

# **Zeckenübertragene Krankheiten**

## **Durchbruch in der Diagnostik?**

## **Durchbruch in der Therapie ?**

Tagung der Borreliose-Selbsthilfe Brandenburg am 6.8.2021

Referat von Dr. med. Wolfgang Klemann,

Internistische Privatpraxis

Leopoldstr. 17

D-75172 Pforzheim

# Durchbruch in der Diagnostik ?

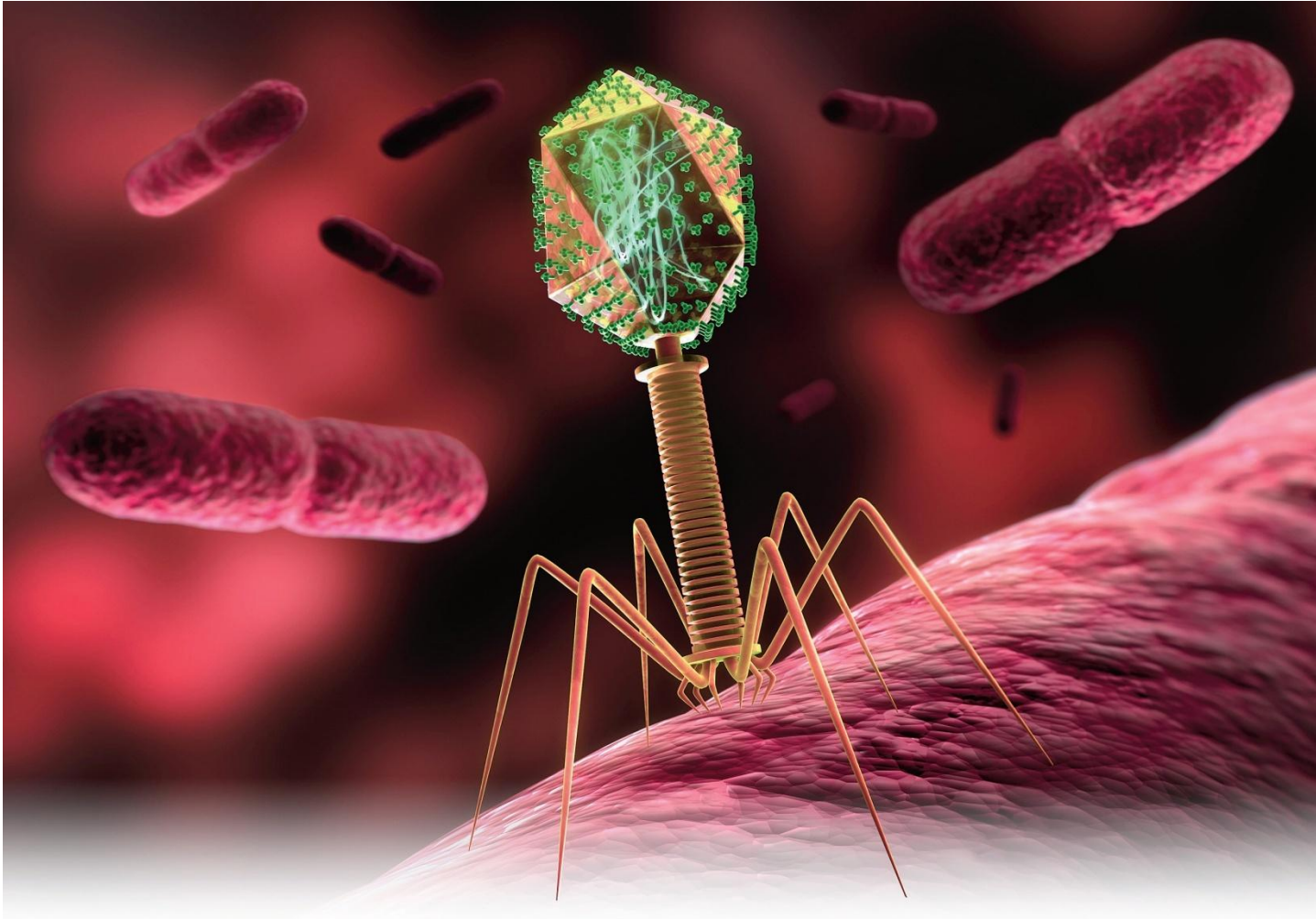
- **Nachweis von Borrelia-spezifischen Bakteriophagen**
- Der sogenannte **PHELIX PHAGE TEST** entspricht einer neuen **hochspezifischen und sensitiven diagnostischen Methode** im Sinne des Erreger-Direktnachweises bei Borreliose-Verdacht

# Bakteriophagen als diagnostisches Instrument einer aktiven bakteriellen Infektion - wie kann dies sein ?

## -dazu einige „basics“ (Wikipedia)

- Als **Bakteriophagen** oder kurz **Phagen** (Singular *Phage*, der; von altgriechisch βακτήριον *baktérion* ‚Stäbchen‘ und φαγεῖν *phageín* ‚fressen‘) bezeichnet man verschiedene Gruppen von Viren, die auf Bakterien als Wirtszellen spezialisiert sind (ohne Menschen krank zu machen).<sup>[3]</sup> Der Wirtsspezifität entsprechend werden die Phagen in taxonomische Gruppen unterteilt, zum Beispiel in Coli-, Staphylokokken-, Diphtherie- oder Salmonella-Bakteriophagen. **Mit einer geschätzten Anzahl von  $10^{30}$  Virionen im gesamten Meerwasser sind Phagen häufiger als jede Art von Lebewesen und bilden das sogenannte Virioplankton.**
- Zu beachten: **Viren sind keine Lebewesen, denn sie besitzen keinen eigenen Stoffwechsel.**

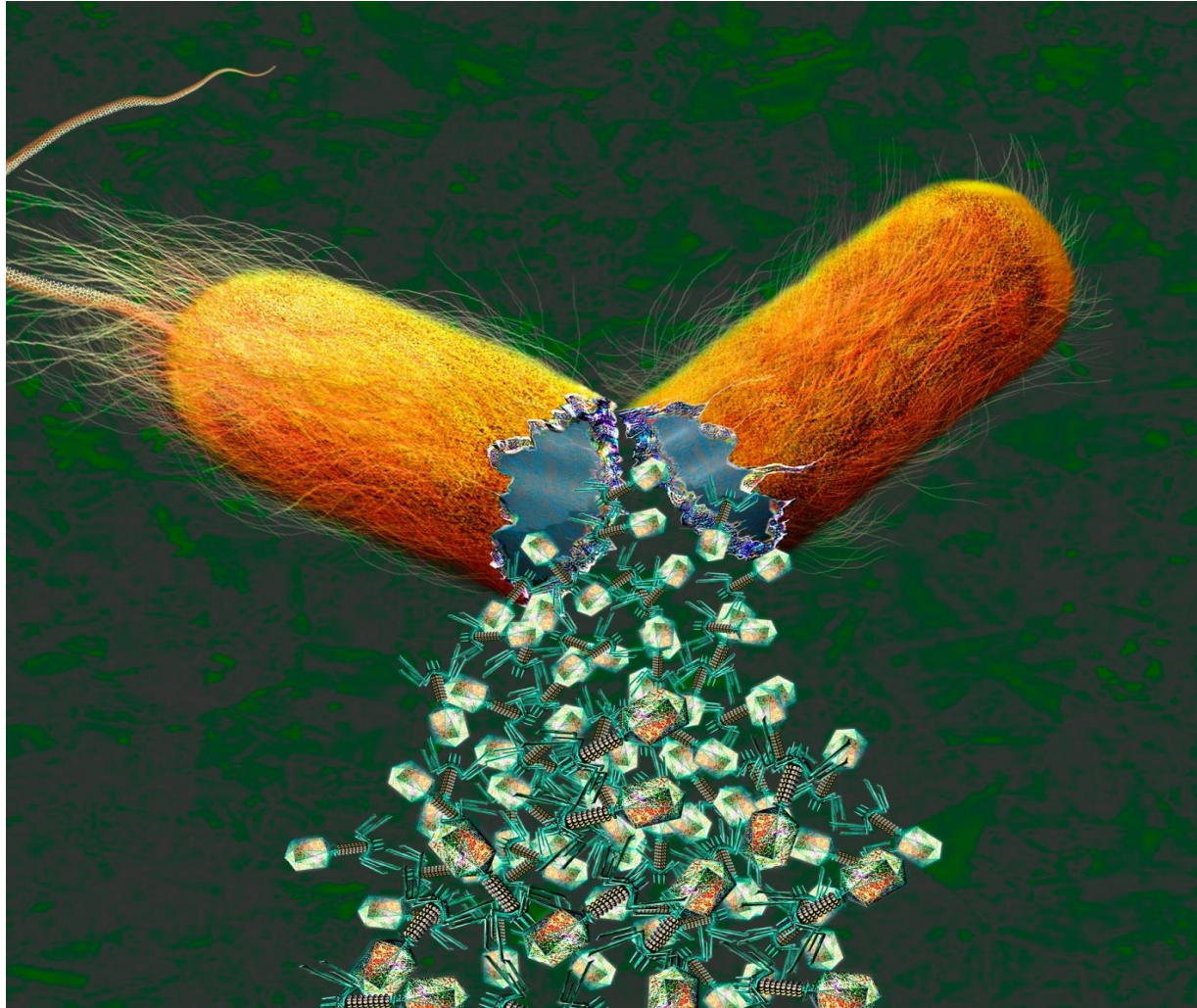
# Bild eines Bakteriophagen



**Auszüge aus der Testbeschreibung des Labors RED Laboratories  
N.V./ S.A.,  
Z 1 Researchpark 100, Zellik 1731, Belgium**

- ***“Bacteriophagen gehören zu den einfachsten und primitivsten Lebensformen (Viren). Sie sind außerordentlich spezifisch für den bakteriellen Wirt. Sie können ihren Wirt schnell infizieren und ihr genetisches Material in ihren Wirt einfügen. -Indem sie den Stoffwechsel der Wirtszelle umprogrammieren, zwingen sie ihren Wirt dazu, neue Bacteriophagen zu produzieren. Infolgedessen produziert die Wirtszelle eine große Anzahl von Kopien.***
- ***-Wichtige Erkenntnis im Rahmen der Erforschung dieser ganzen Vorgänge: Bacteriophagen sind viel zahlreicher als die Bakterien/die Wirtszelle – im Blut von Betroffenen gibt es 10 bis 100 Bacteriophagen pro Bakterium !!!!!.”***

**Bakteriophagen injizieren ihr Erbgut in Bakterien, programmieren diese um; es werden zahlreiche neue Bakteriophagen gebildet, das Bakterium wird lysiert (lytischer Zyklus)**



# ***Bakteriophagen sind allgegenwärtig und Teil des natürlichen „Ökosystems“ der Lebens- und Replikationszyklen von Bakterien.***

***Das (neue) Konzept ist, dass wir nicht mehr nach den Bakterien suchen, sondern nach ihren obligaten Bakteriophagen. Das genetische Material der Bakteriophagen ist spezifisch für die Bakterien, mit denen sie assoziiert sind. Dies bedeutet, dass verschiedene Bakterienarten unterschiedliche Bakteriophagen aufweisen. Wir (RED Laboratories) haben beschlossen, uns auf Bakteriophagen als Ziel für den direkten Nachweis einer bakteriellen Infektion zu konzentrieren. Bakteriophagen treten nur bei aktiven bakteriellen Infektionen auf; Ein positiver Befund bei phagenbasiertem Test ist daher ein direkter Beweis für eine aktive bakterielle Infektion***

# **Eigener Erfahrungsbericht von Dr. W. Klemann in einem Fall von Neuro-Borreliose und der Veranlassung des o.g. Phagentests**

- **30-jähriger Patient mit einer Liquor-positiven und serologisch gesicherten Neuro-Borreliose mit 3-jähriger Krankheitsvorgeschichte. Nach einem Zeckenstich kam es zum Auftreten von Schulter-Nackenschmerzen, Kopfschmerzen, Schluckstörungen, Muskelfaszikulationen und einer Dysästhesie.**
- **Im Phagentest fand sich ein positives Testergebnis für Borrelia: “Positive Phage Borrelia DNA fragments detected “ - dies nach einer 3-monatigen antiinfektiven Kombinationstherapie, wodurch es zwar zu einer Besserung, aber (leider) zu keiner Beschwerde-freiheit gekommen war. Dies ist ein (weiterer) Fall, der beweist, dass es Verläufe von chronischer Borreliose gibt, bei denen es auch unter konsequenter Antibiose nicht durch eine nur 3-wöchige Antibiose zur Genesung kommt (wie in der Leitlinie empfohlen) !!**

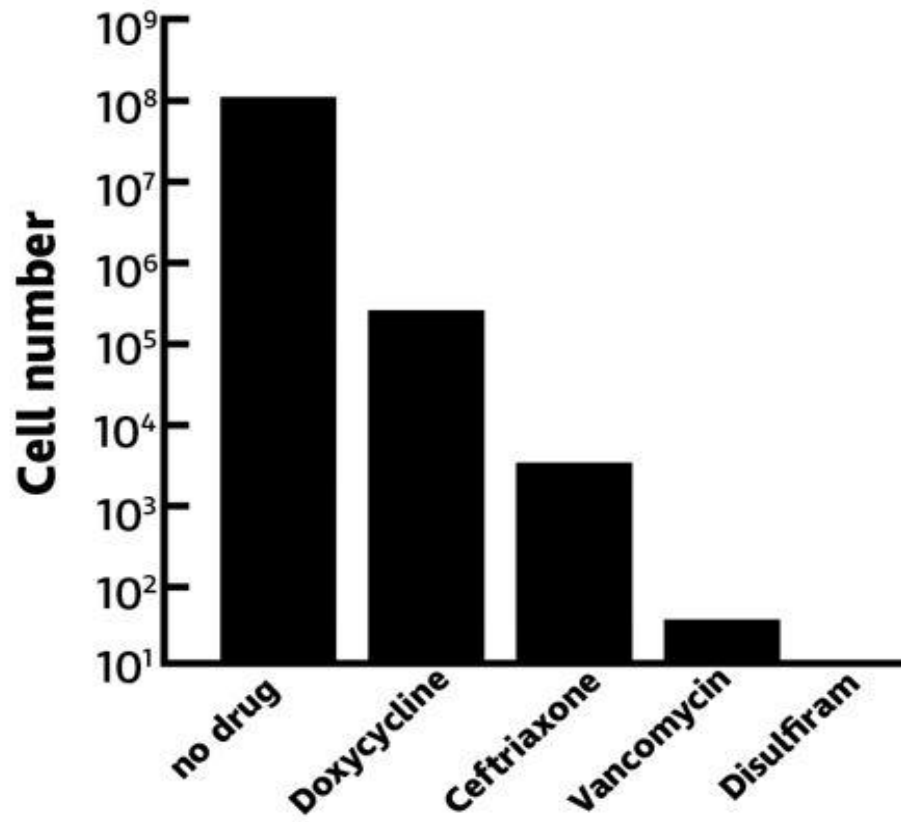


# Durchbruch in der Therapie ?

**Disulfiram (Handelsname u.a. Antabus) - Eine neue therapeutische Option in der Behandlung zeckenübertragener Krankheiten ? - und darüber hinaus ?**

- ***Genanntes Disulfiram zeigte sich nun in entsprechenden neueren Studien als äusserst wirksames Antiinfektivum – es erwies sich als wirksam gegen Borrelia , aber auch gegen den Malaria-Erreger und damit auch gegen Babesia, gegen Staphylokokken, Streptokokken und Bartonella !***
- ***Dies ergibt sich aus einem Übersichtsartikel des amerikanischen Kollegen Daniel Kinderlehrer:***
- ***<https://www.lymedisease.org/?s=disulfiram+breakthrough>***

Dieses Balkendiagramm zeigt die Anzahl der Bakterien in den Borrelia-Kolonien (Petrischalen), die nach dem Auftropfen jeweils eines Tropfens der zu prüfenden Substanz verbleiben: aufgetropft wurden Doxycyclin, Ceftriaxon, Vancomycin und Disulfiram. Es ist klar, dass Vancomycin ein starkes Medikament zur Behandlung der Lyme-Borreliose ist. Aber Disulfiram sterilisierte die Kultur vollständig - es gab keine Persister!



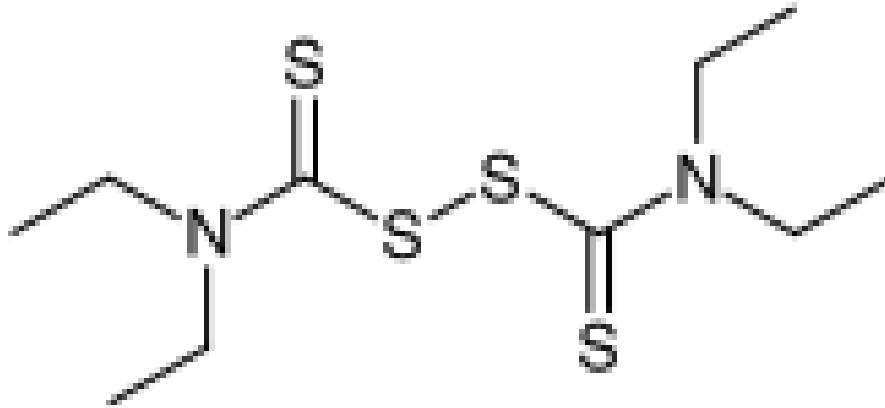
**Ein Behandlungsversuch mit Disulfiram  
erscheint mir in entsprechenden Fällen  
gerechtfertigt, zumal über wenig  
Interaktionen mit anderen Medikamenten  
berichtet wird – beginnend in niedriger  
Dosis wie im *link* von Dr. D. Kinderlehrer  
angegeben – dadurch kann die  
Verträglichkeit gut eingeschätzt werden.  
Disulfiram wird initial solitär  
eingenommen, dadurch vereinfacht sich  
die Therapie natürlich erheblich.**

# Wahrscheinlicher Wirkmechanismus von Disulfiram

- Die Wirkung von Disulfiram ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass das lange Molekül mit 4 Schwefelatomen im Zentrum sich zu einem Ring konfiguriert und somit zu einem **Chelat** (ringförmiges Molekül) wird, welches positiv geladene Teilchen, also Kationen wie  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ , Mangan  $2+$  usw. bindet. Alle Bakterien und auch einzellige Organismen benötigen aber Kationen (als Co-Enzym), um ihren normalen Stoffwechsel aufrechtzuerhalten - Disulfiram geht offenbar intrazellulär - dieser Mechanismus entzieht den Bakterien/ einzelligen Organismen die notwendigen Kationen, was letztendlich zum Absterben von Mikroorganismen führt. Disulfiram ist somit ein neues Antibiotikum mit einem breitem Wirkungsspektrum.

# Struktur und Eigenschaften

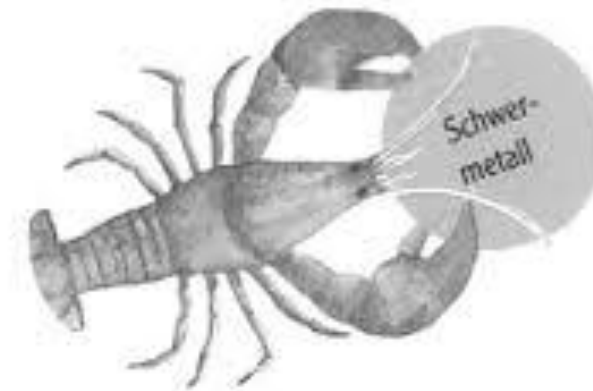
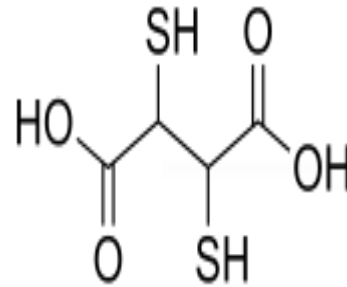
Disulfiram oder Tetraethylthiuramdisulfid ( $C_{10}H_{20}N_2S_4$ ,  $M_r = 296.54$  g/mol) ist ein weisses bis fast weisses kristallines Pulver, das in Wasser praktisch unlöslich ist.



Disulfiram

# DMSA

## =Dimercaptobernsteinsäure



Quelle: <https://www.kloesterl-infoportal.de>

- **Kontraindikationen für Disulfiram**
  - **Ausgeprägte psychiatrische Komorbidität (akute Manien, Psychosen, Suizidalität) insbesondere mit hoher Impulsivität auf der Symptomebene;**
  - **Leberfunktionsstörungen (Transaminasen, alkalische Phosphatase, GGT > 3facher Normgrenzwert);**
  - **Epilepsie;**
  - **Periphere Polyneuropathie;**
  - **Schwangerschaft;**
  - **Nieren- oder Herzerkrankungen;**
  - **Relative Kontraindikation: Diabetes mellitus.**



# **Vor Therapie:**

**Labor: Leberwerte (Transaminasen, alkalische Phosphatase, GGT), Kreatinin + GFR, kleines Blutbild**  
**Der Patient sollte 3 Tage alkohol-abstinent sein, bevor das Medikament erstmals eingenommen wird.**

## **EKG (optional)**

- Die Leberwerte dürfen max. das 3-fache der Norm bei**
- Behandlungsbeginn betragen.**
- Empfohlen wird eine erste Kontrolle der**
- lebertypischen**
- Enzyme eine Woche nach Einnahme-Beginn,**
- sofern diese Werte sich im Normbereich finden, weitere**
- Kontrollen alle drei bis 4 Wochen, danach 2-4 x jährliche**
- Kontrolle von ALAT und ASAT.**

- **Nebenwirkungen**

- Cave: Periphere Neuropathie ! (schmerzhaftes Kribbeln an Händen u. Füßen gleichzeitig).
- Vorübergehend Benommenheit, Antriebsmangel aber auch –steigerung, allergische Hautreaktion, Kopfschmerzen, Durchfall, Verstopfung, metallischer/ knoblauchähnlicher/schwefliger Geschmack im Mund.
- Nach längerer Einnahme (6-12 Monate) gelegentlich Libidoverlust/ Impotenz.
- Medikamentös induzierte Hepatitis (sehr selten 1: 25000). Bei Auftreten dieser Komplikation muss die Behandlung beendet werden und stellt für den Patienten aufgrund der grossen Gefahr des Wiederauftretens eine Kontraindikation für weitere Behandlungsversuche mit Disulfiram dar.
- Cave: Cytochrom P-450 Hemmung (Interaktion mit einigen Benzodiazepinen).

- **Interaktionen**

- Disulfiram verstärkt die Wirkung gerinnungshemmender Medikamente und die des Phenytoin durch eine verminderte Metabolisierung besagter Pharmaka.
- Disulfiram führt möglicherweise zu einer Demethylierung von Diazepam und Chlordiazepoxid, was zu einem erhöhten sedierenden Effekt der entsprechenden Pharmaka führt.
- Eine Kombination mit Metronidazol kann zu Verwirrheitszuständen führen.

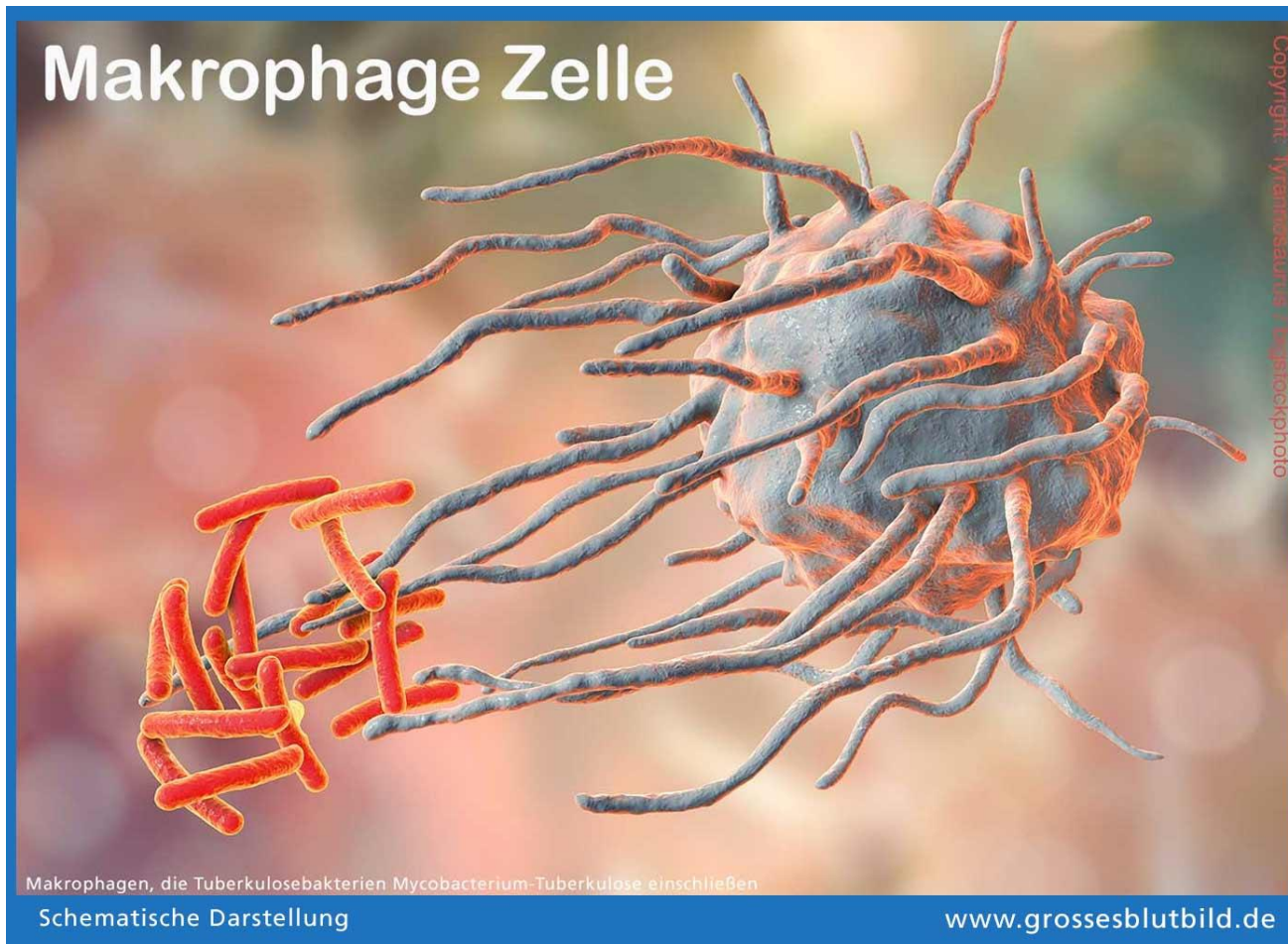
- In der Anwendung von Disulfiram gibt es neue Aspekte im Sinne der Kombination von Disulfiram mit Antibiotika: Disulfiram kann mit den meisten Antibiotika kombiniert werden - siehe dazu auch "Drug Interaction Checker" von Medscape (Internet).
- Nicht zuletzt aufgrund der Empfehlung / positiven Erfahrung amerikanischer Kollegen (einschließlich R. Horowitz, D. Kinderlehrer, K. Liegner) habe ich seit wenigen Monaten Disulfiram in Kombination mit Antibiotika und - im Falle einer Babesia-Koinfektion - in Kombination mit Atovaquon / Proguanil und Primaquin – eingesetzt;
- wie zu erwarten kam es zu einer Herxheimer-artigen Symptomverstärkung, so dass die Dosis von Antibiotika / Anti-Malariamedikamenten niedrig gewählt werden sollte.
- Mit anderen Worten: Disulfiram scheint die Wirkung von Antibiotika / Anti-Malariamedikamenten in den meisten Fällen signifikant zu erhöhen, so dass die Dosis von Antibiotika / Malariamedikamenten reduziert werden muss, aber auch die Dosis von Disulfiram!
- Dies hilft, die Nebenwirkungsrate von Disulfiram zu minimieren, ebenso wie diejenige von Antibiotika / Anti-Malariamedikamenten. All dies sind sehr hoffnungsvolle Erfahrungen.....

- Es ist jedoch zu beachten, dass unabhängig davon, welches Antiinfektivum verwendet wird, keine Eliminierung von Krankheitserregern durch Antiinfektiva erreicht werden kann, sondern bestenfalls das Absterben von Krankheitserregern und dies am Ort des infektiösen Ereignisses - im Falle einer Lyme-Borreliose (im Stadium der Dissemination) im Gewebe, in den Wänden der Kapillaren usw. – Festzuhalten bleibt:
- **Abgetötete Krankheitserreger müssen dann vom zellulären Immunsystem beseitigt werden - dies ist jedoch zunächst ein entzündlicher Prozess und verstärkt die ursprünglichen Symptome (Herxheimer-Reaktion) - dies kann entzündliche Rötungen, möglicherweise Schmerzen, Schwindel, Kopfschmerzen, Juckreiz, rote Augen usw. verursachen.**
- Unter Berücksichtigung dieses Wirkmechanismus wird deutlich, dass selbst Disulfiram in Kombination mit Antiinfektiva nicht zu einer schnellen Genesung führt – auch diese Behandlung braucht Zeit; Es wird jedoch eine erhebliche Verringerung der Krankheitserregerlast erreicht, was letztendlich zu wirklicher Genesung führen kann.
- Erfahrung mit Langzeitpatienten: Durch die Anwendung von Disulfiram in zwei- bis viermal 8-wöchigen Behandlungszyklen - zuletzt in Kombination mit Antibiotika in niedriger Dosis - konnte letztendlich Genesung erreicht werden.

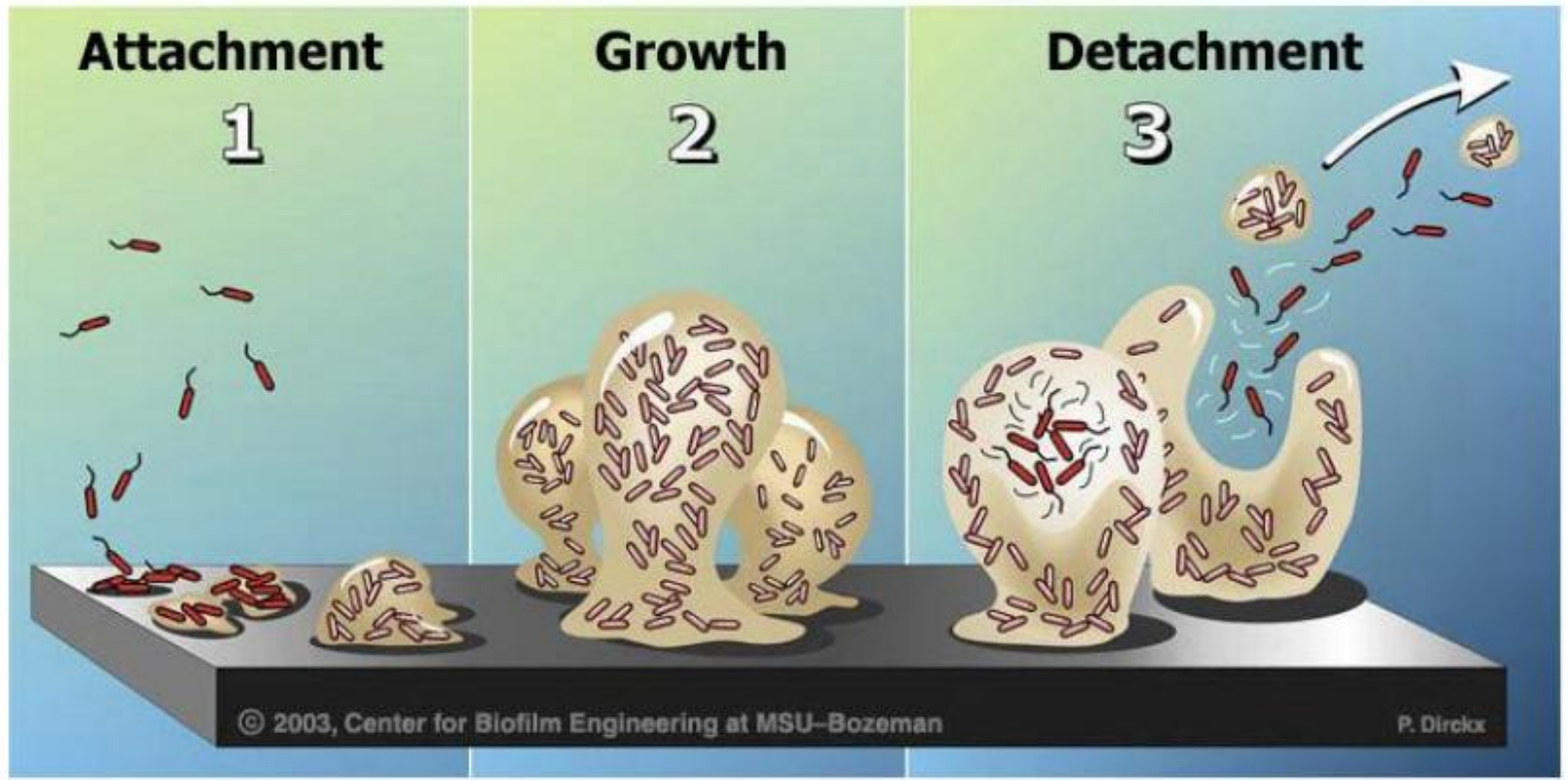
- **Ein Behandlungs- und Dosierungsbeispiel bei Borreliose/Bartonella-Co-Infektion:**
- **Beginn mit Disulfiram (z.B. Esperal) 500 mg**
- **0-0-1/4, anfangs nur jeden 2. bis jeden 3.Tag (abhängig von zu erwartender Herxheimer-artiger Symptomverstärkung). Überprüfung der Leberwerte nach einer Woche !!!!! Sofern die lebertypischen Enzyme nicht ansteigen, und sofern keine heftige herxheimerartige Symptomverstärkung auftreten sollte, dann zusätzlich Azithromycin 250 mg anfänglich 1-0-0 (Azithromycin wirkt sowohl gegen Borrelia als auch Babesia als auch Bartonella ! ) ,**

- **...sofern darunter keine starke Herxheimer-ähnliche Symptomverstärkung auftreten sollte, dann zusätzliche Gabe von Pyrazinamid 500 mg 0-0-1 - eine höhere Dosis ist im weiteren Verlauf wahrscheinlich nicht erforderlich, da Disulfiram in der Kombination mit konventionellen Antibiotika die Wirkung dieser – und damit auch von Pyrazinamid - erhöht.**
- **Je nach Beschwerdeverlauf/Symptom-Rückläufigkeit dann auch Entscheid über zusätzliche Gabe von Antiinfektiva.**

# Modell eines Biofilms



# Modell eines Biofilms





# Regional ASPECTS

# Zonation

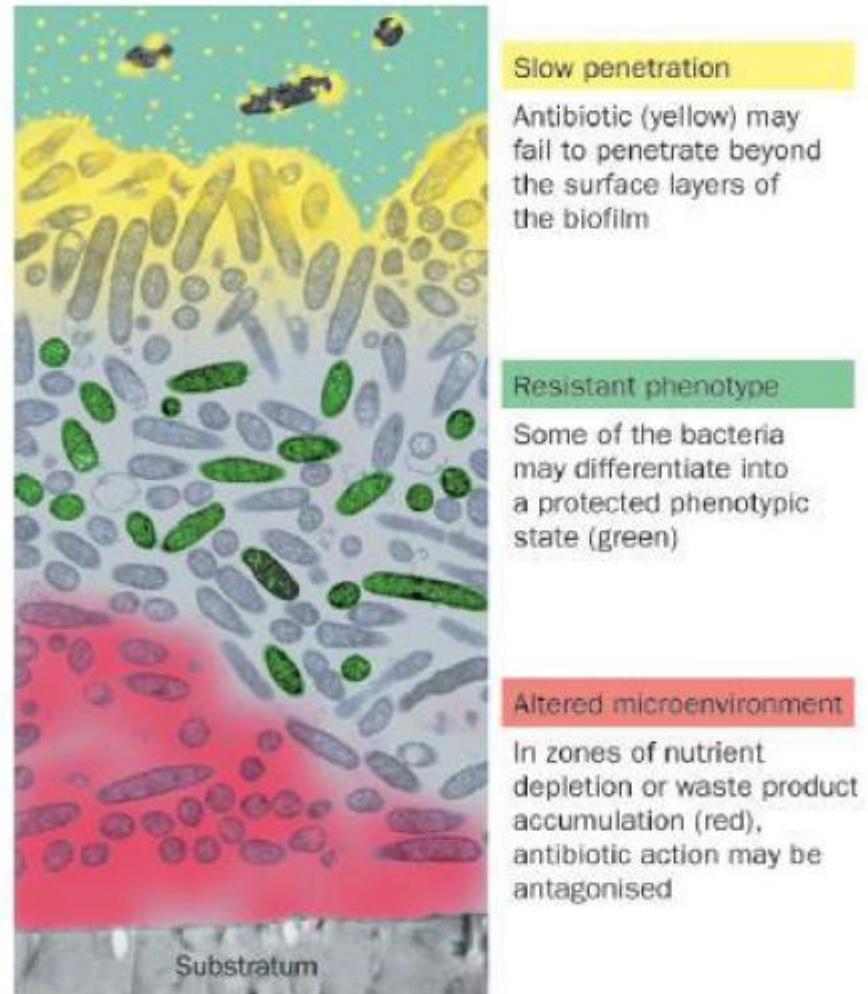


Figure 2: Three hypotheses for mechanisms of antibiotic resistance in biofilms

# **"Repurposing" Disulfiram in the Treatment of Lyme Disease and Babesiosis: Retrospective Review of First 3 Years' Experience in One Medical Practice.**

**= "Umnutzung" von Disulfiram in der Behandlung von Lyme-Borreliose und Babesiose: Rückblick auf die ersten 3 Jahre Erfahrung in einer Arztpraxis** Jiachen Gao, Zhaodi Gong, und Kenneth Liegner

- Für die Analyse wurden insgesamt 71 Patienten mit Borreliose identifiziert, bei denen die Behandlung mit Disulfiram zwischen dem 15. März 2017 und dem 15. März 2020 begonnen wurde. Vier Patienten gingen für die Nachuntersuchung verloren, sodass 67 auswertbare Patienten übrig blieben. Unsere retrospektive Überprüfung ergab, dass die Patienten in eine „Hochdosis“-Gruppe ( $\geq 4$  mg/kg/Tag) und eine „Niedrig-Dosis“-Gruppe ( $< 4$  mg/kg/Tag) fielen. Insgesamt konnten 62 von 67 (92,5%) mit Disulfiram behandelten Patienten einen Nettonutzen der Behandlung in Bezug auf ihre Symptome befürworten. Darüber hinaus genossen 12 von 33 (36,4%) Patienten, die eine oder zwei Behandlungen mit „Hochdosis“-Therapie abgeschlossen hatten, eine „andauernde Remission“, definiert als klinisch gesund für  $\geq 6$  Monate ohne weitere antiinfektiöse Behandlung.**

- Die häufigsten Nebenwirkungen der Behandlung mit Disulfiram in der Hochdosisgruppe waren Müdigkeit (66,7%), psychiatrische Symptome (48,5%), periphere Neuropathie (27,3%) und leichte bis mäßige Erhöhung der Leberenzyme (15,2%). Wir beobachteten, dass, obwohl Patienten mit hoher Dosis ein höheres Risiko für Nebenwirkungen aufwiesen als Patienten mit niedriger Dosis, Patienten mit hoher Dosis signifikant häufiger eine dauerhafte Remission erreichten.

# Danke für Ihre Aufmerksamkeit

- Anhang:
- Anforderungsformular für Bacteriophagen-Tests von R.E.D. LABORATORIES Zellik/BELGIUM
- <https://drive.google.com/file/d/12mgSdXDV2HNPS-PLLgJCLkP6CPjbCPGN/view?usp=sharing>