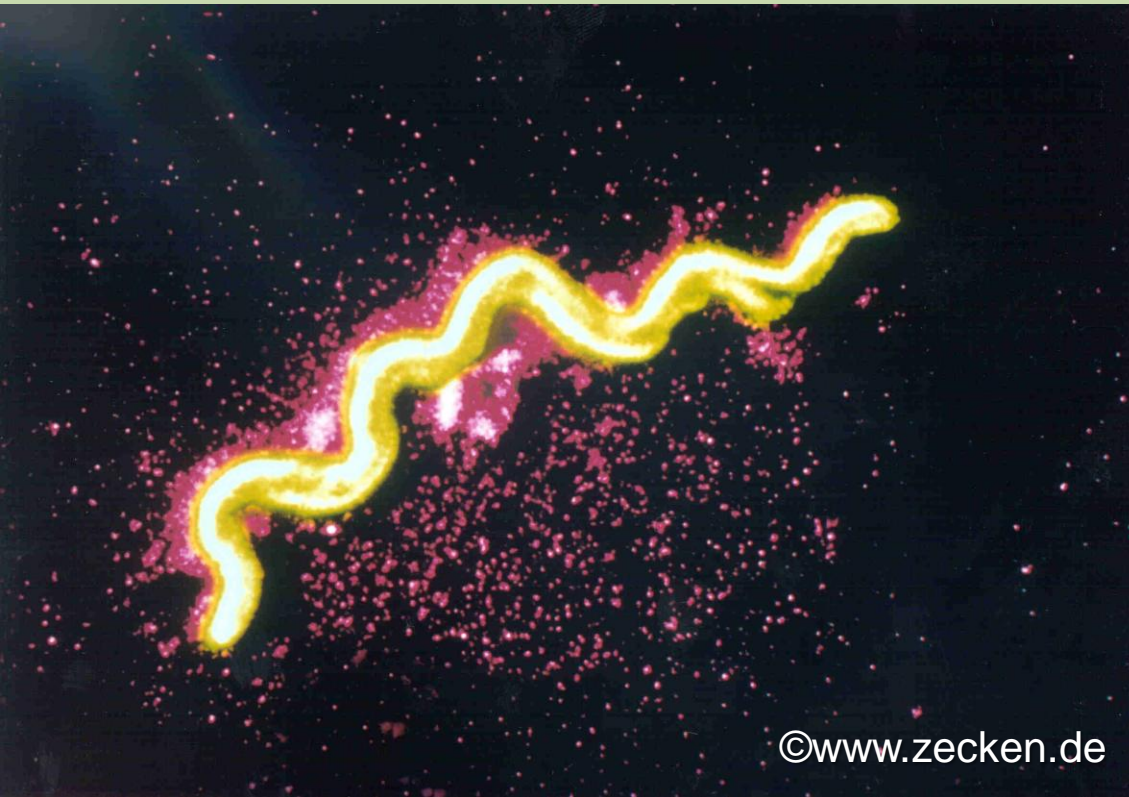


MacDonald, Alan 1988

Konsequenzen aus der Erkenntnis, dass sich Borrelien in ihrer Form verändern

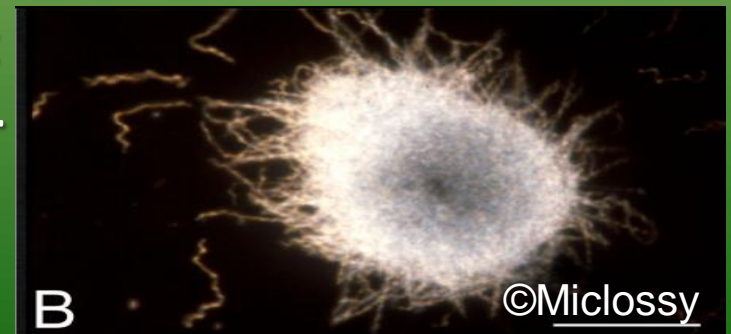
- Die antibiotische Behandlung in der Früh- und Spätphase der Borrelieninfektion muss sich unterscheiden
- Nur die (frühe) spirochätale Form kann mit zellwandsynthese-hemmenden Antibiotika behandelt werden (Amoxicillin, Cefuroxim, Ceftriaxon (Rocephin[®]), Cefotaxim (Claforan[®]))
- Die Persisterformen der Borrelien benötigen intrazellulär /intrazerebral wirkende Antibiotika

Verschiedene Borrelienlebensformen erfordern unterschiedliche Antibiotika



Die sich noch teilende Spirochäte (kurz nach der Infektion) ist therapierbar mit Cephalosporinen wie Amoxicillin[®], Cefuroxim mit Betalaktamen wie Ceftriaxon, Cefotaxim oder mit Tetracyclinen wie Minocyclin oder Doxycyclin

Die Persisterformen sind therapierbar mit Tetracyclinen (v.a. Minocyclin), mit Makroliden (v. a. Clarithromycin) in Komb. mit Tinidazol (Trimonase[®], Fasigyn[®])



Geeignete Antibiotika für die Therapie der Frühborreliose

- Penicilline (**Penicillin G**, **Tardocillin** i.m.) und die Beta-Lactame **Amoxicillin**, **Cefuroxim**, **Cefixim**, **Cefpodoxim** sowie die nur intravenös verabreichbaren Cephalosporine der 3. Generation **Ceftriaxon** und **Cefotaxim** wirken alle hemmend auf den Aufbau neuer Zellwand der Spirochäten (Borrelien, Treponemen) und verhindern so (nur) deren Vermehrung, sind also bakteriostatisch

Geeignete Antibiotika für die Therapie der Frühborreliose

- Makrolide wie **Clarithromycin** oder **Azithromycin** (jedoch nicht mehr Erythromycin, da es sich in vitro als unwirksam gegen Borrelien erwiesen hat).
- Tetracycline und da v.a. **Minocyclin** wegen seiner Liquorgängigkeit (40% gegenüber 17% von Rocephin). **Doxycyclin** sollte nur noch bei gleichzeitigen Co-Infektionen (Chlamydien, Rickettsien, Bartonellen) eingesetzt werden.

Geeignete Antibiotika für die Therapie der Frühborreliose (Dosierungsbeispiele)

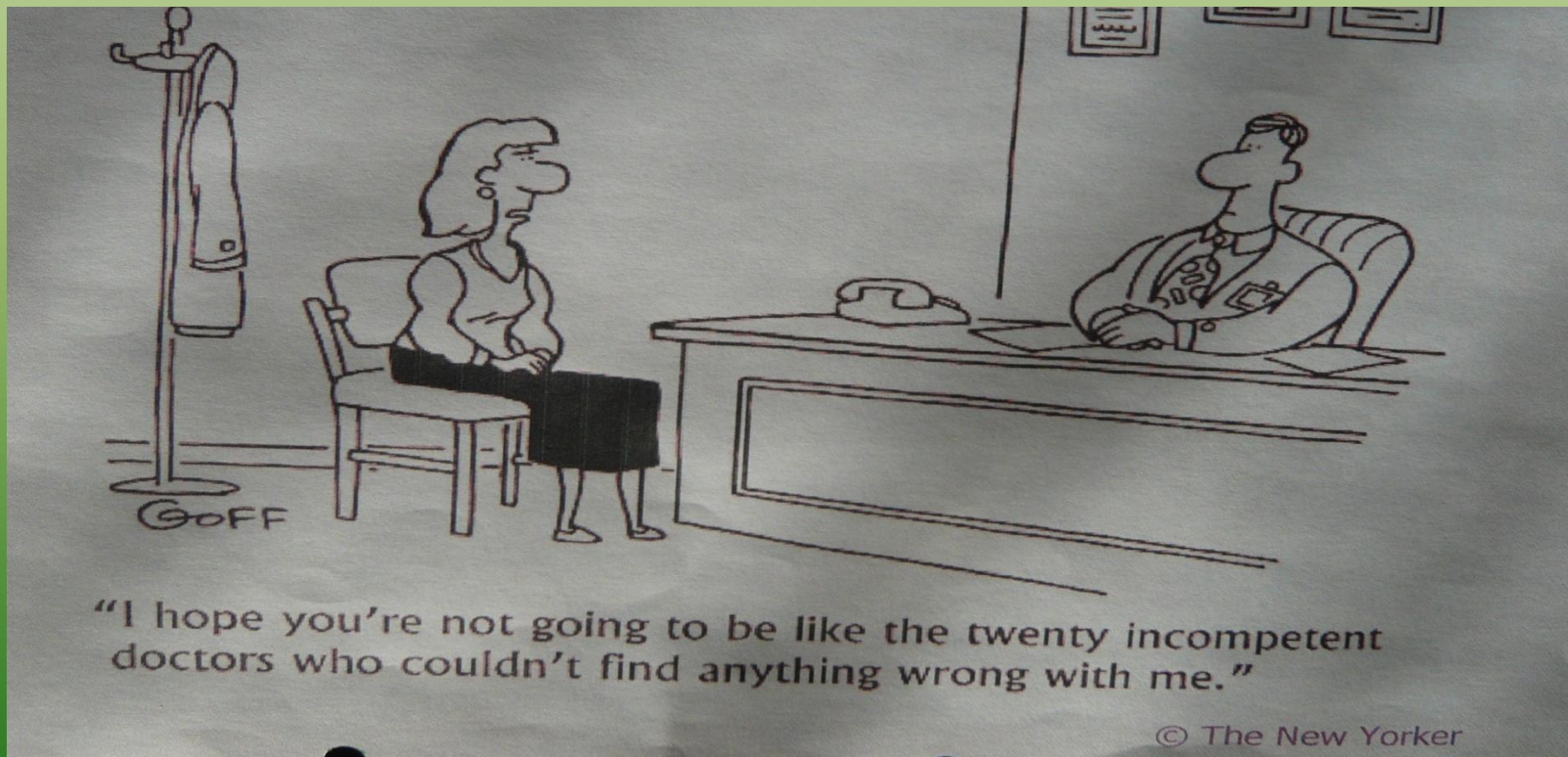
- **Amoxicillin** 3 x 1000 mg für 30 Tage (v.a. bei Schwangeren, bei Kindern gewichtsadaptiert)
cave: Penicillinallergie!
- **Clarithromycin** 2 x 500 mg (beginnend für 4 Tage mit 2 x 250 mg) für 30 Tage für Erwachsene, für Kinder > 6 Monate ist es Präparat der ersten Wahl (gewichtsadaptierte Dosis)
QT-Zeitverlängerung möglich, auch bitterer Nachgeschmack im Mund während Therapie

Geeignete Antibiotika für die Therapie der Frühborreliose (Dosierungsbeispiele)

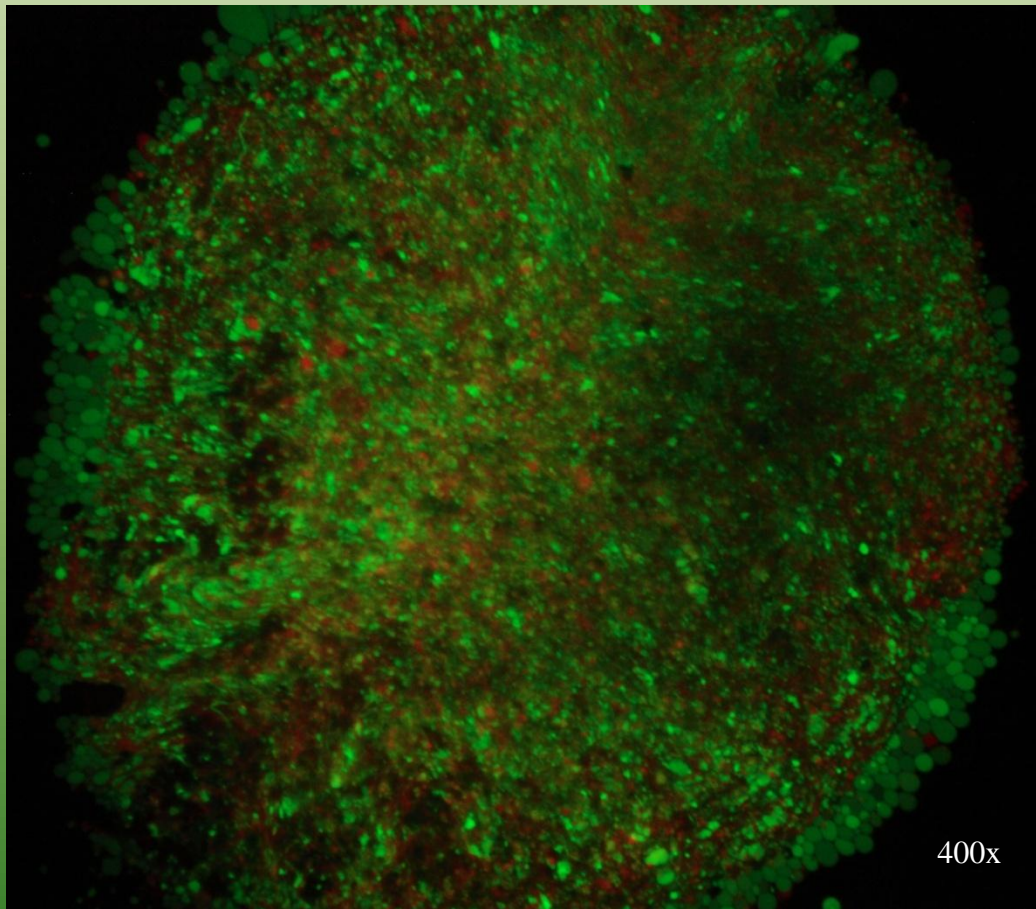
- **Minocyclin** 2 x 100 mg für Patienten > 50 kg (langsam mit nur 50 mg beginnend eindosieren wegen der möglichen NW Kopfschmerzen und Schwindel).
- **Azithromycin** 500-600 mg für 3 Tage, danach 4 Tage Pause, auch für bereits länger Infizierte.
- **NB: Doxycyclin nur noch bei gleichzeitigen Co-Infektionen einsetzen**, da es zur Persistenzbildung (Cysten, Granula) von Borrelien führt! (s.a.Forschungsergebnisse von Prof. Sapi 2010 und 2011)

Kurze Pause für Fragen...und anderes

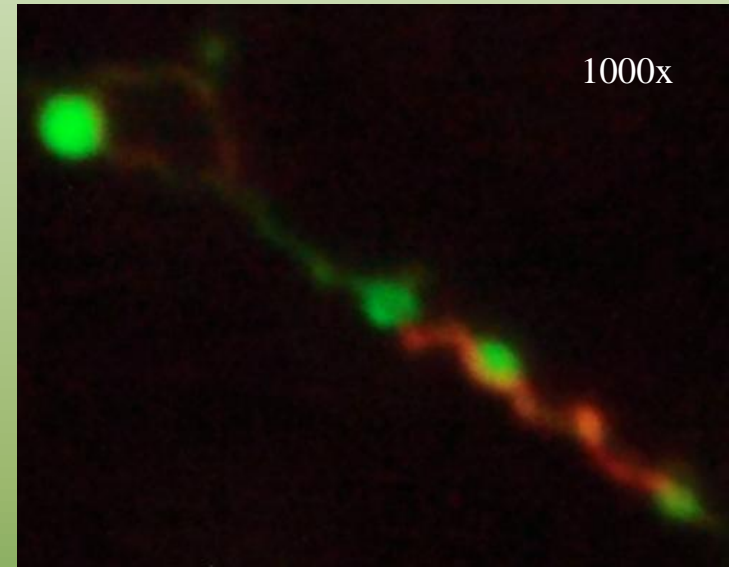
.....auf der Suche nach einem borreliosekundigen Arzt



Doxycycline treated biofilm and spirochete

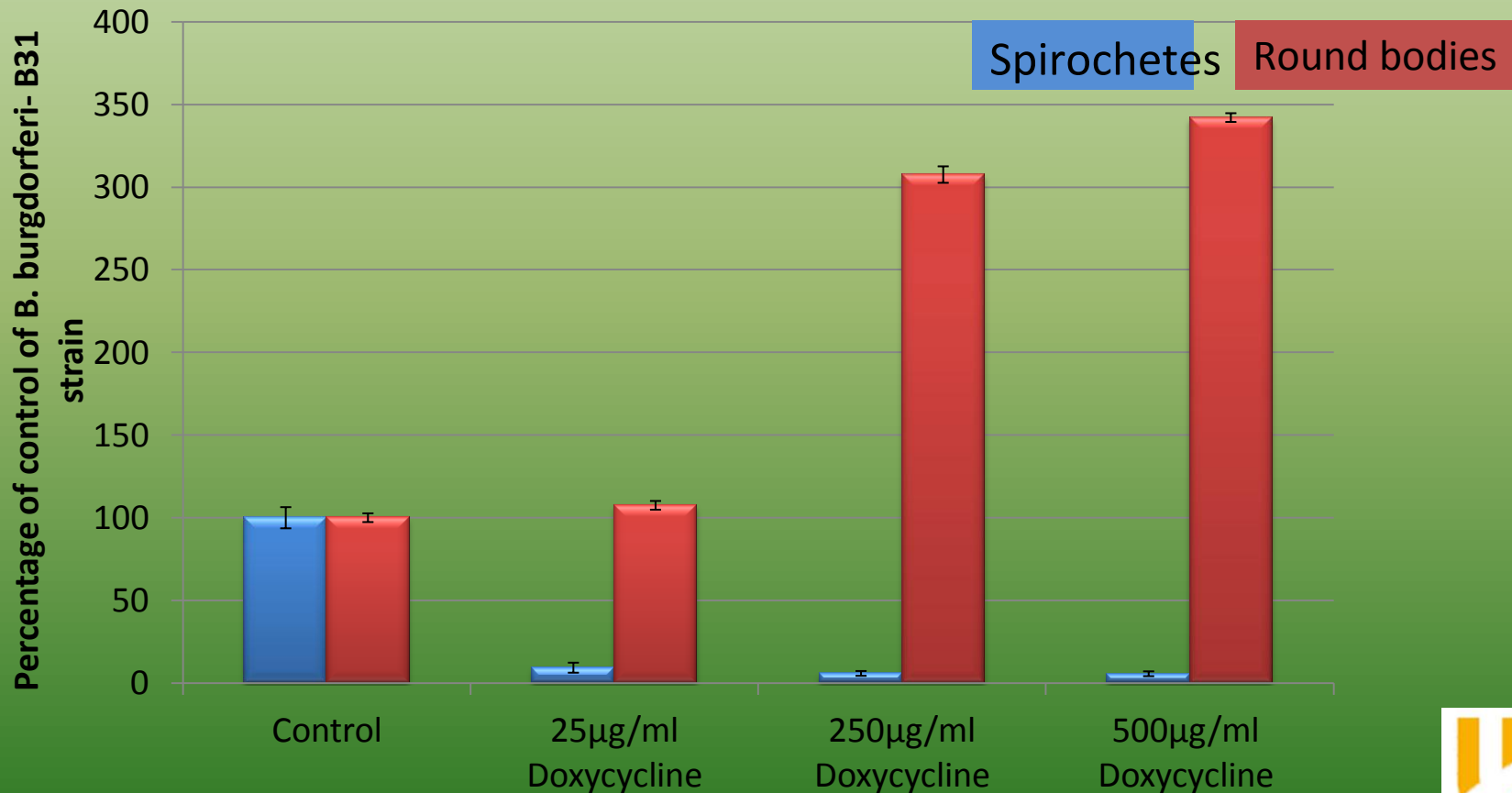


D. Luecke, Kaur N and E Sapi unpublished data 2010



Red stain: Dead
Green stain: Viable

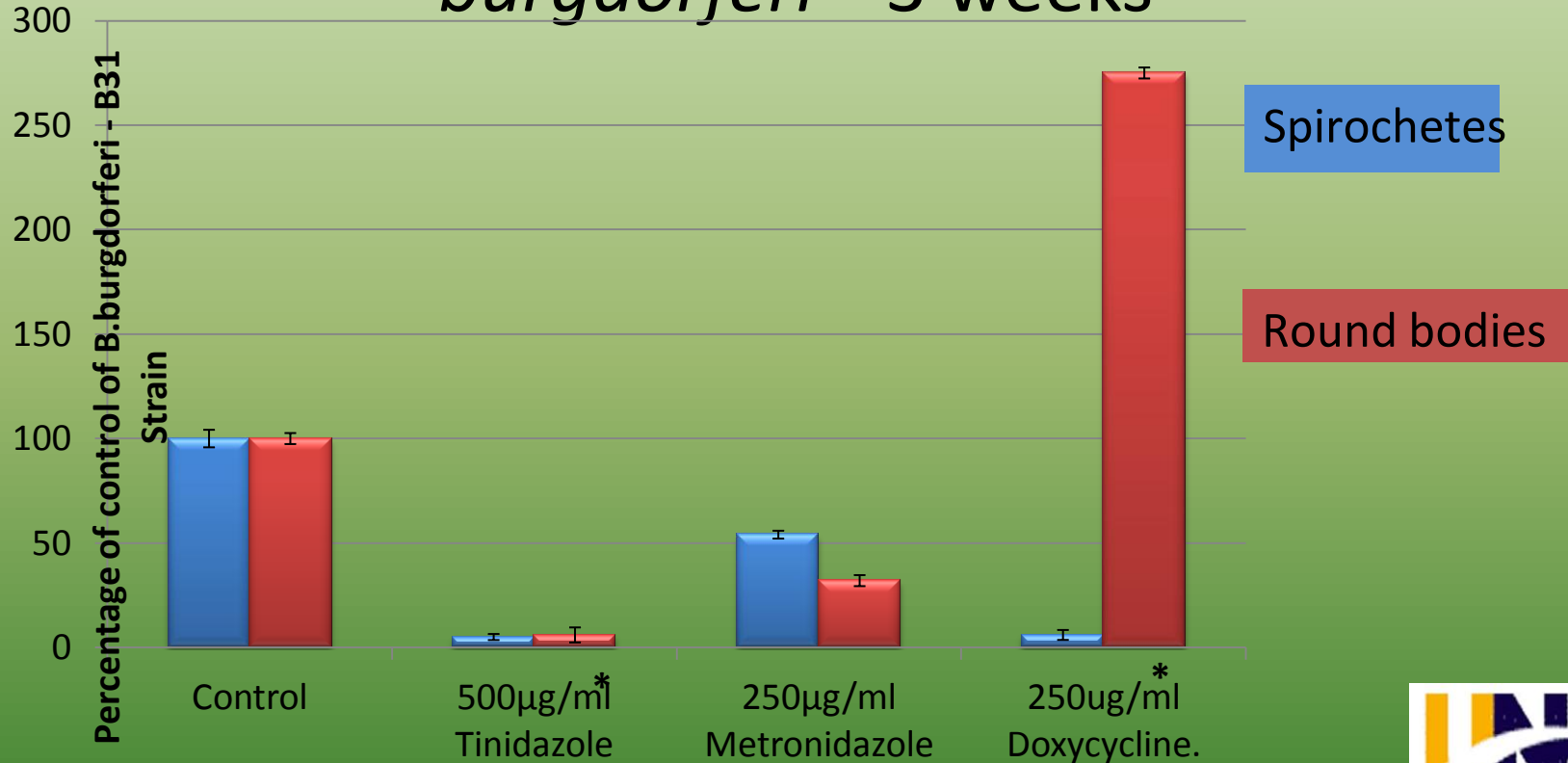
Effect of Doxycycline of the Spirochete and Round Body formation of *Borrelia burgdorferi* (72h)



Sapi E. et al 2011

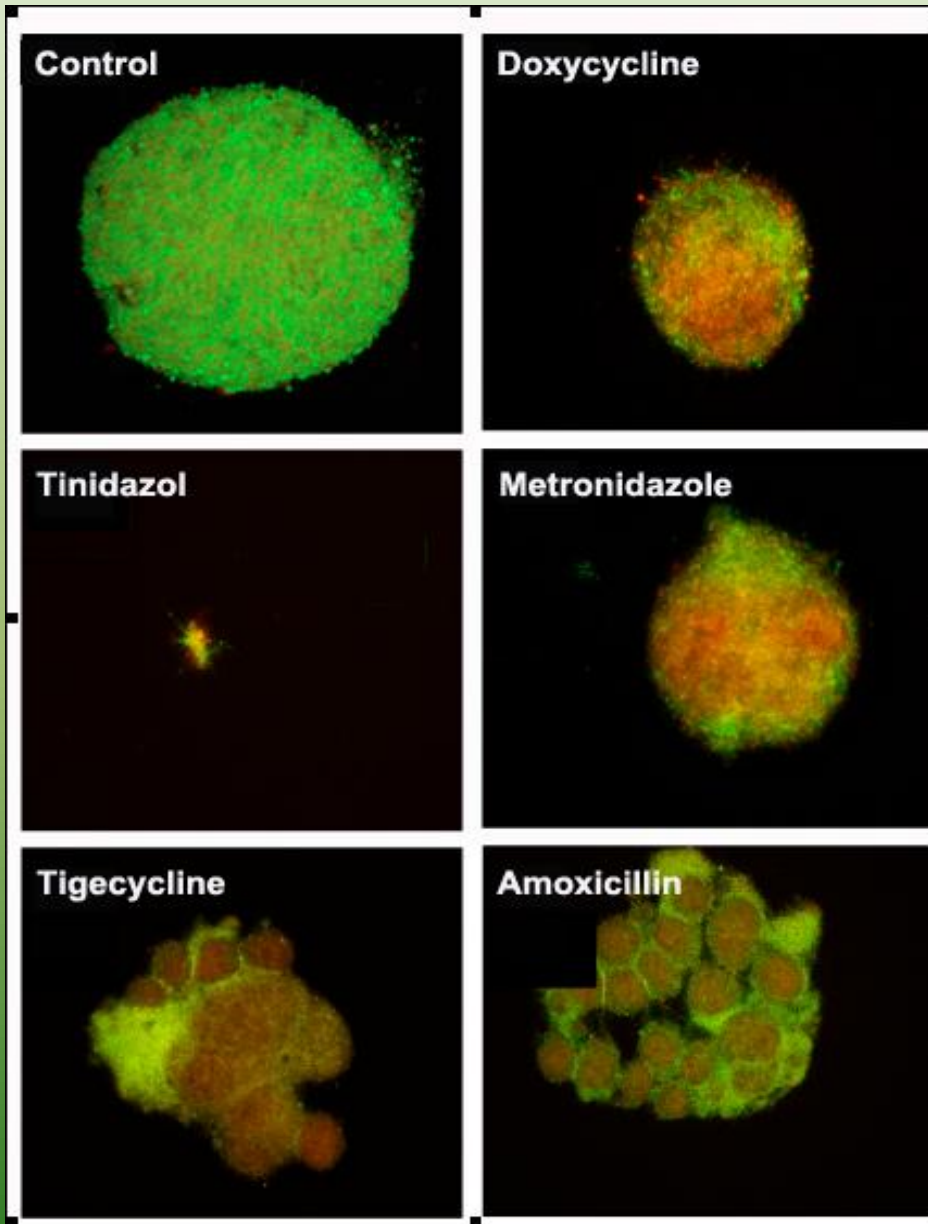
Effect of Different Antibiotics of the Spirochete and Round Body formation of *Borrelia*

burgdorferi -3 weeks



Neue Erkenntnisse aus den Forschungsergebnissen von Prof. Sapi

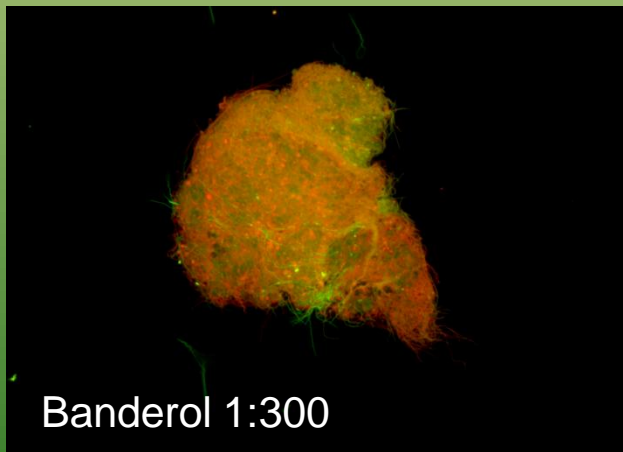
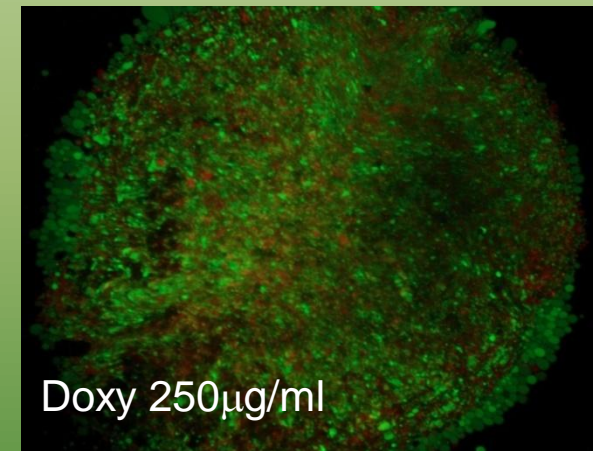
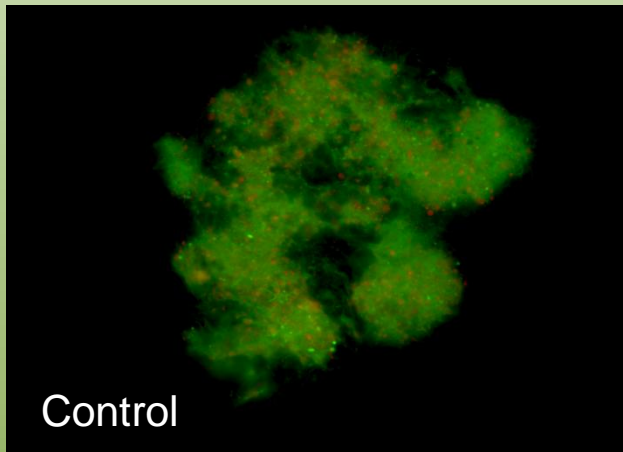
- **Tinidazol** und **Metronidazol** wirken sowohl auf die Spirochäten- als auch auf die Persistierformen (sog. round bodies) der Borrelien zerstörend (nicht nur bakteriostatisch !)
- **Doxycyclin** fördert die Bildung von Persistieren in allen Dosierungen und ist nicht in der Lage, Biofilme oder andere Persistier zu zerstören und sollte m.E. deshalb nur noch bei Therapie der Borreliose mit **Co-Infektionen** eingesetzt werden.



Red stain: Dead
Green stain: Viable

Effect of antibiotics on the biofilm-like colonies of *Borrelia* measured
BaLight staining

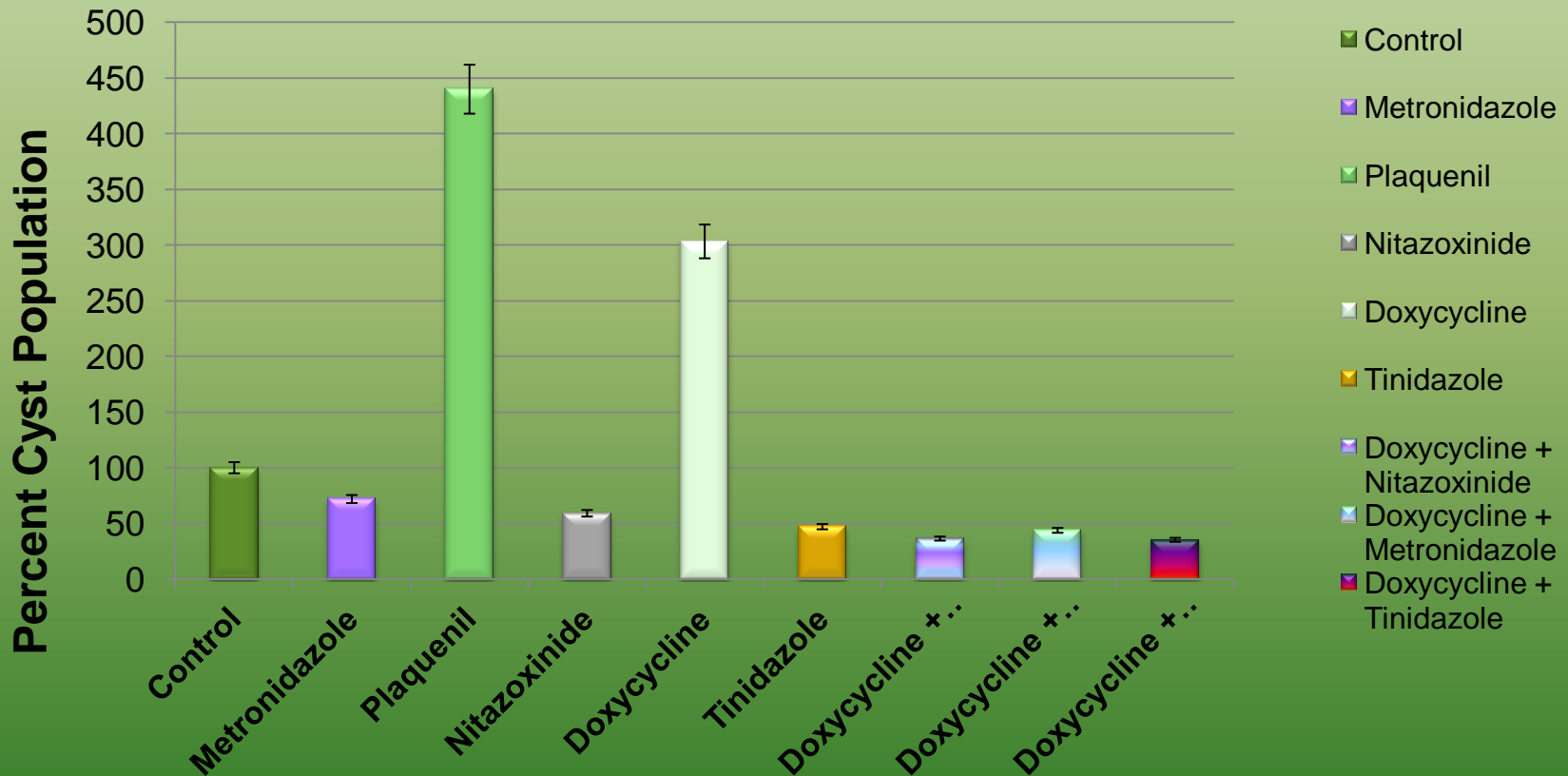
Effect of Samento, Banderol and Doxycycline on the biofilm formation of *Borrelia burgdorferi* (BacLight staining)



Red: Dead cells
Green: Viable cells

Datar A, Kaur N, Luecke D and Sapi E Townsend Letter 2010

Wirkung von Quensyl, Doxycyclin und Kombinationen auf Cysten

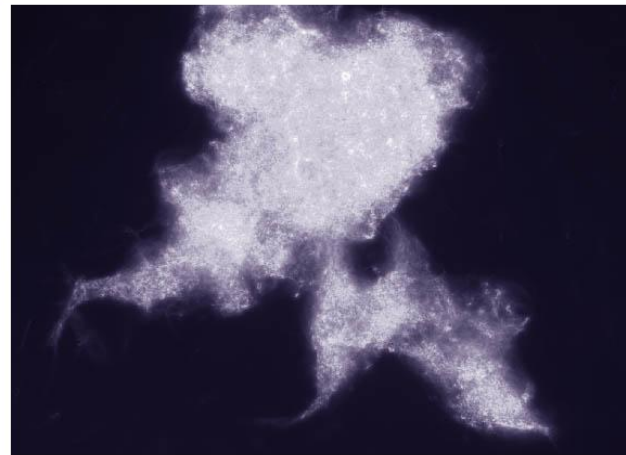
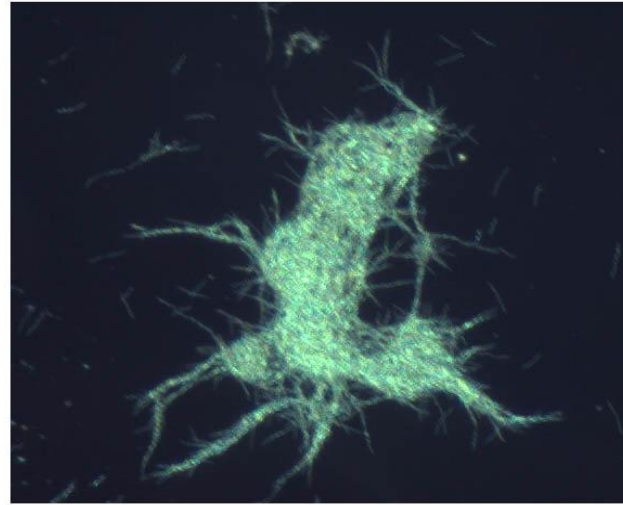


© Prof. Eva Sapi

Erste Vermutungen, dass auch Borrelien Biofilme bilden könnten....

Potential biofilm formation of *Borrelia burgdorferi*

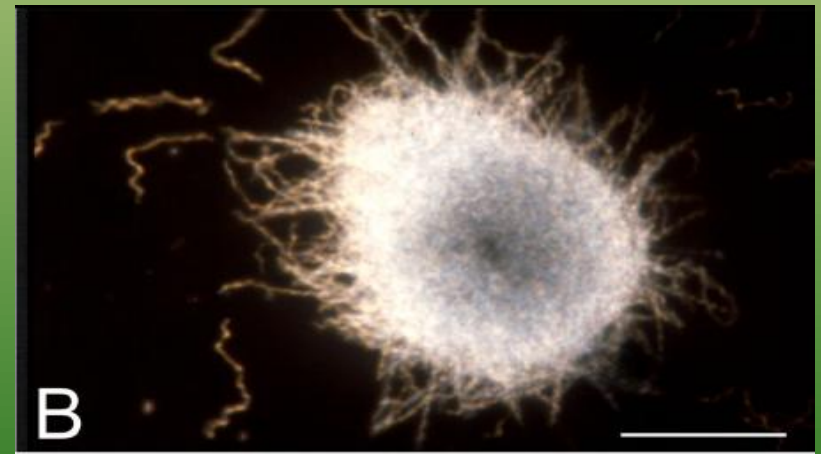
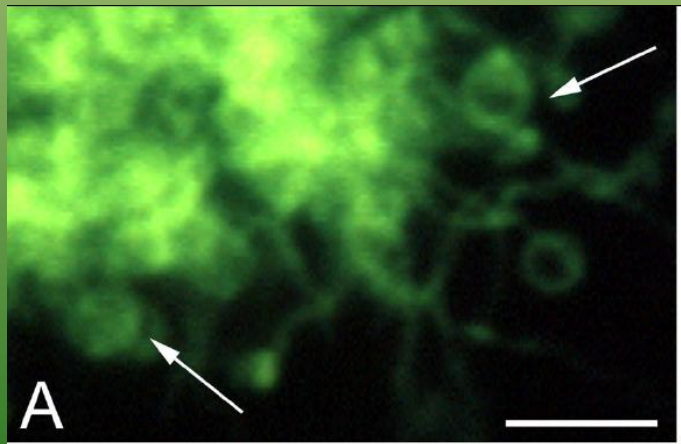
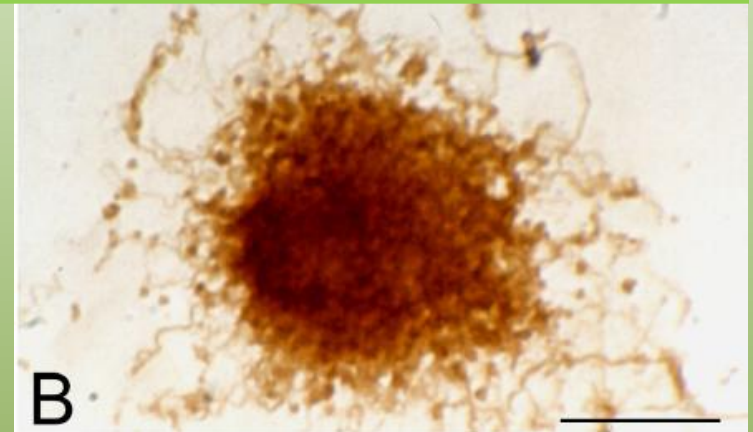
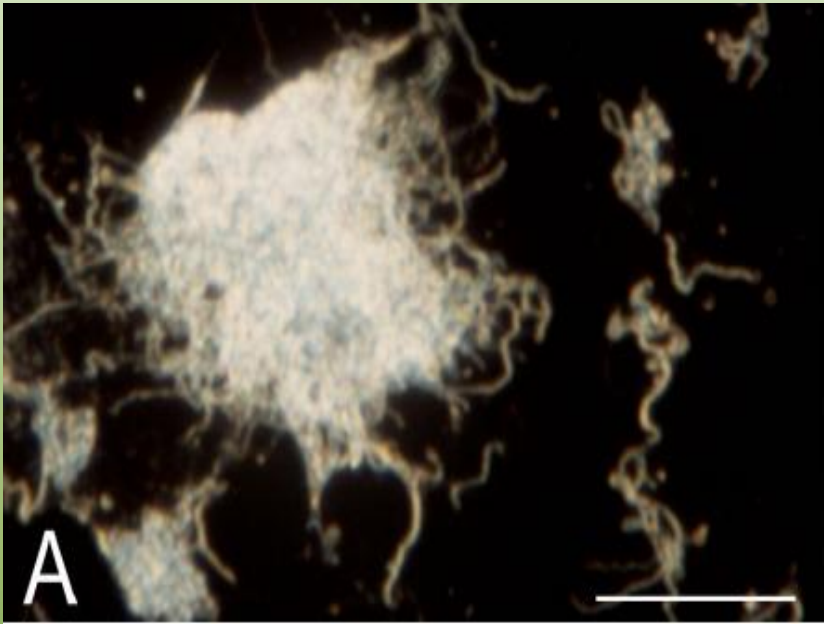
- A **biofilm** is a structured community of microorganisms encapsulated within a **self-developed polymeric matrix** and **adherent to a living or inert surface**.
- **Bacterial biofilms are very difficult to treat** because they show much **greater resistance to antibiotics (up to 1000-fold)** than their free-living counterparts.
- Responsible for several chronic diseases, such as chronic lung infection in **cystic fibrosis** patients, **chronic urinary infection, chronic middle ear infection, sinusitis**, and even fatal **endocarditis**.



Azano D, Carpenter K, MacDonald and Sapi E, unpublished pictures, 2008

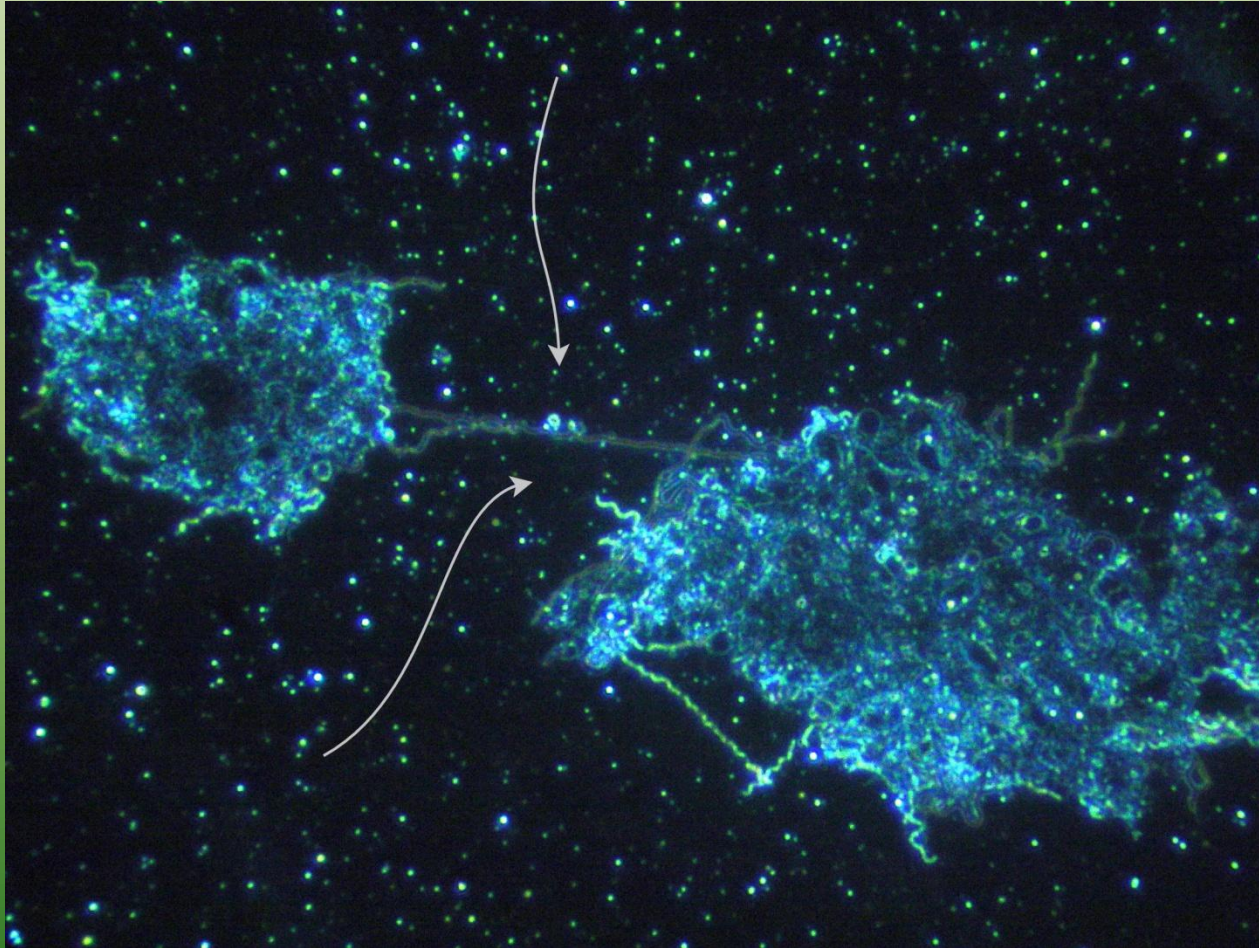
Biofilmbeobachtungen in-vitro von Prof. Miklossy 2008

Borrelia burgdorferi colonies



Miklossy J et al 2008

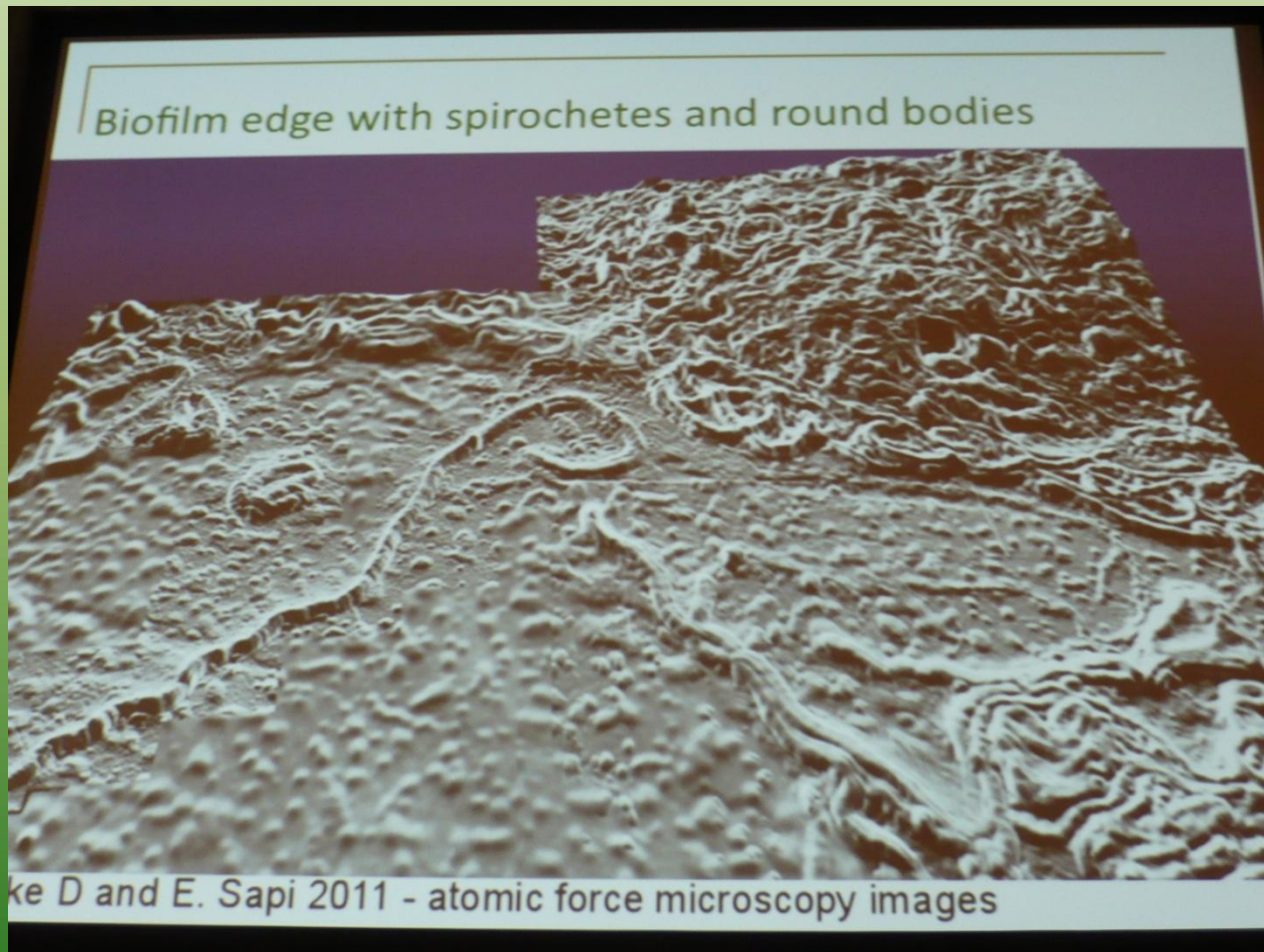
Borrelia burgdorferi “Photo 51” zeigt beginnende Biofilmbildung und Vernetzung

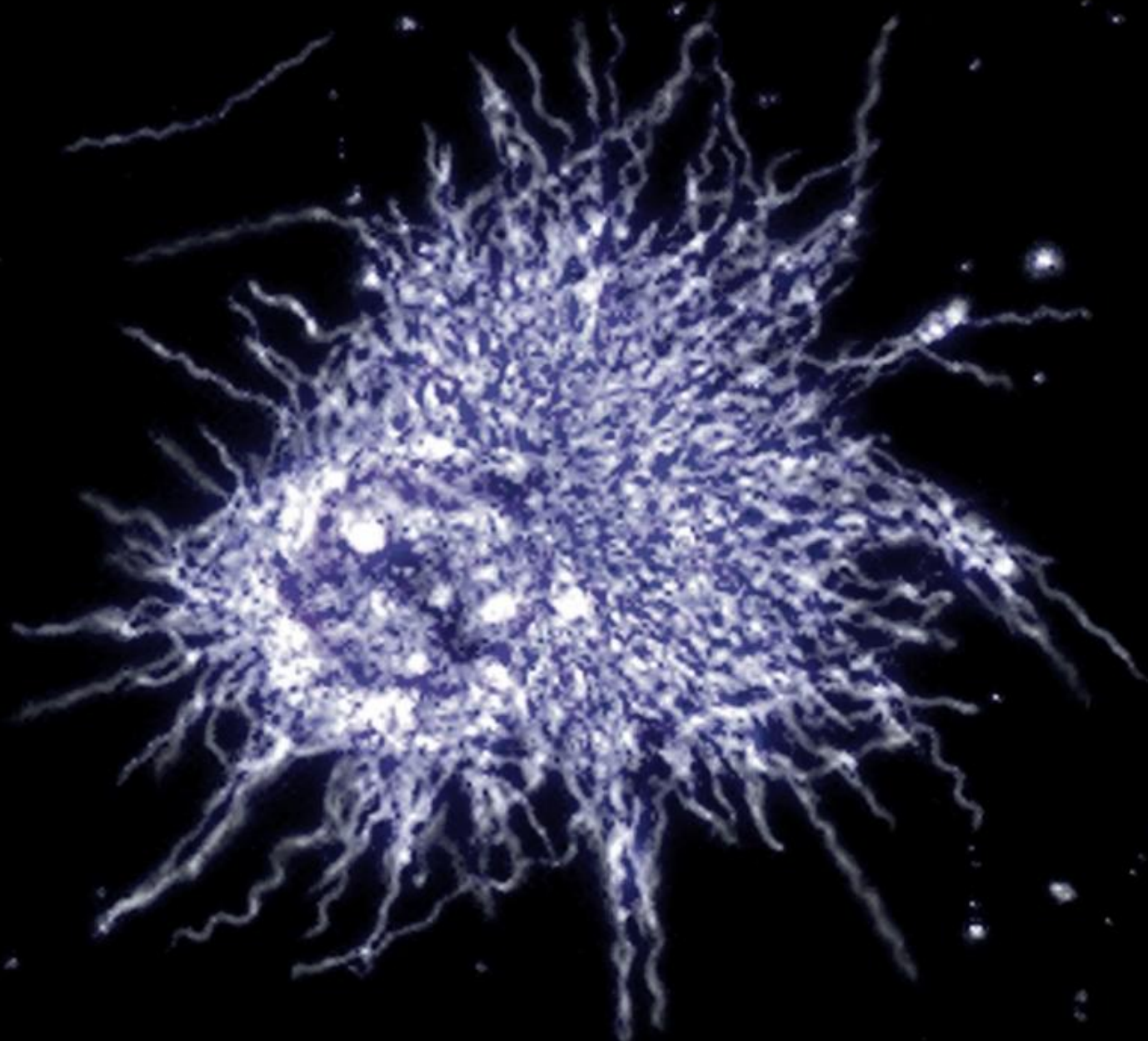


Alan MacDonald 2008

Zur Verfügung gestellt von Prof. Sapi von

Beobachtung der Bildung eines Borrelien-Biofilms 2011





B. burgdorferi early development of biofilm-like structure

dark field 40X

München 17-5-2013 Dr. Hopf-Seidel

©Prof.Sapi

Biofilm-Charakteristika

- „Biofilme sind eine Ansammlung von in Verbindung stehender, von extrazellulärer Substanz umgebener Bakterien, die **gegen die meisten Antibiotika und die Wirtsabwehr unempfindlicher** sind als in ihrer planktonischen Phase“
- „Bakterien in ihrer planktonischen Phase sind frei flottierend, virulent, reproduktiv, Wirtsreaktionen auslösend, **Antibiotika-sensibel**, kulturell anzüchtbar und machen **0,1% der Bakterienmasse** aus“.

zitiert nach: Kemmerer u.a., Dt. Ärzteblatt Jg.109, H.14, 6.4.2012

Biofilm-Charakteristika

- Die sessile Phase der Bakterien besteht aus einer in der Schleimschicht lebenden Bakterienpopulation, die über Signalmoleküle (sog. **Quorum sensing**) kommunizieren und auf sich ändernde Umweltbedingungen reagieren. Sie sind metabolisch wenig aktiv, sind schwer nachweisbar, haben eine gedrosselte Reproduktion und sind **tolerant gegen Antibiotika und Immunabwehr**.

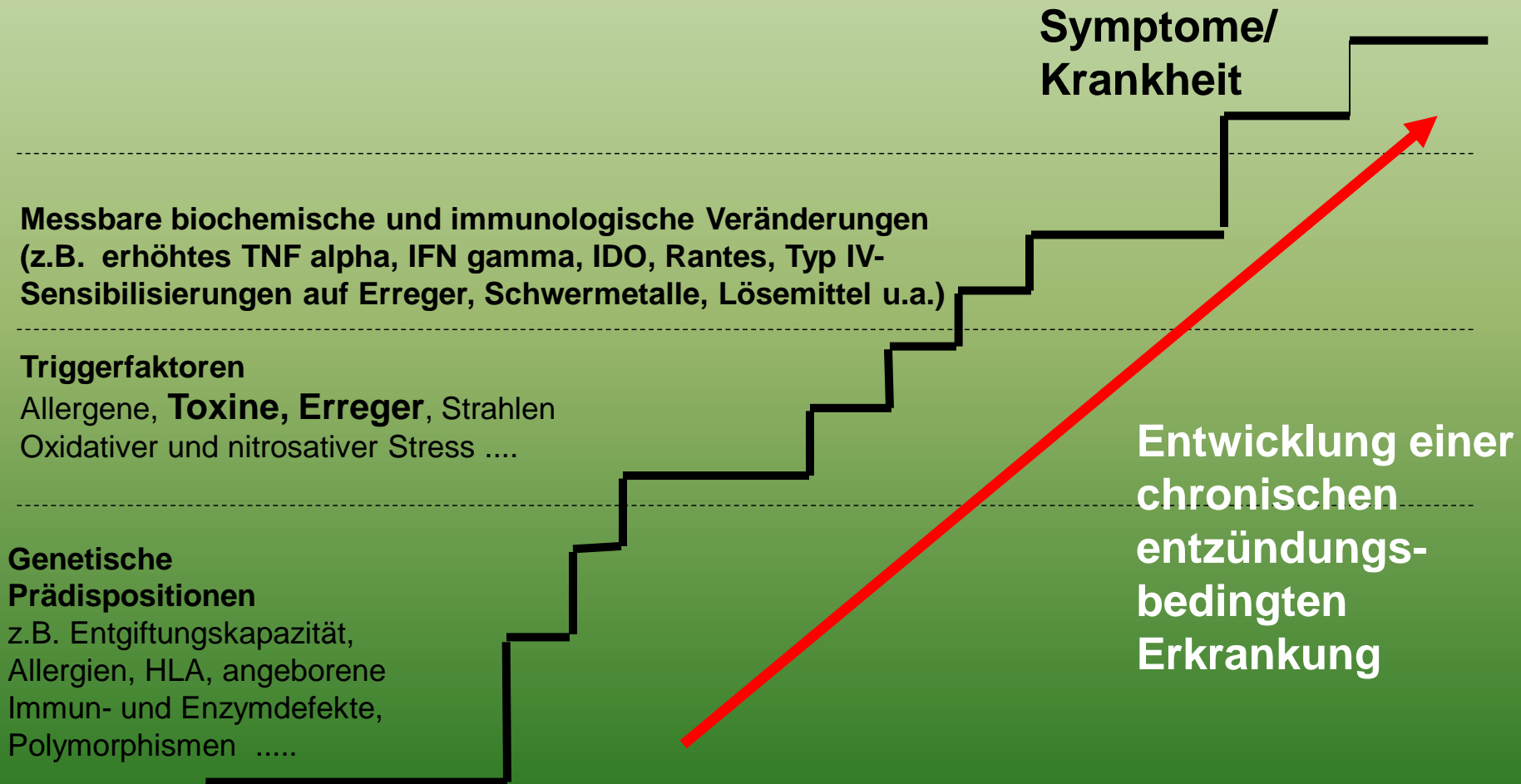
zitiert nach: Kemmerer u.a., Dt. Ärzteblatt Jg.109,H.14, 6.4.2012

Wissenschaftlicher Nachweis der Auslösung von Biofilmbildung durch Schwermetalle

„ Bacterial biofilms can be induced by....addition of **high concentration of metals** as well as addition of xenobiotics, antimicrobial agents and even oxygen in some species“

zitiert aus: Sapi, E. et al (2012): Characterization of Biofilm Formation by *Borrelia Burgdorferi* in Vitro. PLoS ONE 7(10): e48277. doi:10.1371/ journal.pone. 0048277

Die „Karriereleiter“ eines chronisch kranken Patienten



Einige Faktoren, die eine Th 1-Aktivierung und damit eine chronisch- systemische Entzündung auslösen und unterhalten können

- Infektionen mit intrazellulären Erregern wie z.B. Borrelien, Mycoplasmen, Chlamydien, Rickettsien (Anaplasmen, Coxiellen, Bartonella), Babesien, Francisella tularensis u.a.
- Persistierende/reaktivierte neurotrope **Viren** wie Epstein-Barr (EBV), Herpes simplex (HSV 1 oder HSV 2), Cytomegalie (CMV), Varizellen (VZV) u.a.
- **Umweltschadstoffe** wie Pestizide, Fungizide, PCP, PAK, Schimmelpilze, Farbenbestandteile, Benzol, Phthalate

Weitere Ursachen für eine chronische Th 1-Aktivierung , d.h. einer chronisch-systemischen Entzündung

- **Metalle** wie Ni, Cu, Al, Ba (nachweisbar durch eine Typ IV-Sensibilisierung , in Stuhl und Speichel oder mit einer Dunkelfelduntersuchung)
- **Zahnersatzmaterialien** wie Schwermetalle (Hg, Sn, Arg, Au, Pd), Methylmethacrylat (MMA) u.a.
- **Endoprothetikbestandteile** (Titan, Pd)
- **Elektrosmog** sowie **oxidativer/nitrosativer Stress**
- Entzündungsreize durch einem chronischen **Herdbefund** (z.B. Zähne, Tonsillen, Nasennebenhöhlen)

Neue Erkenntnisse für die Therapie einer chronischen Borreliose durch die Studien von Prof. Eva Sapi

- **Doxycyclin, Amoxicillin und Hydroxychloroquin** (Quensyl[®]) töten nicht viele Borrelien ab, sie wirken nicht auf Persisterformen (sog. Round bodies) und nicht auf Biofilme. Deshalb sollte man diese Präparate in der Therapie der chronischen Borreliose heute besser vermeiden.
- **Kombinationstherapien** sind **wirkungsvoller** als Monotherapien, am besten wirkt **Tinidazol und Metronidazol** in Kombination mit **Doxycyclin und Minocyclin** (mündliche Information, noch unveröffentlicht)

Diagnostik der chronisch-persistierenden Borreliose

Entscheidend für die Diagnose einer chronisch-persistierenden Borreliose ist immer noch die **Anamnese** und die **klinische Symptomatik**.

Ein **Aktivitäts-Nachweis** der Borrelien sollte durch einen Borrelien-LTT erfolgen. Ein Nachweis von Borrelien-DNA ist auch durch eine **Multiplex-PCR** des Labors IGeneX, USA möglich, v.a. wenn die Antikörperentiter nur schwach ausgebildet sind.

Seronegativität (d.h. keine AK u./o. keine spezifischen Banden im Immunoblot) schließt eine behandlungsbedürftige Borreliose nicht aus, wenn Anamnese und die Symptomatik dafür sprechen

Therapieempfehlungen für die chronisch-persistierende Borreliose

Generell gilt für alle Borreliose-**Spätformen**:
Möglichst nur intrazellulär und intrazerebral wirksame Antibiotika einsetzen wie z.B.

- ❖ **Minocyclin** 2 x 100 mg (immer langsam eindosieren !)
- ❖ **Clarithromycin** 2 x 500 mg, günstig v.a. bei überwiegend muskulo-skelettalen Symptomen und Kindern
- ❖ **Azithromycin** 500-600 mg täglich für 4 Tage, dann 3 Tage Pause wegen der intrazellulären Akkumulation (cave: passagere Hörstörungen)

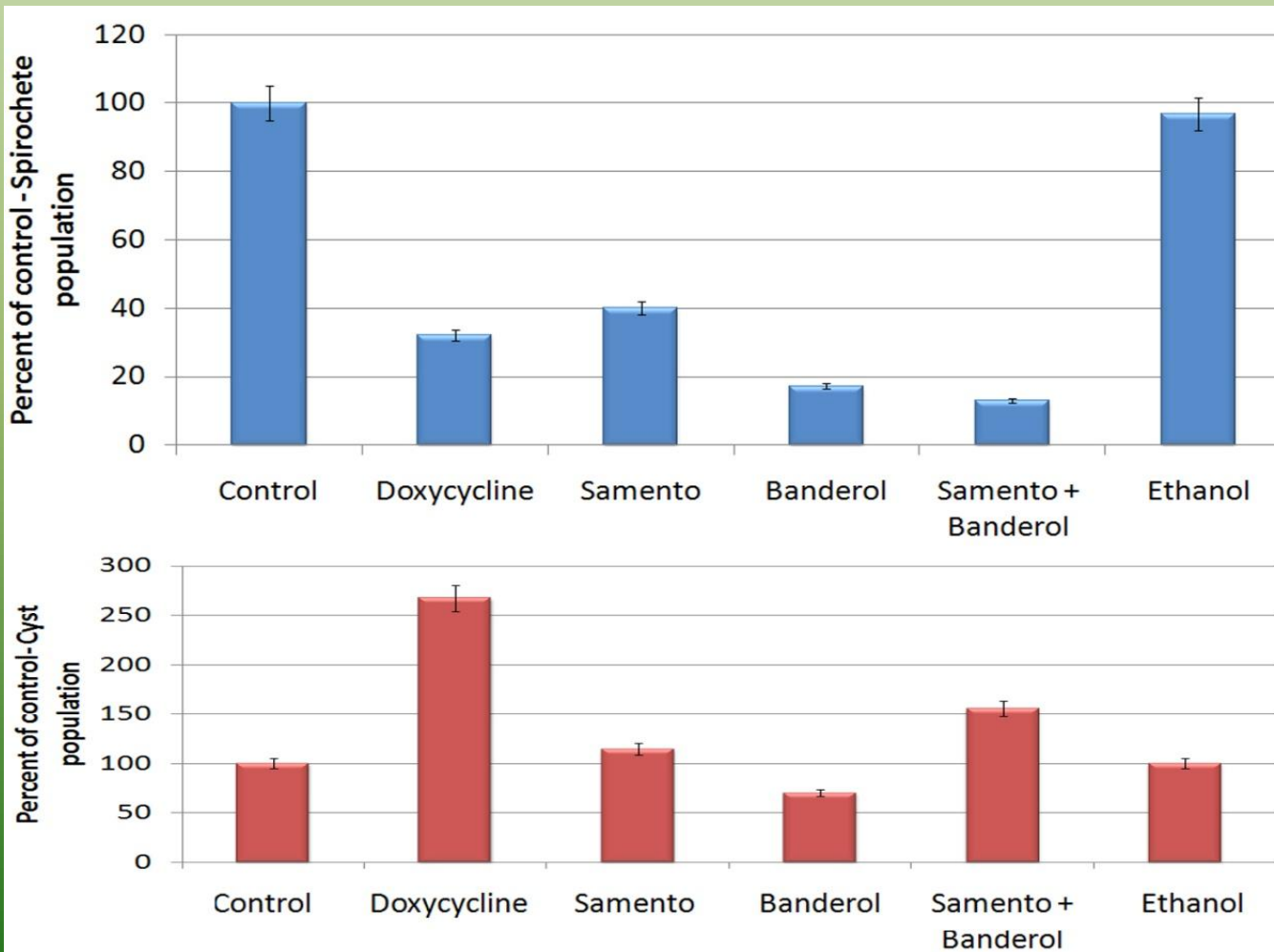
Neue Therapieoptionen seit 2012

Tinidazol (Fasigyn®), Trimonase®, Tindamax®)

In Deutschland seit 2007 nicht mehr verfügbar, aber bei den in-vitro-Studien von Prof. Sapi 2010/2011 am besten wirksam gegen Spirochäten und Persisterformen (Cysten, L-Formen, Biofilme). Beziehbar über die internationale Apotheke, da weiter verfügbar in USA, Italien, Frankreich, Indien, Rumänien u.v.a.

Die Kombination der Phytotherapeutika **Samento TOA-free** und **Banderol** ergab die besten Ergebnisse bei der Elimination von spirochätalen Borrelien. Banderol > Samento TOA-free war effektiv gegen Persisterformen und Biofilmen.

Comparison of the effect of Doxycycline, Samento extract and Banderol extract on the different morphological forms of *Borrelia burgdorferi* - 96 h



SPIROCHETE

CYST

Und nicht vergessen: Borrelien werden übertragen von **Familie Zecke** (*Ixodes ricinus*) und am häufigsten von der jugendlichen geschlechtslosen Nymphe



Warten auf den nächsten Wirt...

.....sei es Mensch oder Tier



Foto Frau Polack

Weitere Informationen finden Sie auf meiner Website:
www.dr-hopf-seidel.de oder in meinem Buch



ISBN 3426873923

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Einige Quellenangaben

Sapi, Eva: www.evasapi.net

Sapi, Eva: Killing Borr. burgd.- is it possible? (PP-Vortrag 3/12 Saarbrücken)

Sapi, E. and Mac Donald, A.: Biofilms of Borr. burgd. in chronic cutaneous borreliosis in: Am.J.Clin.Pathol. 129, 2008, 988-989

Sapi, Eva et al (2012): Characterization of Biofilm Formation by Borr.burgd. in vitro www.plosone.org/article/info:doi/10.1371

Brorson, O. et al: An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic form fo Borr.burgd. to Tinidazol in: Int. Microbiol. 7(2):139-140

Tinidazol: www.vpt.uzh.ch unter Wirkstoffdatenbank

<http://en.wikipedia.org/wiki/Tinidazol>

In vitro and *clinical* data – do they agree?

- “**Survival** of *Borrelia burgdorferi* in **antibiotically treated patients** with Lyme borreliosis “ *Preac-Mursic et al 1989*
- “In vitro results have **no proven correlation** with antimicrobial clinical effectiveness *in vivo* since the relationship of MICs or MBCs of drugs **against slowly dividing organisms** such as *B. burgdorferi*”
Moody et al 1994
- “**Culture positive and PCR positive blood** after antibiotics therapy”
Oksi et al 1999
- “**Clinically treatment failures occur in 5 to 10% of EM patients** (oral doxycycline or amoxicillin for 14 to 30 days)”
Smith et al 2002

Zusammengestellt von Prof. Sapi von

