

AWMF-Register Nr. 030/071 Klasse: S3

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Neuroborreliose

ICD-10-Ziffer: A69.2; A69.2+, L90.4

Leitlinienreport

Schlüsselwörter (Deutsch): Lyme-Borreliose, Lyme-Neuroborreliose, *Borrelia-burgdorferi*-Infektion, Bannwarth-Syndrom, lymphozytäre Meningoradikulitis, Fazialisparese, Polyradikulitis, Meningitis, Enzephalomyelitis, Polyneuropathie, Schildzecken-Borreliose

Keywords (Englisch): Lyme disease, Lyme neuroborreliosis, *Borrelia burgdorferi* infection, Bannwarth's syndrome, lymphocytic meningoradiculitis, facial palsy, polyradiculitis, meningitis, encephalomyelitis, polyneuropathy, ixodid tick-borne borreliosis

1. Geltungsbereich und Zweck

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Infektionskrankheit in Europa. Die Borrelien gelangen während des Saugaktes der Schildzecke *Ixodes ricinus* in die Haut. Dort werden sie entweder durch das innate (angeborene) Immunsystem inaktiviert, oder es kommt zu einer lokalen Infektion und bei einem kleinen Teil der Infizierten zur Erkrankung. Am häufigsten entsteht eine Entzündung der Haut, typischerweise als Erythema migrans. Im weiteren Verlauf können die Borrelien disseminieren und verschiedene Organe wie Haut, Nervensystem, Gelenke und Herz befallen. Bei 3-15% aller Patienten mit Lyme-Borreliose kommt es zu einer Beteiligung des Nervensystems, die sich meistens als Meningoradikulitis manifestiert. Bei den seltenen späten bzw. chronischen Erkrankungen kommt es zu einer Enzephalomyelitis mit ungünstiger Prognose. Sehr selten kann es zu einer Vaskulitis der hirnversorgenden Arterien mit konsekutiven Schlaganfällen kommen. Bei ausbleibender bzw. stark verzögerter antibiotischer Behandlung können gravierende neurologische Residuen persistieren.

Zielorientierung der Leitlinie

Ziele der Leitlinie Neuroborreliose sind:

- Empfehlungen zur Absicherung der klinischen Diagnosen; insbesondere bei welcher klinischen Konstellation eine Liquoruntersuchung erfolgen soll
- Empfehlungen zur stadiengerechten Labordiagnostik: serologischer Nachweis von IgM- und IgG-Borrelienantikörpern mit dem 2-Stufen-Verfahren ELISA/Immunoblot
- Empfehlungen zur Bestimmung der borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese (borrelienspezifischer Liquor-/Serum-Antikörper-Index)

- sinnvoller Einsatz molekulardiagnostischer und kultureller Verfahren
- Empfehlungen zur diagnostischen Sicherheit (mögliche, wahrscheinliche, sichere Neuroborreliose)
- Therapie der Neuroborreliose im frühen und späten Stadium
- Empfehlungen zu Therapiekontrolle
- Empfehlungen zum Vorgehen bei anhaltenden untypischen bzw. unspezifischen Beschwerden nach antibiotischer Behandlung
- Prävention der Lyme-Borreliose
- Empfehlungen zur Nachbeobachtung eines Zeckenstiches
- Bereitstellung von Informationen für Patienten (Anhang)
- Die Leitlinie beschäftigt sich **nicht** mit Erkrankungen, die durch *Borrelia recurrentis* (Rückfallfieber) verursacht werden.
- Fragen bezüglich Co-Infektionen im Zusammenhang mit durch Zecken übertragenen Erkrankungen sind **nicht** Gegenstand der Leitlinie

Patientenzielgruppe

- Kinder und Erwachsene, die an einer Neuroborreliose erkrankt sind oder bei denen der Verdacht auf eine Neuroborreliose besteht.
- Patienten, die sich zur Diagnostik und Therapie einer Neuroborreliose bei einem Arzt vorstellen.
- Patienten, die sich mit neurologischen Symptomen, die auf eine Neuroborreliose hindeuten, bei einem Arzt vorstellen.
- Patienten, die nach antibiotischer Therapie einer Neuroborreliose weiterhin Beschwerden haben und eine differenzialdiagnostische Abklärung brauchen.
- Patienten, die sich mit Fragen zur Neuroborreliose bei einem Arzt vorstellen.
- Patienten, die sich wegen eines Zeckenstiches bei einem Arzt vorstellen.

Versorgungsbereich

- Ambulante und stationäre Patienten

Anwenderzielgruppe/Adressaten

- Zur Information für Ärzte in Praxis und Klinik, die mit der Behandlung der Neuroborreliose befasst sind (siehe unter 2., Beteiligte)

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessengruppen

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen

Zur Erstellung eines ersten Entwurfs des Leitlinienmanuskripts, zur Vorbereitung der Konsensfindung, zur redaktionellen Ausarbeitung der Beschlüsse der Leitliniengruppe im Rahmen der Konsensfindung sowie zur Erstellung des Leitlinienreports beauftragte die federführende Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Prof. Dr. Sebastian Rauer, Freiburg, mit der Koordination der Leitlinie. Die vorliegende S3-Leitlinie ist Modul 2 einer geplanten zukünftigen interdisziplinären S3-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose“. Modul 1 „Kutane Lyme-Borreliose“ wird derzeit von der Entwicklungsstufe S2k zur S3-Leitlinie weiterentwickelt.

Ein von Prof. S. Rauer nach Konsentierung der Schlüsselfragen federführend verfasster erster Manuskriptentwurf wurde zunächst in einem modifizierten Delphi-Verfahren von einer DGN-Expertengruppe (s.u.) überarbeitet und beurteilt. In der Expertengruppe waren neben 3 nationalen Vertretern je ein Repräsentant aus Österreich (Prof. E. Schmutzhardt) und der Schweiz (Prof. M. Sturzenegger) tätig.

Wegen der hohen Komplexität und Interdisziplinarität der Thematik wurden in dem folgenden Leitlinienentwicklungs- und Konsentierungsprozess neben Neurologen weitere Ärzte, ein Naturwissenschaftler (Prof. Dr. rer. nat. R. Wallich) und ein Veterinärmediziner (Dr. med. vet. Hendrik Wilking) eingebunden. Insgesamt waren an der Entwicklung der Leitlinie Mandatsträger von 20 AWMF-Mitgliedsgeellschaften, dem Robert Koch-Institut, 3 Patientenorganisationen und der Deutschen Borreliose Gesellschaft beteiligt.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

Im Konsensprozess waren Repräsentanten von 3 Patientenorganisationen aktiv eingebunden:

- Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene Infektionen Deutschland e.V. (OnLyme-Aktion)
- Borreliose und FSME Bund Deutschland (BFBD)
- Bundesverband Zeckenkrankheiten e.V. (BZK) (Mitarbeit an der S3-Leitlinie Neuroborreliose seit August 2016)

Um den Belangen der Patienten über die regulären Konsensuskonferenzen hinaus Diskussionsraum zu geben, wurde eine ergänzende Konferenz mit den Patientenvertretern, der Deutschen Borreliose Gesellschaft und Mitgliedern der Steuergruppe am 17.01.2017 in Frankfurt am Main abgehalten.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Steuergruppe

Federführend:

Prof. Dr. med. Sebastian Rauer – Koordinator
unter Mitarbeit von Dr. med. Rick Dersch (Evidenzprozess)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

PD Dr. med. Stephan Kastenbauer (stellvertretender Koordinator)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Prof. Dr. med. Heide Lore Hofmann – Koordinatorin
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Dr. med. Volker Fingerle
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

Prof. Dr. med. Hans-Iko Huppertz
Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ) und
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Hunfeld
Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin und
INSTAND e.V.

Prof. Dr. med. Andreas Krause
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Prof. Dr. med. Bernhard Ruf
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Beratende Expertengruppe (berufen durch das Leitlinien-Komitee der DGN)

Prof. Dr. R. Kaiser, Neurologische Klinik, Helios Klinikum Pforzheim

Prof. Dr. H. W. Kölmel, ehemals Klinik für Neurologie, Helios Klinikum Erfurt

Prof. Dr. H. W. Pfister, Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. E. Schmutzhard, Universitätsklinik für Neurologie – NICU, Medizinische Universität
Innsbruck, Österreich (für die Österreichische Gesellschaft für Neurologie)

Prof. Dr. M. Sturzenegger, Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, Universität Bern, Schweiz (für
die Schweizerische Neurologische Gesellschaft)

Konsensusgruppe (alphabetisch) (Steuergruppe ist Bestandteil der Konsensusgruppe)

Prof. Dr. med. Karl Bechter
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)

PD Dr. med. Walter Berghoff
Deutsche Borreliose Gesellschaft (DBG)

Ursula Dahlem
Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene Infektionen Deutschland e.V. (OnLyme-Aktion)

Ute Fischer
Borreliose und FSME Bund Deutschland (BFBD)

Prof. Dr. med. Michael H. Freitag
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

PD Dr. med. Gudrun Goßrau
Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. (DGSS)

Prof. Dr. med. Gerd Gross
Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)

Prof. Dr. med. Rainer Müller
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC)

Prof. Dr. med. Mathias Pauschinger
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Prof. Dr. med. Monika A. Rieger
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)

Prof. Dr. med. Rainer Schäfert
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) und
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)

Christel Schmedt
Bundesverband Zeckenkrankheiten e.V. (BZK)

Prof. Dr. med. Stephan Thureau
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)

Prof. Dr. rer. nat. Reinhard Wallich
Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGI)

Dr. med. vet. Hendrik Wilking
Robert Koch-Institut (RKI)

Moderation

Prof. Dr. med. Ina B. Kopp
AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement

3. Methodologische Exaktheit

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

Die systematische Literaturrecherche und Literaturbewertung wurden durch das Deutsche Cochrane Zentrum Freiburg (Cochrane Deutschland) unter maßgeblicher Mitarbeit von Dr. Rick Dersch durchgeführt. Vorgehensweise nach **PICO**-Schema (**P**=Patientencharakteristika, klinisches Problem; **I**=Intervention; **C**=Comparison [Vergleich mit Alternative]; **O**=Outcome [Zielkriterien])

Formulierung von Schlüsselfragen

Die Festlegung der Schlüsselfragen für die Literaturrecherche inklusive deren Konkretisierung in Hinblick auf Patienten, Interventionen, Vergleichsinterventionen (Comparativen) und patientenrelevanten Endpunkten (Outcomes) im Sinne des PICO-Schemas erfolgte im Rahmen eines Auftakttreffens mit formaler Konsensfindung durch die Konsensusgruppe, das durch eine unabhängige Moderatorin der AWMF geleitetet wurde, am 11.02.14 in Frankfurt am Main.

a) Definition der Neuroborreliose (PICO):

In der Infektionsheilkunde gilt der mikrobiologische Erregernachweis als „Goldstandard“ zur Definition einer Infektionskrankheit. Da bei der Neuroborreliose der Erregernachweis aus dem Liquor mit 10–30% Sensitivität zu unempfindlich ist, wurden zur Definition der Erkrankung Diagnosekriterien konsentiert, die auf einer Kombination aus typischer klinischer Symptomatik, Liquorbefund und Borrelienserologie basieren und auf Vorschläge aus früheren Reviews und vorhandenen Leitlinien zurückgehen (Halperin et al 07;Kaiser 98;Mygland et al 09;Rauer et al 12;Stanek et al 11); diese Definition unterscheidet zwischen einer „möglichen“, „wahrscheinlichen“ und „gesicherten“ Neuroborreliose (Kapitel 3.11. des Leitlinientextes).

Diskussion zu o.g. Vorgehen:

- Bei klinischen Definitionen werden (kontrovers diskutierte) „seronegative Fälle“ nicht berücksichtigt: Beschluss: Diese sollen im deskriptiven Review berücksichtigt werden und bei den Empfehlungen im Sinne der Frage nach einer Übertragbarkeit auf erweiterte Patientengruppen diskutiert werden.

- Serologische Tests nicht einheitlich validiert: Beschluss: Bei Studienextraktionen soll die Art des serologischen Testes mit erfasst werden (Validität)
- „NB ohne Liquorpleozytose“ vor dem Hintergrund möglicher Biomarker (z.B. Zytokine wie CXCL13): Beschluss: im deskriptiven Review berücksichtigen

Starker Konsens: 13/13

b) Intervention, Vergleich mit Alternative (PICO):

- Antibiotikabehandlung vs. Placebo
- Antibiotikabehandlungen miteinander vergleichen in Bezug auf: Klassen/Substanz, Applikationsform, Dosierung, Dauer, Wirkspiegel
- folgende Antibiotika sollen untersucht/verglichen werden: Amoxicillin, Azithromycin, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Clarithromycin, Doxycyclin, Penicilline, Metronidazol, Minocyclin, Bactrim, Erythromycin, Chinolone, Hydroxychloroquin
- nichtsteroidale Antiphlogistika im Vergleich zu Placebo oder keine nichtsteroidale Antiphlogistika
- Steroide im Vergleich zu Placebo oder keine Steroide
- Phytotherapeutika im deskriptiven Review berücksichtigen (Weihrauch, Curcumin, Artemisia annua, Samento, Banderol)

Starker Konsens: 13/13

c) Patientenrelevante Endpunkte (Outcomes) (PICO):

- Neurologischer Status (allgemein)
- Neurologischer Status (speziell)
 - Fazialisparese
 - Hörstörung
 - Sehstörung
 - Paresen der Extremitäten
 - spinale Symptome
 - Dysästhesien/Parästhesien
 - Schwindel
- Skalen
 - Lebensqualität (SF36)
 - Kognition (CVLT, TMT)
 - Depression (BDI)
 - Schmerz (SF36)
 - Fatigue (SF36)
 - Schlafstörungen
 - Arbeitsfähigkeit/Erwerbsfähigkeit %
 - GdB

Erfassung der Endpunkte generell mit validierten Skalen (obige Skalen sind als Beispiele zu verstehen)

Starker Konsens: 13/13

Verwendung existierender Leitlinien zum Thema (Dersch et al 15b)

Um relevante Leitlinien zu finden, wurde eine Literaturrecherche in der elektronischen Datenbank MEDLINE (via Ovid) sowie in den Datenbanken von vier Leitliniennetzwerken durchgeführt (National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov), International Guideline Library of the Guidelines International Network (www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE, www.nice.org.uk/guidance/published?type=guidelines), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html). Alle in diesen Datenbanken veröffentlichten Leitlinien zwischen 1999 und 2014 und in Deutsch oder Englisch publiziert wurden, sind erfasst worden (Suchstrategie s. Appendix).

Zunächst wurde eine Literaturrecherche nach relevanten Leitlinien durchgeführt. Hierbei wurden insgesamt 177 Leitlinien gefunden, von denen lediglich 8 die Einschlusskriterien erfüllten. Sechs Leitlinien wurden von wissenschaftlichen Fachgesellschaften herausgegeben, die restlichen zwei Leitlinien stammten von Selbsthilfeorganisationen und Patientenverbänden.

Zur Untersuchung und Bewertung der methodischen Qualität der Leitlinien wurde der „Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II“-Fragebogen verwendet (AGREE II) (Brouwers et al 10). Hierbei finden Bewertungen zu insgesamt 6 Domänen anhand vorgegebener Bewertungsmaßstäbe statt (Geltungsbereich, Beteiligung von Interessengruppen, Stringenz der Leitlinienentwicklung, Klarheit der Gestaltung, Anwendbarkeit sowie redaktionelle Unabhängigkeit). Anhand dieser Domänen wird eine Gesamtbewertung in Prozent (%) errechnet. Eine Gesamtbewertung von <50% wird als niedrige methodische Qualität der Leitlinie angesehen (Bouwmeester et al 09; Haran et al 14).

Daneben ist die Domäne „Methodische Exaktheit der Leitlinienentwicklung“ relevant, da hier in besonderer Weise methodische Gesichtspunkte der Evidenzbasierung (systematische Literaturrecherche, Auswahl der Literatur) eine Rolle spielen. Eine Wertung <50% in dieser Domäne wurde ebenfalls als niedrige methodische Qualität der Leitlinie angesehen.

Insgesamt wurden 177 Einträge in den verschiedenen Datenbanken gescreent. Nach dem Ausschluss von irrelevanten Einträgen verblieben letztlich 8 Leitlinien, deren Volltexte anhand des AGREE-II-Werkzeugs bewertet wurden.

Die Bewertung der eingeschlossenen Leitlinien wurde von zwei Gutachtern unabhängig voneinander durchgeführt, die Bewertungen sind in Tab. 1 aufgeführt.

Drei der eingeschlossenen Leitlinien hatten eine Gesamtbewertung von $\geq 50\%$. Keine der eingeschlossenen Leitlinien hatte in der Domäne „Methodische Exaktheit“ einen Wert $\geq 50\%$. Aufgrund dieser Einschätzung von zumindest fragwürdiger Qualität der eingeschlossenen Leitlinien wurden Empfehlungen dieser Leitlinien daher nicht ungeprüft übernommen, sondern eigene Literaturrecherchen durchgeführt.

Appendix 1: Suchstrategie MEDLINE (OVID) nach Leitlinien

1. exp Lyme Disease/
2. lyme*.mp.
3. exp Borrelia burgdorferi Group/
4. borrel*.mp.
5. 1 or 2 or 3 or 4

6. exp practice guideline/
 7. Health Planning Guidelines/
 8. guideline*.ti.
 9. (practice adj3 parameter*).ti,ab.
 - 10.clinical protocols/
 - 11.guidance.ti,ab.
 - 12.care pathway*.ti,ab.
 - 13.critical pathway/
 - 14.(clinical adj3 pathway*).ti,ab.
 - 15.algorithms/
 - 16.consensus development conference.pt.
 - 17.consensus development conference nih.pt.
 - 18.6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
 - 19.5 and 18
1. Suchstrategie in Leitlinienportalen:
 2. Jeweils alle Treffer mit „lyme“ oder „borrel*“ wurden gescreent.

Tabelle 1: Leitlinienbewertungen nach AGREE II

| Leitlinie | Geltungsbereich | Beteiligung von Interessengruppen | Stringenz der Leitlinienentwicklung | Klarheit der Gestaltung | Anwendbarkeit | Redaktionelle Unabhängigkeit | Gesamtbewertung |
|------------|-----------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|---------------|------------------------------|-----------------|
| BIA 2010 | 0,53 | 0,11 | 0,09 | 0,81 | 0,08 | 0 | 0,33 |
| DBG 2010 | 0,33 | 0,28 | 0,10 | 0,53 | 0 | 0,17 | 0,25 |
| DGN 2012 | 0,28 | 0,11 | 0,17 | 0,64 | 0,13 | 0,17 | 0,33 |
| EFNS 2010 | 0,47 | 0,17 | 0,23 | 0,81 | 0,04 | 0,08 | 0,58 |
| DGPI 1999 | 0,33 | 0,14 | 0,10 | 0,69 | 0,06 | 0 | 0,25 |
| IDSA 2006 | 0,61 | 0,5 | 0,22 | 0,86 | 0,02 | 0,17 | 0,5 |
| ILADS 2004 | 0,56 | 0,36 | 0,18 | 0,22 | 0,04 | 0,13 | 0,42 |
| AAN 2007 | 0,5 | 0,31 | 0,37 | 0,64 | 0 | 0,54 | 0,5 |

Systematische Literaturrecherche (Dersch et al 15a)

Zur Beurteilung pharmakologischer Verfahren in der Behandlung der Neuroborreliose wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Bewertung und Zusammenfassung der vorhandenen Literatur.

Die Suchstrategie und die Methodik dieser systematischen Übersicht wurde vorab in einem Peer-review-Verfahren überprüft und veröffentlicht (Dersch et al 14). Die Literatur sollte für Erwachsene und Kinder getrennt zusammengefasst und bewertet werden.

Die Diagnosestellung musste nachvollziehbar anhand der international konsentierten Falldefinitionen erfolgen (s.o.). Studien mussten Daten zur medikamentösen Therapie von Patienten mit einer Neuroborreliose berichten und eine Kontrollgruppe beinhalten.

Es wurde in drei Literaturdatenbanken nach verfügbarer Literatur gesucht: MEDLINA (via Ovid), EMBASE (via Scopus) sowie das Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Die Suchstrategie für die jeweiligen Literaturdatenbanken ist in Appendix 2 aufgelistet.

Appendix 2. Suchstrategien Medline (OVID)

1. exp Lyme Disease/
2. lyme*.mp.
3. neuroborreliosis.mp.
4. borreli*.mp.
5. exp Borrelia/
6. (erythem* adj2 migran*).mp.
7. or/1-6
8. exp Brain/
9. brain*.mp.
10. mening*.mp.
11. spinal*.mp.
12. exp Nervous System Diseases/
13. encephal*.mp.
14. radicul*.mp.
15. radiculo*.mp.
16. Facial Paralysis/
17. facial pal*.mp.
18. facial par*.mp.
19. Myelitis/
20. myel*.mp.
21. (nervous system adj5 dis*).mp.
22. neur*.mp.
23. polyneur*.mp.
24. polyradicul*.mp.
25. mononeur*.mp.
26. (nerve adj5 damage*).mp.
27. (nerve adj5 involvement).mp.
28. bannwarth*.mp.
29. vasculitis/
30. exp vasculitis, central nervous system/
31. vasculiti*.mp.

32. cranial nerve*.mp.
33. or/8-32
34. 7 and 33

SCOPUS Search Strategy

1. TITLE-ABS-KEY(lyme*) OR TITLE-ABS-KEY(neuroborreliosis) OR TITLE-ABS-KEY(borreli*) OR TITLE-ABS-KEY(erythema migrans)
2. TITLE-ABS-KEY(brain*) OR TITLE-ABS-KEY(mening*) OR TITLE-ABS-KEY(spinal*) OR TITLE-ABS-KEY(encephal*) OR TITLE-ABS-KEY(radicali*) OR TITLE-ABS-KEY(radiculo*) OR TITLE-ABS-KEY(facial pal*) OR TITLE-ABS-KEY(facial par*) OR TITLE-ABS-KEY(myel*) OR TITLE-ABS-KEY(nervous system dis*) OR TITLE-ABS-KEY(neur*) OR TITLE-ABS-KEY(polyneur*) OR TITLE-ABS-KEY(polyradicul*) OR TITLE-ABS-KEY(mononeur*) OR TITLE-ABS-KEY(nerve AND damage*) OR TITLE-ABS-KEY(nerve AND involve*) OR TITLE-ABS-KEY(bannwarth*) OR TITLE-ABS-KEY(vasculiti*) OR TITLE-ABS-KEY(cranial nerve*)
3. 1 AND 2

Cochrane CENTRAL Search Strategy

1. MeSH descriptor: [Borrelia] explode all trees
2. MeSH descriptor: [Lyme Disease] explode all trees
3. *borreli*
4. erythem* near/2 migran*
5. lyme*
6. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5

Therapie der Neuroborreliose bei Erwachsenen (Dersch et al 15a)

Auswahl der Evidenz

Bei der Literaturrecherche wurden nach Entfernung von Dubletten insgesamt 5779 Einträge erfasst. Durch ein Screening der Titel und der Abstracts jedes Eintrags wurden irrelevante Einträge entfernt, so dass 119 Einträge im Volltext weiter untersucht wurden. Hierbei wurden weitere 86 Einträge als irrelevant ausgeschlossen. Von den verbleibenden 33 Studien hatten 17 Studien nur einen Behandlungsarm, so dass keine Daten für statistische Vergleiche extrahiert werden konnten. Insgesamt 16 Studien hatten zwei oder mehr Behandlungsarme und standen somit für eine Datenextraktion mit folgender Meta-Analyse zur Verfügung. Von diesen 16 Studien waren acht randomisierte kontrollierte Studien (RCTs). Ein Flow-Chart mit den jeweiligen Studieneinschlüssen (PRISMA-Statement) ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Studiencharakteristika der RCTs sind in Tabelle 2 dargestellt.

Abbildung 1:

Flow-Chart der eingeschlossenen Studien

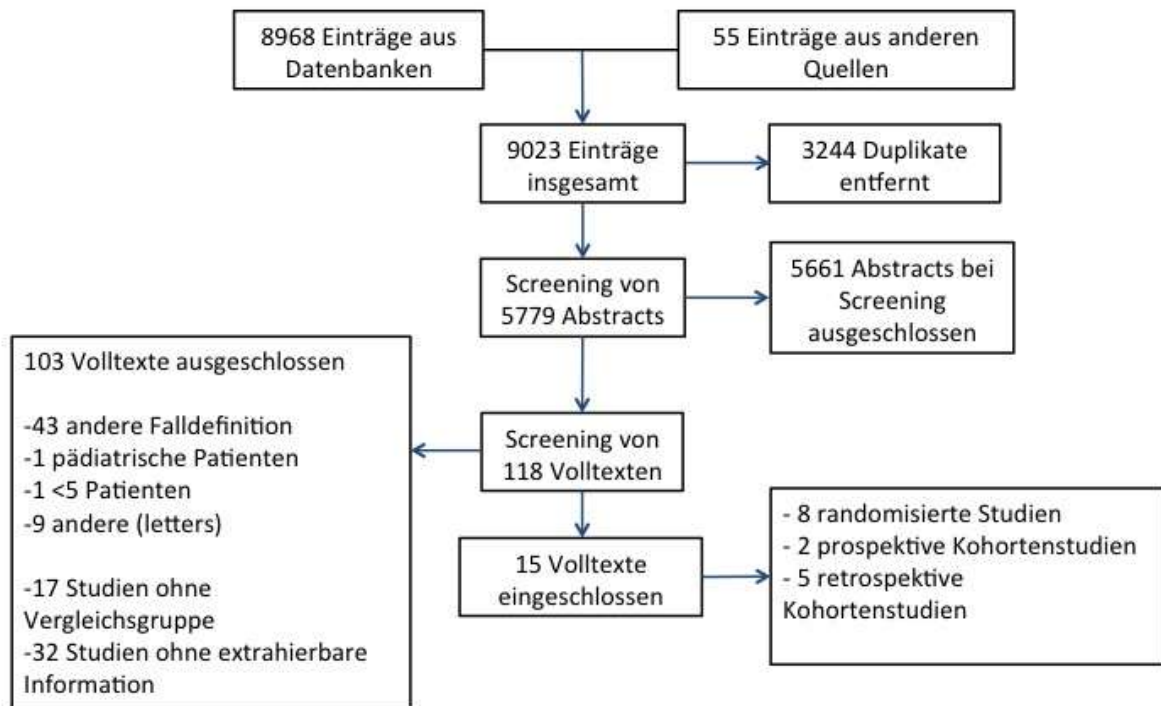


Tabelle 2: Studiencharakteristika

| Studie | Teilnehmer | Falldefinition | Interventionen | Therapiedauer |
|--------------------|------------|------------------------------------|--|---------------|
| Ljostad 2008 (8) | 102 | gesichert (n=71) möglich (n=31) | Ceftriaxon 2g (n=48) vs. Doxycyclin 200 mg (n=54) | 14 Tage |
| Oksi 1998 (9) | 60 | möglich | Cefixim 200 mg + Probenecid 500 mg (n=30) vs. Amoxicillin 500 mg + Probenecid 500mg (n=30) | 100 Tage |
| Karlsson 1994 (10) | 54 | wahrscheinlich | Penicillin G 12g/Tag (n=23) vs. | 14 Tage |

| | | | | |
|-----------------------|-----|----------------|---|---------|
| | | | Doxycyclin 200 mg/Tag (n=31) | |
| Pfister 1991 (11) | 33 | wahrscheinlich | Ceftriaxon 2g/Tag (n=17) vs. Cefotaxim 8g/Tag (n=16) | 10 Tage |
| Hassler 1990 (12) | 135 | möglich | Penicillin G 20 MioU/Tag (n=44) vs. Cefotaxim 6g/Tag (n=49) | 10 Tage |
| Kohlhepp 1989 (13) | 75 | möglich | Penicillin G 20 MioU/Tag (n=36) vs. Doxycyclin 100mg/Tag (200mg am 1. Tag) (n=39) | 10 Tage |
| Pfister 1989 (14) | 21 | möglich | Cefotaxim 6g/Tag (n=11) vs. Penicillin G 20 MioU/Tag (n=10) | 10 Tage |
| Pfister 1988 (15) | 21 | möglich | Penicillin/Doxycyclin + Methylprednisolon 60mg/Tag (n=11) vs. Penicillin/Doxycyclin + Placebo (n=10) | 7 Tage |

Bewertung der Evidenz

Die Qualität der einzelnen RCTs wurde anhand des Risk-of-Bias-Tools der Cochrane Collaboration untersucht und bewertet (www.handbook.cochrane.org). Die Qualität der nicht randomisierten Studien (Kohortenstudien) erfolgte mit dem ACROBAT-NRSI-Tool der Cochrane Collaboration (www.riskofbias.info). Die Bewertung des gesamten Evidenzkörpers wurde anhand der GRADE-Methodik (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) vorgenommen (Balshem et al 11). Die Datenextraktion sowie die Bewertung des Risikos für Bias erfolgten durch zwei Gutachter unabhängig voneinander. Für eine Meta-Analyse der vorhandenen Studien wurden gepoolte Effektschätzer zu Therapieeffekten basierend auf einem „Fixed-Effects-Model“ nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Es fanden sich keine Studien zur Behandlung der Neuroborreliose, bei denen eine antibiotische Therapie mit einem Placebo verglichen wurde.

Erstellung von Evidenztabelle

Die Bewertung der Qualität der Evidenz hinsichtlich der einzelnen Vergleiche erfolgte durch die GRADE Methodik durch zwei Gutachter unabhängig voneinander. Die Bewertung der einzelnen Vergleiche ist in Evidenztabelle zusammengefasst (Tabelle 3–5)

Tabelle 3: GRADE Evidenztabelle für den Vergleich Beta-Laktam-Antibiotika vs. Doxycycline in der Behandlung der Neuroborreliose bei Erwachsenen

| Qualitätsbewertung | | | | | | | Patientenanzahl | | Effektschätzer | Qualität |
|---|---------------|---------------------|--------------|--------------|---------------------|--------|-----------------|----------------|---------------------------------|-----------------|
| Studienanzahl | Studiendesign | Risiko für Bias | Inkonsistenz | Indirektheit | Ungenauigkeit | Andere | Beta-Laktame | Doxycyclin | Relatives Risiko (95% CI) | |
| Neurologische Restsymptome (nach 4–12 Monaten) | | | | | | | | | | |
| 3 | RCTs | schwer ¹ | gering | gering | schwer ² | keine | 59/105 (56,2%) | 53/124 (42,7%) | RR 1,27 (0,98 – 1,63) | ⊕⊕○○ NIEDRIG |
| Neurologische Restsymptome (nach 12 oder mehr Monaten) | | | | | | | | | | |
| 3 | RCTs | schwer ¹ | gering | gering | schwer ³ | keine | 33/98 (33,7%) | 37/113 (32,7%) | RR 0,98 (0,68 – 1,42) | ⊕⊕○○ NIEDRIG |
| Nebenwirkungen | | | | | | | | | | |
| 3 | RCTs | schwer ¹ | gering | gering | schwer ³ | keine | 24/80 (30,0%) | 30/87 (34,5%) | RR 0,82 (0,54 – 1,25) | ⊕⊕○○ NIEDRIG |
| 1. Zwei unverblindete Studien, Bedenken bzgl. der Allokation und selektiven Berichtens 2. Kleine Gruppengröße; die „optimal information size“ wird nicht erreicht, breites Konfidenzintervall 3. Die „optimal information size“ wird nicht erreicht, breites Konfidenzintervall | | | | | | | | | | |

Tab 4: GRADE Evidenztabelle für den Vergleich Penicillin vs. Cefotaxim in der Behandlung der Neuroborreliose bei Erwachsenen

| | | | | | | | Patientenanzahl | | Effektschätzer | Qualität |
|--|---------------|---------------------|--------------------|--------------|---------------------|--------|-----------------|---------------|---------------------------------|-----------------|
| Studienanzahl | Studiendesign | Risiko für Bias | Inkonsistenz | Indirektheit | Ungenauigkeit | Andere | Penicillin | Cefotaxim | Relatives Risiko (95% CI) | |
| Neurologische Restsymptome (nach 4 oder mehr Monaten) | | | | | | | | | | |
| 2 | RCTs | schwer ¹ | gering | gering | schwer ² | keine | 26/54 (48,1%) | 16/60 (26,7%) | RR 1,81 (1,1 – 2,97) | ⊕⊕○○ NIEDRIG |
| Nebenwirkungen | | | | | | | | | | |
| 2 | RCTs | schwer ¹ | keine ³ | gering | schwer ² | keine | 20/79 (25,3%) | 37/80 (46,3%) | RR 0,54 (0,35 – 0,83) | ⊕⊕○○ NIEDRIG |
| 1. keine Verblindung, Bedenken bzgl. der Allokation und selektiven Berichtens 2. kleine Gruppengröße, die die „optimal information size“ wird nicht erreicht 3. Eine Studie berichtet keine Nebenwirkungen in beiden Interventionsarmen, Effektschätzer stammt daher nur von einer Studie. Inkonsistenz kann daher nicht ausgeschlossen werden | | | | | | | | | | |

Tabelle 5: GRADE Evidenztabelle für den Vergleich Kombinationsbehandlung vs. Antibiotische Monotherapie in der Behandlung der Neuroborreliose bei Erwachsenen

| Qualitätsbewertung | | | | | | | Patientenanzahl | | Effektschätzer | Qualität |
|--|---------------------|--------------------------|--------------|--------------|---------------------|--------|-----------------|--------------|---------------------------|----------------------|
| Studienanzahl | Studiendesign | Risiko für Bias | Inkonsistenz | Indirektheit | Ungenauigkeit | Andere | Kombination | Monotherapie | Relatives Risiko (95% CI) | |
| Neurologische Restsymptome | | | | | | | | | | |
| 2 | Beobachtungsstudien | sehr schwer ¹ | gering | keine | schwer ² | keine | 2/8 (25,0%) | 4/10 (40,0%) | Keine Meta-Analyse | ⊕○○○ SEHR NIEDRIG |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Kritisches Risiko für Bias (Interventionen nicht klar beschrieben, Baseline Confounding, keine Verblindung), Meta-Analyse daher nicht gerechtfertigt 2. Geringe Heterogenität (verschiedene Interventionen, verschiedene Behandlungslängen), Relevanz für Effektschätzer unklar 3. die 'optimal information size' wird nicht erreicht, breite Konfidenzintervalle | | | | | | | | | | |

Therapie der Neuroborreliose bei Kindern (Dersch et al 16a)

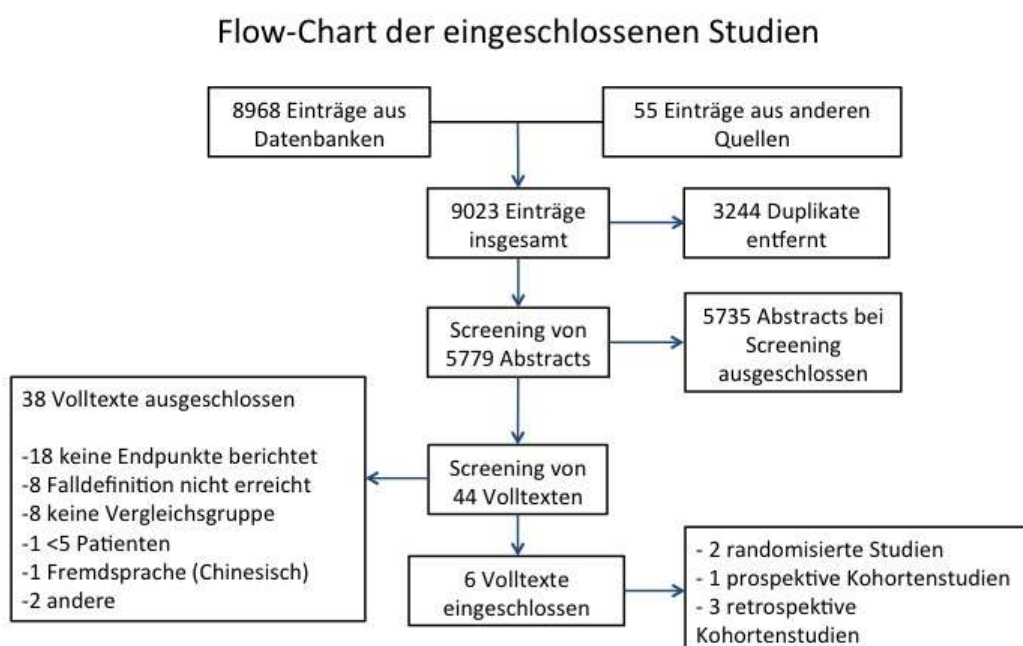
Die Evidenzlage zur medikamentösen Behandlung der Neuroborreliose im Kindesalter aus klinischen Studien wurde ebenfalls in einem systematischen Review zusammengetragen und bewertet. Die Methodik orientiert sich dabei an der zuvor beschriebenen systematischen Übersichtsarbeit zur Therapie der Neuroborreliose im Erwachsenenalter (Dersch et al 14).

Systematische Literaturrecherche

Ein- und Ausschlusskriterien wurden vorab definiert und publiziert (Dersch et al 14). Die Patienten in den einzelnen Studien mussten < 18 Jahre alt sein. Die Diagnosestellung musste in den einzelnen Studien nachvollziehbar erfolgt sein. Für die Diagnose der Neuroborreliose im Kindesalter gibt es keine konsentierten Falldefinitionen. Daher wurden analog die Diagnosekriterien der Neuroborreliose im Erwachsenenalter als Einschlusskriterium von einzelnen Studien in die systematische Übersichtsarbeit verwendet (vgl. Leitlinie Kapitel 3.11). Für eine Meta-Analyse der vorhandenen Studien wurden gepoolte Effektschätzer zu Therapieeffekten basierend auf einem „Fixed-Effects-Model“ nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

Bei der Literaturrecherche wurden nach Entfernung von Dubletten insgesamt 5779 Einträge erfasst. Durch ein Screening der Titel und der Abstracts jedes Eintrags wurden irrelevante Einträge entfernt, so dass 44 Einträge im Volltext weiter untersucht wurden. Hierbei wurden weitere 38 Einträge als irrelevant ausgeschlossen. Insgesamt erfüllten sechs Studien die Einschlusskriterien, darunter zwei RCTs, eine prospektive Kohortenstudie und drei retrospektive Kohortenstudien. Ein Flow-Chart mit den jeweiligen Studieneinschlüssen (PRISMA-Statement) ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 6 aufgelistet.

Abbildung 2: Studieneinschlüsse (PRISMA-Statement)



Auswahl der Evidenz

Die Auswahl der Studien und die Ergebnisse der Evidenzanalyse sind in Tabelle 6 (s.u.) bzw. im Kapitel 5.5. des Leitlinientextes dargestellt.

Tabelle 6: Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien

| Studie | Teilnehmer | Falldefinition | Intervention | Therapiedauer |
|--------------------------------------|------------|----------------|---|---------------|
| RCTs | | | | |
| Millner 1995 (16) | 41 | möglich | Penicillin G 300000–375000 IE/kg Ceftriaxon 100mg/kg Gruppengröße nicht berichtet | 14 Tage |
| Müllegger 1991 (17) | 23 | möglich | Penicillin G 400000–500000 IE/kg (n=11) Ceftriaxon 75–93 mg/kg (n=12) | 14 Tage |
| Prospektive Kohortenstudien | | | | |
| Jörbeck 1987 (18) | 9 | möglich | Penicillin G 150 mg/kg (n=8) Cefuroxim 4,5g (n=1) | 10–19 Tage |
| Retrospektive Kohortenstudien | | | | |
| Thorstrand 2002 (19) | 203 | wahrscheinlich | Ceftriaxon 100mg/kg, Maximum 2g (n=109) Penicillin 100mg/kg (n=53) Doxycyclin 4mg/kg, Maximum 200mg (n=22) Cefotaxim 100mg/kg (n=19) | 10 Tage |
| Bingham 1995 (20) | 19 | möglich | Ceftriaxon, Amoxicillin, Erythromycin, Penicillin, Doxycycline, Steroide, Aciclovir oder keine Behandlung. Dosierungen nicht berichtet. | 14–30 Tage |

| | | | | |
|--------------------------|---|---------|---|------------|
| Skowronek-Bala 2008 (21) | 9 | möglich | Ceftazidim + Doxycyclin (n=5), Amoxicillin + Doxycyclin (n=1), Ceftazidim + Amoxicillin (n=1), Doxycyclin (n=1), Ceftazidim (n=1) | 3-6 Wochen |
|--------------------------|---|---------|---|------------|

Bewertung der Evidenz

Die Qualität der einzelnen Studien wurde anhand des Risk-of-Bias-Tools der Cochrane Collaboration untersucht und bewertet (www.handbook.cochrane.org). Die Bewertung des gesamten Evidenzkörpers wurde anhand der GRADE-Methodik (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) vorgenommen (Balshem et al 11). Die Datenextraktion sowie die Bewertung des Risikos für Bias erfolgte durch zwei Gutachter unabhängig voneinander.

Erstellung von Evidenztabelle

Die Bewertung der einzelnen Vergleiche ist in Evidenztabelle zusammengefasst (Tabelle 7–9).

Tabelle 7: GRADE Evidenztabelle für den Vergleich Beta-Laktame vs. Doxycyclin in der Behandlung der Neuroborreliose bei Kindern

| Qualitätsbewertung | | | | | | Patientenanzahl | | Effektschätzer | Qualität |
|---|---------------------|--------------------------|--------------|---------------------|---------------------|-----------------|--------------|---------------------------|----------------------|
| Studienanzahl | Studiendesign | Risiko für Bias | Inkonsistenz | Indirektheit | Ungenauigkeit | Beta-Laktame | Doxycyclin | Relatives Risiko (95% CI) | |
| Neurologische Restsymptome am letzten berichteten Zeitpunkt | | | | | | | | | |
| 3 | Beobachtungsstudien | sehr schwer ¹ | gering | Schwer ² | schwer ³ | 15/195 (7,7%) | 3/25 (12,0%) | Keine Meta-Analyse | ⊕○○○ SEHR NIEDRIG |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Baseline Confounding, selektierte Patienten, keine Verblindung, Interventionen nicht klar beschrieben, Meta-Analyse daher nicht gerechtfertigt 2. Heterogene Interventionen, Interventionen nicht klar beschrieben 3. die „optimal information size“ wird nicht erreicht, breite Konfidenzintervalle | | | | | | | | | |

Tabelle 8: GRADE Evidenztable für den Vergleich Penicillin vs. Ceftriaxon in der Behandlung der Neuroborreliose bei Kindern

| Qualitätsbewertung | | | | | | Patientenanzahl | | Effektschätzer | Qualität |
|--|---------------------|--------------------------|--------------|---------------------|--------------------------|-----------------|--------------|---------------------------|----------------------|
| Studienanzahl | Studiendesign | Risiko für Bias | Inkonsistenz | Indirektheit | Ungenauigkeit | Penicillin | Ceftriaxon | Relatives Risiko (95% CI) | |
| Neurologische Restsymptome am letzten berichteten Zeitpunkt | | | | | | | | | |
| 1 | RCTs | schwer ¹ | gering | gering | sehr schwer ⁵ | 0/11 (0,0%) | 0/12 (0,0%) | nicht bestimmbar | ⊕○○○ SEHR NIEDRIG |
| Neurologische Restsymptome am letzten berichteten Zeitpunkt | | | | | | | | | |
| 2 | Beobachtungsstudien | sehr schwer ¹ | gering | schwer ² | schwer ³ | 2/55 (3,6%) | 4/28 (14,3%) | Keine Meta-Analyse | ⊕○○○ SEHR NIEDRIG |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Baseline Confounding, selektierte Patienten, keine Verblindung, Interventionen unzureichend beschreibend 2. Heterogene Interventionen, Interventionen nicht klar beschrieben 3. Kleine Gruppengröße, die „optimal information size“ wird nicht erreicht 4. Keine Verblindung, Randomisierung und Allokation nicht klar beschrieben, selektives Berichten kann nicht ausgeschlossen werden 5. sehr kleine Gruppengröße, die „optimal information size“ wird nicht erreicht | | | | | | | | | |

Tabelle 9: GRADE Evidenztabelle für den Vergleich Kombinationsbehandlung vs. Antibiotische Monotherapie in der Behandlung der Neuroborreliose bei Kindern

| Qualitätsbewertung | | | | | | Patientenanzahl | | Effektschätzer | Qualität |
|---|---------------------|--------------------------|--------------|---------------------|---------------------|-----------------|--------------|----------------------------------|----------------------|
| Studienanzahl | Studiendesign | Risiko für Bias | Inkonsistenz | Indirektheit | Ungenauigkeit | Kombination | Monotherapie | Relatives Risiko (95% CI) | |
| Neurologische Restsymptome am letzten berichteten Zeitpunkt | | | | | | | | | |
| 1 | Beobachtungsstudien | sehr schwer ¹ | gering | schwer ³ | schwer ² | 1/7 (14,3%) | 2/2 (100,0%) | RR 4,44 (0,96 – 20,50) | ⊕○○○ SEHR NIEDRIG |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. kritisches Risiko für Bias, Baseline Confounding, selektierte Patienten, fehlende Verblindung, Interventionen ungenau beschrieben 2. kleine Gruppengröße, die ‚optimal information size‘ wird nicht erreicht 3. Interventionen heterogen | | | | | | | | | |

Verlauf der Neuroborreliose (Dersch et al 16b)

Um evidenzbasierte Aussagen bezüglich der Prognose und des Verlaufs der Neuroborreliose zu treffen, wurden die Prävalenz und das Spektrum von Restsymptomen nach einer Neuroborreliose in einem systematischen Review untersucht (Dersch et al 16b). Mit Residualsymptomen sind hier nach Therapie noch bestehende neurologische Symptome gemeint, welche als Erkrankungssymptom initial vor Therapie schon bestanden.

Systematische Literaturrecherche

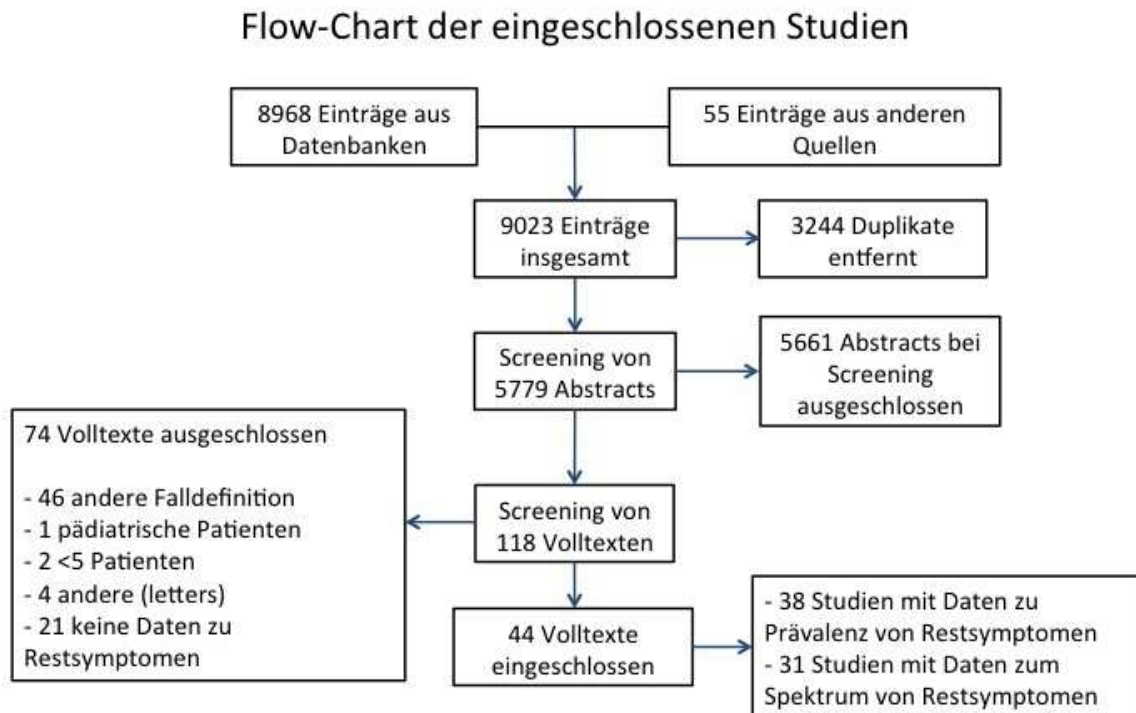
Es wurde eine Literaturrecherche anhand einer vorab publizierten, breit angelegten Suchstrategie in drei elektronischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE und Central) durchgeführt (Dersch et al 14). Die Suchstrategie war hierbei dieselbe wie bei den zuvor beschriebenen Literaturrecherchen zur Therapie der Neuroborreliose, es wurden hierbei jedoch auch solche Studien eingeschlossen, die keine Kontrollgruppe enthielten (Studien mit nur einem Behandlungsarm). Die Diagnosestellung musste nachvollziehbar anhand der international konsentierten Falldefinitionen erfolgen (vgl. Kapitel 3.11. der Leitlinie).

Auswahl der Evidenz

Bei der Literaturrecherche wurden nach Entfernung von Dubletten insgesamt 5779 Einträge erfasst. Durch ein Screening der Titel und der Abstracts jedes Eintrags wurden irrelevante Einträge entfernt, so dass 118 Einträge im Volltext weiter untersucht wurden. Hierbei wurden weitere 74 Einträge als irrelevant ausgeschlossen. Von den verbleibenden 44 Studien berichteten 38 Studien Daten zur Prävalenz von Restsymptomen, 31 Studien berichteten Daten über das Spektrum von Restsymptomen. Ein Flow-Chart mit den jeweiligen Studieneinschlüssen (PRISMA-Statement) ist in Abbildung 3 dargestellt.

Daten zu Residualsymptomen wurden aus den einzelnen Studien extrahiert, wie sie von den Originalautoren berichtet wurden. Die Angaben zum Spektrum der Restsymptome wurden zu Kategorien zusammengefasst, um einen sinnvollen Vergleich zu ermöglichen (z.B. Angaben zu „Fazialisparese“ und „Aducensparese“ zur Kategorie „Hirnnervenparese“). Für die einzelnen Studien wurde erhoben, wie die Diagnose einer Neuroborreliose gestellt wurde. Somit wurden die Patientenkollektive der einzelnen Studien entsprechend den Falldefinitionen der Neuroborreliose eingeteilt.

Abbildung 3: Eingeschlossene Studien zu Residualsymptomen nach Neuroborreliose



Prävalenz von Residualsymptomen

Die Prävalenz von Residualsymptomen wurde über alle verfügbaren Studien mit einer Meta-Analyse zusammengefasst. Da von einer hohen Heterogenität der Studienpopulationen auszugehen war, wurde ein „Random-effects-Model“ zur Berechnung der Meta-Analyse der Prävalenz von Residualsymptomen verwendet.

Über alle Studien hinweg zeigte sich in einer Meta-Analyse eine Prävalenz jeglicher Residualsymptome nach Therapie von 28% (95% KI 23-34%). Die Prävalenz von Residualsymptomen unterscheidet sich je nach angewandter Falldefinition. In Studien, bei denen Patienten ohne Bestätigung durch eine Liquoranalyse eingeschlossen wurden („mögliche Neuroborreliose“) zeigten sich statistisch signifikant häufiger Residualsymptome als bei Studien, die Patienten mit Bestätigung der Diagnose Neuroborreliose durch eine Liquoranalyse („wahrscheinliche“ und „gesicherte“ Neuroborreliose) einschlossen (31% vs. 24%, $p=0,0048$).

Spektrum von Residualsymptomen

Das Spektrum an Residualsymptomen wurde für insgesamt 687 Patienten in Studien mit Bestätigung der Diagnose durch eine Liquoranalyse sowie für 624 Patienten in Studien ohne Bestätigung durch eine Liquoranalyse berichtet. Die Ergebnisse des Reviews werden in Kapitel 4.1. der Leitlinie dargestellt.

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Ein erster Leitlinienentwurf wurde von Prof. S. Rauer federführend nach Konsentierung der Schlüsselfragen und auf Grundlage der Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen erarbeitet, in einem modifizierten Delphiverfahren in der Expertengruppe abgestimmt und anschließend im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses in der Konsensusgruppe zur Abstimmung gebracht. Dazu fanden vier Konsensuskonferenzen unter unabhängiger Moderation durch die AWMF statt.

Der Ablauf des nominalen Gruppenprozesses gestaltete sich wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen
- Gelegenheit zu Rückfragen an Autoren und Moderatorin
- Stille Notiz: Welcher Empfehlung/Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu?
- Formulierung von Alternativen, ggf. Ergänzungen
- Registrierung der Stellungnahmen im Einzel-Umlaufverfahren und
- Zusammenfassung von Kommentaren durch die Moderatorin
- Vorabstimmung über jede Empfehlung und alle Alternativen, Feststellung des Diskussionsbedarfs
- Debattieren / Diskussion, Erarbeitung von Lösungsvorschlägen
- Endgültige Abstimmung
- Wiederholung der Schritte für jede Empfehlung, abschließend Feststellung der Konsensstärke („Konsens“: >75 % Zustimmung, „starker Konsens“: \geq 95% Zustimmung in Bezug auf die Anzahl stimmberechtigter Teilnehmer)
- Die Darlegung von Sondervoten war möglich (auch bei festgestelltem Konsens/starkem Konsens). Auf Antrag mit Begründung wurden Sondervoten aufgenommen.
- Die Sitzungsprotokolle sind im Leitliniensekretariat (Prof. Dr. S. Rauer) niedergelegt.

Tabelle 11: Teilnahme und Stimmberechtigung im Rahmen der Konsensuskonferenzen (Ort: Frankfurt am Main)

| Name (FG/Organisation) | Stimm-berechtigt | 11.02.2014 | 07.12.2015 | 09.03.2016 | 13.06.2016 | 09.02.2017 |
|------------------------|------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Kopp AWMF (Moderation) | nein | + | _*1 | + | + | + |
| Rauer DGN | nein | + | + | + | + | + |
| Dersch Cochrane/DGN | nein | + | + | + | + | + |
| Kastenbauer DGN | ja | - | + | + | + | + |
| Hofmann DDG | ja | + | _*3 | _*3 | + | _*3 |
| Fingerle DGHM | ja | + | - | + | + | + |
| Huppertz DFKJ/DGPI | ja | - | + | + | - | - |
| Hunfeld DGKL, INSTAND | ja | + | + | + | + | + |
| Krause DGRh | ja | - | - | + | - | - |
| Ruf DGI | ja | - | - | + | - | + |
| Bechter DGPPN | ja | - | + | + | - | - |
| Berghoff DBG | ja | _*2 | _*5 | + | + | + |
| Dahlem OnLyme Akt. | ja | + | _*4 | + | + | + |
| Fischer BFBD | ja | + | + | + | + | + |
| Freitag DEGAM | ja | + | + | + | - | + |
| Goßrau DGSS | ja | + | + | + | + | - |
| Groß PEG | ja | - | - | + | + | - |
| Müller DGHNOKHC | ja | + | - | - | + | + |
| Pauschinger DGK | ja | - | - | - | - | + |
| Rieger DEGAUM | ja | - | - | - | - | - |
| Schäfert DGPM/DKPM | ja | - | + | - | + | _*6 |
| Schmedt BZK | ja | - | - | - | - | + |
| Thurau DOG | ja | - | - | + | + | - |
| Wallich DGI | ja | + | + | - | + | - |
| Wilking RKI | ja | - | + | - | - | - |

+ = anwesend

- = nicht anwesend

*1 vertreten durch: PD Dr. Helmut Sitter, Marburg

*2 Mandatsträger der DBG seinerzeit: Dr. Kurt Müller, anwesend

*3 Gabriel Torbahn, Cochrane/DDG beratend, zusätzlich anwesend

*4 Frank Neubert, OnLyme-Aktion, als Gast zusätzlich anwesend

*5 Dr. Ortwin Zais, DBG, als Gast zusätzlich anwesend

*6 PD Dr. Jonas Tesarz, zusätzlich anwesend, übernimmt ab 01.04.2017 das Mandat für die DGPM/DKPM

Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen, relevanten Outcomes

Im Rahmen des systematischen Reviews wurde festgestellt, dass keine belastbaren Daten zu Placebo-kontrollierten Behandlungen vorliegen (Dersch et al 15a). Dagegen liegen auswertbare Studien vor, die unterschiedliche Substanzklassen von Antibiotika im Hinblick auf Wirksamkeit und Nebenwirkungsspektrum vergleichen (Dersch et al 15a). Diese sind in der Leitlinie im Kapitel 5 dargestellt. In Anhang 3, 4 und 5 der Leitlinie sind die entsprechenden Studien tabellarisch zusammengefasst. In Anhang 8 der Leitlinie ist die Evidenzbewertung dieser Studien nach dem GRADE-Schema dargestellt.

Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/oder Empfehlungsgraden

In der Infektionsheilkunde gilt als diagnostischer Goldstandard der mikrobiologische Erregernachweis mittels Kultur, Mikroskopie oder PCR. In Bezug auf die Diagnostik der Neuroborreliose wird auf konsentrierte Falldefinitionen zurückgegriffen (vgl. Kapitel 3.11. der Leitlinie), da wegen sehr geringer Sensitivität (10-30%) des Erregernachweises aus dem Liquor ein zuverlässiger Goldstandard fehlt und somit kontrollierte Studien zu den diagnostischen Testverfahren aus prinzipiellen methodischen Gesichtspunkten nur sehr begrenzt durchführbar sind.

Zu allen **Therapieempfehlungen** werden im Hintergrund die Evidenzgrade auf der Basis der systematischen Reviews angegeben (Dersch et al 15a; Dersch et al 14; Dersch et al 16a). Grundlage der Evidenzdarlegung ist die Klassifikation der britischen Guideline NICE-SCIE.

Evidenzgraduierung: Studien zu therapeutischen Interventionen

- Ia** Evidenz aus einer Meta-Analyse von mindestens drei randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCTs)
- Ib** Evidenz aus mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie oder einer Meta-Analyse von weniger als drei RCTs
- IIa** Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
- IIb** Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, quasi-experimentellen deskriptiven Studie.
- III** Evidenz aus methodisch guten, nicht experimentellen Beobachtungsstudien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallstudien
- IV** Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten

Zur Standardisierung der Empfehlungen der Leitlinie werden einheitliche Formulierungen verwendet. Es gelten hierbei folgende Abstufungen:

- Starke Empfehlung: „soll“ ↑↑
- Empfehlung: „sollte“ ↑
- Offene Empfehlung: „kann erwogen werden“ ↔
- Empfehlung gegen eine Intervention: „sollte nicht“ ↓
- Starke Empfehlungen gegen eine Intervention: „soll nicht“ ↓↓

Die Festlegung der Empfehlungsgrade erfolgte im Rahmen der formalen Konsensuskonferenzen. Dabei wurden neben der Güte der zugrunde liegenden Evidenz auch folgende Kriterien explizit berücksichtigt:

- [Konsistenz der Studienergebnisse, Direktheit der Evidenz, Präzision der Effektschätzer (siehe GRADE-Profile)
- [Klinische Relevanz der Endpunkte (Outcomes) und Effektstärken
- [Nutzen-Schaden-Verhältnis
- [Rechtliche Erwägungen (Zulassungsstatus)
- [Patientenpräferenzen
- [Umsetzbarkeit in der Versorgungsrealität.

Auf Grund der genannten Konsensusaspekte wurde in Einzelfällen ein im Vergleich zum Evidenzgrad höherer oder niedrigerer Empfehlungsgrad ausgesprochen.

Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften und Organisationen

Die Vorstände folgender Fachgesellschaften und Organisationen haben der Leitlinie zugestimmt:

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin (DGAUM)
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)
Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK)
Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ)
Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) und INSTAND e.V.
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) und Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e.V. (DGSS)
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)
Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)
Robert Koch-Institut

Die folgenden Organisationen haben der Leitlinie nicht zugestimmt:

Deutsche Borreliose Gesellschaft (DBG)
Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene Infektionen Deutschland e.V. (OnLyme-Aktion)
Borreliose und FSME Bund Deutschland (BFBD)
Bundesverband Zecken-Krankheiten e.V. (BZK)

4. Redaktionelle Unabhängigkeit

Finanzierung der Leitlinie

Wesentliche Kosten bei der Erstellung dieser Leitlinie entstanden durch die einjährige Tätigkeit von Herrn Dr. Rick Dersch beim Deutschen Cochrane Zentrum Freiburg in der Zeit vom 01.03.2014 bis 28.02.2015. Herr Dersch war während dieser Zeit als wissenschaftlicher Angestellter direkt beim Cochrane Zentrum Freiburg beschäftigt und war ausschließlich den vorgesetzten Mitarbeitern des Cochrane Zentrums unterstellt und weisungsgebunden. Die Finanzierung seiner Stelle (ca. € 60.000,-) erfolgte aus Drittmitteln der Neurologischen Universitätsklinik Freiburg, die für wissenschaftliche Zwecke zur freien Verfügung standen. Die 5 Konsensuskonferenzen (Raummiete, Catering,

Moderationshonorar) wurden aus Mitteln der DGN beglichen (€ 10.000,-). Die Fahrtkosten zu den Konsensuskonferenzen wurden von den Teilnehmern bzw. deren Organisationen selbst getragen. Die Verfassung des Manuskripts und die Arbeit am Manuskript sowie die Mitarbeit in den Konsensuskonferenzen erfolgten unentgeltlich. Eine über die hier genannte Finanzierung hinausgehende finanzielle Zuwendung fand nicht statt.

Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Erklärung und Prüfung von Interessen

Die potenziellen Interessenkonflikte wurden in einem strukturierten Formular der AWMF von allen an der Leitlinie mitarbeitenden Personen erfasst (Mitglieder der Steuergruppe, Expertengruppe, Konsensusgruppe). Die potenziellen Interessenkonflikte wurden von einem durch die DGN bestelltem Panel von sachkundigen Gutachtern, die anonym arbeiten, nach größter Objektivität streben, zur Vertraulichkeit verpflichtet sind und ihre eigenen Interessen gegenüber der DGN erklärt haben, bewertet. Diese Bewertung ist tabellarisch zusammengefasst im Anhang dieses Reportes veröffentlicht.

Stellungnahme des DGN-Gutachters – Panels zur Bewertung der Interessenkonflikte:

Als Interessenkonflikt wurde im Vorhinein gesehen, dass der Leitlinienkoordinator Prof. Dr. S. Rauer Mitbegründer und Mitinhaber der Firma ravo Diagnostika GmbH Freiburg ist. Die Firma entwickelt, produziert und vertreibt serologische Tests zur Bestimmung von borrelienspezifischen Antikörpern für die Routinediagnostik. Aus diesem Grunde war S. Rauer im Konsensusprozess generell nicht stimmberechtigt. Die Abstimmung für die DGN hat PD Dr. Stephan Kastenbauer vorgenommen, der als stellvertretender Koordinator für diese Aufgabe von der DGN benannt wurde.

Prof. A. Krause, Mitglied der Steuergruppe, deklariert zahlreiche Interessen ohne thematischen Bezug zur Leitlinie. Bei den involvierten Pharmafirmen sind die Verflechtungen und Verzweigungen (Tochterfirmen) jedoch nicht ausreichend durchschaubar. Somit ist eine unbewusste Kontamination der Entscheidung z.B. bei antibiotischer Behandlung nicht auszuschließen. Prof. A. Krause hat sich an den Abstimmungen über die pharmakologische, insbesondere antibiotische Therapie nicht beteiligt.

Interessenkonflikte aus formalen Gründen wurden gesehen:

PD Dr. Walter Berghoff, Deutsche Borreliose Gesellschaft (DBG), (Mitglied der Konsensusgruppe): Keine ordnungsgemäßen Angaben im Interessenformular, zum Beispiel wurden keine Einnahmen aus themenbezogenen Gutachtertätigkeiten für Gerichte, u.a. angegeben.

Ute Fischer, Borreliose und FSME Bund Deutschland (BFBD), (Mitglied der Konsensusgruppe): Sachbuchautorin, insbesondere der Borreliose-Jahrbuch-Reihe. Keine ordnungsgemäßen Angaben im Interessenformular, zum Beispiel wurden keine Einnahmen aus Publikationen angegeben.

Dem Risk of Bias durch potenzielle Interessenkonflikte wurde begegnet durch:

- [Interdisziplinäre, pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe mit Einbindung von Vertretern verschiedener Standpunkte
- [Systematische Recherche und Bewertung der Evidenz am Deutschen Cochrane Zentrum
- [Strukturierte Konsensfindung unter Moderation durch eine unabhängige Leitlinienberaterin der AWMF

Gesamtbewertung der Mitwirkenden

Die Autorengruppe umfasst 33 Mitglieder, davon sieben in der Steuergruppe. Von der Gesamtgruppe sind nach den Interessenkriterien 28 Mitglieder (davon fünf in der Steuergruppe) frei von Interessenkonflikten oder besitzen lediglich geringe thematisch relevante Interessenkonflikte. Damit ist das 50%-Kriterium von interessenkonfliktfreien Mitgliedern sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die Steuergruppe erfüllt.

Drei Mitglieder haben Interessen, bei denen Konflikte nicht auszuschließen sind; diese ergeben sich bei zwei Mitgliedern aus der unzureichenden Präzision der Angaben oder Zweifeln an der Vollständigkeit der Erklärung; bei einem Autor (Mitglied der Steuergruppe) ist eine Nichtbeteiligung in der Abstimmung über die antibiotische Therapie angemessen.

Bei zwei Mitgliedern (beide in der Steuergruppe, darunter der federführende Koordinator) liegen potenziell gravierende Konflikte vor. Deren möglicher Einfluss ist neutralisiert 1.) durch die doppelt so hohe Zahl an unbelasteten Mitgliedern der Steuergruppe, 2.) durch Beistellung eines zweiten Koordinators, 3.) durch das fehlende Stimmrecht für den federführenden Koordinator in allen Abstimmungen, 4.) durch die überwältigende Mehrheit interessenkonfliktfreier Mitglieder der Autorengruppe.

Zusammenfassend werden die Maßnahmen zur Begrenzung möglicher Interessenkonflikte als ausreichend erachtet, so dass die Unabhängigkeit der Entscheidungsfindung bei der Erstellung der Leitlinie nach den Kriterien der DGN bzw. AMWF gewährleistet ist. Die Ausgewogenheit der Autorengruppe ist gegeben.

5. Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Webseite der AWMF und DGN; Übersetzung ins Englische und Publikation in einem internationalen Journal mit Fokus auf evidenzbasierte Medizin; Vorstellung der Leitlinie auf Fachkongressen.

Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Zugrundeliegende Literatur aus dem Evidenzprozess: (Dersch et al 15a;Dersch et al 14;Dersch et al 16a;Dersch et al 16b;Dersch et al 15b)

Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen

Anwendung der Leitlinienempfehlungen

Da die empfohlene Diagnostik und Behandlung in Abhängigkeit von der Beschwerdeausprägung sowohl stationär als auch ambulant erfolgen kann und die Applikation der empfohlenen Antibiotika sowohl oral als auch intravenös erfolgen kann, dürften kaum organisatorische Probleme bei der Umsetzung der Empfehlungen auftreten. Da die empfohlenen Antibiotika als Generika erhältlich sind, dürften keine Probleme von Seiten der Kostenträger bei der Anwendung der Leitlinie entstehen.

6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist 3 Jahre ab Erscheinungstermin (12. April 2018) gültig; 6 Monate vor Gültigkeitsablauf wird eine Literaturrecherche für den Anschlusszeitraum an die vorliegenden systematischen Reviews vorgenommen und systematisch ausgewertet.

Das entsprechend aktualisierte Manuskript wird in einem neuen Konsensusverfahren diskutiert, und die Schlüsselempfehlungen werden vor diesem Hintergrund auf Aktualität überprüft.

Für die Aktualisierung der Leitlinie sind Prof. Dr. S. Rauer und Dr. R. Dersch in Absprache mit der Leitlinienkommission der DGN verantwortlich.

Diese Leitlinie bezieht sich auf die Diagnostik und Therapie von neurologischen Manifestationen der Lyme-Borreliose bei Kindern und Erwachsenen. Zukünftig soll sie als modularer Teil 2 in die geplante interdisziplinäre S3-Gesamtleitlinie „Lyme-Borreliose – Diagnostik und Therapie, AWMF-Register-Nr. 013-080“ integriert werden.

Literatur

1. Balshem,H., Helfand,M., Schunemann,H.J., Oxman,A.D., Kunz,R., Brozek,J., Vist,G.E., Falck-Ytter,Y., Meerpohl,J., Norris,S. & Guyatt,G.H. (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J.Clin.Epidemiol.*, **64**, 401-406.
2. Bouwmeester,W., van,Ernst,A. & van,Tulder,M. (2009) Quality of low back pain guidelines improved. *Spine (Phila Pa 1976.)*, **34**, 2562-2567.
3. Brouwers,M.C., Kho,M.E., Browman,G.P., Burgers,J.S., Cluzeau,F., Feder,G., Fervers,B., Graham,I.D., Grimshaw,J., Hanna,S.E., Littlejohns,P., Makarski,J. & Zitzelsberger,L. (2010) AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev.Med.*, **51**, 421-424.
4. Dersch,R., Freitag,M.H., Schmidt,S., Sommer,H., Rauer,S. & Meerpohl,J.J. (2015a) Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis – a systematic review. *Eur.J.Neurol.*, **22**, 1249-1259.
5. Dersch,R., Freitag,M.H., Schmidt,S., Sommer,H., Rucker,G., Rauer,S. & Meerpohl,J.J. (2014) Efficacy and safety of pharmacological treatments for neuroborreliosis – protocol for a systematic review. *Syst.Rev.*, **3**, 117.
6. Dersch,R., Hottenrott,T., Schmidt,S., Sommer,H., Huppertz,H.I., Rauer,S. & Meerpohl,J.J. (2016a) Efficacy and safety of pharmacological treatments for Lyme neuroborreliosis in children: a systematic review. *BMC.Neurol.*, **16**, 189.
7. Dersch,R., Sommer,H., Rauer,S. & Meerpohl,J.J. (2016b) Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review. *J.Neurol.*, **263**, 17-24.
8. Dersch,R., Toews,I., Sommer,H., Rauer,S. & Meerpohl,J.J. (2015b) Methodological quality of guidelines for management of Lyme neuroborreliosis. *BMC.Neurol.*, **15**, 242.
9. Halperin,J.J., Shapiro,E.D., Logigian,E., Belman,A.L., Dotevall,L., Wormser,G.P., Krupp,L., Gronseth,G. & Bever,C.T., Jr. (2007) Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **69**, 91-102.
10. Haran,C., vanDriel,M., Mitchell,B.L. & Brodribb,W.E. (2014) Clinical guidelines for postpartum women and infants in primary care-a systematic review. *BMC.Pregnancy.Childbirth.*, **14**, 51.
11. Kaiser,R. (1998) Neuroborreliosis. [Review] [111 refs]. *Journal of Neurology*, **245**, 247-255.

12. Mygland,A., Ljostad,U., Fingerle,V., Rupprecht,T., Schmutzhard,E. & Steiner,I. (2009) EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol.*
13. Rauer,S., Kaiser,R., Kölmel,H.W., Pfister,H.W., Schmutzhard,E., Sturzenegger,M. & Wilske,B. (2012) Neuroborreliose. In Diener,H.C. & Weimar,C. (eds), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, pp. 513-522.
14. Stanek,G., Fingerle,V., Hunfeld,K.P., Jaulhac,B., Kaiser,R., Krause,A., Kristoferitsch,W., O'Connell,S., Ornstein,K., Strle,F. & Gray,J. (2011) Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin.Microbiol.Infect.*, **17**, 69-79.

Anlage 1

Leitlinie: Neuroborreliose

Leitlinienkoordinatoren: Sebastian Rauer und Stefan Kastenbauer

AWMF-Registernummer: 030/071

Datum: September 2017

Die Originale der vollständig ausgefüllten Interessenerklärungen sind beim Leitlinienkoordinator / Editorial Office Leitlinien (EO) hinterlegt. Aus

Transparenzgründen müssen alle potenziellen Interessen, auch wenn sie keinen thematischen Bezug zur Leitlinie besitzen, angegeben werden. Mitglieder in alphabetischer Reihenfolge.

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Ko-Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Mitgliedschaft/ Funktion in Interessensverbänden | Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen | Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten | Persönliche Beziehungen* | Arbeitgeber | Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme |
|------------------------|----------------------------------|---|------------------------------------|-----------------------------|---|--|--|--|--|--------------------------|---|--|
| Karl Bechter | nein | Dt. Borreliosegesellschaft | nein | nein | nein | nein | Mitglied in versch. wissenschaftl. Gesellschaften (einschl. DGPPN) | | | nein | Ruhestand (Bezirkskrankenhaus Günzburg) | Keine Interessenkonflikte |
| Walter Berghoff | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | niedergelassener Arzt | Deklariert trotz Nachfrage keine Beträge zu den bekannten themenbezogenen Gutachtertätigkeiten |
| Ursula Dahlem | nein | nein | nein | nein | nein | nein | OnLyme-Aktion.org (Mitglied, Vorsitzende) | nein | nein | nein | OnLyme-Aktion.org, Aktionsbündnis gegen zeckenübertragende Erkrankungen | Keine Interessenkonflikte |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Ko-Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Mitgliedschaft/ Funktion in Interessensverbänden | Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen | Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungen/ Ausbildungsstellen | Persönliche Beziehungen* | Arbeitgeber | Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme |
|------------------------|---|---|---|---|---|--|--|---|--|--------------------------|---|---|
| Rick Dersch | nein | nein | nein | nein | Cochrane Deutschland | nein | DGN (Mitglied), DGLN | Neuroinfektiologie, Neuroimmunologie, neurologische Notfall- und Intensivmedizin, Liquordiagnostik; Publikationen zu Therapie und Verlauf der Neuroborreliose | nein | nein | Universitätsklinikum Freiburg | Keine Interessenkonflikte |
| Volker Fingerle | | nein | | | | nein | | Epidemiologie, Diagnostik Borreliose; Beratung Patienten/Kollegen | | nein | Bayerisches LGL | Allenfalls geringe Konflikte (Honorare), Unabhängigkeit – auch als Mitglied der Steuergruppe – bleibt unberührt |
| Ute Fischer | Borreliose-Patienten, Borreliose und FSME Bund Deutschland e.V. | nein | Borreliose und FSME Bund Deutschland e.V. | Borreliose und FSME Bund Deutschland e.V. | nein | am geschriebenen Wort | Borreliose und FSME Bund Deutschland e.V., Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V., Deutscher Journalistenverband e.V., Korrektiv Abgeordneten Watch | keine | Beraterseminare für Borreliose-Berater des Borreliose und FSME Bund Deutschland e.V. | nein | Borreliose und FSME Bund Deutschland e.V. Patientenorganisation Bundesverband | Erklärt nicht den genauen Umfang der direkten finanziellen Interessen, zum Beispiel Einnahmen aus Publikationen |
| Michael Freitag | nein | DAK-Gesundheit | nein | nein | nein | nein | Mitglied DEGAM, Mitglied der ständigen Leitlinienkommission | Borreliose, Diabetes, Pflegeheimbewohner ; Allgemeinmedizin/ Hausärztliche Versorgung | nein | nein | Carl von Ossietzky Universität Oldenburg | Keine Interessenkonflikte |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Ko-Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Mitgliedschaft/ Funktion in Interessensverbänden | Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen | Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten | Persönliche Beziehungen* | Arbeitgeber | Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme |
|----------------------|----------------------------------|---|---|-----------------------------|---|--|--|--|---|--------------------------|---|---|
| Gudrun Gossau | nein | nein | Astellas, Allergan, Grünenthal, ATI, Genzyme, Lilly | nein | Allergan | nein | DGSS, DMKG, DGN, IHS | Schmerztherapie, chronischer Schmerz, Riechen und Schmerz, Kopfschmerz; Kopfschmerz, neuropathischer Schmerz, chronischer Schmerz, Kinderkopfschmerz | DMKG, Regionalvertreter, Fortbildungen: Kopfschmerz, neuropathischer Schmerz, Lehre TU Dresden: Vorlesungen Q14 Schmerzmedizin, Kopfschmerz | nein | Universitätsklinikum Dresden Interdisziplinäres Universitäts-schmerzcentrum | Allenfalls geringe themenkorrelierte Interessen, jedoch unkritisch in Bezug auf die Leitlinie |
| Gerd Gross | nein | Sanofi, Pasteur MSD GSK | | nein | nein | nein | Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), AG für Dermatologische Infektiologie (ADI) Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) Deutsche Gesellschaft für Infektiologie AG für Dermatologische Histologie(ADH) Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) | HPV-Infektionen, HPV-assoz. Läsionen (Präneoph, invasive Tks) sex. übertragbare Infektionen; Haut- und Schleimhautveränderungen, ges. Dermatologie- und Venerologie (inkl. Borrelia-Infektionen) | nein | nein | Emeritus, (Land Mecklenburg-Vorpommern univ. Hautklinik Rostock) | Keine Interessenkonflikte |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Ko-Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Mitgliedschaft/ Funktion in Interessensverbänden | Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen | Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten | Persönliche Beziehungen* | Arbeitgeber | Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme |
|----------------------------|--|---|---|-----------------------------|---|--|--|---|--|--------------------------|---|--|
| | | | | | | | Deutsche Gesellschaft für Infektiologie European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) | | | | | |
| Heideloire Hofmann | Schlichtungsstelle für Arzthaftpflichtfragen, Berufsgenossenschaften | nein | Wissenschaftliche Fachkongresse, Fortbildungen der Landesärztekammern, ärztliche Tagungen | Verschiedene | Fa. Viramed | nein | nein | Lyme-Borreliose; Infektionskrankheiten | nein | nein | Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München | Keine Interessenkonflikte |
| Klaus-Peter Hunfeld | nein | nein | Siemens, Roche | nein | nein | nein | DGHM, BÄMI, INSTAND, DGKL, PEG, IGLD | Medizinische Mikrobiologie, Lyme Borreliose, molekulare Nachweisverfahren, Sepsis; Labormedizin, Medizin, Mikrobiologie | nein | nein | Krankenhaus Nordwest GmbH Frankfurt/Main | Geringe thematisch relevante Interessen, labordiagnostische Expertise überwiegt potenzielle Interessen |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Ko-Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Mitgliedschaft/ Funktion in Interessensverbänden | Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen | Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten | Persönliche Beziehungen* | Arbeitgeber | Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme |
|--|--|---|--|-----------------------------|--|--|--|--|---|--------------------------|--|---|
| Hans-Iko Huppertz | nein | Novartis | Pfizer | nein | Novartis, Pfizer, Roche, Abbvie | nein | Vorsitzender der Norddeutschen Gesellschaft Kinder- und Jugendmedizin, Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin | Pädiatrische Rheumatologie und Infektiologie; Kinder- und Jugendmedizin | nein | nein | Gesundheit Nord Klinikum Bremen-Mitte | Keine Interessenkonflikte |
| Reinhard Kaiser | LG, SG, Schlichtungsstelle für Fragen ärztlicher Haftpflicht | DGN LL Neuoborrellose | DGN Jahrestagung | nein | nein | nein | DGN (Mitglied) | FSME; allgemeine Neurologie | Studentenunterricht im Rahmen des Lehrkrankenhauses der Universität Heidelberg | nein | Helios Klinik Pforzheim | Keine Interessenkonflikte |
| Stefan Kastenbauer (Ko-Koordinator) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | DGN, BVDN | Neuroinfektiologie, allgemeine Neurologie in der Praxis | nein | nein | selbstständig in Praxis | Keine Interessenkonflikte |
| Wolfgang Kölmel | Leitliniengruppe, Gerichte | DMSG | Vorträge bei der DGN | nein | nein | nein | DMSG, DGN | Entzündliche Krankheiten des ZNS, Neuroophthalmologie | Fresenius Institut für Logopädie | nein | Privatpraxis | Keine Interessenkonflikte |
| Ina B. Kopp, AWMF (Moderatorin) | Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkS), Ludwig Boltzmann Gesellschaft | AQUA-Institut, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) | Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft (DVG), Deutsche Gesellschaft für Implantologie (DG Implant), Österreichische | Schattauer Verlag | Deutsche Krebshilfe (DKH), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), | nein | Erweiterte Planungsgruppe für das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von Bundesärztekammer, | nein | Seminare Leitlinien der AWMF für leitlinienentwickler und das Curriculum Leitlinienberater, Aufbau Seminare | nein | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) | Keine Interessenkonflikte |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Ko-Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Mitgliedschaft/ Funktion in Interessensverbänden | Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen | Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten | Persönliche Beziehungen* | Arbeitgeber | Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme |
|--|----------------------------------|---|---|-----------------------------|---|--|--|--|---|--------------------------|-------------|---|
| | | | Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Landesärztekammer Hessen (LÄK Hessen), Verband der leitenden Krankenhausärzte Deutschlands (VLK), Stiftung Gesundheitswissen Landesärztekammer Hessen (LÄK Hessen), Akademie für öffentliches Gesundheitswesen | | Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) | | Kassenärztlicher Bundesvereinigung und AWMF (Mitglied), Lenkungsausschuss für das Leitlinienprogramm Onkologie von Deutscher Krebsgesellschaft, Deutscher Krebshilfe und AWMF (Mitglied), Lenkungsausschuss des Kooperationsverbands Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (Mitglied), Ständige Kommission Leitlinien der AWMF (Stellv. Vorsitzende), Guidelines International Network, Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (Mitglied), Deutsche | | Leitlinien der AWMF für Leitlinienberater, Workshop des Leitlinienprogramms Onkologie | | | |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Ko-Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Mitgliedschaft/ Funktion in Interessensverbänden | Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen | Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten | Persönliche Beziehungen* | Arbeitgeber | Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme |
|-----------------------|--|---|--|---------------------------------------|---|--|--|--|--|--------------------------|----------------------------------|---|
| | | | | | | | Gesellschaft für Chirurgie (Mitglied), Wissenschaftlicher Beirat für den Bereich Sektorübergreifende Qualität im Gesundheitswesen (SQG) des AQUA-Instituts (Mitglied), Fachbeirat für das Programm für Nationale Versorgungsleitlinien von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und AWMF (Mitglied), Wissenschaftlicher Beirat des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) | | | | | |
| Andreas Krause | Abbvie, Celgene, Janssen, MSD, Novartis, | Abbvie, Celgene, Janssen, MSD, Novartis, | Abbvie, BMS, Celgene, Janssen, Medac, MSD, Med update, Novartis, | Roche, Zeitschrift Arthritis+ Rheuma, | Abbvie, Amgen, BMS, Celtrion, GSK, Janssen, | nein | Beirat der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, | Rheumatoide Arthritis, Spondylarthritiden, Lungenbeteiligung, | nein | nein | Immanuel Krankenhaus Berlin GmbH | zahlreiche potenzielle Interessen im Hinblick auf |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Ko-Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Mitgliedschaft/ Funktion in Interessensverbänden | Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen | Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten | Persönliche Beziehungen* | Arbeitgeber | Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme |
|-----------------------------|----------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|---|--|---|--|--|--------------------------|---|--|
| | Pfizer, Roche, Sanofi | Pfizer, Roche, Sanofi | Pfizer, Roche, Sanofi, UCB | Zeitschrift Aktuelle Rheumatologie | MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz | | Verband rheumatologischer Akutkliniken, Berufsverband der deutschen Rheumatologen, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Rheumaliga, Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew | Infektassozierte Arthritiden | | | | Antibiotikatherapien; keine Abstimmung zu Fragen der pharmakologischen, insbesondere antibiotischen Therapie |
| Rainer Müller | nein | nein | nein | nein | nein | nein | ART-Kommission am RKI, Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. | Laryngologie, Phoniatrie | nein | nein | Med. Fakultät der TU Dresden | Keine Interessenkonflikte |
| Matthias Pauschinger | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | Klinikum Nürnberg, Medizinische Klinik 8 – Schwerpunkt Kardiologie, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen | Keine Interessenkonflikte |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Ko-Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Mitgliedschaft/ Funktion in Interessensverbänden | Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen | Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungen/ Ausbildungsinstituten | Persönliche Beziehungen* | Arbeitgeber | Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme |
|-------------------------------------|----------------------------------|---|---|-----------------------------------|---|---|--|---|---|--------------------------|---|---|
| | | | | | | | | | | | Privatuniversität | |
| Hans-Walter Pfister | nein | nein | nein | nein | nein | nein | DGN, DGNI, PEG | Entzündliche ZNS-Erkrankungen; Intensivmedizin | nein | nein | Klinikum Großhadern LMU-München, Neurologische Klinik | Keine Interessenkonflikte |
| Sebastian Rauer (Kordinator) | LG, SG, BG, Versicherungen | Genzyme, Biogen, Novartis | Biogen GmbH, Sanofi Genzyme, Merck Senoro, Novartis, MK+S, Teva, Diverse Kliniken/Institute (keine Industrie) | Thieme Verlag: Neurologie Compact | Biogen GmbH, Novartis, Teva, Roche, Genzyme, DGN | Eigentum 50% Firmenanteil: ravo Diagnostika Freiburg GmbH | Mitglied der DGN, Mitglied der DGLN | Neurimmunologie, Neuroinfektiologie (Neuroborreliose, Multiple Sklerose, paraneoplastische neurologische Syndrome, Neuroinfektiologie) | nein | nein | Neurologische Universitätsklinik Freiburg | Ohne Abstimmungsmandat aufgrund spezifischer Interessen |
| Monika Rieger | SVLFG | nein | nein | nein | nein | nein | Mitglied im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), Mitglied im Ärztlichen Sachverständigenbeirat Berufskrankheiten des BMAS | bis 2009: beruflich bedingte biologische Belastungen, arbeitsbedingte Zoonosen, seit 2009: arbeitsmedizinische Versorgungsforschung, arbeitsbedingte muskuloskeletale und psychomentale Belastungen und Beanspruchungen | Als Mitglied des Vorstands der DGAUM: Mitwirkung an Programmgestaltung von Fortbildungsveranstaltungen, als Institutsleitung Gestaltung von Fortbildungsveranstaltungen | nein | Land Baden-Württemberg/ Universitätsklinikum Tübingen | Keine Interessenkonflikte |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Ko-Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Mitgliedschaft/ Funktion in Interessensverbänden | Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen | Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungen/ Instituten | Persönliche Beziehungen* | Arbeitgeber | Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme |
|------------------------------|---|---|---|--|---|--|---|---|--|--------------------------|---|---|
| Bernhard R. Ruf | SLÄK | RKI | EKK | Lehrbuch | Terevance | nein | DGI | Infektions- und Tropenmedizin | Infektions- und Tropenmedizin | nein | Klinikum St. Georg gGmbH | Keine Interessenkonflikte |
| Rainer Schäfert (CH) | seltene Gutachtertätigkeit für Gerichte | nein | Dozent Heidelberg Institut für Psychotherapie, Verbundweiterbildung Allgemeinmedizin Baden-Württemberg, Dozenten-Tätigkeit Patientenforum für Magen-Darm-Störungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) | Lehrbuch Psychosomatik und Verhaltensmedizin, Lehrbuch Uexküll Psychosomatische Medizin, Lehrbuch Allgemeinmedizin Klimm, Peters-Klimm | Untersuchung von Patienten mit hohem somatischem Beschwerdedruck in China, Chinese-German Symposium: „Multiple distressing somatic symptoms in China and Germany“ | nein | Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) / Psychosomatik und Psychotherapie, Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM) / Psychosomatik und Psychotherapie | Somatoforme Störungen, funktionelle gastrointestinale Störungen, Gruppentherapie; Psychosomatik in der somatischen Medizin, zunächst Assistenzarzt, dann Oberarzt, später Chefarzt und klinischer Professor für Psychosomatik | nein | nein | Universitäts-spital Basel | Keine Interessenkonflikte |
| Christel Schmedt | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | Bundesverband Zecken-Krankheiten e.V. (BZK) | Keine Interessenkonflikte |
| Erich Schmutzhard (A) | nein | Hypothermie | nein | nein | PI: NOSTRA Studie, Steering Comm: NEWTON Studie | nein | nein | nein | nein | nein | Medizinische Univ. Innsbruck | Keine Interessenkonflikte |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Ko-Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Mitgliedschaft/ Funktion in Interessensverbänden | Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen | Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten | Persönliche Beziehungen* | Arbeitgeber | Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme |
|----------------------------------|----------------------------------|---|---|--|---|--|--|---|--|--------------------------|---|---|
| Helmut Sitter (Moderator) | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | Methodik klinische Studien, Meta-Analysen, Leitlinien | nein | nein | Phillips Universität Marburg | Keine Interessenkonflikte |
| Klaus Stark | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | Infektionsepidemiologie, Zoonosen etc. | nein | nein | Robert Koch-Institut | Keine Interessenkonflikte |
| Mathias Sturzenegger (CH) | nein | nein | Verein Schweizer Hausärzte | nein | nein | nein | Vorstand Schweiz. Kopfwehrgesellschaft, Vorstand Schweiz. Parkinsongesellschaft, Vorstand Annemarie Opprecht Stiftung | Zerebrovaskuläre Krankheiten, Kopfschmerzen; Akutbettenstation Neurologische Universitätsklinik | nein | nein | Neurologische Universitätsklinik, Universitätsspital, Inselspital Bern | Keine Interessenkonflikte |
| Jonas Tesarz | nein | nein | Arbeitskreis EMDR in der Schmerztherapie, Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin/Verein für Muskelschmerz | Praxishandbuch EMDR in der Schmerztherapie KlettCotta Verlag, Buchkapitel Somatoforme Störungen Springer | BMBF | nein | Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) / Psychosomatik und Psychotherapie, Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM) / Psychosomatik und Psychotherapie, Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin / Manuelle | Chronische Schmerzen und funktionelle Körperbeschwerden, Körperliche Aktivität und Schmerz, Psychosoziale Faktoren und chronischer Rückenschmerz, EMDR in der Schmerztherapie; Innere Medizin, Psychosomatik, Konsiliardienst | Arbeitskreis EMDR in der Schmerztherapie | nein | Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik/ Universitätsklinikum Heidelberg | Keine Interessenkonflikte |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Ko-Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Mitgliedschaft/ Funktion in Interessensverbänden | Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen | Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten | Persönliche Beziehungen* | Arbeitgeber | Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme |
|-------------------------|----------------------------------|--|------------------------------------|-----------------------------|---|---|--|---|--|--------------------------|---|---|
| | | | | | | | Medizin und Chirotherapie, Verein für Muskelschmerz / Wissenschaftliche Aspekte des Muskelschmerzes, Fachverband für Anwender der psychotherapeutischen Methode Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) | | | | | |
| Stephan Thuru | nein | European Medicines Agency (EMA), Allergan, Panoptes GmbH Wien, Santen Inc., AbbVie | Allergan, AbbVie, Santen, Novartis | nein | Santen Inc., AbbVie, Panoptes GmbH Wien | Patent: Systemisches Therapeutikum für die autoimmune, nicht-infektiöse Uveitis | Sektion Uveitis der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Deutsche Uveitis-Arbeitsgemeinschaft Patientengruppe | Autoimmunerkrankungen des Auges; Autoimmunerkrankungen des Auges | nein | nein | Augenklinik, Klinikum der Universität München | Keine Interessenkonflikte |
| Reinhard Wallich | nein | nein | nein | nein | nein | nein | Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Immunologie | Escape-Mechanismen von Borrelien, Entwicklung von Impfstoffen gegen die Lyme-Borreliose | nein | nein | Ruhestand | Keine Interessenkonflikte |
| Hendrik Wilking | nein | European center for | Charite Berlin | nein | nein | nein | nein | Epidemiologische Studien zum | nein | nein | Robert Koch-Institut | Keine Interessenkonflikte |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Ko-Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Mitgliedschaft/ Funktion in Interessensverbänden | Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen | Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten | Persönliche Beziehungen* | Arbeitgeber | Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme |
|--|----------------------------------|---|------------------------------------|-----------------------------|---|--|--|--|--|--------------------------|-------------|---|
| | | Disease Control | | | | | | Vorkommen von Infektionen in der deutschen Bevölkerung | | | | |

* zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft als Partner oder Verwandter 1. Grades

Anlage 2 – Dissenserklärungen



Dissenshinweis zur Leitlinie Neuroborreliose

Wir waren als größte Borreliose-Patientenorganisation Deutschlands mit über 2.500 Mitgliedern und Fördermitgliedern zur Entwicklung der vorgelegten Leitlinie Neuroborreliose eingeladen, aber nicht eingebunden. Wir hatten keine Chance, unsere Jahrzehnte lange Patientenerfahrung einbringen zu können. Bei strittigen Themen, im Speziellen bei der Bandbreite diagnostischer Untersuchungsmethoden sowie bei Therapiedosierungen und Therapiedauer, wurden wir durch die zahlenmäßige Übermacht von Mandanten der Fachgesellschaften überstimmt. Studien – die meisten außerhalb Europas und aus dem letzten Jahrhundert – wurden schwerer aufgewogen als aktuelle Patientenerfahrung aus Deutschland. Unser Begehren nach zwei Sondervoten, die eine Lücke für die verantwortliche Entscheidung des behandelnden Arztes für die Diagnostik und Therapie offenhalten sollten, wurde aus vordergründig formalen Gründen abgelehnt. Wir sehen uns Patienten in der Rolle einer Alibifunktion missbraucht, einzig, um mit der Leitlinie die Klassifikation S3 erlangen zu können.

Darüber hinaus haben wir Zweifel an der Geeignetheit der Vertreter von Fachgesellschaften, die von Pharmaunternehmen in erheblichem Umfang finanzielle Mittel erhalten, die einen wirtschaftlichen Nutzen aus Fehldiagnosen sowie den Folgen von Fehl- und Mindertherapien generieren.

In der Sache selbst müssen wir darauf insistieren, dass der behandelnde Arzt nicht beschränkt werden darf auf serologische Untersuchungen des Blutes, die sogar nach konsentierter Auffassung der medizinischen Fachwelt nicht ausreichend zuverlässig sind, um eine aktuelle Neuro-(Borreliose) zu erkennen, bzw. die – wie bei der Untersuchung des Liquors auf intrathekale Antikörper – zum einen einen erheblichen Eingriff darstellen, zum anderen ebenfalls nicht ausreichend sicher sind.

Die vorliegende Leitlinie suggeriert eine hohe Evidenzlage, obwohl festzustellen ist, dass die Anzahl belastbarer Studien gering und die Qualität der Studien niedrig ist. Beispielsweise werden bei circa 24 Prozent der Patienten mit einer wahrscheinlichen oder sicheren Neuroborreliose residuale Beschwerden diagnostiziert, ohne dass es dafür gesicherte Definitionen gibt (Dersch et al.). Renommierte Mediziner wie der Nobelpreisträger Luc Montagnier oder Kim Lewis von der Northeastern University, Boston, forschen unermüdlich im Bereich Lyme-Borreliose, wodurch deutlich wird, dass die wichtigen Fragen dieser heimtückischen Krankheit noch lange nicht geklärt sind und eine S3-Leitlinie aus unserer Sicht deshalb nicht gerechtfertigt scheint. Ihre Inhalte stellen keinen Fortschritt dar, weder für die Patienten, noch für deren Behandler und auch nicht für Begutachtungen.

Borreliose und FSME Bund Deutschland e.V. www.borreliose-bund.de

Ute Fischer, Vorsitzende

09. Oktober 2017



Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene Infektionen Deutschland e. V.

Ursula Dahlem
Am Haag 21
65812 Bad Soden

E-Mail: vorstand@onlyme-aktion.org
Tel: 06196 9504841
www.Onlyme-Aktion.org

,d.05.09.2017

Statement von OnLyme-Aktion.org zur S3-Leitlinie *Neuroborreliose*

Nach einer vereinsinternen Umfrage sehen 97 % unserer Mitglieder die „Ist-Situation“ durch diese Leitlinie nicht so verbessert, wie es für die Betroffenen notwendig wäre. **Mit diesem Dissensbericht trägt OnLyme-Aktion.org die Endfassung der Leitlinie nicht mit.**

In die Empfehlungen dieser Leitlinie sind die Erfahrungen der von uns vertretenen Patienten leider nur spärlich eingeflossen. Die Ursache dürfte sein, dass Patienten, die in unserem Verein und in unserem Forum Hilfe suchen, oft bereits länger erkrankt sind. Gerade für diese Patienten mit Neuroborreliose im Spätstadium und/oder mit Residualsymptomen nach Neuroborreliose ist die Forschungslage dünn. Andere Manifestationen der Lyme-Borreliose sind nicht Gegenstand der vorliegenden Leitlinie Neuroborreliose.

Nach unseren Erfahrungen gibt es neben chronischen Beschwerden in Gelenken, Haut, Muskeln und Sehnen bei vielen Formen der Lyme-Borreliose in späteren Stadien neurologische Beteiligungen, die sich jedoch meistens nicht ausschließlich auf das zentrale Nervensystem beschränken, sondern sich auch auf das periphere bzw. das vegetative Nervensystem auswirken können.

Wir sind uns darüber im Klaren, dass die für die Klassifikation als S3-Leitlinie Neuroborreliose notwendigen Entwicklungsmethoden erfüllt worden sind. Jedoch wird aus unserer Sicht den Rezipienten der Leitlinie eine höhere Evidenzlage suggeriert, als die Studienlage erlauben sollte. Obgleich festgestellt wurde, dass die Anzahl belastbarer Studien zur Therapie der Neuroborreliose gering, die Qualität dieser Studien niedrig ist und es zu einigen Fragestellungen gar keine Informationen gibt, finden sich in der vorliegenden Leitlinie häufig starke Empfehlungen. Bei diesen ist nicht ausreichend ersichtlich, dass diese weniger auf der identifizierten Evidenz, sondern eher auf subjektiv wertenden Elementen, wie der klinischen Expertise der Konsensusgruppe beruhen. Aus unserer Sicht sollten angesichts der dürftigen Studienlage starke Empfehlungen nur mit deutlicher Zurückhaltung und Vorsicht eingesetzt werden.

Gerade weil die weiteren Teile der S3-Gesamtleitlinie Lyme-Borreliose noch nicht fertiggestellt sind, halten wir es für umso erforderlicher, in der Öffentlichkeitsarbeit klarzustellen, dass der Ausschluss einer Neuroborreliose nicht mit dem Ausschluss einer Lyme-Borreliose gleichgesetzt werden darf. Auf die Leitlinie Neuroborreliose wurde in vielen Fällen bei Begutachtungen bereits in der Vergangenheit

bei anderen Manifestationen der Borreliose als die der Neuroborreliose Bezug genommen, obgleich diese nicht anwendbar war. Ebenso erachten wir es als notwendig, hinsichtlich der oft unsicheren diagnostischen Möglichkeiten in der Frühphase deutlich auf die Bedeutung und Umsetzung einer frühzeitigen antibiotischen Behandlung hinzuweisen. Die guten Heilungschancen bei früher Therapie dürfen nicht mit dem Anspruch auf eine gesicherte Diagnose vertan werden.

Mit den Verweisen auf Leitlinien anderer Fachgesellschaften geht bei persistierenden oder neu auftretenden Beschwerden nicht klar genug hervor, dass eine aktive Neuroborreliose in späteren Stadien nicht immer sicher auszuschließen ist, insbesondere wenn sie mit Komorbiditäten einhergeht. Die Aspekte der Lyme-Borreliose werden in diesen anderen Leitlinien oft nicht aufgegriffen oder es wurde kein belastbares Studienmaterial dazu gefunden. Die von uns vertretenen Patienten profitieren in der Regel nicht von den Behandlungen, wie in diesen anderen Leitlinien, die auf eine symptomatische Therapie abzielen, empfohlen wird.

Wir legen daher größten Wert auf die Bedeutung und Wichtigkeit einer probatorischen antibiotischen Behandlung bei vorliegenden spezifischen IgG-Antikörpern, die den Patienten nach vorangegangener Differentialdiagnostik - unter Hinweis einer ungesicherten Diagnose - angeboten werden kann (vergl. 4.2.4). Auf eine unter Umständen notwendige verlängerte oder wiederholte Antibiotikatherapie wird zwar bei den Empfehlungen zur Therapiekontrolle (vergl. 5.5) verwiesen, sie umfasst dabei aber – mit Ausnahme der ACA – leider nicht die Notwendigkeit längerer Behandlungen bei anderen Symptomen der Lyme-Borreliose. Das Betteln für eine Behandlung (nicht nur im Rahmen der Neuroborreliose!) ist für teilweise schwer und lange erkrankte Menschen zutiefst erniedrigend und ethisch nicht zu vertreten.

Bei ca. 24 % der Patienten mit einer wahrscheinlichen oder definitiven Neuroborreliose wurden residuale bzw. persistierende Beschwerden gefunden (Dersch et. al., vergl. 4.1). Die Ursache dieser Beschwerden kann nicht immer klar definiert werden. Unsere Mitglieder erwarten daher eine größere Öffnung zu erweiterten Behandlungsoptionen aller Art und damit verbunden die Umsetzung der Patientenpartizipation auch für Patienten der GKV, deren Leistungen über die in Leitlinien empfohlenen Maßnahmen auch abgedeckt sein sollten, was in der Praxis derzeit häufig nicht stattfindet. Wir erwarten zur Unterstützung der Patientenanliegen auch verstärkte Forschungsanstrengungen zu weiteren sicheren Diagnosemöglichkeiten und Behandlungskonzepten zur Lyme-Borreliose.

Die dramatischen gesundheitlichen, sozialen, beruflichen und existenziellen Folgen für die von uns vertretenen Patienten müssen künftig stärker beachtet werden.

Um diese Ziele erreichen zu können, bitten wir alle hier beteiligten Gesellschaften und Organisationen darum, den konstruktiven Dialog fortzusetzen.

OnLyme-Aktion.org
Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene
Infektionen Deutschland e.V.

c/o Krottorfer Str.122

E-Mail: kontakt@onlyme-aktion.org
<http://www.onlyme-aktion.org>
Fax: Fax +49(0)322 260 084 79

Sparkasse Leverkusen
Kto: 10009464
BLZ: 37551440
IBAN: DE 16 3755 1440 01000946 48
BIC: WELADEDLLEV
St-Nr: 230 /5722/4064 Finanzamt
Leverkusen

Bundesverband Zecken-Krankheiten e. V.



Dissenserklärung zur S3-Leitlinie Neuroborreliose

Der BZK hat aus verfahrenstechnischen Gründen erst ganz zum Schluss, also an den letzten 2 Tagungen zu den Leitlinien-Besprechungen teilnehmen können. Die Inhalte der Leitlinie sind deswegen weitgehend ohne uns zustande gekommen!

Obwohl wir der Leitlinie in Bezug auf Neuroborreliose zu ca. 80 % zustimmen, finden wir folgende Punkte stark verbesserungswürdig!

1) Wir haben vergeblich versucht, mit 6 eingereichten internationalen evidenzbasierten Studien die Bornavirus-Infektion als wichtigste Differenzialdiagnose zur Neuroborreliose in die Leitlinie mit einzubinden. Möglicherweise lag der Grund aber darin, dass der BZK zu spät einsteigen konnte in das Geschehen. Wir erwarten daher, dass dieses Thema in der nächsten Leitlinien-Version eingebunden wird.

2) Unser Einwand auf mögliche Antibiotika-Resistenzen der Borrelien auf die gebräuchlichen Antibiotika bei immunschwachen und immungeschädigten Menschen mit vielen anderen Grunderkrankungen bereits im Vorfeld einer erkannten Borreliose wurde nicht anerkannt, aufgrund eines Leitlinienpunktes mit dem Vermerk, dass keine Resistenzen von gebräuchlichen Antibiotika bei immungesunden Patienten bekannt seien. Dem können wir nicht zustimmen, da wir in unserem Verband und in unseren Selbsthilfegruppen überwiegend immunschwache oder immungeschädigte Betroffene vorfinden.

3) Die als Grundlage herangezogenen evidenzbasierten Studien über Borreliose waren teilweise sehr alt und daher nicht dem aktuellen Wissensstand angepasst. Zum größten Teil kamen diese Studien aus den USA, die auf einen völlig anderen Borreliose-Erreger basieren als auf den bei uns in Deutschland vorkommenden Borrelienarten (nämlich *Borelia. sensu stricto* = der wirklichen Lyme-Borreliose). Dieser kommt bei uns nur in sehr geringem Maße (von Fachleuten geschätzte 10-15%) vor. Dieses scheint uns ein sehr wichtiger Punkt zu sein in Bezug auf die Behandlung, da wir glauben, dass bei diesem gefährlichen Typ sowie bei den vorgenannten immungeschädigten Patienten andere Behandlungsparameter notwendig sind!

Wir möchten zudem bemerken, dass in der Regel bei allen Beteiligten alle 5 bei uns vorkommenden Borrelienarten in einen Topf geworfen werden und weder bei den Symptomen noch bei der Behandlung mit der entsprechend notwendigen Differenzierung verfahren wird.

Nicht zu vergessen, dass auch die labormäßigen Testverfahren stark verbesserungswürdig sind.

Bundesverband Zecken-Krankheiten e. V.



Bundesverband Zecken-Krankheiten e.V. (BZK)
Christel Schmedt, 1. Vorsitzende
www.bzk-online.de
17.10. 2017

Dissensbericht

Die Deutsche Borreliose-Gesellschaft (DBG) hat zu verschiedenen Inhalten der vorliegenden Leitlinie "Neuroborreliose" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) erhebliche Einwände. Eine Aufnahme von Sondervoten und Dissenshinweisen an entsprechender Stelle der LL wurde von der DGN abgelehnt. Die Einwände der DBG werden daher zunächst in dem nachfolgenden Dissensbericht dargestellt. Die Stellungnahmen der DBG beziehen sich auf verschiedene Abschnitte der LL, ihre Zuordnung ergibt sich aus den übernommenen Kapitelnummern. Der vorliegende Dissensbericht ist in drei Abschnitte unterteilt: Einwände, Erläuterungen, Literatur. Die Zuordnung ergibt sich aus den in den Kapiteln genannten Kapitelnummern.

Einwände

1.1.1

Der Begriff „Neuroborreliose“ bezeichnet die Summe neurologischer Manifestationen der Lyme-Borreliose. Es handelt sich also nicht um eine eigenständige Krankheit.

1.1.3

Neurologische Symptome treten bei der Lyme-Borreliose nur in 15 % der Fälle auf. Etwa 85 % der LB-Patienten sind neurologisch unauffällig.

Die Publikation von Huppertz et al, 1999 betraf ein präselektiertes Kollektiv und war lediglich auf die Inzidenz der Lyme-Neuroborreliose und nicht auf die Häufigkeit einzelner Krankheitsmanifestationen ausgerichtet.

Ein EM tritt bei der Lyme-Borreliose in höchstens 70 % der Fälle auf, d.h. bei 30 % der LB-Patienten fehlt das EM.

Eine Liquoruntersuchung bei Lyme-Borreliose ohne neurologische Manifestationen ist nicht indiziert.

Bei der Kalkulation der Häufigkeit verschiedener Krankheitsmanifestationen auf der Basis der Literatur (1-11) ergeben sich folgende Daten:

| Krankheitsmanifestationen | Häufigkeit |
|---|-------------------|
| Erythema migrans | 50 % |
| Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) | 10 % |
| Grippeähnliche Beschwerden | 80 % |
| Fatigue | 80 % |
| Gelenkschmerzen | 70 % |
| Muskelskelettbeschwerden | 93 % |
| Kopfschmerz | 60 % |
| Störung der Hirnleistung | 50 % |
| Psychische Erkrankung | k. A. |
| Schlafstörungen | 70 % |

| | | |
|--|----------------|-------|
| Parästhesien | | 40 % |
| Arthritis | | 30 % |
| Halsschmerzen | | 25 % |
| Schweißausbrüche | | 20 % |
| Kardiale Symptome | | 15 % |
| Rezidivierende | Hautausschläge | 15 % |
| Neuroborreliose | | 15 % |
| Akute Neuroborreliose | (Stadium II) | 3,5 % |
| Periphere Fascialisparese | | k. A. |
| Meningoradikulitis (Bannwarth-Syndrom) | | k. A. |
| Polyneuropathie | | k. A. |
| Augenerkrankung | | 10 % |

k. A. = keine Angaben

(1-18)

2

Literatur zur Häufigkeit der Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium liegt nicht vor. Die Behauptung, dass Spätmanifestationen selten sind, lässt sich also nicht begründen.

2.2

Studien zur Häufigkeit der Polyneuropathie ohne ACA in Europa liegen nicht vor.

3

Der diagnostische Algorithmus für die späte Neuroborreliose (Abb. 2 im LL-Text) ist zu relativieren, da bei der Encephalitis und Myelitis keine Daten zur Häufigkeit der Pleozytose und der intrathekalen Antikörper vorliegen. Bei unauffälligem Liquor kann also eine Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium nicht ausgeschlossen werden. Überdies ist der Algorithmus auf Encephalitis, Myelitis und Meningitis begrenzt, sonstige Manifestationen einer Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium (Polyneuropathie, Neuroradikulitis, cranielle Neuropathie) bleiben unberücksichtigt.

3.3.1

Seronegativität, d.h. Fehlen von Antikörpern liegt bei 30 % der Patienten mit Lyme-Borreliose im Spätstadium vor. Die in der Tabelle 2 der LL bei "späte Infektion" angegebene Häufigkeit von IgG-Antikörpern nahe 100 % ist wissenschaftlich nicht belegt.

3.10

Die diagnostischen Kriterien der Neuroborreliose gelten für die akute Lyme-Neuroborreliose, also für das Frühstadium, ausreichende Daten für das Spätstadium stehen nicht zur Verfügung.

3.11

Eine Pleozytose bei LNB tritt nur im Zusammenhang mit einer Meningitis auf. Bei der akuten Lyme-Neuroborreliose ist eine Pleozytose stets nachweisbar. Bei anderen Formen der Lyme-Neuroborreliose, insbesondere im Spätstadium (Encephalitis, Myelitis, Radikulitis, cranielle Neuropathie, Plexopathie, Neuritis, Neuritis multiplex) liegt keine ausreichende Literatur vor, um die Häufigkeit einer Pleozytose zu beurteilen. Eine Pleozytose ist also für diese Manifestation nicht obligat.

Der in den LL aufgeführte Algorithmus für die späte Neuroborreliose (Abbildung 2) betrifft ausschließlich eine Encephalomyelitis, Encephalitis, Myelitis und chronische Meningitis.

Der Lymphozytentransformationstest (LTT, von Baehr et al, 2012) ist von hoher diagnostischer Wertigkeit bei der Lyme-Borreliose, insbesondere bei Fällen mit typischer klinischer Symptomatik und Seronegativität.

4.1

Das PTLDS stellt eine Hypothese dar. Es handelt sich um Symptome, die bei nachgewiesener Lyme-Borreliose auftraten und nach deren antibiotischer Behandlung nicht verschwanden. In diesem Zusammenhang wird angenommen, dass eine so genannte adäquate Behandlung nach Standard, basierend auf Meinungen (Empfehlungen) verschiedener Fachgesellschaften und nicht auf evidenzbasierten Studien, die Beseitigung der Lyme-Borreliose garantiert. In der praktizierten Medizin und in forensischen Zusammenhängen wird oft ein Zusammenhang zwischen Lyme-Borreliose und PTLDS negiert und zwar grundsätzlich ohne Angabe von Gründen; wissenschaftliche Literatur zur Problematik liegt nicht vor. – Eine Unterscheidung zwischen einer Lyme-Borreliose im Spätstadium und einem so genannten PTLDS ist nicht möglich. Die Lyme-Borreliose im Spätstadium ist als Krankheitszustand in der wissenschaftlichen Literatur eindeutig definiert, es handelt sich also um eine Tatsache, das PTLDS ist dagegen eine Hypothese. Eine Unterscheidung zwischen Tatsache und Hypothese ist mit den Gesetzen der Logik nicht vereinbar.

4.2.4.

Die chronische Lyme-Borreliose und die chronische Lyme-Neuroborreliose sind begrifflich identisch mit der LB bzw. LNB im Spätstadium. Die LB im Spätstadium bei persistierender Infektion nach antibiotischer Behandlung ist in der Literatur vielfach beschrieben und häufig belegt durch Erregernachweis. Der Krankheitszustand beruht

auf einer persistierenden Infektion und erfordert eine adäquate antibiotische Behandlung.

4.4

Die Encephalopathie kommt bei der Lyme-Borreliose und Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium bei mindestens 60 % der Fälle vor. Sie führt zu erheblichen kognitiven und affektiven Störungen mit entsprechender Auswirkung auf die Sozialfunktionen.

5.3

In der LL wird zutreffend festgestellt, dass keine evidenzbasierten Studien zur Effizienz der antibiotischen Behandlung der Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium vorliegen. Die Angaben in Tabelle 5 "Übersicht Antibiotikatherapie" hinsichtlich der späten Neuroborreliose sind also wissenschaftlich nicht belegt. Auch wird die Basis für diese Behandlungsempfehlung in der LL nicht dargestellt.

Erläuterungen

1.1.1

Der Begriff „Neuroborreliose“ bezeichnet die Summe neurologischer Manifestationen der Lyme-Borreliose. Ein solcher Hinweis ist von besonderer Bedeutung, da der LL-Text in zahlreichen Passagen und Kapiteln von eigentlich neurologischen Problemen abweicht.

1.1.3

Entscheidend ist der Hinweis, dass neurologische Manifestationen nur in 10 - 15 % der Fälle bei Lyme-Borreliose auftreten, dass also der ganz überwiegende Teil der LB-Patienten keine neurologischen Symptome aufweist.

Die DBG ist der Ansicht, dass es sich bei der Publikation von Huppertz et al, 1999 um eine Untersuchung eines präselektierten Kollektivs handelt. Die Studie war ausschließlich auf die Feststellung der Inzidenz ausgerichtet. Über die Häufigkeit von Manifestationen kann die Studie keine Aussage machen. Dies ergibt sich schon aus der Tatsache, dass die Neuroborreliose nur mit 3 %, die Arthritis mit 5 % und das Fehlen eines Erythema migrans mit 10 % angegeben wird.

Insbesondere zur Häufigkeit des EM lässt die Studie von Huppertz et al, 1999 keine Aussage zu. Die Angabe über die Häufigkeit des EM als einziges Symptom von 92 % liegt im Widerspruch zu der übrigen Literatur. (1-18)

2

Die in der LL zitierte Arbeit von Stanek und Strle, 2009 und von Stanek et al., 2012 machen keine Aussage über die Häufigkeit einer Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium. Die Publikation Stanek et al., 2012 ist eine allgemeine Übersichtsarbeit über Diagnose, Behandlung und Prävention der Lyme-Neuroborreliose. Angaben zur Häufigkeit enthält auch diese Publikation nicht. Die Arbeit von Steere, 1998 ist eine Übersichtsarbeit zur Symptomatik, Serologie und antibiotischen Behandlung. Angaben zur Häufigkeit der Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium werden nicht gemacht.

2.2

Unbestritten ist, dass die Polyneuropathie bei der LB multifokal und mehr oder weniger asymmetrisch ist. Dieses Faktum hat jedoch nichts mit der vorliegenden Problematik zu tun. Entscheidend ist, dass für den europäischen Raum keine Daten über die Häufigkeit der Polyneuropathie ohne ACA vorliegen.

Bei den in den LL zitierten Publikationen Kindstrand et al., 1997 und Kristoferitsch et al., 1988 wurden ausschließlich Patienten mit ACA in die Studie eingezogen. Die Häufigkeit einer peripheren Neuropathie betrug bei diesen Patienten 64 % beziehungsweise 50 %. In amerikanischen Studien wird die Polyneuropathie ohne gleichzeitiges Bestehen einer ACA beschrieben, und zwar bei 36 % der Patienten mit Lyme-Borreliose im Spätstadium. (19-21)

3.3.1

Die in der Tabelle 2 der LL enthaltene Behauptung, dass in der Spätphase der Lyme-Borreliose (späte Infektion) IgG-Antikörper mit einer Häufigkeit von nahe 100 % auftreten, ist unzutreffend. Zitiert werden in diesem Zusammenhang zwei Publikationen (Hansen und Asbrink, 1989, Wilske et al., 1993), die beide methodologische Studien darstellen (zur Verbesserung serologischer Untersuchungsverfahren) und sich mit der Häufigkeit von Antikörpern in der Spätphase überhaupt nicht befassen. Dagegen liegt umfangreiche Literatur vor, die das häufige Fehlen von Antikörpern bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium belegt (Seronegativität) und zwar mit einer Häufigkeit von etwa 30 %. (22-61)

Die Steuerungsgruppe wies darauf hin, dass 40 Papers bewertet wurden und dass aus keiner dieser Arbeiten hervorgehe, dass Seronegativität bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium vorkomme. Dabei wurde auf die Anlage (40 Papers) verwiesen.

Zu dieser Anlage wird im Einzelnen kurz Stellung genommen:

- Dattwyler et al., 1997. Seronegativität betrug bei Verlaufsbeobachtung (Spätstadium mit residualen Symptomen) 29 %
- Coyle et al., 1995. In der Arbeit wird von 83 Patienten mit LNB gesprochen. Die Dauer der Krankheit wird in der Publikation nicht definiert. 47 % der Patienten

hatten keinen entzündlichen Liquor, also keinen Hinweis auf eine akute Lyme-Neuroborreliose, 20 % der Patienten mit eindeutiger Lyme-Neuroborreliose waren seronegativ

- Luft et al, 1997. 140 Patienten mit Rezidiv einer LB nach antibiotischer Behandlung: Seronegativität 29 %
- Lomholt et al, 2000. Verlaufsbeobachtung nach Erythema migrans über im Mittel 23 Monate. 41 % blieben seronegativ
- Eldoen et al, 2001. 25 Patienten mit Lyme-Neuroborreliose. Die Krankheitsdauer wird nicht angegeben. (Anm. Dr. Berghoff: Pleozytose und positive Borrelienserologie im Liquor beweisen nicht, dass es sich um ein Frühstadium handelte. Bei 56 % der Patienten war die Serologie im Liquor positiv, im Serum dagegen negativ)
- Grignolo et al, 2001. 93 LB-Patienten. Die Dauer der Erkrankung wird in der Publikation nicht benannt. Aus dem Zusammenhang ist jedoch zu entnehmen, dass die Krankheit bereits für viele Wochen bestand. 51 % der Patienten waren seronegativ
- Klempner et al, 2001. Die ursprünglich vorgesehenen Daten der Studie zeigten Seronegativität bei 25 % der Patienten. Bei den schließlich in die Studie einbezogenen Patienten lag die Seronegativität bei 51 %. – Die Steuerungsgruppe zitiert eine Passage, wonach eine persistierende Infektion durch Bb nicht nachgewiesen wurde, da kein positiver Erregernachweis vorlag. In diesem Zusammenhang muss selbstverständlich beachtet werden, dass die Methoden zum Erregernachweis eine sehr geringe Sensivität aufweisen.
- Kalish et al, 2001. In der Tat lag bei Lyme-Arthritis stets Seropositivität vor. Bei dem Gesamtkollektiv der LB-Patienten mit anderen Manifestationen betrug die Seronegativität bis zu 20 %.
(Die von der Steuerungsgruppe eingefügte Tabelle 1 stammt nicht aus der Publikation Kalish et al, 2001, Anm. Dr. Berghoff)
- Dinermann et al, 1992. 15 Patienten mit LB. Verlaufsbeobachtung spät im Krankheitsverlauf. 3 Patienten seronegativ, also Seronegativität 20 %
- Engstrom et al, 1995. 95 Patienten. Nach antibiotischer Behandlung eines EM. Verlaufsbeobachtung bis zu einem Jahr nach Behandlung. 20 % blieben über diesen Zeitraum von einem Jahr seronegativ

- Dattwyler et al, 1997. 140 Patienten. Bei Verlaufsbeobachtung über ein Jahr 15 % seronegativ. Zu Beginn der Studie 30 % seronegativ. Krankheitsdauer in der Publikation nicht genau benannt. Patienten mit disseminiertem Frühstadium (multiple Erythemata migratoria), AV-Block, cranielle Neuropathie, Neuroradikulitis für mindesten 3 Monate (!)
- Logigian et al, 1999. Übereinstimmung DBG / Steuerungsgruppe. 83 % seropositiv, folglich 17 % seronegativ
- Nikkilä et al, 1999. Nach Angabe der Steuerungsgruppe Seronegativität 65 %, nach DBG 70 %, also kein signifikanter Unterschied

Die Liste der Literatur zur Seronegativität (erstellt von R. Dersch) trägt zur Klärung des Sachverhaltes nicht bei, da sie keine quantitativen Daten enthält.

Besonders befremdlich ist die Tatsache, dass in der LL bei der wichtigen Problematik Seronegativität bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium die Publikation von Klemann und Huismans, 2009 nicht berücksichtigt wird. Diese wichtige Publikation über Patienten mit Lyme-Borreliose im Spätstadium, belegt durch Erregernachweis, zeigt Seronegativität für IgG AK bei 48 % der Fälle.

Zu beachten ist insbesondere auch die Publikation von Leeflang et al, 2016, eine Literaturrecherche, die auf die Möglichkeit der Seronegativität bei einem erheblichen Anteil der Fälle hinweist.

Unverständlich ist auch die Behauptung der Steuerungsgruppe, dass „aus infektionspathophysiologischer Sicht bei immunkompetenten Patienten Seronegativität unplausibel“ sei und dass diese grundsätzliche Überlegung ein Sondervotum über den Nachweis von Seronegativität bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium nicht zulässt. Es ist offensichtlich, dass die Steuerungsgruppe auf der Basis der wissenschaftlichen Literatur nicht belegen kann, dass bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium grundsätzlich IgG Antikörper vorhanden sind. Sie greift daher auf (vermeintlich zutreffende) infektionspathophysiologische Prinzipien zurück,

um die Seronegativität bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium unplausibel **zu** machen.

Erneut sei darauf hingewiesen, dass die Behauptung im Leitlinien-Text, dass bei Lyme-Borreliose im Spätstadium grundsätzlich Seropositivität vorliegt, durch wissenschaftliche Literatur nicht belegt ist. Bezug genommen wird im LL-Text ausschließlich auf die Publikationen Hansen und Asbrink, 1989 und Wilske et al, 1993. Diese Publikationen befassen sich jedoch nicht mit der Häufigkeit der Seropositivität bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium, sondern sind methodologische Studien zur Verbesserung serologischer Untersuchungsmethoden.

3.10

Die Arbeit von Kaiser und Rauer, 1998 war im Wesentlichen eine methodologische Studie über den Nachweis Intrathekaler Antikörper. In der Arbeit werden lediglich Patienten mit Neuroborreliose erwähnt; eine Unterscheidung nach Früh- und Spätstadium erfolgt nicht. Auch die Arbeit von Halperin et al., 1996, unterscheidet nicht nach Früh- und Spätstadium.

3.11

Aus dem Algorithmus für die frühe Neuroborreliose (Abbildung 1 in den LL) kann entnommen werden, dass zum Beispiel bei Meningoradikulitis, cranieller Neuritis, Plexusneuritis oder Mononeuritis multiplex eine Pleozytose auftritt, ohne gleichzeitig bestehende Meningitis. In diesem Zusammenhang verwies die Steuergruppe auf die Lehrbücher der Neurologie. Lehrbücher **ohne Angabe von literarischen Quellen** können selbstverständlich keine wissenschaftliche Literatur, insbesondere keine Studien ersetzen. In dem international maßgebenden Lehrbuch „Adams und Victor’s Principle of Neurology“ heißt es (in Deutsch übersetzt): Die Lumbalpunktion ist unerlässlicher Teil einer Untersuchung von Patienten mit Symptomen und Zeichen einer Meningitis oder eines jeglichen Patienten, bei dem eine Meningitis vermutet wird. Auch im Online-Nachschlagewerk „UpToDate“ wird die Pleozytose infektiöser Genese

nur in Verbindung mit Meningitis erwähnt. In dem bekannten renommierten Lehrbuch der Neurologie von B. Scheidt heißt es: „Eine Zellvermehrung weist auf eine entzündliche Reaktion der Meningen hin“. Im vorliegenden Zusammenhang ist die Frage entscheidend, ob Entzündungen im Parenchym ohne gleichzeitig vorliegende Meningitis zu einer Pleozytose führen. Bei der Multiplen Sklerose als Prototyp einer solchen Konstellation ist der Liquor in 65 % der Fälle unauffällig (Rudick RA, Whitaker JN in Neurology / Neurosurgery Update Series, Scheinberg B (Ed), CPEC, Princeton, NJ 1987. Vol 7, p. 1.).

Die wesentlichen Publikationen zu dieser Problematik werden im Folgenden dargestellt:

Pleozytose bei Encephalitis / Myelitis

Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures.

Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R, Rommer P, Kleiter I, Stich O, Reuss R, Rauer S, Zettl UK, Wandinger KP, Melms A, Aktas O, Kristoferitsch W, Wildemann B. J Neurol Sci 2011; 306(1-2):82-90.

Pleozytose bei 50 % der Liquorproben. Pleozytose meistens geringfügig, durchschnittlich 19 Zellen / ul.

CSF pleocytosis and expansion of spinal lesions in Japanese multiple sclerosis with special reference to the new diagnostic criteria.

Fukazawa T, Kikuchi S, Miyagishi R, Miyazaki Y, Fukaura H, Yabe I, Hamada T, Tashiro K, Sasaki H. J Neurol 2005; 252(7):824-9.

Nach neuen diagnostischen Kriterien gilt eine Pleozytose von über 50 / mm³ als Ausschlusskriterium.

CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis.

Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. Neurology 2004; 63(10):1966-7.

Pleozytose bei MS in 66 % der Fälle.

Cerebrospinal fluid pleocytosis in multiple sclerosis patients with lesions showing reduced diffusion.

Eisele P, Szabo K, Griebel M, Wolf ME, Hennerici MG, Gass A. Mult Scler 2014;20(10):1391-5.

Pleozytose (11 – 46 Zellen / μ l) ist offensichtlich ein sehr frühes und vorübergehendes Phänomen bei MS.

Für die Lyme-Borreliose liegt keine Literatur über die Häufigkeit der Pleozytose bei Enzephalitis, Myelitis oder Neuroradikulitis vor. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass bei der Lyme-Neuroborreliose im zentralen Nervensystem und auch bei anderen Manifestationen (Plexopathie, Neuroradikulitis, cranielle Neuropathie, Neuritis, Neuritis multiplex) keine Pleozytose im Liquor auftritt.

Bei der Fazialisparese war der Liquor nur in 25 % der Fälle pathologisch (Kohler et al, 1999). In der Studie von Belman et al, 1997 war der Liquor in 68 % der Fälle pathologisch, Albasetti et al, 1997 80 %, Pohl et al, 1987 bei cranieller Neuropathie 70 %, bei akuter Entzündung des Hirnnerven VIII 50 %.

3.12

Der Lymphozyten-Transformations-Test (LTT) Borrelien stellt ein weiteres Werkzeug (Indiz) für die Diagnose der Lyme-Borreliose dar. Die aktuellen Einwände gegen den LTT werden mit unzureichender Spezifität begründet. Diese Argumentation ist jedoch unzutreffend. Die entscheidende Publikation von von Baehr et al, 2012 wird derzeit wegen angeblich mangelnder Definition der Lyme-Borreliose in der Verum-Gruppe kritisiert. Tatsächlich ist die Beschreibung der LB-Patienten in der Publikation von von Baehr et al, 2012 gleichrangig mit zahlreichen Untersuchungen zur Serologie bei Lyme-Borreliose. Aus der Arbeit von von Baehr et al, 2012 und der Publikation Valentine-Thon et al, 2007 ergibt sich, dass Sensivität und Spezifität des LTT den Daten bei der Serologie entsprechen. - Wie der serologische Befund ist auch der LTT ein Indiz (Hinweis) für eine Lyme-Borreliose. Beide Tests beweisen eine stattgehabte Borrelien-Infektion. Bei dem LTT ist in 10 - 20 % der Fälle mit einem falsch-negativen Ergebnis zu rechnen, sodass ein negativer LTT eine Lyme-Borreliose nicht ausschließt. Ein falsch-positiver LTT ist eine Seltenheit und liegt deutlich unter 10 %. Während ein positiver serologischer Befund lediglich die stattgehabte Infektion beweist, spricht ein positiver LTT-Borrelien (als Indiz, nicht als Beweis) für eine aktuell bestehende Borrelieninfektion.

Entgegen der Annahme der Steuerungsgruppe kommen Neuroradikulitis und cranielle Neuropathie auch bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium vor.

Laut Algorithmus für die späte Neuroborreliose sind Pleozytose und erhöhtes Protein im Liquor Voraussetzung für die Annahme einer Neuroborreliose im Spätstadium. Diese Annahme lässt sich für sämtliche Manifestationen der Lyme-Neuroborreliose im

Spätstadium durch Literatur nicht belegen. Vielmehr ist anzunehmen, dass in einem relevanten Anteil der Fälle der Liquor unauffällig ist.

4.2

Das Kapitel 4.2. trägt den Titel „Vermeintliche chronische Neuroborreliose“. Der Begriff „vermeintliche“ impliziert eine Negierung. Die DBG ist der Ansicht, dass eine chronische Neuroborreliose mit der in der Literatur vielfach belegten Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium identisch ist. Bei der chronischen Neuroborreliose persistiert die Infektion, die ihrerseits den Krankheitsprozess unterhält. Die Ansicht der Steuerungsgruppe, dass sich die Begriffe „chronische Lyme-Borreliose“ oder „chronische Neuroborreliose“ verwirrenderweise überlappen, kann die DBG nicht nachvollziehen. Eine chronische Lyme-Borreliose bezeichnet die Persistenz der Infektion mit Symptomen, die bei der Lyme-Borreliose in der Literatur beschrieben sind. Die chronische Lyme-Neuroborreliose bezeichnet die persistierende Infektion mit fortbestehenden rezidivierenden oder neu auftretenden neurologischen Symptomen.

Das Kapitel 4.2 verharmlost das Problem der Lyme-Borreliose und Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium (identisch mit chronischer Lyme-Borreliose bzw. chronischer Lyme-Neuroborreliose). Unter Bezugnahme auf verschiedene Literaturstellen heißt es im LL-Text: „Bei einem kleineren Anteil der Patienten wurde eine gesicherte Lyme-Borreliose diagnostiziert, bei 6 % - 20 % ein PTLDS“. Der LL-Text bezieht sich dabei im Wesentlichen auf die Literaturstellen Hassett et al, 2009, Ljostad und Mygland 2012, Djukic et al, 2011, und Coumou et al, 2015.

In der Arbeit von Hassett et al wurden 240 Patienten untersucht, bei denen eine persistierende Bb-Infektion zunächst angenommen wurde. Die Überprüfung ergab, dass bei 60 % die Symptome nicht durch eine persistierende Lyme-Krankheit erklärt werden konnte; alternative Diagnosen wurden allerdings nicht benannt. Eine „chronische Multisymptomkrankheit“ lag jedoch häufiger vor als in der Kontrollgruppe. In der Publikation von Ljostad und Mygland wurden 29 Patienten untersucht, die ihre Symptome auf eine chronische Lyme-Borreliose zurückführten (also keine ärztliche

Diagnose). Eine persistierende Bb-Infektion konnte jedoch in keinem Fall nachgewiesen werden. Die Autoren weisen allerdings darauf hin, dass die derzeitigen diagnostischen Kriterien in ihrer Funktion bei Patienten mit lang anhaltenden Beschwerden kontrovers sind. – Die Arbeit von Djukic et al befasst sich als einzige der genannten Publikationen mit der Lyme-Neuroborreliose. Untersucht wurden 122 Patienten, davon litten 9 Patienten an einer akuten Borreliose. Einer der 9 Patienten erfüllte die Kriterien einer akuten Lyme-Neuroborreliose. Dieser Patient wurde drei Wochen mit Ceftriaxon behandelt. Sechs Monate später traten jedoch erneut Kopfschmerzen und andere Symptome (einer LNB) auf. Die Autoren vertreten die Ansicht, dass die Daten zu weiteren Studien mit neuen experimentellen Parametern anregen sollten. Aus einer Gruppe von 95 Patienten mit vorausgegangener Lyme-Borreliose und antibiotischer Behandlung litten knapp 30 % an Symptomen ohne „einen nachweisbaren somatischen Grund“. Bei der Publikation von Coumou et al, 2015 handelt es sich um eine retrospektive Studie an 200 Patienten, die unter folgenden Diagnosen eingewiesen worden waren: Lyme-Borreliose, PTLDS, persistierende Bb-Infektion trotz antibiotischer Behandlung oder ohne Hinweis auf Lyme-Borreliose. 60 % hatten keine Lyme-Borreliose, 16 % litten an einer lokalisierten disseminierten Lyme-Borreliose, bei 17 % wurde ein PTLDS angenommen, bei 8 % wurde die Diagnose einer persistierenden Lyme-Borreliose gestellt. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Zahl von Fällen persistierender Lyme-Borreliose niedrig ist, zugleich betonen sie, dass der Beweis oder der Ausschluss eines Krankheitszusammenhanges mit Bb oft eine Herausforderung darstellt.

Es ist nicht nachvollziehbar, dass die Steuerungsgruppe auf der Basis dieser Literatur die Existenz einer chronischen Lyme-Borreliose in Zweifel zieht. Unbestritten ist, dass bei vielen Krankheitssituationen Fehldiagnosen vorkommen. Dies gilt auch für fälschliche Annahme einer Lyme-Borreliose bei Krankheitszuständen anderer Ursache. Dies rechtfertigt jedoch nicht die chronische Lyme-Borreliose zu bagatellisieren.

Noch problematischer ist die Bezugnahme auf die Arbeit von Feder et al, 2007. Es handelt sich nicht um eine Studie, sondern um eine Meinungs publikation mit

zahlreichen willkürlichen Behauptungen und Annahmen ohne wissenschaftliches Fundament.

Die Passage über die vier Kategorien der chronischen Lyme-Borreliose in der LL geht auf die Publikation von Feder et al, 2007 zurück, A critical Appraisal of "Chronic Lyme Disease". Die Autoren sind die Meinungsträger der IDSA (Infectious Disease Society of America)

Die in der LL gewählte Formulierung entspricht nicht der entsprechenden Passage in der Publikation von Feder et al, 2007. Tatsächlich lautet der Text:

"Patienten mit der Kategorie 3 haben keine Anamnese bezüglich objektiver klinischer Befunde, die mit einer Lyme-Borreliose vereinbar sind, bei denen jedoch Bb-AK nachweisbar sind, wobei als Grund für die serologische Untersuchung chronische subjektive Symptome unklarer Ursache angegeben wurden. Patienten der Kategorie 3 haben meist nur vagen Hinweis auf eine Bb-Infektion, da der prädikative Wert eines positiven serologischen Ergebnisses in diesem Zusammenhang niedrig ist. Wenngleich einige Kliniker Patienten der Kategorie 3 eine empirische Behandlung mit oralen Antibiotika für zwei bis vier Wochen anbieten würden, sollten diese Patienten informiert werden, dass die Diagnose unsicher und der Vorteil der Behandlung unwahrscheinlich sind".

Nach Aussage der Autoren bezieht sich ihre Publikation nicht auf die objektiven Manifestationen einer Lyme-Krankheit im Spätstadium, sondern vielmehr auf die unpräzise definierte Krankheitssituation, die als "chronische Lyme-Borreliose" bezeichnet wird. Dieser Ausdruck wird nach Ansicht der Autoren von einer kleinen Zahl von praktischen Ärzten (oft als selbst designierte "Lyme-literate physicians") benutzt, um Patienten zu beschreiben, bei denen sie an eine persistierende B. burgdorferi-Infektion glauben, eine Krankheitssituation, bei der sie suggerieren, dass eine antibiotische Langzeitbehandlung erforderlich sei und die Krankheit sogar unheilbar

sein könne. Obwohl eine chronische Lyme-Borreliose das Post-Lyme-Disease-Syndrom umfasst, schließt es zudem ein breites Spektrum von Krankheiten oder Symptomkomplexen ein, für die kein reproduzierbarer oder überzeugender wissenschaftlich Hinweis für eine Beziehung zu einer *B. burgdorferi*-Infektion vorliegt. Chronische Lyme-Krankheit wird in Nordamerika und zunehmend in Europa als Diagnose benutzt für Patienten mit persistierenden Schmerzen, neurokognitiven Symptomen, Fatigue oder all solchen Symptomen mit oder ohne klinischen oder serologischen Hinweis auf ein vorausgegangenes Frühstadium der Lyme-Borreliose.

Die Diagnose (einer chronischen Lyme-Krankheit) basiert oft alleine auf der klinischen Einschätzung statt auf gut definierten klinischen Kriterien und validierten Labor-Studien. Oft bleibt unberücksichtigt, ob die Patienten sich in endemischen Gebieten aufhielten. Obwohl Befürworter der Diagnose "chronische Lyme-Krankheit" glauben, dass bei Patienten eine persistierende Infektion mit *Borrelia burgdorferi* vorliegt, fordern sie keinen objektiven klinischen oder laborchemischen Hinweis auf Infektion als diagnostisches Kriterium. Einer der Denkfehler (der Befürworter) ist die unbewiesene und sehr unwahrscheinliche Annahme, dass eine chronische *B. burgdorferi*-Infektion auch bei Seronegativität vorliegen kann. (Sinngemäß) falsch seropositive Resultate stammen oft aus unseriösen Laboratorien.

Kategorien der chronischen Lyme-Borreliose:

Die Diagnose chronische Lyme-Borreliose betrifft im Wesentlichen vier Kategorien. (Der Text zur Kategorie 3 wurde oben bereits dargestellt. Obwohl die "chronische Lyme-Borreliose" als eine unpräzise definierte Krankheitssituation bezeichnet wird und der Begriff häufig zur Etikettierung von Fehldiagnosen dient, führen die Autoren eine Kategorisierung in vier Gruppen durch. Neben der bereits angeführten Kategorie 3 haben die übrigen Kategorien für den vorliegenden Sachverhalt keine Bedeutung, Anm. d. DBG)

Stellungnahme der DBG

Obwohl Feder et al die Existenz einer chronischen Lyme-Borreliose grundsätzlich verneinen, führen sie unverständlicherweise eine Kategorisierung der chronischen Lyme-Borreliose durch. Ob sie in der Kategorie 3 entgegen der allgemeinen Aussage eine chronische Lyme-Borreliose bejahen, bleibt unklar; es wird lediglich festgestellt, dass einige Kliniker Patienten in der Kategorie 3 eine empirische Behandlung mit oralen Antibiotika anbieten würden (also offensichtlich aus differentialtherapeutischen Gründen, Anm. d. DBG).

Die Publikation von Feder et al drückt die Besorgnis aus, dass Beschwerden ungeklärter Ursache mit dem Etikett „chronische Lyme-Borreliose“ versehen werden und auf einer solchen Basis eine antibiotische Behandlung erfolgt. Andererseits weisen sie darauf hin, dass bei (zunächst) gesicherter Lyme-Borreliose nach antibiotischer Behandlung Symptome persistieren können. Diese Symptomatik wird von den Autoren als „Post-Lyme Disease-symptoms“ bzw. bei Dauer über sechs Monate als „Post-Lyme Disease-Syndrome“ bezeichnet. Es wird darauf hingewiesen, dass solche „Post-Lyme Disease-symptoms“ bzw. „Post-Lyme Disease-Syndrome“ gewöhnlich von milder Ausprägung und selbstlimitierend sind. Anmerkungen oder Erläuterungen zur Pathophysiologie dieser persistierenden Beschwerdesymptomatik enthält die Publikation nicht, insbesondere erfolgt auch keine Abgrenzung gegenüber dem Spätstadium der Lyme-Borreliose. Literaturhinweise fehlen.

Es ist unverständlich, dass auf dieser Basis die LL (Kap. 4.2.3) empfiehlt, eine antibiotische Behandlung über 14 - 21 Tage zu erwägen. Ohne eindeutige klinische Diagnose einer Lyme-Borreliose im Spätstadium rechtfertigt eine positive Serologie (für sich alleine, entsprechend Kategorie 3) keine antibiotische Behandlung.

Entscheidend ist, dass eine Lyme-Borreliose im Spätstadium mit „Post-Lyme Disease-symptoms“ oder „Post-Lyme Disease-Syndrome“ nicht gleichgesetzt werden kann.

Der LL-Kommission sollte bewusst sein, dass sich die Publikation von Feder et al, 2007 auf die „chronische Lyme-Borreliose“ bezieht und nicht auf eine „vermeintlich chronische Neuroborreliose“. Das Kapitel 4.2. hat somit keine überzeugende Grundlage und sollte eliminiert werden.

Die Publikation von Feder et al, 2007 ist in wesentlichen Punkten widersprüchlich, in Darstellung und Argumentation defizitär; offensichtlich bestehen Meinungsdivergenzen in der Autorengruppe oder die Inhalte wurden nicht konsequent bedacht. Dies gilt insbesondere für die so genannte Kategorie 3. Die Diskussion über diese Angelegenheit gehört jedoch nicht in die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

Bei der so genannten Kategorie 3 nach Feder handelt es sich entsprechend zugrunde gelegter Literatur um die Symptomatik „Fibromyalgie“ und „Fatigue“ bei positiver Borrelienserologie. Auch unter diesem Aspekt ist die in der Leitlinie empfohlene antibiotische Behandlung abzulehnen.

4.3

Post-Lyme-Syndrom (PLS), Post-Treatment-Lyme-Disease-Syndrom (PTLDS), residuale Symptome, residuales Syndrom und Restbeschwerden stellen Synonyma dar. Das PLS ist keine definierte Krankheit (nosologische Einheit). Aus begrifflichen Gründen und aufgrund des Beschwerdeverlaufes ist davon auszugehen, dass zwischen der Lyme-Borreliose und dem PLS ein Kausalzusammenhang besteht. Es gibt keine Literatur über die Abgrenzung eines PLS gegenüber einer Lyme-Borreliose im Spätstadium.

Das Post Lyme Syndrome (PLS) und das nachfolgend literarisch eingeführte Post Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS) sind hypothetische Begriffe mit hypothetischer Prämisse. Bei Patienten, die nachweislich an einer Lyme-Borreliose litten, führte eine so genannte adäquate antibiotische Therapie nach Standard nicht

zur Beschwerdefreiheit. Vielmehr persistierte ein Teil der Symptome, die vor der antibiotischen Behandlung vorlagen. In diesem Zusammenhang wurde in der Literatur (implizit) angenommen, dass die antibiotische Behandlung nach Standard die Beseitigung der Lyme-Borreliose garantiere. Der hohe therapeutische Erfolg bei antibiotischer Behandlung der Lyme-Borreliose wurde jedoch nur für das Erythema migrans, d.h. das Frühstadium der Lyme-Borreliose wissenschaftlich belegt, für **das** Spätstadium liegt ein derartiger Beweis in Form von evidenzbasierten Studien nicht vor. Insbesondere für die Lyme-Borreliose im Spätstadium existieren keine evidenzbasierten Daten zur Effizienz der antibiotischen Behandlung. Vielmehr ist in der Literatur das Versagen einer antibiotischen Behandlung, insbesondere bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium vielfach beschrieben und zwar auf der Basis des klinischen Bildes und des Erregernachweises.

Da die Prämisse (antibiotische Behandlung nach Standard garantiert Beseitigung der LB) bereits eine Hypothese darstellt, ist auch die Schlussfolgerung, dass die persistierenden Beschwerden einer LB nach antibiotischer Behandlung ein (eigenständiges) Syndrom darstellen, hypothetisch. Die im LL-Text enthaltene Formulierung „Das PTLDS ist von Beschwerden durch Persistenz vermehrungsfähiger Erreger abzugrenzen“ ist unlogisch. Eine Unterscheidung zwischen einer Tatsache, nämlich einer Lyme-Borreliose im Spätstadium (Persistenz vermehrungsfähiger Erreger) und einer Hypothese (garantierte Heilung durch Antibiotika) ist nicht möglich, da Unterscheidung zwischen Tatsache und Hypothese mit den Gesetzen der Logik nicht vereinbar ist.

In der praktizierten Medizin und auch in forensischen Zusammenhängen wird ein Kausalzusammenhang zwischen aufgetretener Lyme-Borreliose und dem PTLDS verneint. Die hypothetische Annahme eines PTLDS führt auf diese Weise zur Unterlassung einer kausalen (antiinfektiösen) Behandlung und im forensischen Bereich zur Verneinung des Kausalzusammenhanges zwischen Beschwerdesymptomatik und Lyme-Borreliose.

Die Formulierung im LL-Text, dass „das PTLDS von Beschwerden durch Persistenz vermehrungsfähiger Erreger abzugrenzen sei“, müsste durch folgende Formulierung ersetzt werden: „Das hypothetisch angenommene PTLDS lässt sich von einer Lyme-Borreliose im Spätstadium nicht abgrenzen“.

Überdies ist zu beachten, dass im LL-Text im Zusammenhang mit dem PTLDS ausschließlich Symptome aufgeführt werden, die nicht mit dem Nervensystem im Zusammenhang stehen, also einer Lyme-Neuroborreliose nicht zuzuordnen sind.

Im Kapitel 4.3 sollte also lediglich zur Darstellung kommen, dass ein PTLDS eine Hypothese darstellt und von einer Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium nicht abgrenzbar ist. Alle sonstigen Feststellungen im LL-Text im Kapitel 4.3 sind „suggestiv irreführend“ und enthalten keine medizinisch oder forensisch relevanten Informationen.

4.3.5

Die Publikation von Klempner et al, 2001 befasst sich nicht mit dem PTLDS, sondern mit der Effizienz einer antibiotischen Nachbehandlung chronisch persistierender Symptome der Lyme-Borreliose (nach vorausgegangenen antibiotischen Erstbehandlungen) bei seropositiven und seronegativen Patienten. Vor Nachbehandlung lag eine erhebliche Krankheitsbelastung vor. Die Nachbehandlung erfolgte mit Ceftriaxon 2 g für vier Wochen und nachfolgend Doxycyclin für zwei Monate. Die Autoren benutzten den Ausdruck „chronische Lyme-Borreliose“, nicht aber Begriffe wie „Post-Lyme-Syndrom“. – Im Rahmen der antibiotischen Erstbehandlung wurden durchschnittlich drei antibiotische Behandlungszyklen durchgeführt mit einer Gesamtdauer von etwa 50 bis 65 Tagen. Die Ersterkrankung bestand im Wesentlichen in einem Erythema migrans oder einer akuten Neuroborreliose. – Die Arbeit von Kaplan et al, 2003 entspricht in Design und untersuchten Kollektiven der Publikation von Klempner et al, 2001, bezieht sich jedoch im Wesentlichen auf kognitive und soziale Funktionen, die Stimmungslage und Schmerzen. Benutzt wird der Ausdruck „Post-Treatment Chronic Lyme Disease

(PTCLD) und nicht PLS. – In der Arbeit von Krupp et al, 2003 führte die antibiotische Behandlung zu einer signifikanten Besserung des Fatigue, nicht jedoch der kognitiven Störungen. Allerdings ergaben sich in der Arbeit von Kaplan et al, 2003 sowie Krupp et al, 2003 Besserungen der kognitiven Leistungen bei Selbsteinschätzung durch die Patienten. Auch die Publikation Fallon et al, 2008 befasst sich nicht mit den PTLDS, sondern mit der Effizienz einer antibiotischen Nachbehandlung bei Encephalopathie. Die Autoren fordern, dass bei persistierender Störung der Kognition Behandlungsstrategien mit nachhaltiger Wirkung benötigt werden.

Bei dem PTLDS handelt es sich um eine Hypothese. Literatur zur Abgrenzung zwischen PTLDS und Lyme-Borreliose im Spätstadium liegt nicht vor. Eine Lyme-Borreliose im Spätstadium kann primär auftreten, d.h. ohne vorausgehendes Frühstadium. Kann eine Lyme-Borreliose im Spätstadium aufgrund der Datenlage (Anamnese, körperlicher Untersuchungsbefund, medizinisch-technische Daten und Differentialdiagnose) nicht ausgeschlossen werden, ist antibiotische Behandlung indiziert.

4.4

Die Encephalopathie bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium ist durch Literatur eindeutig belegt.

Die Encephalopathie bezeichnet eine beeinträchtigte Kognition sowie mentale Störungen, die zu erheblichen Behinderungen mit Auswirkung auf die Sozialfunktionen führen können. Bei Kindern kann die Schulausbildung beeinträchtigt werden. Die Verwendung des Begriffes „Encephalopathie“ im Zusammenhang mit einem PTLDS ist unbegründet, da das PTLDS als Krankheit nicht definiert ist.

Unbestritten ist die Tatsache, dass die Pathogenese der Lyme-Encephalopathie ungeklärt ist. Der Hinweis der Steuerungsgruppe auf die Encephalitis oder eine „toxisch-metabolische“ Encephalopathie ist nicht nachvollziehbar. Die Angabe von

vermeintlichen Ursachen bei tatsächlich ungeklärter Pathogenese widerspricht einmal mehr den Gesetzen der Logik. Auch der Hinweis der Steuerungsgruppe, dass andere Autoren den Begriff der Lyme-Encephalopathie im Zusammenhang mit kognitiven Beschwerden bei PTLDS-Patienten verwenden, ist unverständlich, da das PTLDS eine Hypothese darstellt und somit auch diese Argumentation (bei ungeklärter Pathogenese) unlogisch wäre.

5.3

Die Effizienz einer antibiotischen Behandlung der Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium ist sehr begrenzt; dies ergibt sich aus den zitierten Publikationen. Die Gleichsetzung der antibiotischen Behandlung im Früh- und Spätstadium ist unkorrekt und willkürlich. Durch Literatur lässt sich nicht belegen, dass die Effizienz der antibiotischen Behandlung im Frühstadium auf das Spätstadium übertragbar ist; dies gilt insbesondere auch für die Behandlungsdauer. Unzutreffend ist auch die Behauptung, dass die zitierte Literatur keine Anhaltspunkte für Therapieversager bei zwei- bis dreiwöchiger Behandlung mit Betalactamen oder Doxycyclin bei der Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium gezeigt haben. In der Publikation von Hansen und Lebech litten 94 % der untersuchten Patienten an einer Lyme-Borreliose im Frühstadium, d.h. bei nur etwa 10 Patienten lag ein Spätstadium vor. Welche Art von antibiotischer Behandlung für das Spätstadium gewählt wurde, geht aus der Publikation nicht hervor. Die Arbeit von Kaiser betrifft 15 Patienten mit einer chronischen Neuroborreliose, bei denen durch die antibiotische Behandlung (nur) 66 % geheilt wurden. Überdies wird im Text zutreffend festgestellt, dass evidenzbasierte Studien über die antibiotische Behandlung der Lyme-Borreliose im Spätstadium nicht vorliegen. Dass auf diesem Hintergrund das Fehlen von Literatur über Vorteile einer längeren antibiotischen Behandlung als Argument angeführt wird, die antibiotische Behandlung auf zwei bis drei Wochen zu begrenzen, ist unlogisch. Die empfohlene zeitliche Begrenzung der antibiotischen Behandlung ist willkürlich und die angenommene Effizienz hypothetisch. Bei dem derzeitigen Kenntnisstand muss sich daher die antibiotische Behandlung der Lyme-Neuroborreliose im Spätstadium hinsichtlich Art und Dauer nach dem klinischen Verlauf richten.

5.5

Die Empfehlung (Tabelle 5 der LL) bezüglich antibiotischer Behandlung der Lyme-Borreliose im Spätstadium lässt sich durch Literatur nicht belegen. Die Daten wurden willkürlich aus Studien beim Frühstadium übernommen.

6

Anhang 2

Die IDSA hat lediglich Vorschläge für Kriterien eines PTLDS gemacht, tatsächlich liegen bisher keine anerkannten Kriterien vor. Bei dem PTLDS handelt es sich um eine Hypothese; das PTLDS ist als Krankheit nicht definiert und somit von einer Neuroborreliose im Spätstadium nicht abgrenzbar.

Literaturverzeichnis

1

1. Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome, J. Rheumatol. 1994; 21:454-456.
2. Ziska MH, Donta ST, Demarest FC. Physician preferences in the diagnosis and treatment of Lyme disease in the United States. Infection. 1996; 24:182-186.
3. Hassler D. Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet, Habilitationsschrift Universität Erlangen. 1997
4. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestation of Lyme disease. N Engl J med. 1990; 323:1438-1444.
5. Fallon BA und Nields JA. Lyme disease: a neuro-psychiatric illness. Am. J. psychiatry. 1994; 151:1571-1583.

6. Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS, Drummond DS, Christofersen MR, Goldsmith DP. Lyme-arthritis in children: an orthopedic perspective. *J Bone Joint Surg AM*. 1987; 69:96-99.
7. Pfister HW, Einhäupl KM, Wilske B, Preac-Mursic V. Bannwarth-syndrome and the enlarged neurological spectrum of arthropod-born Borreliosis. *Zentralblatt Bakt Hyg A*. 1986; 263:343-347.
8. Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2006; 118:696-701.
9. Stanek G, Flamm H, Groh V, Hirschl A, Kristoferitsch W, Neumann R, Schmutzhard E, Wewalka G. Epidemiology of *Borrelia* infections in Austria. *Zentralbl Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene A*. 1986; 263:442-9.
10. Asbrink E und Hovmark A. Early and late cutaneous manifestations in Ixodes-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis). *Ann NY Acad Sci*. 1988; 539:4-15.
11. Stanek G, Pletschette M, Flamm H, Hirschl AM, Aberer E, Kristoferitsch W, Schmutzhard E. European Lyme borreliosis. *Ann NY Acad Sci*. 1988; 539:472-81.
12. Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol* 2015; 11(8):446-56.
13. Halperin JJ. Nervous system lyme disease: diagnosis and treatment. *Rev Neurol Dis* 2009; 6(1):4-12.
14. Fülöp B, Poggensee G. Epidemiological situation of Lyme borreliosis in Germany: surveillance data from six Eastern German States, 2002 to 2006. *Parasitol Res* 2008; 103 Suppl 1:S117-20.
15. Lovett JK, Evans PH, O'Connell S, Gutowski NJ. Neuroborreliosis in the South West of England. *Epidemiol Infect* 2008; 136(12):1707-11.
16. Christova I, Komitova R. Clinical and epidemiological features of Lyme borreliosis in Bulgaria. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116(1-2):42-6.

17. Smith R, O'Connell S, Palmer S. Lyme disease surveillance in England and Wales, 1986-1998. *Emerg Infect Dis* 2000; 6(4):404-7.
18. Klemann W, Huismans BT. Patienten mit Erreger-Direktnachweis bei chronischer Lyme-Borreliose: Klinik, Labordiagnostik, Antibiotika-Therapie und Krankheitsverlauf- Eine retrospektive Studie. *Umwelt-medizin-gesellschaft*. 22, 2/2009.

2.2

19. Kindstrand, E., Nilsson, B. Y., Hovmark, A., Pirskanen, R. & Asbrink, E. (1997) Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - a late *Borrelia* manifestation. *Acta Neurol.Scand.*, 95, 338-345.
20. Kristoferitsch, W., Sluga, E., Graf, M., Partsch, H., Neumann, R., Stanek, G. & Budka, H. (1988) Neuropathy associated with acrodermatitis chronica atrophicans. Clinical and morphological features. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 539, 35-45.
- 21 Halperin JJ, Little BW, Coyle PK, Dattwyler RJ. Lyme disease: cause of a treatable peripheral neuropathy. *Neurology* 1987; 37(11):1700-6.

3.3.1

22. Klemann W, Huismans BD. Patienten mit Erreger-Direktnachweis bei chronischer Lyme-Borreliose: Klinik, Labordiagnostik, Antibiotika-Therapie und Krankheitsverlauf; Eine retrospektive Studie. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft*. 22, 2/2009.
23. Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol*. 1995; 35(2):113-7.
24. Keller TL, Halperin JJ, Whitman M. PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients. *Neurology*. 1992; 42 (1):32-42.

25. Tylewska-Wierzbanowska S, Chmielewski T. Limitation of serological testing for Lyme borreliosis: evaluation of ELISA and western blot in comparison with PCR and culture methods. *Wien Klein Wochenschr*, 2002 Jul 31; 114(13-14): 601-5.
26. Mouritsen CL, Wittwer CT, Litwin CM, Yang L, Weis JJ, Martins TB, Jaskowski TD, Hill HR. Polymerase chain reaction detection of Lyme disease: correlation with clinical manifestations and serologic responses. *AM J Clin Pathol*, 1996 May; 105(5): 647-54.
27. Hassler D, Zöller L, Haude M, Hufnagel HD, Heinrich F, Sonntag HG. Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease - - prospective, randomized therapeutic study. *Infection*. 1990; 18(1):16-20.
28. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, Norton D, Levy L, Wall D, McCall J, Kosinski M, Weinstein A. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001; 346(2):85-92.
29. Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, Prokop J. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 1989; 17(6):355-9.
30. 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(5):788-93.
31. Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, Burk R, Wilske B, Reinhardt S, Böhmer R. First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy. *J Clin Neuroophthalmol*. 1993; 13(3):155-61.
32. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, Masters EJ, Grunwaldt E, Gadgil SD. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of Erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996; 124(9):785-91.
33. Preac Mursic V, Marget W, Busch U, Pleterski Rigler D, Hagl S. Kill kinetics of *Borrelia burgdorferi* and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. *Infection*. 1996; 24(1):9-16.

34. Branigan P, Rao J, Rao J, Gerard H, Hudson A, Williams W, Arayssi T, Pando J, Bayer M, Rothfuss S, Clayburne G, Sieck M, Schumacher HR. PCR evidence for *Borrelia burgdorferi* DNA in synovium in absence of positive serology. *American College of Rheumatology*. 1997; 40(9):270.
35. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis*. 1999; 180(2):377-83.
36. 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(3):225-32.
37. Klemann W, Huismans BD. Patienten mit Erreger-Direktnachweis bei chronischer Lyme-Borreliose: Klinik, Labordiagnostik, Antibiotika-Therapie und Krankheitsverlauf; Eine retrospektive Studie. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft*. 22, 2/2009.
38. Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol*. 1995; 35(2):113-7.
39. Tylewska-Wierzbanowska S, Chmielewski T. Limitation of serological testing for Lyme borreliosis: evaluation of ELISA and western blot in comparison with PCR and culture methods. *Wien Klein Wochenschr*, 2002 Jul 31; 114(13-14): 601-5.
40. Mouritsen CL, Wittwer CT, Litwin CM, Yang L, Weis JJ, Martins TB, Jaskowski TD, Hill HR. Polymerase chain reaction detection of Lyme disease: correlation with clinical manifestations and serologic responses. *AM J Clin Pathol*, 1996 May; 105(5): 647-54.
41. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, Norton D, Levy L, Wall D, McCall J, Kosinski M, Weinstein A. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001; 346(2):85-92.
42. Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, Prokop J. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 1989; 17(6):355-9.

43. Häupl T, Hahn G, Rittig M, Krause A, Schoerner C, Schönherr U, Kalden JR, Burmester GR. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum.* 1993; 36(11):1621-6.
44. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, Masters EJ, Grunwaldt E, Gadgil SD. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of Erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996; 124(9):785-91.
45. Preac Mursic V, Marget W, Busch U, Pleterski Rigler D, Hagl S. Kill kinetics of *Borrelia burgdorferi* and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. *Infection.* 1996; 24(1):9-16.
46. Ziska MH, Donta ST, Demarest FC. Physician preferences in the diagnosis and treatment of Lyme disease in the United States. *Infection.* 1996; 24:182-186.
47. Hassler D. Langzeitbeobachtungen zum Krankheitsbild der Lyme-Borreliose in einem Endemiegebiet. Habilitationsschrift Universität Erlangen. 1997
48. von Baehr V, Liebenthal C, Gaida B, Schmidt FP, von Baehr R, Volk HD. Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes bei Patienten mit Borreliose. *J Lab Med* 2007; 31(3):149-158.
49. Breier F, Khanakah G, Stanek G, Kunz G, Aberer E, Schmidt B, Tappeiner G. Isolation and polymerase chain reaction typing of *Borrelia afzelii* from a skin lesion in a seronegative patient with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol* 2001; 144(2):387-92.
50. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Glightly MG. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med* 1988; 319(22):1441-6.
51. Dejmkova H, Hulinska D, Tegzova D, Pavelka K, Gatterova J, Vavrik P. Seronegative Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*. *Clin Rheumatol* 2002; 21(4):330-4.
52. Wang P, Hilton E. Contribution of HLA alleles in the regulation of antibody production in Lyme disease. *Front Biosci* 2001; 6:810-6.

53. Grignolo MC, Buffrini L, Monteforte P, Rovetta G. [Reliability of a polymerase chain reaction (PCR) technique in the diagnosis of Lyme borreliosis]. *Med* 2001; 92(1):29-33.
54. Honegr K, Hulinska D, Dostal V, Gebousky P, Hankova E, Horacek J, Vyslouzil J. [Persistence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in patients with Lyme borreliosis]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2001; 50(1):10-6.
55. Coyle PK, Schutzer SE, Deng Z, Krupp LB, Belman AL, Benach JL, Luft BJ. Author Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. *Neurology* 1995; 45(11):2010-5.
56. Breier F, Klade H, Stanek G, Poitschek C, Kirnbauer R, Dorda W, Aberer E. Lymphoproliferation response to *Borrelia burgdorferi* in circumscribed scleroderma. *British Journal of Dermatology* 1996; 134:285-291.
57. Huppertz HI, Mösbauer S, Busch DH, Karch H. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in the diagnosis of Lyme arthritis in children and adolescent. *Eur J Pediatr* 1996; 155:297-302.
58. Dinermann H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgie. *Annals of Internal medicine* 1992; 117:281-285.
59. Mikkilä H, Karma A, Viljanen M, Seppälä I. The laboratory diagnosis of ocular Lyme borreliosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237(3):225-30.
60. Bil-Lula I, Matuszek P, Pfeiffer T, Wozniak M. Lyme Borreliosis - - the Utility of Improved Real-Time PCR Assay in the Detection of *Borrelia burgdorferi* Infections. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24(4):663-70.
61. Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *J Infect Dis* 2001; 183(3):453-60.

3.4

62. Reiber H, Ressel CB, Spreer A. Diagnosis of neuroborreliosis – Improved knowledge base for qualified antibody analysis and cerebrospinal fluid data

pattern related interpretations. *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 2013; 19(4):159-169.

3.11

63. von Baehr V, Liebenthal C, Gaida B, Schmidt FP, von Baehr R, Volk HD. Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes bei Patienten mit Borreliose. *J Lab Med* 2007; 31(3):149-158.
64. Valentine-Thon E, Ilsemann K, Sandkamp M. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA®) for Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57:27-34.
65. Ogrinc K, Lusa L, Lotric-Furlan S, Bogovic P, Stupica D, Cerar T, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. *Clin Infect Dis* 2016; 63(3):346-53.
66. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. 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(9):1089-134.
67. Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, Nadelman RB, Scavarda C, Molla I, Dornbush R, Visintainer P, Nowakowski J. Long-term assessment of health-related quality of life in patients with culture-confirmed early Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2015; 61(2):244-7.
68. Wills AB, Spaulding AB, Adjemian J, Prevots DR, Turk SP, Williams C, Marques A. Long-term Follow-up of Patients With Lyme Disease: Longitudinal Analysis of Clinical and Quality-of-life Measures. *Clin Infect Dis* 2016; 62(12):1546-51.
69. Weitzner E, McKenna D, Nowakowski J, Scavarda C, Dornbush R, Bittker S, Cooper D, Nadelman RB, Visintainer P, Schwartz I, Wormser GP. Long-term

Assessment of Post-Treatment Symptoms in Patients With Culture-Confirmed Early Lyme Disease. *Clin Infect Dis* 2015; 61(12):1800-6.

4.4

70. Halperin JJ. Neuroborreliosis. *Am J Med.* 1995; 98(4A):52S-56S; discussion 56S-59S.
71. Bujak DI, Weinstein A, Dornbush RL. *J Rheumatol.* Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome. 1996; 23(8):1392-7.
72. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis.* 1999; 180(2):377-83.
73. Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ, Garada BM, Holman BL, Steere AC. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. *Neurology.* 1997; 49(6):1661-70.
74. Klemann W, Huismans BD. Patienten mit Erreger-Direktnachweis bei chronischer Lyme-Borreliose: Klinik, Labordiagnostik, Antibiotika-Therapie und Krankheitsverlauf; Eine retrospektive Studie. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft.* 22, 2/2009.
75. Keller TL, Halperin JJ, Whitman M. PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients. *Neurology.* 1992; 42 (1):32-42.
76. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med.* 1990; 323(21):1438-44.
77. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, Norton D, Levy L, Wall D, McCall J, Kosinski M, Weinstein A. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med.* 2001; 346(2):85-92.
78. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, Evans J, Weinstein A, Schmid CH, Klempner MS. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology.* 2003; 60(12):1916-22.

79. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, Slavov I, Cheng J, Dobkin J, Nelson DR, Sackeim HA. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology*. 2008; 70(13):992-1003.
80. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, Duray PH, Larson MG, Wright EA, Ginsburg KS, Katz JN, Liang MH. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med*. 1994; 121(8):560-7.
81. McAuliffe P, Brassard MR, Fallon B. Memory and executive functions in adolescents with posttreatment Lyme disease. *Appl Neuropsychol* 2008; 15(3):208-19.
82. Bloom BJ, Wyckoff PM, Meissner HC, Steere AC. Neurocognitive abnormalities in children after classic manifestations of Lyme disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(3):189-96.
83. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, Dattwyler R, Chandler B. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2004; 60(12):1923-30.
84. Halperin JJ, Pass HL, Anand AK, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Nervous system abnormalities in Lyme disease. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539, 24-34.
85. Tager FA, Fallon BA, Keilp J, Rissenberg M, Jones CR, Liebowitz MR. A controlled study of cognitive deficits in children with chronic Lyme disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13(4):500-7.
86. Fallon BA, Lipkin RB, Corbera KM, Yu S, Nobler MS, Keilp JG, Petkova E, Lisanby SH, Moeller JR, Slavov I, Van Heertum R, Menseh BD, Sackeim HA. Regional cerebral blood flow and metabolic rate in persistent Lyme encephalopathy. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(5):554-63.
87. Krupp LB, Masur D, Schwartz J, Coyle PK, Langenbach LJ, Fernquist SK, Jandorf L, Halperin JJ. Cognitive functioning in late Lyme borreliosis. *Arch Neurol* 1991; 48(11):1125-9.

88. Eikeland R, Ljoesstad U, Mygland A, Herofson K, Loehaugen GC. European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment. *Eur J Neurol* 2012; 19(3):480-487.

5

89. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain*. 1992; 115 (2):399-423.
90. Kaiser R. Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: A follow-up study in 47 patients. *J Neurol*. 1994; 242:26-36.
91. Bujak DI, Weinstein A, Dornbush RL. Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome. *J Rheumatol*. 1996; 23(8):1392-7.
92. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis*. 1999; 180(2):377-83.
93. Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzić-Sabljić E, Strle F. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. *Wien Klin Wochenschr*. 1999; 111(22-23):961-3.
94. Dieterle L, Kubina FG, Staudacher T, Büdingen HJ. [Neuro-borreliosis or intervertebral disk prolapse?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1989; 114(42):1602-6.
95. Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Infection*. 1996; 24(1):88-90.
96. Nanagara R, Duray PH, Schumacher HR Jr. Ultrastructural demonstration of spirochetal antigens in synovial fluid and synovial membrane in chronic Lyme disease: possible factors contributing to persistence of organisms. *Hum Pathol*. 1996; 27(10):1025-34.
97. 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(3):225-32.

98. Klemann W, Huismans BD. Patienten mit Erreger-Direktnachweis bei chronischer Lyme-Borreliose: Klinik, Labordiagnostik, Antibiotika-Therapie und Krankheitsverlauf; Eine retrospektive Studie. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft*. 22, 2/2009.
99. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med*. 1994; 330(4):229-34.
100. Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol*. 1995; 35(2):113-7.
101. Nocton JJ, Bloom BJ, Rutledge BJ, Persing DH, Logigian EL, Schmid CH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis*. 1996; 174(3):623-7.
102. 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(2):118–21.
103. Pícha D, Moravcová L, Holečková D, Žďárský E, Valešová M, Marešová V, Hercogová J, Vanousová D. Examination of specific DNA by PCR in patients with different forms of Lyme borreliosis. Report, *International Journal of Dermatology*. 2008; 47:1004-1010.
104. Mursic VP, Wannder G, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection*. 1996; 24(3):218-26.
105. Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, Malawista SE. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. *N Engl J Med*. 1985; 312(14):869-74.
106. Hassler D, Zöllner L, Haude M, Hufnagel HD, Heinrich F, Sonntag HG. Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease - - prospective, randomized therapeutic study. *Infection*. 1990; 18(1):16-20.

107. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH 3rd, Liu NY, Schmid CH. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(6):878-88.
108. Valesová H, Mailer J, Havlik J, Hulinská D, Hercogová J. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. *Infection.* 1996; 24(1):98-102.
109. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med.* 1990; 323(21):1438-44.
110. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, Norton D, Levy L, Wall D, McCall J, Kosinski M, Weinstein A. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med.* 2001; 346(2):85-92.
111. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkäranta A, Nyman D, Granlund H, Carlsson SA, Seppälä I, Valtonen V, Viljanen M. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26:571-581.
112. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, Slavov I, Cheng J, Dobkin J, Nelson DR, Sackeim HA. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology.* 2008; 70(13):992-1003.
113. Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, Prokop J. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 1989; 17(6):355-9.
114. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sörgel F, Einhäupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis.* 1991; 163(2):311-8.
115. 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(5):788-93.

116. Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, Burk R, Wilske B, Reinhardt S, Böhmer R. First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy. *J Clin Neuroophthalmol*. 1993; 13(3):155-61.
117. Klempner MS, Noring R, Rogers RA. Invasion of human skin fibroblasts by the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis*. 1993; 167(5):1074-81.
118. Häupl T, Hahn G, Rittig M, Krause A, Schoerner C, Schönherr U, Kalden JR, Burmester GR. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum*. 1993; 36(11):1621-6.
119. Chancellor MB, McGinnis DE, Shenot PJ, Kiilholma P, Hirsch IH. Urinary dysfunction in Lyme disease. *J Urol*. 1993; 149(1):26-30.
120. Liu An, Zhonghua Yan Ke Za Zhi. [Lyme disease in China and its ocular manifestations]. 1993; 29(5):271-3.
121. Bradley JF, Johnson RC, Goodman JL. The persistence of spirochetal nucleic acids in active Lyme arthritis. *Ann Intern Med*. 1994; 120(6):487-9.
122. Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol*. 1994; 21(3):454-61.
123. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, Duray PH, Larson MG, Wright EA, Ginsburg KS, Katz JN, Liang MH. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med*. 1994; 121(8):560-7.
124. Steere AC. Musculoskeletal manifestations of Lyme disease. *Am J Med*. 1995; 98(4A):44-48; discussion 48S-51S.
125. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, Masters EJ, Grunwaldt E, Gadgil SD. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of Erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996; 124(9):785-91.

126. 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(5):347-53.
127. Aberer E, Kersten A, Klade H, Potschek C, Jurecka W. Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin. *Am J Dermatopathol*. 1996; 18(6):571-9.
128. Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamäki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature. *Brain*. 1996; 119(6):2143-54.
129. Preac Mursic V, Marget W, Busch U, Pleterski Rigler D, Hagl S. Kill kinetics of *Borrelia burgdorferi* and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. *Infection*. 1996; 24(1):9-16.
130. Nowakowski J, Nadelmann RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, Gaidici A, Wormser GP. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease. *Am J Med*. 2003; 115(2):91-6.
131. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, Dornbush R, Singh B, Nadelman RB. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003; 138(9):697-704.
132. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, Franklin M, Hilton E, Bryant GL, Agger WA, Maladorno D. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien KlinWochenschr*. 2005; 117(11-12):393-7.
133. Borg R, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Strle F. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis*. 2005; 37(6-7):449-54.
134. Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2006; 118(21-22):696-701.

135. Krüger H, Reuss K, Pulz M, Rohrbach E, Pflughaupt KW, Martin R, Mertens HG. Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a follow-up study of 72 patients over 27 years. *J Neurol*. 1989; 236(6):322-8.
136. Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M. *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology* 1993; 43(1):169-75.
137. Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y Follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis*. 2002; 34(6):421-5.
138. Treib J, Fernandez A, Haass A, Grauer MT, Holzer G, Woessner R. Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. *Neurology*. 1998; 51(5):1489-91.
139. Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. *J Neuro.l* 1989; 236(8):464-9.
140. Honegr K, Hulinská D, Beran J, Dostál V, Havlasová J, Cermáková Z. Long term and repeated electron microscopy and PCR detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato after an antibiotic treatment. *Cent Eur J Public Health*. 2004; 12(1):6-11.
141. Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection*. 1993; 21(2):83-8.
142. Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzić-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection*. 1996; 24(1):64-8.
143. Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis – a systematic review. *Eur J Neurol* 2015; 22(9):1249-59.
144. Weber K, Neubert U. Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A*. 1986; 263(1-2):209-28.

145. Ljostat U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, Mygland A. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicenter, non-inferiority, double-blind, randomized trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(8):690-5.
146. Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis* 1997; 25 Suppl. 1:552-6.
147. Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. *Med Sci Monit.* 2003; 9(11):PI136-42.
148. Breier F, Khanakah G, Stanek G, Kunz G, Aberer E, Schmidt B, Tappeiner G. Isolation and polymerase chain reaction typing of *Borrelia afzelii* from a skin lesion in a seronegative patient with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol* 2001; 144(2):387-92.
149. Nadelman RB, Pavia CS, Magnarelli LA, Wormser GP. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease. *Am J Med* 1990; 88(1):21-6.
150. Steere AC, Duray PH, Butcher EC. Spirochetal antigens and lymphoid cell surface markers in Lyme synovitis. Comparison with rheumatoid synovium and tonsillar lymphoid tissue. *Arthritis Rheu* 1988; 31(4):4878-95.
151. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Glightly MG. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med* 1988; 319(22):1441-6.
152. Berger BW. Treating Erythema chronicum migrans of Lyme disease. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15(3):459-63.
153. Cadavid D, Auwaerter PG, Rumbaugh J, Gelderblom H. Antibiotics for the neurological complications of Lyme disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 12. Art. N.:CD0069678. www.cochranelibrary.com.

Pleozytose bei Encephalitis / Myelitis

Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures.

Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R, Rommer P, Kleiter I, Stich O, Reuss R, Rauer S, Zettl UK, Wandinger KP, Melms A, Aktas O, Kristoferitsch W, Wildemann B. J Neurol Sci 2011; 306(1-2):82-90.

Pleozytose bei 50 % der Liquorproben. Pleozytose meistens geringfügig, durchschnittlich 19 Zellen / ul.

CSF pleocytosis and expansion of spinal lesions in Japanese multiple sclerosis with special reference to the new diagnostic criteria.

Fukazawa T, Kikuchi S, Miyagishi R, Miyazaki Y, Fukaura H, Yabe I, Hamada T, Tashiro K, Sasaki H. J Neurol 2005; 252(7):824-9.

Nach neuen diagnostischen Kriterien gilt eine Pleozytose von über 50 / mm³ als Ausschlusskriterium.

CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis.

Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. Neurology 2004; 63(10):1966-7.

Pleozytose bei MS in 66 % der Fälle.

Cerebrospinal fluid pleocytosis in multiple sclerosis patients with lesions showing reduced diffusion.

Eisele P, Szabo K, Griebe M, Wolf ME, Hennerici MG, Gass A. Mult Scler 2014;20(10):1391-5.

Pleozytose (11 – 46 Zellen / ul) ist offensichtlich ein sehr frühes und vorübergehendes Phänomen bei MS.

| | |
|-------------------------------------|---------|
| Erstveröffentlichung: | 03/2002 |
| Überarbeitung von: | 04/2018 |
| Nächste Überprüfung geplant: | 04/2021 |

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online