

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Neuroborreliose

Entwicklungsstufe: S3

**Koordination: Prof. Dr. Sebastian Rauer
PD Dr. Stefan Kastenbauer**

**Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie (DGN)**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und Ärztinnen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin/des Pat. und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version

AWMF-Versionsnummer: 6.0

Vollständig überarbeitet: 30.04.2024

Gültig bis: 29.04.2027

Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten

Zitierhinweis

Rauer S., Kastenbauer S. et al., Neuroborreliose, S3-Leitlinie, 2024; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

sebastian.rauer@uniklinik-freiburg.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Steuergruppe

Prof. Dr. med. Sebastian Rauer (Koordinator)

PD Dr. med. Stefan Kastenbauer (Koordinator)

PD Dr. med. Rick Dersch (Evidenzprozess)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Prof. Dr. med. Heidelore Hofmann

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 (DGKL) und INSTAND

Prof. Dr. med. Andreas Krause

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Prof. Dr. med. Bernd Salzberger

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Konsensusgruppe

(alphabetisch) (Steuergruppe und die Mandatsträger für die österreichische und die schweizerische Fachgesellschaft sind Bestandteil der Konsensusgruppe)

Prof. Dr. med. Karl Bechter

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)

Prof. Dr. med. Christian Bogdan

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie (PEG)

Frau Astrid Breinlinger (Teilnahme an 1. Konsensuskonferenz); Rücktritt am 13.10.23, Nachfolger:

Herr Georg Heidelmann (Teilnahme an 2. Konsensuskonferenz)

Borreliose und FSME Bund Deutschland (BFBD)

Ursula Dahlem

Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene Infektionen Deutschland (OnLyme-Aktion)

Prof. Dr. med. Michael H. Freitag

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

PD Dr. med. Gudrun Goßrau
Deutsche Schmerzgesellschaft

Prof. Dr. med. Constanze Hausteiner-Wiehle, Prof. Dr. med. Jonas Tesarz
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) und
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)

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

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

Dr. Herbert Rixecker
Deutsche Borreliose-Gesellschaft (DBG)

Prof. Dr. med. Stefan Thureau
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

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

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

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

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

Privatdozentin Dr. B. Pfausler, Universitätsklinik für Neurologie – NICU, Medizinische Universität
Innsbruck, Österreich (stimmberechtigtes Mitglied in der Konsensuskonferenz für die Österreichische
Gesellschaft für Neurologie)

Prof. Dr. M. Sturzenegger, Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, Universität Bern, Schweiz
(stimmberechtigtes Mitglied in der Konsensuskonferenz für die Schweizerische Neurologische
Gesellschaft)

Sonstige

Junge Neurologie (Nachwuchsorganisation der DGN) wurde vonseiten der DGN eingeladen,
beobachtend an den Konsensuskonferenzen teilzunehmen.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e. V. (DGK) wurde für eine
Mitarbeit angefragt, hat jedoch keinen Mandatsträgerinnen/Mandatsträger für das Leitlinien-Update
benannt.

Zum Bundesverband Zeckenkrankheiten e. V. (BZK) konnte für das Leitlinienupdate kein Kontakt
hergestellt werden.

Moderation

Prof. Dr. med. Ina B. Kopp

AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement

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 (DGHNO-KHC)
- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)
- Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
- Deutsche Schmerzgesellschaft
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
- INSTAND, Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie (PEG)
- Robert Koch-Institut
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Deutsche Borreliose Gesellschaft (DBG)

Die Vorstände folgender Organisationen haben der Leitlinie nicht zugestimmt:

- Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene Infektionen Deutschland (OnLyme-Aktion)
(Dissenserklärung siehe im Leitlinienreport unter Anlage 4)
- Borreliose und FSME Bund Deutschland (BFBD)
(Kommentar siehe im Leitlinienreport unter Anlage 5)

ICD-10-Ziffer

A69.2+, G01*, G63.0*

Synonyme

Keine

Suchbegriffe

Borrelia-burgdorferi-Infektion, Lyme-Borreliose, Lyme disease, Bannwarth-Syndrom, lymphozytäre Meningoradikulitis, Fazialisparese, Polyradikulitis, Meningitis, Enzephalomyelitis, Lyme Enzephalopathie, Polyneuropathie, Schildzecken-Borreliose

Präambel

Diese Leitlinie bezieht sich auf die Diagnostik und Therapie von neurologischen Manifestationen der Lyme-Borreliose bei Kindern und Erwachsenen. Zudem behandelt die Leitlinie Aspekte zu chronischen, unspezifischen Beschwerden im Zusammenhang mit der Lyme-Borreliose, die auch unter Begriffen wie „Post Treatment Lyme Disease Syndrome“ (PTLDS), „chronische Neuroborreliose“ oder „Lyme-Enzephalopathie“ ohne scharfe Abgrenzung zueinander subsumiert werden.

An der Entwicklung waren 22 Fachgesellschaften, davon 18 AWMF-Mitgliedsgesellschaften, das Robert Koch-Institut und zwei Patientenorganisationen beteiligt. Die systematische Literaturrecherche und Literaturbewertung für die erste Leitlinienversion der S3-Leitlinie „Neuroborreliose“ wurden durch das Deutsche Cochrane Zentrum Freiburg (Cochrane Deutschland) unter maßgeblicher Mitarbeit von PD Dr. Rick Dersch durchgeführt. Die systematische Literaturrecherche und Literaturbewertung für die Aktualisierung der Leitlinie wurden erneut von PD Dr. Rick Dersch durchgeführt.

In dieser Leitlinie werden häufig vorkommenden Personenbezeichnungen Patientinnen/Patienten mit Pat. abgekürzt. Dies hat nur redaktionelle Gründe, beinhaltet keine Wertung und meint grundsätzlich alle Geschlechter.

Was gibt es Neues?

1	Statement	Geprüft Stand 2023
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die bisher gültige S3-Leitlinie „Neuroborreliose“ (AWMF-Registernr. 030/071) wurde entsprechend den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) aktualisiert. ▪ Die Aktualisierung bezieht sich auch auf die Diagnostik und Behandlung der Neuroborreliose bei Kindern. ▪ Über die Wirksamkeit von Antibiotika-Kombinationsbehandlungen liegen weiterhin keine validen auswertbaren Studiendaten vor. ▪ Über die Wirksamkeit von Chloroquin, Carbapenemen und Metronidazol liegen weiterhin keine Studiendaten vor. 	

2	Statement	Neu Stand 2023
Evidenzgrad Ia	Erstmals wurde eine prospektive, randomisierte klinische Studie zur Dauer der Antibiotikabehandlung bei früher Neuroborreliose veröffentlicht: Dabei zeigte eine Behandlung mit Doxycyclin über 6 Wochen gegenüber 2 Wochen keinen klinischen Vorteil (1). Nach gepoolter Auswertung mit Daten einer früheren Studie (2) liegt damit erstmals eine Klasse-Ia-Evidenz zur Dauer der Antibiotikagabe bei früher Neuroborreliose vor (Kapitel 5.2.1).	

3	Statement	Neu Stand 2023
Evidenzgrad Ib	Im Rahmen der Leitlinienarbeit wurde erstmals ein systematisches Review zur Therapie des sogenannten Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS) durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die untersuchten Parameter Lebensqualität, Fatigue, Depression und Kognition nicht auf eine antibiotische Therapie ansprechen. Für die Wirksamkeit anderer Therapieverfahren fanden sich keine aussagekräftigen Studien (Kapitel 4.3.5).	

15, Seite 49	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad ↓↓	Eine Steroidgabe zusätzlich zur Antibiotikatherapie bei Fazialisparese im Rahmen einer entsprechend den Diagnosekriterien (vgl. Kapitel 3.10) wahrscheinlichen oder gesicherten Neuroborreliose wird nicht empfohlen.	
Evidenzgrad III	(3–5)	
	Konsens 100% (17/17)	

4	Statement	Neu Stand 2023
Evidenzgrad IIIb	Die Altersbegrenzung für Doxycyclin bei Kindern unter 8 Jahren zur Therapie der Neuroborreliose entfällt. Neuere Daten zeigen, dass es nicht zur Gelbverfärbung der Zähne kommt (6–10). (Kapitel 5.5, Seite 51 f.)	

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

8, Seite 27	Statement	Geprüft Stand 2023
Evidenzgrad III	Die klinische Verdachtsdiagnose einer Neuroborreliose (Hirnnervenausfälle, Meningitis/Meningoradikulitis, Enzephalomyelitis) lässt sich durch den Nachweis entzündlicher Liquorveränderungen in Verbindung mit einer borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese bestätigen. (11–15)	
	Konsensstärke: 100% (14/14)	

3, Seite 25	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
EK	Die serologische Diagnostik soll nur bei ausreichendem klinischem Verdacht angefordert werden.	
	Konsensstärke: 100% (16/16)	

24, Seite 54	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑↑	Die Antibiotikabehandlung der frühen Neuroborreliose soll mit einer der folgenden Substanzen erfolgen: Doxycyclin, Ceftriaxon, Cefotaxim, Penicillin G.	
Evidenzgrad IIb	(2, 16–22)	
	Konsensstärke: 94% (Ja 16/17, Enthaltung 1)	

25, Seite 54	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑↑	Die Antibiotikabehandlung der späten Neuroborreliose soll mit einer der folgenden Substanzen erfolgen: Doxycyclin, Ceftriaxon, Cefotaxim, Penicillin G.	
Evidenzgrad IV	Kapitel 5.3, (16, 23–26)	
	Konsensstärke: 88% (Ja 15, Nein 2)	

5	Statement	Modifiziert Stand 2023
Evidenzgrad Ia	Doxycyclin ist gegenüber den Beta-Laktam-Antibiotika (Penicillin G, Ceftriaxon und Cefotaxim) bei der frühen Neuroborreliose im Hinblick auf die Rückbildung der neurologischen Symptomatik bei gleicher Verträglichkeit gleich gut wirksam (16, 17). (Kapitel 5.2.2, Seite 47 f.).	
	Konsensstärke: 100% (17/17)	

18, Seite 53	Empfehlung	Modifiziert Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑	Eine Antibiotikabehandlung bei früher Neuroborreliose sollte über einen Zeitraum von 14 Tagen erfolgen.	
Evidenzgrad I	(1, 2, 16)	
	Konsensstärke: 100% (17/17)	

19, Seite 53	Empfehlung	Modifiziert Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑	Eine Antibiotikabehandlung bei später Neuroborreliose sollte über einen Zeitraum von 14–21 Tagen erfolgen.	
Evidenzgrad IV	siehe Kapitel 5.3, (16, 23–26)	
	Konsensstärke: 94% (Ja 16, Nein 1)	

26, Seite 55	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑↑	Der Therapieerfolg soll anhand der klinischen Symptomatik beurteilt werden.	
EK	Konsensstärke: 100% (17/17)	

6	Statement	Modifiziert Stand 2023
Evidenzgrad Ia	Nach einem systematischen Review sind die in vielen Studien berichteten deutlichen Prävalenzen von persistierenden unspezifischen bzw. untypischen Symptomen nach angenommener Neuroborreliose zum erheblichen Teil auf Studienartefakte infolge unscharfer Falldefinitionen zurückzuführen (27). Kapitel 4.1 (Seite 35 f.)	
	Konsensstärke: 88 % (Ja 15, Nein 2)	

Vorwort

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Infektionskrankheit in Europa. Eine neurologische Manifestation kommt bei 3–15 % der Infektionen vor und kann sich als Polyradikulitis, Meningitis sowie selten als Enzephalomyelitis manifestieren. Die Erkrankung ist durch Antibiotika behandelbar.

Zielgruppe

Diese Leitlinie richtet sich an Ärztinnen/Ärzte in Praxis und Klinik verschiedener Fachrichtungen, die mit der Behandlung der Neuroborreliose bei Kindern und Erwachsenen direkt und indirekt befasst sind. Die große Zahl interdisziplinär mit der Neuroborreliose befasster Fachrichtungen spiegelt sich in der Zahl der beteiligten Fachgesellschaften sowie in der Beteiligung des Robert Koch-Instituts wider (siehe Leitlinienreport). Die Leitlinie richtet sich im Sinne einer Informationsquelle auch an Pat. und weitere Personen, die sich für die Neuroborreliose interessieren. Diese Personengruppen sind im Konsensusprozess durch Mandatsträgerinnen/Mandatsträger von zwei Patienten- bzw. Interessensorganisationen (siehe Leitlinienreport) an der Leitlinie beteiligt.

Ziele der Leitlinie (Empfehlungen)

- Krankheitsdefinition
- Absicherung der klinischen Diagnose
- Abgrenzung unspezifischer Beschwerden
- Antikörperdiagnostik im Serum
- Liquordiagnostik inklusive Antikörpernachweis im Liquor
- sinnvoller Einsatz molekulardiagnostischer und kultureller Verfahren
- Therapie
- Differenzialdiagnostik
- Prävention
- Nachbeobachtung eines Zeckenstichs; Informationsblatt für Pat.
- Erkrankungen, die durch Rückfallfieber-Borrelien (*Borrelia miyamotoi* und *Borrelia recurrentis*) verursacht werden, sind nicht Gegenstand der Leitlinie.
- Fragen bezüglich Co-Infektionen im Zusammenhang mit durch Zecken übertragenen Erkrankungen sind nicht Gegenstand der Leitlinie.

Inhalt

1	Epidemiologie, Übertragung, Manifestationen, Prophylaxe	12
1.1	Epidemiologie.....	12
1.2	Infektionsweg.....	14
1.3	Prophylaxe.....	14
2	Klinik	17
2.1	Mögliche Stadien.....	17
2.2	Neurologische Manifestationen bei Erwachsenen	17
2.3	Neurologische Manifestationen bei Kindern	19
2.4	Klinischer Verlauf.....	19
2.5	Symptomatik, die zur Abklärung einer Neuroborreliose führen sollte	20
3	Diagnostik.....	21
3.1	Überblick	21
3.2	Entzündliche Liquorveränderungen	21
3.3	Indirekter Erregernachweis im Serum.....	22
3.4	Intrathekale Antikörpersynthese – borrelienspezifischer Antikörper-Index (AI).....	25
3.5	Chemokin CXCL13.....	27
3.6	Direktnachweis mittels molekularbiologischer Nachweismethoden und Kultur.....	28
3.7	Routinelaborparameter im Blut	29
3.8	Bildgebende Diagnostik – MRT	30
3.9	Untersuchungen	30
3.10	Diagnostische Kriterien der Neuroborreliose.....	31
3.11	Untersuchungsmethoden, die für die Diagnostik der Neuroborreliose nicht geeignet sind	31
4	Chronische sowie untypische Beschwerden im Zusammenhang mit der Neuroborreliose	35
4.1	Einleitung.....	35
4.2	Vermeintliche chronische Neuroborreliose	36
4.3	Beschwerden nach Therapie: Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS)	38
4.4	Lyme-Enzephalopathie	45
5	Therapie der Neuroborreliose.....	46
5.1	Einleitung.....	46
5.2	Frühe Neuroborreliose	46
5.3	Späte Neuroborreliose	50
5.4	Zerebrale Vaskulitis infolge einer Lyme-Borreliose.....	50
5.5	Behandlung der Neuroborreliose bei Kindern	51
6	Anhang	57
7	Methodik der Leitlinienentwicklung	83
	Literatur.....	84

1 Epidemiologie, Übertragung, Manifestationen, Prophylaxe

1.1 Epidemiologie

1.1.1 Definition

Die Lyme-Borreliose ist eine entzündliche Multisystemerkrankung, die durch eine Infektion mit Spirochäten aus dem *Borrelia-burgdorferi-sensu-lato*-Komplex verursacht wird, die in Deutschland durch den Stich der Zecke *Ixodes ricinus* übertragen werden.

1.1.2 Verbreitung und Spezies

Sie ist die häufigste vektorassoziierte Erkrankung in den gemäßigten Klimazonen der Nordhalbkugel und endemisch verbreitet. In Nordamerika wird die Lyme-Borreliose ausschließlich durch die Borrelienspezies *Borrelia burgdorferi sensu stricto* verursacht, während in Europa zusätzlich *B. afzelii*, *B. bavariensis* und *B. garinii* als humanpathogene Erreger identifiziert wurden. Darüber hinaus hat die neu identifizierte Spezies *Borrelia spielmanii* humanpathogenes Potenzial. Sie wurde bei 4 von 160 Hautisolaten (alle von *Erythema migrans*), aber bisher nicht bei Neuroborreliose (72 Liquorisolaten) in Deutschland nachgewiesen (28). Das pathogene Potenzial der verschiedenen *Borrelia-burgdorferi*-Spezies ist unterschiedlich (29). Nachdem *B. garinii* OspA-Typ 4 als neue Spezies *Borrelia bavariensis* klassifiziert wurde (30), ergab die Reevaluierung von 242 Humanisolaten aus Deutschland (28) bei 72 Liquorisolaten 21% *B. afzelii*, 22% *B. bavariensis* und 29% *B. garinii*, bei den 160 Hautisolaten fanden sich 67% *B. afzelii*, 12% *B. bavariensis* und 12% *B. garinii*; d. h., nur bei den Hautisolaten fand sich eine deutliche Prävalenz einer Spezies, nämlich von *B. afzelii*.

Bislang liegen keine verlässlichen Zahlen über die Häufigkeit der Lyme-Borreliose in den einzelnen europäischen Ländern vor. Nach Auswertung von Melderegistern aus sechs östlichen deutschen Bundesländern wurde gebietsabhängig eine stark schwankende Inzidenz von 0,5 Fällen auf 100.000 Einwohnerinnen/Einwohner gegenüber 138 Fällen auf 100.000 Einwohnerinnen/Einwohner im Zeitraum von 2013 bis 2017 gefunden (31). Sekundärdatenanalysen von Krankenkassendaten aufgrund der ICD-10-Codierung A 69.2 (G) kommen auf eine wesentlich höhere Inzidenz von 179 pro 100.000 Einwohnerinnen/Einwohner mit gebietsabhängigen Schwankungen um einen Faktor 16 (40–646 pro 100.000 Einwohnerinnen/Einwohner) (32). Eine frühere Studie mit ähnlicher Methodik kommt zu noch höheren Fallzahlen, wenngleich die Autoren eine Überschätzung ihrer Fallzahlen durch klinische Fehldiagnosen oder Fehlkodierungen nicht ausschließen (33).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die vorliegenden epidemiologischen Daten nicht für eine abschließende Klärung ausreichen. Bisher publizierte Daten in Deutschland lassen auf eine Inzidenz der Lyme-Borreliose im Bereich von 60.000 bis > 200.000 Erkrankungen/Jahr schließen.

1.1.3 Häufigkeit verschiedener Manifestationsformen

Entsprechend einer Erhebung von meldepflichtigen Manifestationen der Lyme-Borreliose in 9 deutschen Bundesländern ist die akute Neuroborreliose (2,7%) nach dem *Erythema migrans* (95%)

die zweithäufigste klinische Manifestation, gefolgt von der Lyme-Arthritis (2,1%) (31). In einer prospektiven, populationsbasierten Studie im Raum Würzburg wurden über 12 Monate 313 Fälle mit Lyme-Borreliose entsprechend einer Inzidenz von 111 auf 100.000 Einwohnerinnen/Einwohner gefunden. Dabei traten folgende Erkrankungshäufigkeiten auf (34):

Frühmanifestationen:

- 89% Erythema migrans (bei weiteren 3 % Erythema migrans in Verbindung mit einer anderen Organmanifestation)
- 3% Neuroborreliose (Stadium II)
- 2% Borrelien-Lymphozytom
- < 1% Karditis

Spätmanifestationen:

- 5% Lyme-Arthritis
- 1% Acrodermatitis chronica atrophicans
- Späte Neuroborreliose (Stadium III) wurde nicht gefunden.

Kinder haben einer Studie zufolge ein höheres Erkrankungsrisiko für eine Neuroborreliose nach Zeckenstich als Erwachsene, was wahrscheinlich mit der häufiger im Kopfbereich liegenden Stichstelle zusammenhängt (35).

1.1.4 Seroprävalenz borrelienspezifischer Antikörper

Borrelienspezifische Antikörper finden sich je nach Endemiegebiet und Altersgruppe in Deutschland und Österreich bei 3–20% der gesunden Personen (36–39). Bei 964 untersuchten (asymptomatischen) Schweizer Orientierungsläuferinnen/Orientierungsläufern fand sich eine Seroprävalenz von 20%, bei asymptomatischen Blutspendenden von 8% (40). In einer deutschen Querschnittsstudie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren fand sich eine durchschnittliche Seroprävalenz von 4,8%. Altersabhängig stieg die relative Wahrscheinlichkeit für ein positives Antikörperergebnis pro Lebensjahr um 6% bei Mädchen und um 11% bei Jungen (41). Bei Männern > 60 Jahre fanden sich in 20% erhöhte borrelienspezifische IgG-Antikörper (38).

1.1.5 Infektionsraten von Zecken

Untersuchungen von Zecken in Süddeutschland zeigten durchschnittliche Infektionsraten von etwa 1% bei Larven, 10% bei Nymphen und 20% bei Adulten (42). Neben gebietsabhängigen Unterschieden in den Zeckendurchseuchungsraten (18–37% bei Adulten und 5–12% bei Nymphen) fanden sich auch deutliche Unterschiede in der regionalen Verteilung der Borrelia-Spezies (28). In der Schweiz fanden sich gebietsabhängig Durchseuchungsraten von 5–7% (43). Auch die Dichte infizierter Zecken ist regional sehr unterschiedlich, in der Schweiz liegt sie zwischen 2 und 58 pro 100 m². Europaweit ergab sich nach Auswertung von Publikationen aus 24 Ländern eine mittlere Zecken-Infektionsrate von 14,2% (Bereich: 3,1–38,1%) (44). Neben der Lyme-Borreliose können durch Zecken

weitere Infektionskrankheiten wie z. B. FSME, humane granulozytäre Anaplasrose, Rickettsiosen u. a. übertragen werden.

Zusammenfassung

- Die Lyme-Borreliose ist eine Multisystemerkrankung, die durch den Stich der Zecke *Ixodes ricinus* übertragen wird und vorwiegend die Haut, das Nervensystem oder die Gelenke befallen kann.
- Bislang wurden in Europa 5 humanpathogene Borrelienspezies identifiziert.
- Zur Häufigkeit gibt es keine verlässlichen Zahlen (Inzidenz aus unterschiedlichen Erhebungen in Deutschland 60.000 bis > 200.000/Jahr).
- Die Seroprävalenz borrelienspezifischer Antikörper ist regional unterschiedlich und altersabhängig 3–20%.
- Infektionsraten von Zecken sind gebietsabhängig: 3–38% in Adulten, 5–12% in Nymphen, 1% in Larven.

1.2 Infektionsweg

Die Übertragung der Borrelien erfolgt durch den Stich der Schildzecke (in Europa durch den „Holzbock“, *Ixodes ricinus*). Nach tierexperimentellen Daten steigt das Infektionsrisiko mit der Dauer der Blutmahlzeit an. Eine zuverlässige zeitliche Untergrenze, ab welcher Saugdauer mit einer Infektion zu rechnen ist, lässt sich aus den vorhandenen Daten nicht ableiten, zumal die Übertragungswahrscheinlichkeit auch speziesabhängig zu variieren scheint (45). Der Mechanismus der Übertragung der vor der Blutmahlzeit im Zeckendarm überlebenden Borrelien ist sehr kompliziert (46). Nach Untersuchungen aus Deutschland ist nach einem Zeckenstich bei 2,6–5,6% der Betroffenen mit einer Serokonversion und bei 0,3–1,4% mit einer manifesten Erkrankung zu rechnen (47–49). Das Risiko, bei einem Zeckenstich mit Borrelien infiziert zu werden, lag in einer Westschweizer Untersuchung knapp unter 5% (50).

1.3 Prophylaxe

(zitiert aus DDG-S2k-Leitlinie „Kutane Lyme-Borreliose“; AWMF-Registernr. 013/044)

1.3.1 Prävention der Lyme-Borreliose

Die **frühzeitige Entfernung der Zecken**, bevor sie sich mit Blut vollgesaugt haben, ist sehr wichtig. Das Risiko der Übertragung von Borrelien steigt mit der Dauer des Saugakts der Zecke (51). Bei Versuchstieren wurden nur selten Übertragungen in den ersten 12 Stunden beobachtet. Nach einem Aufenthalt in der Natur (Garten, Park, Feld, Wald und Wiesen etc.) mit möglichem Zeckenkontakt sollte deshalb am selben Abend der Körper nach Zecken abgesucht werden; bei Kindern besonders der Kopf- und Halsbereich.

Die Zecken sollen mit Zeckenpinzetten, Zeckenkarten oder entsprechenden Werkzeugen sofort entfernt werden, um die Übertragungswahrscheinlichkeit von Borrelien zu reduzieren. Ist ein entsprechendes Werkzeug nicht verfügbar, empfehlen manche Autorinnen/Autoren, das Tier mit Daumen und Zeigefinger zu fassen, ohne es zu zerdrücken, dann das Tier vorsichtig senkrecht von der Haut wegzuziehen, bis sich die Haut ausspannt, und dann bis zu 90 Sekunden zu warten, bis die Zecke selbst loslässt. Bleiben Teile des Stechapparats in der Haut, können diese mit einer Nadel oder einer Kürettage auch später noch entfernt werden (52). Das Verbleiben des Kopfes oder des Stechapparats in der Haut ist bezüglich der Übertragung von Borrelien unbedenklich. Bei vollgesaugten Nymphen und adulten Zecken sollte der Zeckenkörper nicht gequetscht werden. Die Untersuchung der aus der Haut entfernten Zecke auf Borrelien ist nicht sinnvoll, da der Nachweis von Borrelien in der Zecke keinen ausreichenden Vorhersagewert für eine Übertragung der Borrelien auf den Wirt und die Entstehung einer Erkrankung hat. Nach der Entfernung einer Zecke soll der/die Pat. über die **notwendige Nachbeobachtung** der Einstichstelle in den folgenden 6 Wochen informiert werden (Anhang 6: Patienten-Information nach Zeckenstich).

1.3.2 Prophylaktische Therapie nach Zeckenstich

Nach einer amerikanischen Studie kann das Infektionsrisiko durch eine prophylaktische Einnahme von einmalig 200 mg Doxycyclin nach dem Zeckenstich vermindert werden (Wirksamkeit von 87 %) (53, 54). Die Ergebnisse sind allerdings mit Vorbehalt zu interpretieren, da lediglich eine Nachuntersuchung nach 6 Wochen stattgefunden hat, sodass über eine ausreichende Wirksamkeit im Hinblick auf Spätinfektionen bisher keine Aussage gemacht werden kann.

Einer Metaanalyse zufolge ist die prophylaktische Doxycyclin-Einzelgabe von 200 mg nach Zeckenstich wirksam (relatives Risiko von 0,29 (95% CI: 0.14–0.60)); demgegenüber zeigten die prophylaktische Antibiotikagabe über 10 Tage (Amoxicillin, Penicillin oder Tetrazyklin) sowie die prophylaktische lokale Antibiotikaapplikation mit Azithromycin keine Wirksamkeit (54). Die Autorinnen/Autoren konstatieren, dass 50 prophylaktische Behandlungen (95% CI: 25–100) notwendig seien, um eine Infektion zu verhindern.

Angesichts des geringen Erkrankungsrisikos müsste somit eine Vielzahl von unnötigen Doxycyclin-Einnahmen in Kauf genommen werden, um einer potenziellen Infektion vorzubeugen. Auswirkungen auf die Darmflora und eventuelle Resistenzentwicklungen bei häufiger Prophylaxe sind denkbar. Deshalb ist die orale Doxycyclin-Prophylaxe in Europa nicht empfehlenswert (55). Die prophylaktische Anwendung einer antibiotischen Salbe wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Tierexperimentelle Studien mit Azithromycin-Salbe zeigen eine gute prophylaktische Wirksamkeit (56, 57). In einer placebokontrollierten Studie zur Wirksamkeit beim Menschen hatte sich kein prophylaktischer Effekt gezeigt (58). Diese Prophylaxe wird deshalb ebenfalls nicht empfohlen.

Empfehlungen zur Infektionsprophylaxe

(übernommen aus S2k-Leitlinie „Kutane Lyme-Borreliose“, AWMF-Registernr. 013/044, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-044>)

- Zur Prävention von Zeckenstichen sollte bedeckende Kleidung getragen werden.
- Die Anwendung von zeckenabweisenden Repellents kann mit Einschränkung empfohlen werden.
- Die Haut soll nach Aufenthalt im Freien mit möglichem Zeckenkontakt spätestens am Abend nach Zecken abgesucht werden.
- Zur Prävention von Lyme-Borreliose sollen Zecken frühzeitig entfernt werden.
- Die Stichstelle soll bis zu sechs Wochen beobachtet werden.

Nicht empfohlen

- Eine Untersuchung der entfernten Zecke auf Borrelien soll nicht erfolgen.
- Eine lokale oder systemische prophylaktische antibiotische Behandlung nach Zeckenstich soll nicht erfolgen. (Konsens 80% (Ja 12, Nein 3))

1.3.3 Vakzine

Ein zugelassener Impfstoff zur Anwendung beim Menschen ist derzeit nicht verfügbar.

Eine Impfung mit lipidiertem rekombinantem OspA ist in den USA mit guter Wirksamkeit in groß angelegten Studien evaluiert worden (59, 60). Der Impfstoff ist in den USA seit 1999 zugelassen, wurde jedoch 2002 von der Herstellerfirma vom Markt genommen. Die Gründe hierfür sind nicht medizinischer Art. Berichte über unerwünschte Impfreaktionen bei einzelnen genetisch prädisponierten Personen wurden durch mehrere qualifizierte Studien widerlegt (61–63).

Für Europa ist dieser monovalente Impfstoff nicht geeignet, da er nur gegen die Infektion mit *B. burgdorferi sensu stricto* schützt, nicht gegen die in Europa häufig vorkommenden Genospezies *B. afzelii* und *B. garinii*. Eine polyvalente OspA-Impfung ist für Europa derzeit in Entwicklung (64), eine Zulassung aber noch nicht absehbar. Derzeit wird ein 6-valenter Outer-surface-protein-A-Impfstoff in einer klinischen Phase-3-Studie auf Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit untersucht, das Studienende ist für Ende 2024 vorgesehen (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05477524).

2 Klinik

2.1 Mögliche Stadien

Frühes lokalisiertes Stadium: Die frühe Borrelieninfektion manifestiert sich bei 80–90 % der Pat. als lokales Erythema migrans (frühes lokalisiertes Stadium) (34, 65). Es kann wenige Tage bis Wochen nach der Borrelieninfektion zu Allgemeinsymptomen wie Krankheitsgefühl, Arthralgien, Myalgien, subfebrilen Temperaturen oder Nachtschweiß kommen (66).

Frühes disseminiertes Stadium: Wochen bis Monate nach dem Zeckenstich (das Erythema migrans wird nur von etwa 25–50% der akuten Neuroborreliosefälle berichtet (15, 23, 24)) kann eine disseminierte Infektion auftreten, die überwiegend die Haut, das Nervensystem, die Gelenke und das Herz betrifft (66).

Späte Manifestationen: In seltenen Fällen kann es nach Monaten bis Jahren zu einer späten bzw. chronischen Manifestation kommen mit Beteiligung der Haut, des Nervensystems und der Gelenke (66–69).

Angaben über einen Zeckenstich helfen wenig, den Infektionszeitpunkt zu bestimmen, da in circa zwei Dritteln der Fälle unbemerkte Zeckenstiche zur Infektion führen (15, 24, 70). Zur Klassifizierung der Neuroborreliose wird deshalb neben dem klinischen Bild zunehmend die Krankheitsdauer herangezogen (71).

2.2 Neurologische Manifestationen bei Erwachsenen

Das **Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom (Meningoradikuloneuritis)** ist nach dem Erythema migrans die häufigste Manifestation einer akuten Lyme-Borreliose bei Erwachsenen in Europa (14, 15, 24).

Die isolierte **Meningitis** (ohne radikuläre Symptomatik) wird in Europa überwiegend bei Kindern beobachtet (24, 35, 72–74).

Die Symptome der **Radikulitis** entwickeln sich im Mittel 4–6 Wochen (maximal 1–18) nach dem Zeckenstich bzw. nach dem Erythema migrans (24, 75). Dabei treten zuerst segmentale Schmerzen auf, die nachts verstärkt sind und deren Lokalisation wechseln kann. Initial sind die Schmerzen oft in der Extremität lokalisiert, in der vorher der Zeckenstich oder das Erythema migrans beobachtet wurde (24, 76). Die Schmerzen haben einen brennenden, bohrenden, beißenden oder reißenden Charakter und sprechen nur gering auf herkömmliche Analgetika an. Oft erreichen sie ein Maximum innerhalb weniger Stunden oder Tage. Bei drei Vierteln der Pat. entwickeln sich nach 1–4 Wochen neurologische Ausfälle, Paresen häufiger als Sensibilitätsstörungen (24, 75).

Bei etwa 60% der Pat. mit Bannwarth-Syndrom findet man **Hirnnervenausfälle**.

- Mit Ausnahme des N. olfactorius können alle Hirnnerven beteiligt sein.
- In über 80% der Fälle mit Hirnnervenbeteiligung ist der N. facialis betroffen (13, 24), wobei häufig eine bilaterale Manifestation (ca. 1/3 der Fälle) beschrieben wird (15, 24, 77). Der Schmecksinn

kann verschont bleiben. Bei unilateralem Auftreten kann die Abgrenzung gegen eine idiopathische Fazialisparese Schwierigkeiten bereiten; zum Teil finden sich aber Symptome oder anamnestische Angaben (z. B. Erythema migrans, radikuläre Schmerzen), die einen Hinweis auf eine Neuroborreliose geben. Die Liquordiagnostik kann hier Klarheit bringen. Unabhängig von der Ausprägung der Fazialisparese, wird eine vollständige Rückbildung in den meisten Fällen innerhalb von 1–2 Monaten beobachtet. Residuen oder Defektheilungen mit Fazialissynkinesien (pathologische Mitbewegungen) werden bei etwa 5–10% der Pat. gesehen (77–79).

- Ferner können im Rahmen der Neuroborreliose der N. abducens und sehr selten der N. vestibulocochlearis, der N. opticus (Optikusneuritis, Papillenödem), die Nn. III und IV, der N. trigeminus und die kaudalen Hirnnerven (Nn. IX–XII) betroffen sein (15, 24, 75, 80). Ob eine isolierte Schädigung des N. vestibulocochlearis im Rahmen einer akuten Borrelieninfektion vorkommt, ist fraglich.

Eine **Polyneuropathie/Polyneuritis** als Ausdruck einer Borrelieninfektion wird bei europäischen Pat. meist in Assoziation mit einer Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) in einer Häufigkeit von 20% gesehen (81). Isolierte Polyneuropathien/Polyneuritiden ohne weitere eindeutige Symptome der Lyme-Borreliose wurden bei 39–52% amerikanischer Pat. mit Lyme-Borreliose beschrieben (82, 83). Allerdings wurde bei 284 US-amerikanischen Pat. mit einer ätiologisch ungeklärten Polyneuropathie nach diagnostischer Reevaluation lediglich in einem Fall (0,3%) eine Lyme-Borreliose als Ursache der Polyneuropathie identifiziert (84). Dagegen finden sich kaum Beschreibungen von Polyneuropathien bzw. Polyneuritiden ohne Assoziation mit einer ACA in Europa. Bei Pat. mit Polyneuropathie/Polyneuritis und positiver Borrelienserologie im Blut kann nicht ohne Weiteres von einem kausalen Zusammenhang zwischen neurologischer Symptomatik und einer Borrelieninfektion ausgegangen werden (85), da borrelienspezifische Antikörper je nach Endemiegebiet und Altersgruppe bei ca. 3–20% der gesunden Personen gefunden werden (36, 38, 86). In beruflich exponierten Risikogruppen wie Waldarbeitern finden sich sogar Seroprävalenzen von über 50% (87). In diesen Fällen hängt die Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs davon ab, ob weitere klinische Symptome einer Lyme-Borreliose vorliegen und ob andere häufige Ursachen von Polyneuritiden abgegrenzt wurden.

Eine **Beteiligung des zentralen Nervensystems** findet sich mit ca. 3,3% (95% CI 2,2–4,4%) selten im Rahmen einer Neuroborreliose (15, 24, 26). Diese beginnt häufig schleichend und verläuft oft chronisch. Die häufigste Manifestation ist eine Myelitis mit spastisch-ataktischem Gang und Blasenstörung (14, 24). Die Symptomatik kann sich über Tage oder mehrere Monate entwickeln. Bei einem Teil der Pat. kommt es zu einer schweren Tetra- oder Paraparese. Bei etwa 60% der Pat. mit Myelitis finden sich zusätzliche Zeichen einer Enzephalitis und bei rund 40% eine Hirnnervenbeteiligung. Die Enzephalitis weist keine klinischen Charakteristika auf, die für den Erreger spezifisch wären.

Im Rahmen der Enzephalitis kann es zu **psychiatrischen Krankheitsbildern** oder **hirnorganischen Psychosyndromen** kommen. Nach einem systematischen Review in Verbindung mit einer retrospektiven Kohortenstudie aus Skandinavien (N = 45/35 Pat.) werden als häufigste Symptome der Enzephalitis berichtet: Verwirrtheit 44%/71%, Wesensänderung 38%/49%, Lethargie 9%/26%,

Somnolenz 22%/8%, Koma 18%/0%, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen 27%/69%, Aphasie 7%/26%, Ataxie 24%/20%, Halluzinationen 11%/20%, Dysarthrie 20%/11%, Apraxie 2%/8%, Anfälle 16%/11%, Paresen 51%/31%; Begleitsymptome: Kopfschmerz 36%/63%, Schwindel 11%/54%, Fieber 36%/23%, Hirnnervenbeteiligung 24%/28%, radikuläre Schmerzen 22%/77% (26). Darüber hinaus wurden Fälle mit akuter Psychose (15, 88–92) oder Tourette-Syndrom (93) berichtet, die entzündliche Liquorveränderungen mit Pleozytose und Eiweißerhöhung wie auch einen erhöhten borrelienspezifischen AI aufwiesen und sich unter antibiotischer Behandlung zurückbildeten.

In sehr seltenen Fällen können die zerebralen Symptome (z. B. Schlaganfälle) durch eine borrelieninduzierte **Vaskulitis** verursacht werden (94, 95). Einem nicht systematischem Review zufolge sind bis 2015 lediglich 62 Fälle berichtet worden (94). Eine weitere sehr seltene Manifestation der Lyme-Borreliose ist die **Myositis**, über die lediglich Einzelfallberichte vorliegen (96, 97). Klinisch finden sich fokale Schmerzen und Paresen.

2.3 Neurologische Manifestationen bei Kindern

Die **lymphozytäre Meningitis** ohne (ca. 30%) oder mit **Fazialisparese** (ca. 55%) ist die häufigste Manifestation einer Neuroborreliose bei Kindern in Europa (24, 35, 72, 73, 98). Die durch B. burgdorferi bedingte Fazialisparese geht in der Regel mit einer lymphozytären Meningitis einher. Die Symptome der Meningitis sind oft nur sehr diskret ausgebildet und können in Abwesenheit einer Hirnnervenbeteiligung übersehen werden (99). Am häufigsten sind neben dem Fazialis die Nerven der äußeren Augenmuskeln betroffen. Im Prinzip können alle Hirnnerven betroffen sein mit Ausnahme des N. olfactorius. Eine radikuläre Symptomatik der Spinalnerven ist selten. Allerdings gibt es Berichte über frühe Neuroborreliose-Fälle mit Myelitis (100), akuter Hemiparese (101), Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (102) oder Ataxie (103). Manchmal ist auch ein Erythema migrans noch erkennbar, z. T. auch am Kopf oder Hals. Die **späte Neuroborreliose** ist bei Kindern sehr selten. Dabei finden sich Bilder mit Krampfanfällen, neurologischen Ausfallserscheinungen mit Lähmungen und Störungen der Ausscheidung. Auch können kognitive Einschränkungen und Gemütsstörungen auftreten (101).

2.4 Klinischer Verlauf

Frühe Neuroborreliose: Symptombdauer Wochen bis Monate (14, 15, 24)

- vermutlich über 98% der Fälle einer Neuroborreliose (34, 74)
- Die neurologische Symptomatik tritt wenige Wochen bis einige Monate nach dem Zeckenstich auf.
- typische Manifestation: schmerzhaftes Meningopolyradikulitis spinaler Nerven in Verbindung mit einer einseitigen oder beidseitigen Fazialisparese (Bannwarth-Syndrom); bei Kindern auch Meningitis
- häufig: radikuläre Schmerzen

Späte Neuroborreliose (auch als **chronische Neuroborreliose** bezeichnet): Symptombdauer Monate bis Jahre (14, 15, 24, 26)

- vermutlich unter 3% der Fälle einer Neuroborreliose (26, 34, 74)
- Die neurologische Symptomatik entwickelt sich schleichend über Monate (bis Jahre).
- typische Manifestation: Enzephalomyelitis mit spastisch-ataktischer Gangstörung und Blasenstörung, enzephalitische Symptome mit Wesensänderung, Verwirrtheit, kognitiven Einschränkungen, Bewusstseinsstörungen und epileptischen Anfällen (s. o.)
- sehr selten isolierte Meningitis
- selten Schmerzen

Über ein Erythema migrans (EM) in der Anamnese berichten 34–46% der Pat. mit Neuroborreliose (14, 15, 24).

2.5 Symptomatik, die zur Abklärung einer Neuroborreliose führen sollte

(Hansen & Lebech, 1992 [24]; Kaiser, 1994 [14]; Oschmann et al. [15], 1998) (Anhang 7)

- Radikulitis spinaler Nerven (typisch für frühe Verläufe) (Häufigkeit 70–75%): zunächst heftige, nächtlich betonte, radikulär bzw. segmental verteilte Schmerzen, ohne Behandlung über Wochen persistierend, im weiteren Verlauf Entwicklung von Paresen > Parästhesien
- Radikulitis der Hirnnerven II–XII (Häufigkeit 47–56%): am häufigsten Fazialisparese (83–92%), bei ca. einem Drittel doppelseitig; Augenmuskelparesen (N. abducens) (Häufigkeit 4–9%). Sehr selten (Einzelfallberichte): N.-oculomotorius- und N.-trochlearis-Parese, Optikusneuritis, Papillenödem, akute sensorineurale Schallempfindungsschwerhörigkeit und periphere Vestibulopathie (N. vestibulocochlearis), Hypoglossusparese
- Meningitis (bei Kindern (Häufigkeit ca. 30%) häufiger als bei Erwachsenen (Häufigkeit 4–5%)): Kopfschmerzen, Meningismus, Lichtscheu, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, emotionale Labilität; selten chronischer Verlauf
- Neuritis peripherer Nerven (extrem selten), wahrscheinlich nur im Rahmen der Acrodermatitis chronica atrophicans/axonalen Polyneuropathie mit überwiegend sensibler Symptomatik
- Enzephalitis (meist späte Neuroborreliose) (Häufigkeit der Enzephalomyelitis wird in einem systematischen Review mit 3,3% (95% CI 2,2–4,4%) angegeben (26), in älteren Fallserien mit 4–5% (15, 24)): Paresen, Sprach- und Sprechstörungen, Koordinationsstörungen, gelegentlich epileptische Anfälle; organisches Psychosyndrom mit Konzentrationschwäche, Bewusstseinsminderung und Halluzinationen
- Myelitis (meist späte Neuroborreliose) (Häufigkeit s. o. Enzephalitis): querschnittförmig verteilte Sensibilitätsstörungen, zentrale und periphere Paresen, Blasenentleerungsstörungen; häufig in Assoziation mit einer Enzephalitis
- borrelieninduzierte zerebrale Vaskulitis: selten, vornehmlich ischämische Ereignisse in unterschiedlichen Stromgebieten mit entsprechender neurologischer Symptomatik (94, 104)
- borrelieninduzierte Myositis: extrem selten (96, 97)

3 Diagnostik

3.1 Überblick

Der Verdacht auf eine Neuroborreliose ergibt sich aufgrund typischer klinischer Symptome und soll anschließend durch Laboruntersuchungen (Serum- und Liquoruntersuchung) gestützt werden (11, 12).

3.2 Entzündliche Liquorveränderungen

Entzündliche Liquorveränderungen (Pleozytose, Blut-Liquor-Schrankenstörung sowie intrathekale Immunglobulinsynthese) sind bei jeder Neuroborreliose zu erwarten (mögliche Ausnahmen: ganz frühes Krankheitsstadium oder ACA-assoziierte Polyneuropathie).

Der Liquor zeigt typischerweise eine **lymphozytäre Pleozytose** mit Plasmazellen, aktivierten Lymphozyten und eine deutliche **Erhöhung des Gesamteiweißes** bzw. des Albuminquotienten (Schrankenstörung) (13, 14) (Tabelle 1). Die Zellzahl liegt im Mittel zwischen 170 und 220/ μl bei einer deutlichen Streuung von 6 Zellen/ μl (14) bis zu 1.100 Zellen/ μl (15). Zusätzlich findet sich bei der frühen Manifestation in 80–100% der Fälle eine **intrathekale IgM-Synthese** und bei ca. 60% der Pat. eine **IgG-Synthese** (14, 105). Wird die intrathekale IgG-Synthese qualitativ mittels Isoelektrofokussierung (Nachweis von oligoklonalen IgG-Banden) ermittelt, so finden sich positive Befunde bei 70–80% der Pat. (13, 14). Bei der späten Neuroborreliose findet man häufiger und höhere **intrathekale IgG- und IgA-Syntheseraten** als bei der frühen Neuroborreliose (Tabelle 1).

Der **Laktatwert im Liquor** kann bei einzelnen Pat. mit Neuroborreliose geringfügig erhöht sein. Von 118 Pat. mit früher Neuroborreliose fand sich lediglich bei 5 Pat. ein deutlich erhöhter Liquor-Laktat-Wert ($\geq 3,5$ mmol/l) und die mittlere Liquor-Laktat-Konzentration über das gesamte Kollektiv war nicht erhöht ($2,1 \pm 0,6$ mmol/l) (Tabelle 1) (13).

Tabelle 1: Liquorbefunde bei frühen und späten Manifestationen der Neuroborreliose vor antibiotischer Behandlung

Liquorparameter	Frühe NB N=118 (Djukic et al., 2012)	Vergleich Liquorbefunde bei früher und später NB (Kaiser, 1994)	
		Frühe NB N=37	Späte NB N=10
Zellzahl pro μl	170,5 (57,0; 369)*	218 (6-757) **	95 (23-312) **
Gesamteiweiß g/l	1,232 (0,697; 1,926)*	k.A.	k.A.
Albuminquotient ($\times 10^{-3}$)	17,2 (9,7; 28,4) *	19,6 (8-58,4) **	45 (8 -140) **
IgG – Synthese-Rate**** auffällig bei	k.A. 19,5%	20% (17) *** 81%	50% (20) *** 100%
IgM – Synthese-Rate**** auffällig bei	k.A. 70,2%	54% (32) *** 84%	9% (13) *** 40%
IgA – Synthese-Rate**** auffällig bei	k.A. 9%	7% (17) *** 19%	39% (28) *** 80%
Laktat	2,0 (1,6; 2,6)*	k.A.	k.A.

*25% und 75% Perzentile; ** Range; *** Mittelwert (Standardabweichung); **** nach Reiber

1	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
EK ↑↑	Bei V. a. Neuroborreliose sollen eine Liquor- und eine Serumuntersuchung (zeitgleiche Entnahme) erfolgen.	
	Konsensstärke: 100% (16/16)	

2	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
EK ↑↑	Die Liquoranalytik soll die zytologische, proteinchemische und serologische (AI-Berechnung s.u.) Untersuchung umfassen.	
	Konsensstärke: 100% (16/16)	

3.3 Indirekter Erregernachweis im Serum

3.3.1 Serodiagnostik, Antikörpernachweis

Bei einer frühen Lyme-Borreliose finden sich borrelienspezifische IgM-Antikörper ab der 3. Woche p. i. und IgG-Antikörper ab der 6. Woche p. i. (12). Durch den Einsatz des VlsE- bzw. des C6-Peptids als Testantigen lassen sich IgG-Antikörper allerdings mittlerweile oft ähnlich früh wie IgM-Antikörper nachweisen (12). Bei den Spätmanifestationen der Lyme-Borreliose finden sich i. d. R. hohe IgG-Antikörperkonzentrationen (Tabelle 2) (12, 106). Nicht immer folgt die detektierbare humorale Immunantwort dem von anderen Infektionskrankheiten gewohnten Ablauf: So kann bei der frühen

lokalisierten Manifestation (Erythema migrans) die messbare Antikörperantwort (noch) fehlen (12), oder es kann, beispielsweise bei Reinfektionen, die messbare IgM-Antwort ganz ausbleiben (12, 107). Auch kann es im Rahmen einer sehr frühen antibiotischen Behandlung zum Ausbleiben einer messbaren humoralen Immunreaktion kommen (108). Andererseits weist der positive Befund borrelienspezifischer IgM- und/oder IgG-Antikörper allein keine aktuelle Erkrankung mit *Borrelia burgdorferi* nach, da

1. Borrelieninfektionen mit asymptomatischer Serokonversion vorkommen (48) und
2. über Jahre anhaltend erhöhte IgG- und IgM-Antikörpertiter (in Serum und/oder Liquor) nach ausreichend behandelter Borreliose bei beschwerdefreien Pat. keine Seltenheit darstellen (109-111).

Die Borrelienserologie taugt also nicht als Akuitätsparameter. Daraus folgt auch, dass die Borrelienserologie nicht zur Erfolgskontrolle der antibiotischen Therapie der Lyme-Borreliose geeignet ist und daher nicht empfohlen wird (12, 112).

Die **Serodiagnostik** der systemischen Borrelieninfektion beinhaltet ein 2-Stufen-Schema: zunächst einen Suchtest (Enzym-Immuno-Assay), gefolgt von einem Bestätigungstest (Immunoblot) (12, 112). Verbesserungen im Bereich der Serodiagnostik beinhalten insbesondere den Einsatz rekombinanter oder gereinigter nativer Antigene. So können spezifische Antigene selektiert werden, normalerweise nicht in der Kultur (in vitro) exprimierte Antigene zum Einsatz kommen, einzelne Antigene von verschiedenen Genospezies kombiniert werden oder kreuzreaktive Epitope eliminiert werden. So kann z. B. das vorzugsweise nur in vivo exprimierte, hochsensitive Protein VlsE oder die konservierte immundominante C6-Region dieses Proteins in rekombinanter Form eingesetzt werden (12, 113). Beim Bestätigungstest (Immunoblot) wurde über eine signifikant höhere Sensitivität des rekombinanten Line-Immunoblots bei gleichbleibend hoher Spezifität (95%) gegenüber dem konventionellen Immunoblot für die Diagnostik der akuten Neuroborreliose berichtet (12, 114). Dies wird zum einen durch die neue Line-Immunoblot-Technik, zum anderen durch die Erweiterung des diagnostisch nutzbaren Antigenspektrums durch nur in vivo (im Wirt und nicht in der Kultur) von den Borrelien exprimierte Proteine ermöglicht.

Tabelle 2: Antikörpernachweis und Testsensitivität, bezogen auf das Krankheitsstadium (modifiziert nach (12)).

Stadium	Immunantwort	Test-Sensitivität/Bemerkung
Frühe lokalisierte Infektion	<ul style="list-style-type: none"> ab 3. Woche p.i.: IgM-Antikörper (nicht immer nachweisbar, z.B. bei Reinfektionen) ab 6. Woche p.i.: IgG-Antikörper (VlsE-IgG oft früher nachweisbar) einige Pat. mit kurzer Krankheitsdauer weisen weder IgM- noch IgG-Antikörper auf 	<ul style="list-style-type: none"> 20 bis > 50% Prädominanz von IgM
Frühe disseminierte Infektion	<ul style="list-style-type: none"> ähnlich wie bei lokalisierter Frühmanifestation ab 2. Krankheitswoche: intrathekale Antikörperproduktion bei Neuroborreliose, nach > 6 Wochen zu > 99% nachweisbar 	<ul style="list-style-type: none"> 70 bis > 90% IgM und IgG vorhanden, bei längerer Krankheitsdauer Prädominanz von IgG
Späte Infektion	<ul style="list-style-type: none"> hohe IgG- Antikörperkonzentrationen IgM-Antikörper variabel intrathekale IgG-Antikörperbildung bei der späten Neuroborreliose 	<ul style="list-style-type: none"> nahe 100% nur IgG diagnostisch relevant

3.3.2 Diagnostisch relevante Borrelienantigene

Borrelia burgdorferi weist eine große Zahl immunologisch relevanter Antigene auf, die stadienabhängig mit unterschiedlicher Sensitivität nachweisbar sind und z. T. eine unterschiedliche Spezifität aufweisen. Ihre Kenntnis ist für die Interpretation der serologischen Testergebnisse von Bedeutung (ausführliche Darstellung in MiQ Lyme-Borreliose (12)).

frühe Immunantwort (vor allem IgM)

(114–117):

- Flagellenprotein (Flagellin, p41 bzw. internes rekombinantes Fragment)
- OspC (mit äußerer Membran assoziiert)
- VlsE

späte Immunantwort (vor allem IgG)

(115, 118, 119):

- p83/100, p58, p43, p39, p30, p21, DbpA (Osp17) und p14 (insgesamt reaktiv mit ca. 80% der Seren (118))
- VlsE (in mehr als 90% der Seren nachweisbar) (114)

unspezifische Antigene:

- Flagellin
- Hitzeschockproteine

Zusammenfassung

7	Statement	Geprüft Stand 2023
EK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ein positiver Antikörpernachweis ist nicht beweisend für eine klinisch bestehende Lyme-Borreliose. ▪ Ein negativer Antikörpernachweis schließt eine Frühmanifestation der Neuroborreliose nicht aus. ▪ Ein negativer Antikörpernachweis schließt bei längerer Krankheitsdauer bei der/beim immungesunden Pat. eine Lyme-Borreliose weitestgehend aus. ▪ Ein isoliert positiver IgM-Nachweis spricht gegen eine Spätmanifestation der Lyme-Borreliose. 	
	(12)	
	Konsensstärke: 100% (16/16)	

3	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑↑	Die serologische Diagnostik soll nur bei ausreichendem klinischem Verdacht angefordert werden. Die Diagnostik soll als Stufendiagnostik (Suchtest und Bestätigungstest) durchgeführt werden.	
Evidenzgrad: EK	(12)	
	Konsensstärke: 100% (16/16)	

3.4 Intrathekale Antikörpersynthese – borrelienspezifischer Antikörper-Index (AI)

3.4.1 Überblick

Bei den meisten Pat. mit Neuroborreliose kann die klinische Verdachtsdiagnose durch den Nachweis einer borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese in Verbindung mit entzündlichen Liquorveränderungen bestätigt werden (12, 120–122). Die intrathekale spezifische Antikörperproduktion wird durch die Bestimmung des borrelienspezifischen Liquor-/Serum-Antikörper-Index (borrelienspezifischer AI) nachgewiesen (24, 123, 124).

3.4.2 Bestimmungsmethode

Zur **Bestimmung des AI** als dimensionsloser Zahl sind Verfahren heranzuziehen, die die Blut-Liquor-Schrankenfunktion berücksichtigen, da es ansonsten zu falsch negativen Ergebnissen kommen kann (12). Als erprobte Methode wird die Bestimmung des Antikörper-Index nach Reiber empfohlen (12, 120, 125, 126). Dabei errechnet sich der borrelienspezifische AI nach folgender Formel (beispielhaft für IgG angegeben, analog für IgM und IgA zu berechnen):

$$\text{Antikörper-Index} = \frac{\text{Spezifische IgG-AK Liquor (Einheiten): Spez. IgG-AK Serum (Einheiten)}}{\text{IgG-Konz. Liquor (mg/L): IgG-Konzentration Serum (mg/L)}}$$

Falls im Reiber-Diagramm eine intrathekale Immunglobulinsynthese besteht, d. h., der Quotient IgG-gesamt liegt, bezogen auf den Albuminquotienten, oberhalb der Grenzlinie (Norm), muss der Quotient IgG-gesamt durch den Quotienten Q-Lim (empirischer Grenzwert für die maximal aus dem Serum stammende IgG-Fraktion in Abhängigkeit vom Albuminquotienten) ersetzt werden. In diesem Fall gilt:

$$\text{Antikörper-Index} = \frac{\text{Spezifische IgG-AK Liquor (Einheiten): Spez. IgG-AK Serum (Einheiten)}}{\text{Q-Lim}}$$

Als **Cut-off** für einen positiven AI wird, sofern nicht anders evaluiert, ein Wert $\geq 1,5$ empfohlen (12, 105, 125, 127); früher empfohlene höhere Grenzwerte von 2,0 (128) werden als weniger sensitiv angesehen, sofern eine valide Testdurchführung gewährleistet ist (105). Zur Bestimmung des AI werden für die notwendige Bestimmung liquorserologischer und proteinchemischer Parameter üblicherweise quantitativ messende Methoden herangezogen und unter Verwendung spezifischer Algorithmen mittels validierter kommerzieller EDV-gestützter Analysesysteme berechnet und interpretiert (12).

Von Bedeutung ist, dass es bei der Bestimmung des AI zu erheblichen Schwankungen kommen kann (sowohl Interrater-abhängig bei gleicher Methode als auch beim Vergleich verschiedener Methoden) (105), weshalb die Durchführung der Antikörperdiagnostik und AI-Bestimmung in dafür ausgewiesenen und spezialisierten Laboren erfolgen sollen.

3.4.3 AI im Krankheitsverlauf

Die Borrelia-burgdorferi-spezifische intrathekale Antikörperproduktion entwickelt sich bei unbehandelten Pat. ab etwa der 2. Krankheitswoche und ist nach 6–8 Wochen bei über 99% der Pat. nachweisbar (24, 120-122, 129). Initial im Krankheitsverlauf (kurze Krankheitsdauer) können vereinzelt bei noch negativen Borrelienantikörper-Befunden im Serum bereits erhöhte Liquor-Borrelienantikörper nachweisbar sein (13, 129, 130). Umgekehrt kann der borrelienspezifische AI bei kurzer Krankheitsdauer oder bei Kindern mit Fazialisparese (noch) unauffällig sein (120, 129, 130). Des Weiteren kann eine sehr frühe antibiotische Behandlung die Entstehung einer messbaren humoralen Immunantwort unterbinden und dazu führen, dass der borrelienspezifische AI negativ bleibt (131). Dies ist kein Hinweis auf einen Misserfolg der Therapie.

Nach ausgeheilter Neuroborreliose kann der borrelienspezifische AI bei beschwerdefreien Pat. über Monate bis Jahre hinweg positiv bleiben (14, 132, 133). Daraus folgt, dass der borrelienspezifische AI nur in Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik sowie anderen immunologischen und klinisch-chemischen Parametern (u. a. Eiweiß, Zellzahl, Blut-Liquor-Schranken-funktionsstörung) interpretiert werden darf und nicht per se zur Diagnostik einer aktiven Neuroborreliose oder gar als Therapie-Erfolgskontrolle geeignet ist (134).

Zusammenfassung

8	Statement	Geprüft Stand 2023
Evidenzgrad: EK	<ul style="list-style-type: none"> Mittels des Nachweises der borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese (positiver borrelienspezifischer Antikörper-Index (AI)) in Verbindung mit entzündlichen Liquorveränderungen lässt sich die klinische Verdachtsdiagnose einer Neuroborreliose bestätigen. Die borrelienspezifische intrathekale Antikörpersynthese beginnt etwa ab der 2. Krankheitswoche und ist nach 6–8 Wochen bei über 99% der Pat. nachweisbar. Ein borrelienspezifischer AI ohne begleitende entzündliche Liquorveränderungen kann gegebenenfalls nach ausgeheilter Neuroborreliose über Jahre positiv bleiben und ist deshalb nicht als Kontrollparameter für die Antibiotikatherapie geeignet und nicht als Hinweis auf eine aktuelle Neuroborreliose zu interpretieren. 	
	(12, 24, 120-124)	
	Konsensstärke: 100% (15/15)	

4	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑↑	<ul style="list-style-type: none"> Der borrelienspezifische AI soll (in Verbindung mit den Liquor-n) bei Verdacht auf eine Neuroborreliose bestimmt werden. Der borrelienspezifische AI soll nicht zur Therapie-Erfolgskontrolle bestimmt werden. 	
Evidenzgrad: EK	(12, 24, 120–124)	
	Konsensstärke: 100% (16/16)	

3.5 Chemokin CXCL13

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass das Chemokin CXCL13 bei nahezu allen Pat. mit akuter Neuroborreliose im Liquor deutlich ansteigt, noch bevor eine spezifische Antikörperantwort generiert wird (bei Symptombdauer < 6 Wochen kann borrelienspezifischer AI in 10–30% negativ sein (135)). Unmittelbar nach Beginn der Antibiotikagabe fällt der Chemokinspiegel sehr rasch wieder ab, noch lange bevor sich die Liquorpleozytose zurückbildet (136–138). Eine Metaanalyse von gepoolten Daten aus 18 Studien kam zu einer diagnostischen Sensitivität von 89% (95% CI 85%–93%) und einer Spezifität von 96% (95% CI 92%–98%) (139). Ergebnisse ähnlicher Größenordnung waren zuvor von einer Metaanalyse mit gepoolten Daten aus 7 Studien berichtet worden (140), sodass der Parameter bei unklaren Fällen einer sehr frühen Neuroborreliose diagnostisch hilfreich sein kann (12, 74).

Zu berücksichtigen ist, dass der CXCL13-Wert nicht spezifisch für die Neuroborreliose ist; so wurden erhöhte Liquorwerte auch bei Neurolyues, tuberkulöser Meningitis und ZNS-Lymphomen gefunden (134, 136-139, 141–144). Ebenso fehlt eine diagnostische Standardisierung mit international akzeptierten Cut-offs für die verschiedenen Assays. Insofern sind die Ergebnisse der verschiedenen Studien zum Thema bislang nur sehr bedingt vergleichbar (134).

Zusammenfassung

9	Statement	Geprüft Stand 2023
Evidenzgrad Ia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Der CXCL13-Spiegel im Liquor korreliert mit der „Krankheitsaktivität“ (Hinweis auf bestehende Infektion) der Neuroborreliose und kann in Einzelfällen im frühen Stadium der Neuroborreliose diagnostisch hilfreich sein. ▪ Die CXCL13-Bestimmung wurde bislang nicht allgemein standardisiert. ▪ Erhöhte CXCL13-Werte im Liquor sind nicht spezifisch für die Neuroborreliose. <p>(135–139)</p>	
	Konsensstärke: 100% (15/15)	

5	Empfehlung	Geprüft 2023
Empfehlungsgrad ↔	CXCL13 kann im Liquor bestimmt werden, wenn bei klinischem Verdacht auf eine frühe Neuroborreliose die Liquorzellzahl und/oder der borrelienspezifische AI (noch) unauffällig sind.	
Evidenzgrad Ia	(135–139)	
	Konsensstärke: 100% (16/16)	

3.6 Direktnachweis mittels molekularbiologischer Nachweismethoden und Kultur

In Ausnahmefällen (z. B. bei immunsupprimierten Pat. (z.B. unzureichende Antikörperproduktion bei primärem Immundefekt oder B-Zell-Depletion)) kann eine Borrelieninfektion durch den Erregernachweis aus Liquor gestützt werden (12, 145). Allerdings beträgt die Sensitivität des Erregernachweises mittels Kultur oder PCR bei der akuten Neuroborreliose im Liquor nur 10–30% (12, 106). Bei kurzer Krankheitsdauer (oft noch seronegative Pat.) ist von einer höheren Sensitivität des Erregernachweises auszugehen als bei langer Krankheitsdauer. So waren 50% der Pat. mit akuter Neuroborreliose positiv in der PCR im Vergleich zu nur 13% der Pat. mit längerer Krankheitsdauer (146). Der Nachweis mittels PCR im Liquor wird wegen des rascheren Ergebnisses im Vergleich zur Kultur in der Regel bevorzugt. Bei positivem Befund sollte eine Speziesdiagnose durch Analyse der PCR-Produkte erfolgen. Der Erregernachweis aus Blut wird wegen noch geringerer Sensitivität nicht empfohlen (12). Die Spezifität der PCR ist in hohem Maße von der Qualität des durchführenden Labors abhängig. Deshalb sollte die Untersuchung explizit auf dafür ausgewiesene Spezial- und Referenzlaboratorien beschränkt bleiben, zumal im positiven Fall weitere molekularbiologische Bestätigungstests erforderlich sind (12). In jedem Fall muss das PCR-Ergebnis im Zusammenhang mit der Klinik und den Ergebnissen der Serologie interpretiert werden. So sind z. B. positive PCR-Befunde bei Pat. mit langer Krankheitsdauer und negativer Serologie mit hoher Wahrscheinlichkeit falsch positiv (12).

Behandelnde Ärzte sollten sich hinsichtlich der durchgeführten Analytik versichern, dass die beauftragten Laboratorien die diagnostischen Tests nach den gültigen diagnostischen Standards (MIQ, RiliBäk) durchführen sowie regelmäßig an externen Qualitätskontrollmaßnahmen (Ringversuche) teilnehmen und über aktuell gültige Zertifikate verfügen (134).

Empfehlung zum Direktnachweis mittels molekularbiologischer Methoden und Kultur

6	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑	Der molekularbiologische und kulturelle Direktnachweis aus dem Liquor sollte nur bei differenzialdiagnostisch uneindeutigen Fällen (z. B. unzureichende Antikörperproduktion bei primärem Immundefekt oder B-Zell-Depletion) eingesetzt werden.	
Empfehlungsgrad ↑	Der molekularbiologische Nachweis und die kulturelle Anzucht von <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> sollte auf ausgewiesene Spezial- und Referenzlaboratorien beschränkt bleiben.	
Empfehlungsgrad ↑↑	Der molekularbiologische oder kulturelle Direktnachweis soll nicht als Suchtest bei Verdacht auf Lyme-Borreliose eingesetzt werden.	
Empfehlungsgrad ↓↓	Auf der Basis eines negativen molekularbiologischen oder kulturellen Erregernachweises soll eine Neuroborreliose nicht ausgeschlossen werden.	
Empfehlungsgrad ↑↑	Ein positiver molekularbiologischer oder kultureller Nachweis soll durch weitere molekularbiologische Methoden bestätigt und die nachgewiesene Genospezies soll im Befund mitgeteilt werden.	
Leitlinienadaptation Evidenzgrad EK	MIQ 12: Lyme-Borreliose, Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik (12)	
	Konsensstärke: 100% (16/16)	

7	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
EK ↓↓	Auf der Basis eines positiven Nachweises von Borrelien-DNA nach leitliniengerechter antibiotischer Therapie und ohne typische klinische Manifestation (siehe 2.5) soll keine erneute Therapie durchgeführt werden.	
	Konsensstärke: 100% (17/17)	

3.7 Routinelaborparameter im Blut

Im Routinelabor finden sich bei Pat. mit Neuroborreliose normale oder leicht erhöhte Werte für BSG, CRP, Leukozyten und Transaminasen, die auf eine systemische Infektion hinweisen (vgl. Tabelle 3). Dem Routinelabor kommt in der Diagnostik der Neuroborreliose lediglich differenzialdiagnostische Bedeutung zu.

Tabelle 3: Routinelaborparameter bei Pat. mit frühen und späten Manifestationen einer Neuroborreliose (15).

Parameter	Normwert	Mittelwert (Range)	Anteil der Pat. mit pathologischen Befunden
BSG (mm/1 h)	5-18*	35 (4-68)	66% (141/214)
CRP (mg/l)	< 5,0	5,7 (< 5,0-38)	51% (17/33)
Leukozyten (n/ μ l)	4.000-11.000	7.600 (3.200-18.600)	10% (14/145)
SGOT (U/l)	5-20	10 (4-30)	5% (8/158)
SGPT (U/l)	5-23	17 (4-82)	25% (39/158)
Gamma GT (U/l)	4-28	21 (5-353)	27% (43/158)

* alters- und geschlechtsabhängig

3.8 Bildgebende Diagnostik – MRT

Bei der frühen Neuroborreliose sind wegen der sehr seltenen Beteiligung von Gehirn und Rückenmark im Magnetresonanztomogramm (MRT) meistens unauffällige Befunde zu erwarten; hier hat das MRT in erster Linie unter differenzialdiagnostischen Aspekten eine Bedeutung. Dagegen ist das MRT inklusive MR-Angiographie unverzichtbar bei der Diagnostik der durch Borrelien induzierten Vaskulitis; MR-tomographisch können sowohl zerebrale Ischämien als auch intrakranielle Gefäßstenosen nachgewiesen werden (15, 94, 95). Darüber hinaus wurden MR-tomographisch Kontrastmittel aufnehmende entzündliche Läsionen in einzelnen Fällen von enzephalomyelitischen Manifestationen nachgewiesen (15, 74). Kontrollierte Studien zur diagnostischen Wertigkeit des MRT bei der Neuroborreliose liegen nicht vor.

3.9 Untersuchungen

8	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad $\uparrow\uparrow$	<p>Folgende Untersuchungen sollen bei klinischem Verdacht auf eine Neuroborreliose (Symptome vgl. 2.5) durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> gezielte Anamnese mit Frage nach Zeckenstichen, Aufenthalt in Endemiegebieten, Frühsymptomen (Erythema migrans, Multiple Erythemata migrantia, Borrelien-Lymphozytom (Lymphadenosis cutis benigna), Allgemeinsymptome), gegebenenfalls psychosoziale Anamnese neurologischer Status, Inspektion der Haut (Erythema migrans kann zum Zeitpunkt der neurologischen Symptomatik noch nachweisbar sein) Basislabor mit Entzündungsparametern Liquoruntersuchung: Zellzahl, Zelldifferenzierung, Gesamteiweiß, Immunglobuline, Laktat Borrelienserologie inklusive des borrelienspezifischen Liquor-/Serum-Antikörper-Index (AI) bei nicht eindeutiger Konstellation ggf. Bestimmung von CXCL13 im Liquor 	
Evidenzgrad EK	Konsensstärke: 100% (17/17)	

3.10 Diagnostische Kriterien der Neuroborreliose

10	Statement	Geprüft Stand 2023
Evidenzgrad EK	<p>In Abhängigkeit von der Konstellation der klinischen Befunde und der Labordaten kann die Diagnose einer Neuroborreliose als „möglich“, „wahrscheinlich“ und „sicher“ eingestuft werden (s. u.) (11, 147).</p> <p>Mögliche Neuroborreliose</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ typisches klinisches Bild (Hirnnervenausfälle, Meningitis/Meningoradikulitis, fokale neurologische Ausfälle; vgl. 2.5) ▪ borrelienspezifische IgG- und/oder IgM-Antikörper im Serum* ▪ Liquorbefund nicht vorliegend/Liquorpunktion nicht durchgeführt ▪ Abgrenzung anderer Ursachen <p>*In sehr frühen Krankheitsstadien kann die Serologie [noch] negativ sein.</p> <p>Wahrscheinliche Neuroborreliose</p> <p>Wie „mögliche Neuroborreliose“, jedoch zusätzlich</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ entzündliches Liquorsyndrom mit lymphozytärer Pleozytose, Blut-Liquor-Schrankenstörung und intrathekaler Immunglobulinsynthese <p>Gesicherte Neuroborreliose</p> <p>Wie „wahrscheinliche Neuroborreliose“, zusätzlich</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ intrathekale Synthese borrelienspezifischer Antikörper (positiver IgG- und/oder IgM-Antikörper-Index) im Liquor oder ▪ positiver kultureller oder Nukleinsäurenachweis (PCR) im Liquor 	
	Konsensstärke: 100% (17/17)	

3.11 Untersuchungsmethoden, die für die Diagnostik der Neuroborreliose nicht geeignet sind

Für die folgend genannten Methoden liegen keine prospektiven kontrollierten Studien vor, die einen Nutzen für die Diagnostik der Neuroborreliose belegen würden. Die folgenden Negativempfehlungen sind aus der mikrobiologischen Leitlinie zur Diagnostik der Lyme-Borreliose (12) übernommen worden.

9	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↓↓	Antigennachweis aus Körperflüssigkeiten	
Empfehlungsgrad ↓↓	PCR aus Serum und Urin	
Empfehlungsgrad ↓↓	Lymphozytentransformationstests (LTT) (148–153)	
Empfehlungsgrad ↓↓	Enzyme-linked Immunospot Assay (ELISPOT) (152–154)	
Empfehlungsgrad ↓↓	„Visual Contrast Sensitivity Test“ (VCS-Test oder Graustufen-Test): Durch die Messung des Erkennens von Grautönen soll indirekt ein lipophiles Neurotoxin von Borrelien nachgewiesen werden (155).	
Empfehlungsgrad ↓↓	Nachweis sog. L-Formen oder Sphäroblasten (156)	
Empfehlungsgrad ↓↓	Nachweis von Immunkomplexen als Marker von Krankheitsaktivität	
Empfehlungsgrad ↓↓	CD57-positive/CD3-negative Lymphozytensubpopulation (152, 157)	
Empfehlungsgrad ↓↓	kommerziell erhältliche serologische Schnelltests (mangelnde Sensitivität (18–32%)) (152, 158)	
Leitlinienadaptation Evidenzgrad EK	MIQ 12: Lyme-Borreliose, Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik (12)	
	Konsensstärke: 82% (Ja 14, Nein 3)	

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus für die frühe Neuroborreliose; modifiziert nach (Koedel et al., 2015).

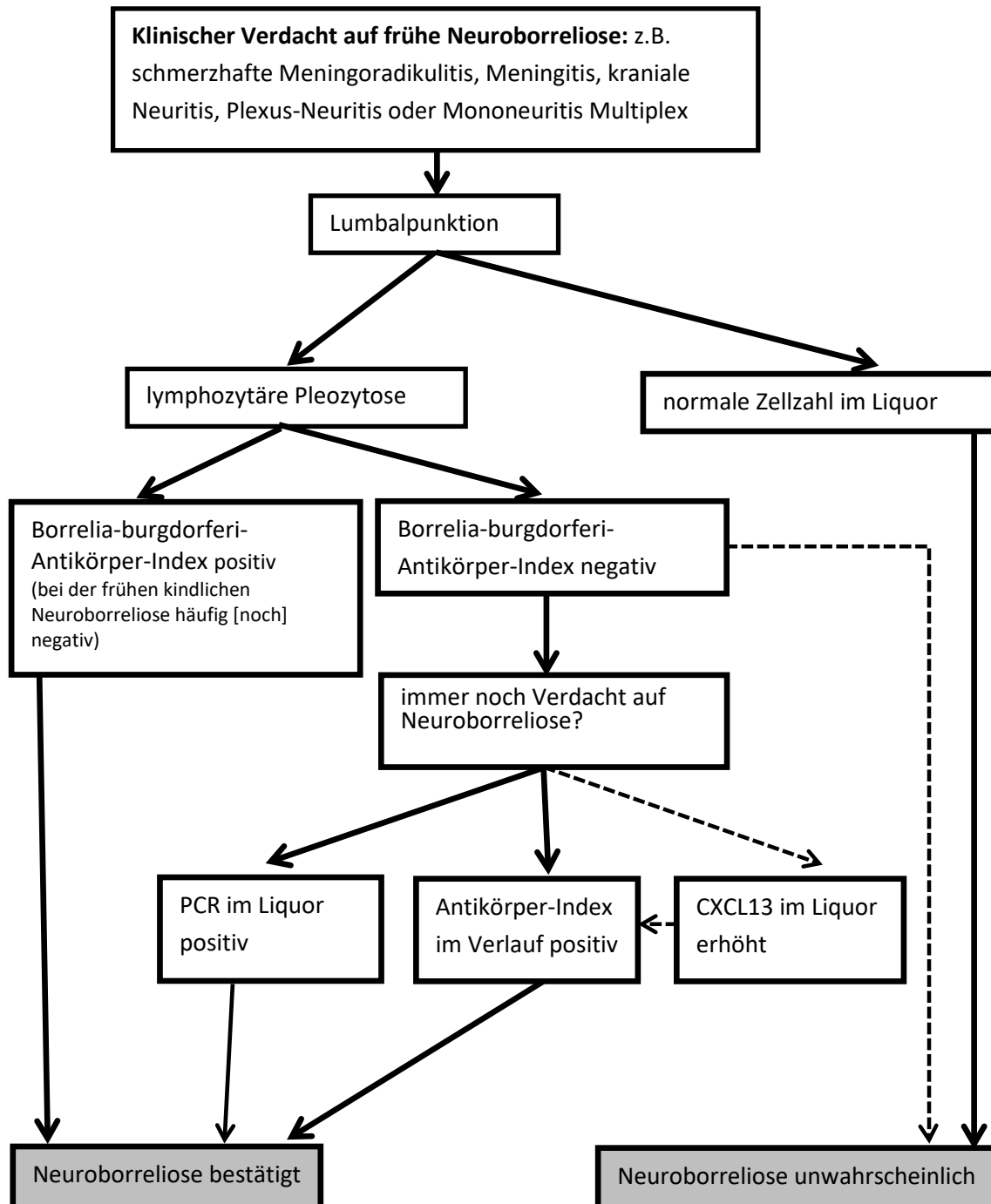
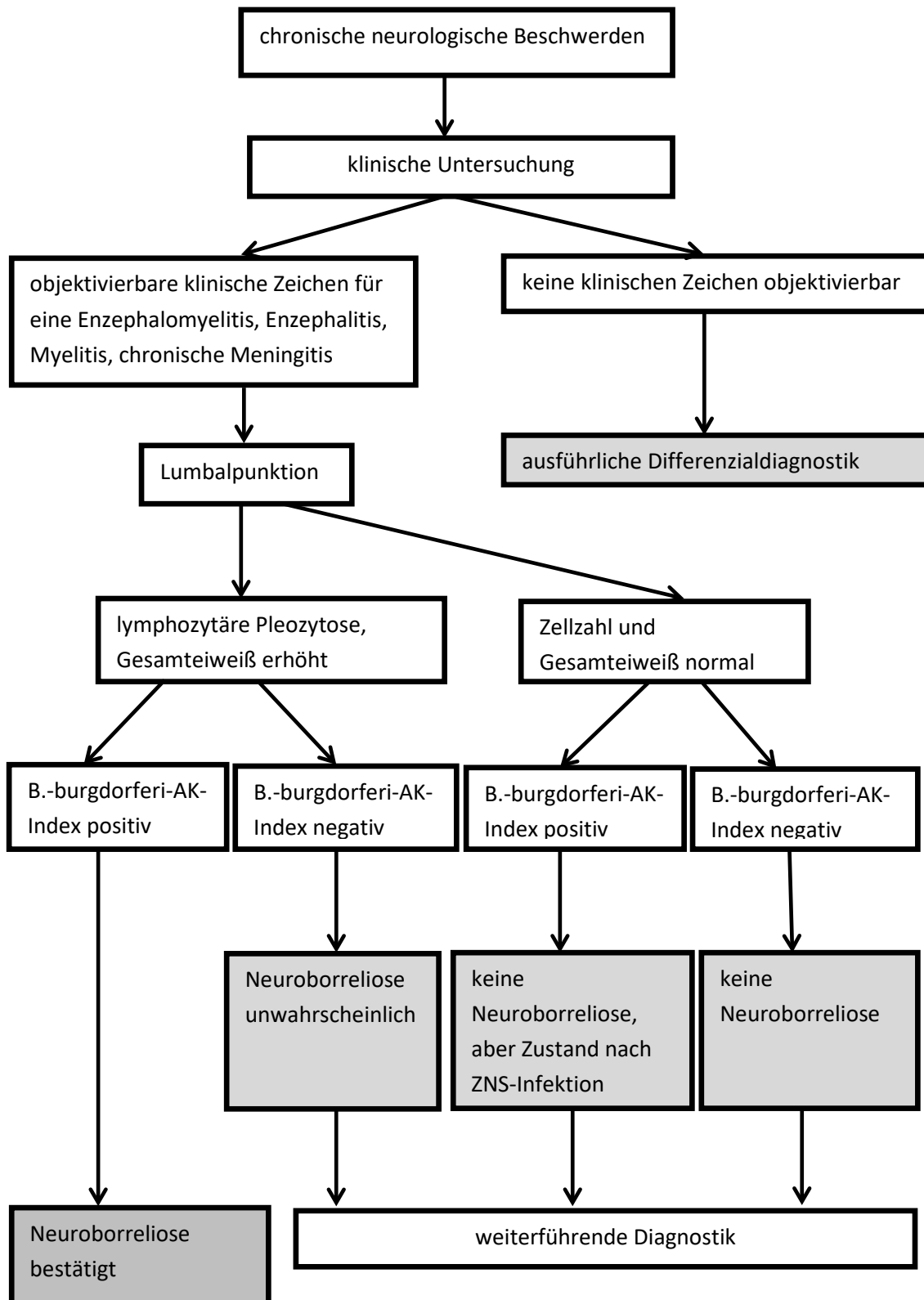


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für die späte Neuroborreliose; modifiziert nach (74).



4 Chronische sowie untypische Beschwerden im Zusammenhang mit der Neuroborreliose

4.1 Einleitung

Neben den gesicherten frühen und späten Manifestationen einer NB (wie Radikulitis, Meningitis oder Enzephalomyelitis bzw. deren klinische Residuen) gibt es ein breites Spektrum an persistierenden Beschwerden, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit einer Neuroborreliose vermutet wird, ohne dass ein entzündlich-infektiöser Prozess nach allgemein akzeptierten Kriterien labordiagnostisch nachgewiesen werden kann (74, 159–163). Als Bezeichnungen für diese chronischen Beschwerdebilder werden u. a. „Post-Treatment Lyme Disease Syndrome“ (PTLDS), „(Post-)Lyme-Enzephalopathie“ oder einfach „chronische (Neuro-)Borreliose“ geprägt und oft ohne klare inhaltliche Abgrenzung voneinander verwendet. Charakteristisch für alle drei Krankheitszustände ist, dass sie überwiegend mit unspezifischen Allgemeinsymptomen einhergehen. Es wird immer wieder diskutiert, ob wiederholte Antibiotikagaben in diesen Fällen sinnvoll sind, obwohl es hierfür keine belastbare Studienevidenz gibt (163, 164).

Die Häufigkeit und das Symptomspektrum von persistierenden Beschwerden nach antibiotischer Behandlung bei Pat. mit stattgehabter Neuroborreliose wurden systematisch untersucht (27). Dabei wurden 44 im Zeitraum von 1986 bis 2014 publizierte Studien identifiziert (8 RCTs, 17 Kohortenstudien, 2 Fallkontrollstudien und 17 Fallserien), von denen in 38 Studien (n = 1469 Pat.) über Residualsymptome berichtet wurde. Insgesamt fanden sich bei 28% der Pat. (95% CI 23–34%, n = 34 Studien) persistierende bzw. residuelle Symptome. In Studien, in denen entsprechend der Einschlusskriterien (Falldefinition) eine „wahrscheinliche oder definitive“ NB vorlag (entzündliche Liquorveränderungen), war die Prävalenz von persistierenden Symptomen mit 24% (95% CI 0,16–0,33; n = 547) signifikant niedriger (p = 0,0048) als bei Pat., bei denen als Einschlusskriterium lediglich eine „mögliche“ NB (Liquorbefund unauffällig oder nicht vorliegend) vorlag (31% (95% CI 0,25–0,37); n = 922). Darüber hinaus unterschied sich auch die Art der erhobenen persistierenden Symptome zwischen den beiden Patientengruppen. Unspezifische Beschwerden, wie sie für das PTLDS typischerweise berichtet werden (s. 4.3), fanden sich bei Pat. mit „möglicher“ NB statistisch signifikant häufiger als bei Pat. mit „wahrscheinlicher/definitiver“ NB: Fatigue (5,13% vs. 0%), kognitive Störungen (16,67% vs. 1,6%), allgemeine Schmerzen (18,75% vs. 2,77%), Kopfschmerzen (8,33% vs. 1,75%) (Tabelle 6 im Anhang). Auch wenn ein Studienbias oder das Vorliegen unterschiedlicher Krankheitsstadien in den untersuchten Kohorten nicht definitiv auszuschließen ist, schlussfolgern die Autoren, dass die in den Studien berichteten deutlichen Prävalenzen von persistierenden untypischen Symptomen nach NB zum erheblichen Teil auf Studienartefakte infolge unscharfer Falldefinitionen zurückzuführen sind.

Hinweise dafür, dass die Diagnosestellung und die Diagnostik der Lyme-Borreliose ganz generell Schwierigkeiten bereiten können, liefert zudem eine Beobachtungsstudie, die retrospektiv 1261 Pat. untersucht hat. Alle Pat. hatten sich in einer US-amerikanischen Hochschulspezialambulanz für Infektiologie unter dem Verdacht einer Lyme-Borreliose vorgestellt (165). Bei 911 (72,2%) dieser Pat. wurde die Diagnose einer Lyme-Borreliose von den Experten nicht bestätigt; dennoch waren 764

(83,9%) der Pat. mit nicht bestätigter Diagnose im Vorfeld bereits antibiotisch behandelt worden. Charakteristika, die bei den Pat. mit nicht bestätigter Lyme-Borreliose im Vergleich zu denen mit bestätigter Diagnose signifikant häufiger gefunden wurden, betrafen die Dauer (> 3 Monate) und die Anzahl der Symptome, die Diagnose von Co-Infektionen, das Geschlecht (w > m) und die Anzahl der durchgeführten Labortests.

Tabelle 4: Systematische Auswertung der Häufigkeit von anhaltenden Symptomen nach behandelter Neuroborreliose bezogen auf die diagnostische Sicherheit (wahrscheinlich/gesichert versus möglich), n = die Zahl der untersuchten Pat. (modifiziert nach Dersch et al., 2016b).

Symptom	Alle Studien [%] (n=1311)	wahrscheinlich/gesichert [%] (n=687)	möglich [%] (n=624)	p-Wert
Hirnnervenparese	9.84	3.6	14.59	< 0.0001
Sensibilitätsstörung	6.48	5.24	7.85	0.1483
Schmerz	10.37	2.77	18.75	< 0.0001
Parese	5.57	2.33	9.13	< 0.0001
Gangunsicherheit/Schwindel/Ataxie	2.29	2.62	1.92	0.4329
Kognitive Einschränkungen	8.77	1.6	16.67	< 0.0001
Kopfschmerz	4.88	1.75	8.33	< 0.0001
Fatigue	2.44	0	5.13	< 0.0001
Sonstige	7.55	3.64	12.02	< 0.0001

4.2 Vermeintliche chronische Neuroborreliose

4.2.1 Einleitung

Die Begriffe „chronische Lyme-Borreliose“ oder „chronische Neuroborreliose“ werden verwirrenderweise überlappend und darüber hinaus mit sehr unterschiedlicher Bedeutung und entsprechend unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen verwendet. Sie beziehen sich meistens auf unspezifische Symptome wie Fatigue, muskuloskelettale Schmerzen, kognitive Störungen und Depressivität (162–164, 166–171). Hinsichtlich der diskutierten Pathophysiologie der vermeintlichen „chronischen Lyme-Borreliose“ bzw. „chronischen Neuroborreliose“ haben aktuelle systematische Reviews keine wissenschaftliche Grundlage für die Annahme einer persistierenden latenten Infektion durch *Borrelia burgdorferi* (162) oder deren morphologische Varianten gefunden (156). Ebenfalls haben sich keine Anhaltspunkte für chronische, durch Zeckenstiche übertragene Co-Infektionen bei Pat. mit unspezifischen Symptomen ergeben (172). Feder et al. haben 4 klinische Kategorien beschrieben, denen sich Pat. mit vermeintlicher „chronischer Lyme-Borreliose“ zuordnen lassen (vollständige Feder-Kriterien im Anhang 1) (163):

Kategorie 1 umfasst Pat. mit Symptomen unbekannter Ursache ohne Nachweis einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi*.

Kategorie 2 beinhaltet Pat. mit Symptomen einer bekannten, gut definierten Erkrankung ohne Nachweis einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi*. Hier wird von einer Fehldiagnose im Hinblick auf die ursprünglich gestellte Diagnose ausgegangen.

Kategorie 3 beschreibt Pat. mit Symptomen unbekannter Ursache bei positiver Borrelienserologie, allerdings ohne objektive klinische Befunde einer Lyme-Borreliose.

Kategorie 4 bezieht sich auf Pat. mit PTLDS-artigen Beschwerden (PTLDS vgl. Kapitel 4.3 und Anhang 2).

4.2.2 Studienlage

Ältere Studien, in denen Pat. mit vermeintlicher „chronischer Lyme-Borreliose“ an spezialisierten akademischen Zentren reevaluiert wurden, wiesen überwiegend Kategorie-1- und -2-Erkrankungen nach Feder auf (173–175). In neueren Studien zu dieser Frage wurden 240 US-amerikanische Pat. (176), 29 norwegische Pat. (177), 95 deutsche Pat. (178) und 200 niederländische Pat. untersucht (179). Zusammenfassend wurde bei einem kleineren Anteil der Pat. (13–24%) eine gesicherte Lyme-Borreliose diagnostiziert. Bei 6–20% wurde ein PTLDS angenommen, dessen kausaler Zusammenhang mit einer stattgehabten Lyme-Borreliose nicht bewiesen ist und keine Indikation für eine antibiotische Behandlung darstellt (s. o.). Bei 18–52% blieb die Diagnose ungeklärt. Insgesamt sprechen diese Studien dafür, dass bei Verdacht auf eine „chronische Lyme-Borreliose“ in erster Linie eine intensive Differenzialdiagnostik sowohl organischer als auch psychosozialer Krankheitsfaktoren notwendig ist (179, 180). Darüber hinaus wird angesichts der sehr breiten Streuung der hier zitierten Studienergebnisse weiterer Forschungsbedarf gesehen.

4.2.3 Praktisches Vorgehen

Bei Erkrankungen der Kategorie 1 und 2 nach Feder besteht keine Rationale für eine antibiotische Behandlung. Bezüglich Kategorie 4 besteht nach aktueller Datenlage (vgl. Kapitel 4.3. PTLDS) ebenfalls keine Indikation für eine antibiotische Behandlung. Bei Pat. mit Symptomen der Kategorie 3 nach Feder (163) kann eine probatorische (orale) antibiotische Therapie erwogen werden. Allerdings sollten diese Pat. darauf hingewiesen werden, dass die Diagnose einer Lyme-Borreliose in ihrer Situation sehr unsicher ist, da der prädiktive Wert der Borrelienserologie bei unspezifischen Beschwerden sehr niedrig ist (181, 182) und vorübergehend auftretende „Therapieeffekte“ sowohl durch Placebowirkung (183) als auch durch antiinflammatorische Effekte der Antibiotika bedingt sein können (184–186).

11	Statement	Geprüft Stand 2023
Evidenzgrad EK	Keine der 4 Kategorien nach Feder (163) entspricht einer Krankheitsentität.	
	Konsensstärke: 88% (Ja 15, Enthaltung 2)	

10	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑↑	Pat. der Kategorien 1, 2 und 4 nach Feder sollen nicht als Neuroborreliose antibiotisch behandelt werden, vielmehr sollen hier eine symptomorientierte Differenzialdiagnostik und eine Behandlung entsprechend der Hauptsymptomatik erfolgen.	
Evidenzgrad: EK	(163)	
	Konsensstärke: 82% (Ja 14, Enthaltung 3)	

11	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↔	Bei Pat. der Kategorie 3 nach Feder kann in Einzelfällen, nach ausführlicher Differenzialdiagnostik und unter Hinweis auf eine ungesicherte Diagnose, eine einmalige antibiotische Behandlung über 14–21 Tage erwogen werden.	
Evidenzgrad: EK	(163)	
	Konsensstärke: 88% (Ja 15, Enthaltung 2)	

4.3 Beschwerden nach Therapie: Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS)

4.3.1 Diagnostische Kriterien

Bei einem gewissen Prozentsatz der leitliniengerecht therapierten Borreliose-Pat. wird in mehreren Studien festgestellt, dass Pat. unter weiterhin bestehenden oder neu auftretenden unspezifischen Beschwerden mit Muskel- und Gelenkschmerzen, Parästhesien, Fatigue sowie Konzentrations- und Gedächtnisstörungen leiden (187–190).

Dauern die erwähnten unspezifischen Symptome mehr als 6 Monate an, werden sie von einigen Autorinnen/Autoren als Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS) bezeichnet (52, 163), wobei hier anzumerken ist, dass es sich um ein bislang nicht allgemeingültig definiertes Syndrom handelt und daher in Studien teils unterschiedliche Definitionskriterien verwendet werden, was die Einordnung erschwert.

PTLDS-artige Beschwerden nach erfolgter Therapie treten sowohl bei Pat. mit EM, als auch bei Pat. mit disseminierter Erkrankung wie Neuroborreliose auf. Es zeigen sich Hinweise, dass unspezifische Beschwerden nach Therapie bei disseminierter oder später Borreliose häufiger auftreten als bei Pat. mit Frühmanifestationen wie EM (74).

Die Studienlage stellt kein einheitliches Bild dar und einige Studien konnten keinen signifikanten Unterschied bei bestimmten Symptomen zwischen leitliniengerecht behandelten Borreliose-Pat. und der Allgemeinbevölkerung bzw. Kontrollpersonen feststellen (191–196).

Das PTLDS ist von einer diagnostisch gesicherten Spätmanifestation, objektivierbaren Beschwerden durch Persistenz vermehrungsfähiger Erreger und durch Defektheilung bedingten Symptomen abzugrenzen.

4.3.2 Häufigkeit

In einer nicht systematischen Übersichtsarbeit wurde berichtet, dass von Pat., die mit einer Lyme-Borreliose antibiotisch behandelt wurden, 0–20% Symptome des sogenannten PTLDS aufwiesen; nach Behandlung einer NB lag der Prozentsatz zwischen 5 und 54% (74).

4.3.3 Subjektive Symptome in Fallkontrollstudien

Die Häufigkeit subjektiver Symptome wurde in Fallkontrollstudien untersucht, die Kollektive von Pat. mit stattgehabter Borreliose und Personen ohne stattgehabte Borreliose verglichen haben. Da PTLDS-artige Beschwerden unspezifisch und auch in der Allgemeinbevölkerung häufig sind (Luo et al., 2005 [271]; Wessely, 2001 [272]), ist ihre Zuordnung zur Neuroborreliose im Sinne einer kausalen Folgeerkrankung sehr problematisch. Die Problematik spiegelt sich auch in der sehr heterogenen Datenlage wider: Bei deutschen Erwachsenen sowie schwedischen und US-amerikanischen Kindern wurde nach behandelter Neuroborreliose im Langzeitverlauf keine erhöhte Häufigkeit von unspezifischen Symptomen im Vergleich zu Kontrollpersonen gefunden (192, 193, 197, 198). Das Gleiche traf für europäische Pat. nach Behandlung eines Erythema migrans (196) sowie für amerikanische Pat. nach unterschiedlichen Manifestationen der Lyme-Borreliose (194, 195) zu. Andere Fallkontrollstudien fanden dagegen eine signifikante Häufung unspezifischer Beschwerden bei Kindern und Erwachsenen nach behandelter Neuroborreliose (22, 171, 199) bzw. nach jeglicher Manifestation einer Lyme-Borreliose (200–202). Eine Metaanalyse untersuchte 5 der oben zitierten Studien (194, 197, 199–201) und kam zu dem Ergebnis, dass es einen überzufälligen Zusammenhang zwischen den chronischen Beschwerden eines PTLDS und der vorausgegangenen Lyme-Borreliose gebe (203). Entgegengehalten wird dieser Metaanalyse, dass sie verschiedene retrospektive Studien berücksichtige, in denen Diagnosekriterien und Antibiotikatherapie keinen aktuellen Standards mehr entsprächen (204).

Nach einer weiteren Studie führen vor allem Fatigue und Depressivität bei Pat. mit PTLDS-artigen Beschwerden zu körperlichen und psychischen Beeinträchtigungen (205), weshalb die Autoren eine gezielte symptomatische Behandlung dieser Hauptbeschwerden empfehlen.

Eine niederländische Studie (206) untersuchte in einer großen populationsbasierten prospektiven Studie persistierende Symptome nach einer Borreliose. Hierzu wurden mittels eines Online-Werkzeugs (www.tekenradar.nl) Pat. mit Borreliose (n = 1135) sowie Pat. nach Zeckenstich ohne Borreliose (n = 2405) rekrutiert. Als zusätzliche Vergleichsgruppe wurden zufällig Personen aus der Allgemeinbevölkerung ausgewählt und nach Alter, Geschlecht, Region und Monat des Ereignisses mit der Borreliosegruppe gematcht (n = 4000). Pat. und Probandinnen/Probanden wurden zum Einschluss sowie danach im Intervall alle 3 Monate für insgesamt 12 Monate mit Fragebögen bezüglich Fatigue, Kognition, Lebensqualität und Schmerz befragt.

Als primärer Endpunkt wurde eine höhere Rate an Restsymptomen bei Pat. mit Borreliose (27,2%) im Vergleich zu Pat. mit Zeckenstich ohne Borreliose (23,3%) sowie zur Allgemeinbevölkerung (21,2%) gefunden.

Bezüglich der Bias-Bewertung ist diese Studie anhand des ROBINS-I-Werkzeugs für nicht randomisierte Studien der Cochrane Collaboration insgesamt mit einem kritischen Risiko für Bias zu bewerten. Ein methodisch kritischer Punkt ist, wie auch bereits von Dessau et al. (207) angemerkt, das nicht zu kontrollierende Confounding bei dem Selbsteinschluss von Pat. (Volunteer-Bias). Da kein prospektiver Einschluss von Pat. erfolgte, ist hier eine Verzerrung hin zu Pat. mit höherem Risiko für Restsymptome anzunehmen. Daneben bestehen Bedenken aufgrund von relevanter Anzahl von fehlenden Daten im Verlauf der Studie (bis zu > 50%). Sensitivitätsanalysen zeigen zwar robuste Ergebnisse, dennoch fehlen Best- und Worst-Case-Szenarien. Bei der hohen Rate an fehlenden Datenangaben ist ebenfalls von einem schweren Risiko für Bias auszugehen.

Fallon et al. (208) untersuchten mit Daten aus nationalen Patientendatenbanken aus Dänemark die Rate an psychiatrischen Erkrankungen und Suizidalität nach einer Borreliose. Hierzu wurden Daten bezüglich Krankenhausbehandlungen in Dänemark aufgrund einer Borreliose mit im Verlauf registrierten psychiatrischen Diagnosen und Suizidversuchen der jeweiligen Personen verknüpft. Als Kontrollgruppe wurden die restlichen eingeschlossenen Personen genutzt, adjustiert für Alter, Geschlecht, Jahreszeit, Familienstand, Bildung, sozioökonomischer Status und Komorbiditäten. Insgesamt wurden 12.616 Personen mit der in einem Krankenhaus gestellten Diagnose einer Borreliose identifiziert.

Dabei zeigte sich eine um 28% höhere Rate an psychiatrischen Erkrankungen bei Pat. mit Borreliose. Zudem zeigte sich ebenfalls eine höhere Rate an affektiven Erkrankungen, Suizidversuchen und Suiziden in der Gruppe mit in einem Krankenhaus gestellter Diagnose einer Borreliose im Vergleich zur restlichen Bevölkerung. Eine Subgruppe mit als Neuroborreliose klassifizierten Pat. zeigte dagegen keinen Unterschied zur Vergleichskohorte hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen, affektiver Erkrankungen oder Suiziden.

Bezüglich der Bias-Bewertung ist diese Studie anhand des ROBINS-I-Werkzeugs für nicht randomisierte Studien der Cochrane Collaboration insgesamt mit einem kritischen Risiko für Bias zu bewerten. Ein wesentlicher kritischer Punkt ist das nicht zu kontrollierende Confounding durch die Verwendung von Behandlungsdaten aus Krankenhäusern, da anzunehmen ist, dass ein Großteil der Pat. mit Borreliose, insbesondere mit der häufigsten Manifestation des Erythema migrans, nicht in Krankenhäusern diagnostiziert und behandelt wird. Dies führt zu einer Einschränkung der externen Validität der untersuchten Kohorte. Die Subgruppe der Pat. mit Neuroborreliose zeigte keine erhöhte Rate an psychiatrischen Erkrankungen und Suizidalität im Verlauf, obwohl hier von einer stärkeren initialen Krankheitslast im Vergleich zu Pat. mit Erythema migrans auszugehen ist. Zudem wurde als unabhängige „Negativkontrolle“ die Rate an Hospitalisationen aufgrund von Frakturen bei Pat. mit Borreliose und bei den restlichen eingeschlossenen Pat. untersucht. Hier zeigte sich eine erhöhte Rate an Frakturen in der Borreliose-Gruppe. Die Rate an Frakturen ist nicht abhängig von den psychiatrischen Endpunkten und ist daher anzeigend für ein residuelles Confounding in der

Gruppenzusammensetzung. Die genannten Einwände weisen somit insgesamt auf eine nicht repräsentative Zusammensetzung der eingeschlossenen Pat. in der Borreliose-Gruppe hin.

Aufgrund des kritischen Risikos für Bias sind die beiden genannten Studien (206, 208) aus methodischen Gründen als zu problematisch anzusehen, um valide Evidenz zu liefern.

4.3.4 Neuropsychologische Symptome in Fallkontrollstudien

Zur Häufigkeit neuropsychologischer Beschwerden ist die Studienlage widersprüchlich. Neben den subjektiven Symptomen werden auch objektive neuropsychologische Beeinträchtigungen (verbales und visuelles Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen) ≥ 30 Monate nach behandelter Neuroborreliose als mögliche Krankheitsfolge beschrieben (209, 210). Allerdings ließen sich diese Berichte weder in einer anderen Studie (198) noch bei Kindern nach stattgehabter Neuroborreliose (Fazialisparese) (199) bestätigen. Zudem zeigten weitere Studien – zumindest in Subgruppen – eingeschränkte Gedächtnisleistungen überwiegend bei verbalen Aufgaben im Vergleich zu gesunden Kontrollen oder Pat., die sich vollständig erholt hatten (200, 211–216). Allerdings gibt es auch zu diesen Studien widersprüchliche Ergebnisse (195, 201, 217, 218).

4.3.5 Therapiestudien zum Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS)

Am 31.07.2023 erfolgte eine systematische Literaturrecherche nach relevanten Primärstudien zur Therapie des PTLDS im Zeitraum bis Juli 2023 mit einer vorab festgelegten Suchstrategie. Insgesamt ergab die Literaturrecherche 1.274 Treffer. Nach einem Abstract-Screening (RD) wurden insgesamt 48 Einträge für ein Volltext-Screening identifiziert. Hiervon konnten 9 Einträge für eine qualitative Auswertung identifiziert werden. Die Einträge entsprechen insgesamt 8 randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) (216, 218–224). Die Studiencharakteristika sind in Tabelle 14 im Anhang 10 dargestellt. Insgesamt zeigt sich ein heterogenes Bild an verschiedenen Interventionen und deutliche Unterschiede in der eingeschlossenen Patientenpopulation.

Bewertung der Evidenz

Zur Bewertung der Qualität der Evidenz erfolgte zunächst eine Bewertung des Risikos für Bias für jede einzelne Studie und danach eine Bewertung des vorhandenen Evidenzkörpers zu einzelnen Endpunkten nach GRADE jeweils durch zwei Bewerter unabhängig voneinander (RD, GT).

Zwei RCTs hatten ein hohes Risiko für Bias, Daten dieser Studien wurden daher nicht für weitere Bewertungen herangezogen (222, 224).

Ein RCT hatte insgesamt ein niedriges Risiko für Bias (219). In den anderen RCTs wurde wegen unvollständigem Berichten das Risiko für Bias für verschiedene Domänen als „unklar“ bewertet. Die anderen RCTs wurden aufgrund von unvollständigen Berichten in einigen Items mit unklarem Risiko für Bias bewertet. Die Bewertung des Risikos für Bias ist in Abbildung 9 im Leitlinienreport dargestellt.

Relevante Endpunkte für die Auswertung waren Lebensqualität, Fatigue, Depression und Kognition. Wegen deutlicher Unterschiede bezüglich der Einschlusskriterien, der untersuchten Interventionen,

der Behandlungsdauer, der Messung und des Erhebungszeitpunkts der einzelnen Endpunkte wurde auf eine quantitative Evidenzsynthese verzichtet. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien werden daher im Folgenden qualitativ narrativ zusammengefasst.

Narrative Evidenzsynthese

Lebensqualität:

Insgesamt 4 RCTs mit insgesamt 457 Teilnehmenden vergleichen eine Behandlung mit Antibiotika mit einer Placebobehandlung bei Pat. mit PTLDS bezüglich Lebensqualität (216, 219–221). Die Lebensqualität wurde in allen RCTs mittels des SF-36-Fragebogens untersucht. Untersuchte Antibiotika waren Doxycyclin, Ceftriaxon sowie Clarithromycin/Hydroxychloroquin. Die Behandlungsdauer reichte von 3 bis 12 Wochen.

Alle 4 RCTs zeigten keinen Unterschied zwischen einer Behandlung mit Antibiotika oder Placebo bezüglich der Lebensqualität bei Pat. mit PTLDS.

Die Qualität des zu diesem Endpunkt vorhandenen Evidenzkörpers ist nach GRADE mit „niedrig“ einzuschätzen (Anhang 10, Tabelle 15).

Fatigue:

Insgesamt 3 RCTs mit insgesamt 360 Teilnehmern vergleichen eine Behandlung mit Antibiotika mit einer Placebobehandlung bei Pat. mit PTLDS bezüglich Fatigue (216, 219, 220). Zur Bewertung der Lebensqualität wurden unterschiedliche Instrumente verwendet. Untersuchte Antibiotika waren Doxycyclin, Ceftriaxon sowie Clarithromycin/Hydroxychloroquin. Die Behandlungsdauer reichte von 4 bis 12 Wochen.

Zwei RCTs mit 317 Teilnehmenden, hiervon eines mit insgesamt niedrigem Risiko für Bias, zeigen keinen Unterschied zwischen einer Behandlung mit Antibiotika oder Placebo bezüglich Fatigue (216, 219). Ein RCT mit 48 Teilnehmenden mit teilweise unklarem Risiko für Bias berichtet von einer niedrigeren Rate an Fatigue in der mit Antibiotika behandelten Patientengruppe (220).

Die Qualität des zu diesem Endpunkt vorhandenen Evidenzkörpers ist nach GRADE mit „sehr niedrig“ einzuschätzen (Anhang 10, Tabelle 15).

Depression:

Insgesamt 2 RCTs mit insgesamt 161 Teilnehmenden vergleichen eine Behandlung mit Antibiotika mit einer Placebobehandlung bei Pat. mit PTLDS bezüglich Depression (216, 218). Zur Untersuchung der Depressivität wurde in beiden Studien der BDI-Fragebogen verwendet. Untersuchte Antibiotika waren Doxycyclin und Ceftriaxon. Die Behandlungsdauer reichte von 70 bis 90 Tage.

Beide RCTs zeigten am Ende der Beobachtungszeit keinen Unterschied zwischen einer Behandlung mit Antibiotika oder Placebo bezüglich der Depression bei Pat. mit PTLDS.

Die Qualität des zu diesem Endpunkt vorhandenen Evidenzkörpers ist nach GRADE mit „niedrig“ einzuschätzen (Anhang 10, Tabelle 15).

Kognition:

Insgesamt 4 RCTs mit insgesamt 489 Teilnehmenden vergleichen eine Behandlung mit Antibiotika mit einer Placebobehandlung bei Pat. mit PTLDS bezüglich Kognition (216, 218-220). Zur Untersuchung der Kognition wurde in den jeweiligen Studien eine Vielzahl unterschiedlicher Instrumente verwendet.

Untersuchte Antibiotika waren Doxycyclin, Ceftriaxon sowie Clarithromycin/Hydroxychloroquin. Die Behandlungsdauer reichte von 4 bis 12 Wochen.

Alle 4 RCTs zeigten am Ende der Beobachtungszeit keinen Unterschied zwischen einer Behandlung mit Antibiotika oder Placebo bezüglich der Kognition bei Pat. mit PTLDS.

Die Qualität des zu diesem Endpunkt vorhandenen Evidenzkörpers ist nach GRADE mit „niedrig“ einzuschätzen (Anhang 10, Tabelle 15).

Zusammenfassung

Insgesamt weisen die untersuchten RCTs hinsichtlich der Endpunkte Lebensqualität, Depression und Kognition keinen signifikanten Unterschied zwischen den Verum- und den Placebogruppen auf, sodass trotz des als „niedrig“ klassifizierten Evidenzkörpers aufgrund dieser Studien eine Klasse-Ib-Evidenz hinsichtlich der Nichtwirksamkeit von Antibiotika bezüglich der genannten Symptome beim PTLDS besteht.

Hinsichtlich der Fatigue ergab eine Studie mit 48 Teilnehmenden eine niedrigere Rate an Fatigue in der mit Antibiotika behandelten Patientengruppe (220). Kritiker konstatieren, dass 1) der Effekt sehr marginal sei (Score-Verbesserung im FSS-11: 22% versus 9% Verum/Placebo ($p < 0,01$)); 2) Pat. der Verumgruppe auch nach der Therapie noch eine sehr schwere Fatigue hatten (mittlerer FSS-11 = 4,4), sodass sie weiterhin die Einschlusskriterien der Studie erfüllt hätten; 3) das Ergebnis in einer 2. Fatigue-Skala (Fatigue-VAS) nicht signifikant war und 4) die Verbesserung von den Pat. selbst in einer Skala der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erste Frage des SF-36) nicht wahrgenommen wurde (221). Angesichts der sehr geringen Effekte und vor dem Hintergrund, dass in der Studie ein kritisch hoher Wert der Protokoll-Drop-outs (33% der Placebo-Patienten) zu verzeichnen war (222), wird die Validität dieser Studie unter methodischen Gesichtspunkten infrage gestellt (221). Zudem stehen dieser Studie 2 RCTs mit 317 Teilnehmern gegenüber, hiervon eine methodisch hochwertige Studie mit niedrigem Risiko für Bias (Berende), die keinen Unterschied zwischen einer Behandlung mit Antibiotika oder Placebo bezüglich Fatigue aufwies (216, 219). Somit besteht bezüglich der Fatigue eine Klasse-Ib-Evidenz hinsichtlich der Nichtwirksamkeit von Antibiotika beim PTLDS.

Die Komplexität von möglichen Einflussfaktoren bei kontrollierten Studien im Zusammenhang mit unspezifischen Langzeitbeschwerden macht eine Folgeauswertung der PLEASE-Studie deutlich. In der PLEASE-Studie wurden ursprünglich Effekte unterschiedlicher Antibiotika-Regime bei Pat. mit unspezifischen, einer Lyme-Borreliose zugeordneten Langzeitbeschwerden untersucht. Die Studie wies ein negatives Ergebnis bezüglich der definierten Endpunkte aus (219). In der Folgestudie zeigte sich, dass eine positive Erwartungshaltung der Probanden hinsichtlich einer Symptomverbesserung durch die antibiotische Studienmedikation signifikant mit einem besseren Ergebnis in Bezug auf die gesundheitsbezogene mentale und körperliche Lebensqualität korrelierte. Die Autorinnen/Autoren

schlussfolgern, dass die Erwartungshaltung der Pat. in Therapiestudien das Studienergebnis beeinflussen kann und somit Berücksichtigung finden sollte. Zudem konstatieren sie, dass im klinischen Setting eine optimierte Aufklärung über die Therapieaussichten vor Beginn einer Antibiotikabehandlung das Therapieergebnis positiv beeinflussen könnte (225).

4.3.6 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des sogenannten PTLDS ist ungeklärt. Ein Autoimmunprozess konnte nicht belegt werden (163, 226, 227). Angesichts der negativen bzw. allenfalls marginalen Effekte wiederholter Antibiotikagaben (vgl. Therapie, Kapitel 4.3.5) ist eine chronische Infektion unwahrscheinlich. Diese Annahme wird durch folgende Argumente weiter gestützt (163): keine begleitenden objektiven klinischen Krankheits- und/oder Entzündungszeichen mit Progression (223, 228), Persistenz der Symptomatik unabhängig von einer positiven Borrelienserologie (223, 228, 229), kein Erregernachweis mittels Kultur und/oder PCR (223, 230), keine nachgewiesenen Resistenzen von *Borrelia burgdorferi sensu lato* gegen die üblicherweise eingesetzten Antibiotika (160, 231).

12	Statement	Geprüft Stand 2023
Evidenzgrad EK	Wegen uneinheitlicher Datenlage lässt sich das sogenannte PTLDS nicht als Krankheitsentität definieren.	
	Zur Häufigkeit des sogenannten PTLDS liegen keine kontrollierten Studien vor.	
	Die Datenlage spricht gegen die Annahme einer chronischen Infektion mit <i>Borrelia burgdorferi</i> bei Pat. mit dem Beschwerdebild eines sogenannten PTLDS.	
	Konsensstärke: 82% (Ja 14, Nein 3)	

12	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑↑	Bei PTLDS-artigen Beschwerden sollen eine symptombezogene Differenzialdiagnostik und Therapie erfolgen. Dazu gehören auch eine orientierende psychosoziale Anamnese und Befunderhebung. Eine kausale Therapie des sog. PTLDS ist nicht bekannt, da dieses sich nicht als Krankheitsentität definieren lässt.	
Evidenzgrad EK	Konsensstärke: 71% (Ja 12, Nein 5)	

13	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↓↓	Bei Feststellung eines sogenannten PTLDS soll keine Antibiotikatherapie erfolgen.	
Evidenzgrad Ib	Konsensstärke: 94% (Ja 16, Nein 1)	

Für einige der PTLDS-artigen Beschwerden existieren weitere Leitlinien:

DEGAM S3-Leitlinie „Müdigkeit“, AWMF-Registernr. 053/002

DIVS S3-Leitlinie „Fibromyalgiesyndrom“, AWMF-Registernr. 041/004

DEGAM S1-Leitlinie „Chronischer Schmerz“, AWMF-Registernr. 053/036

Nationale Versorgungsleitlinie (S3) „Unipolare Depression“, AWMF-Registernr. nvl-005

DGN-Leitlinie (S2e) „Diagnostik und Therapie von Gedächtnisstörungen“ „„, AWMF-Registernr. 030/124

DGPM/DKPM S3-Leitlinie „Funktionelle Körperbeschwerden“, AWMF-Registernr. 051/001
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/051-001>

Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome (232)

4.4 Lyme-Enzephalopathie

Der Begriff „Lyme-Enzephalopathie“ wurde ursprünglich in den 1980ern geprägt, als manche klinischen Manifestationen der Lyme-Borreliose erstmals beschrieben wurden. Damals soll es häufiger vorgekommen sein, dass Pat. unter einer nicht diagnostizierten, nachweislich aktiven Borrelieninfektion (z. B. Arthritis oder ACA) über Monate oder sogar Jahre litten und über kognitive Beschwerden inklusive Gedächtnisstörungen berichteten, die sich unter antibiotischer Therapie i. d. R. zurückgebildet haben (212, 233–235). In diesen Fallserien fand sich lediglich bei einigen wenigen Pat. eine erwiesene Enzephalitis mit fokalneurologischen Ausfällen, entsprechenden Liquorveränderungen und/oder Auffälligkeiten in der Bildgebung (234). Die Mehrheit dieser Pat. litt unter einer „toxisch-metabolischen“ Enzephalopathie, wie sie bei systemischen (nicht neurologischen) Infektionen oder entzündlichen Erkrankungen beschrieben wird (Sepsis, Pneumonie, Harnwegsinfektionen, aktive rheumatoide Arthritis etc.) (227, 236, 237). Da es sich hier um eine unspezifische Reaktion des Gehirns auf einen systemischen Entzündungsprozess handelt, sollte der Begriff „Lyme-Enzephalopathie“ lediglich im Zusammenhang mit den oben zitierten historischen Publikationen gebraucht werden.

Andere Autorinnen/Autoren verwenden den Begriff der Lyme-Enzephalopathie im Zusammenhang mit kognitiven Beschwerden bei PTLDS-Pat. (205, 216). Da die Abgrenzung des Begriffes „Lyme-Enzephalopathie“ von dem oben skizzierten, in den 1980ern geprägten eher historischen Gebrauch nicht möglich ist, soll diese Bezeichnung als aktuelle Diagnose bzw. Syndrombezeichnung nicht verwendet werden.

14	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↓↓	Der Begriff der Lyme-Enzephalopathie soll wegen unscharfer Definition und widersprüchlichen Gebrauchs bei der Diagnosestellung keine Verwendung finden.	
Evidenzgrad EK	Konsensstärke: 100% (16/16)	

5 Therapie der Neuroborreliose

5.1 Einleitung

Die Evidenzlage zur medikamentösen Behandlung der Neuroborreliose ist nach einem systematischen Review (16, 238) sehr begrenzt. Nach einem Screening von 5.779 Berichten aus drei Datenbanken konnten 8 randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) und 8 nicht randomisierte Studien (NRS) in die Auswertung einbezogen werden. Die Schlussfolgerungen für die Praxis – so konstatieren die Autoren – müssen vor dem Hintergrund einer geringen Studienzahl mit z. T. kleinen Kohorten sowie einem relevanten Risiko für diversen Studienbias gesehen werden (Anhang 8) (16).

Im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinie wurde im Januar 2023 eine Literaturrecherche zur Antibiotikatherapie der Neuroborreliose durchgeführt. Nach einem Screening von 1.530 Datenbankeinträgen wurden 7 neue Publikationen zur Antibiotikatherapie der Neuroborreliose detektiert (Leitlinien Anhang 3 (Tabelle 6) und im Leitlinienreport, Abbildungen 1–5, Tabellen 2–4). Dabei handelt es sich in zwei Fällen um randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) (1, 17), in einem Fall um eine prospektive Kohortenstudie (5) und in vier Fällen um retrospektive Kohortenstudien (3, 239–241). Alle Studien wurden auf ein Bias-Risiko nach dem Cochrane Risk of Bias Tool (RCTs) (242) bzw. nach ROBINS-I (243) (Kohortenstudien) bewertet. Eine RCT weist in allen Domänen ein geringes Bias-Risiko auf (1), die andere RCT weist ein hohes Bias-Risiko in Bezug auf die Verblindung auf. Beide RCTs wurden in die jeweiligen quantitativen Metaanalysen einbezogen. Die Kohortenstudien weisen alle ein hohes, d. h. kritisches Gesamt-Bias-Risiko auf und werden jeweils an den thematisch entsprechenden Stellen in der Leitlinie berücksichtigt bzw. diskutiert (3, 5, 239–241).

Lediglich 3 Studien haben Pat. ohne antibiotische Behandlung untersucht (244–246). In 2 Studien wurden diese mit Pat. verglichen, die eine Antibiotika-Behandlung erhielten (245, 246). Die Studien sind methodisch heterogen und ergeben widersprüchliche Resultate mit geringer Präzision, sodass eine Metaanalyse dieser Daten nicht sinnvoll ist (Anhang 8) (16). Unter Nutzen-Risiko-Abwägung bestehen dennoch an der Indikation für eine antibiotische Behandlung keine Zweifel, zumal die Symptomrückbildung beschleunigt und der Entwicklung von Spätmanifestationen entgegengewirkt werden kann (20, 23, 24, 198, 247).

5.2 Frühe Neuroborreliose

5.2.1 Therapiedauer

In 8 RCTs und in 8 prospektiven Kohortenstudien wurden überwiegend Pat. mit früher Neuroborreliose untersucht. Die Dauer der antibiotischen Behandlung betrug in den RCTs 14–21 Tage (mit einer Ausnahme 100 Tage (2)). Die Behandlungsdauer in den NRS variierte zwischen 10 und 30 Tagen, sofern diese angegeben wurde. Der Behandlungseffekt auf den primären Endpunkt (neurologische Residualsymptome) variiert sowohl in den 8 RCTs (10–66%) als auch in den 2 prospektiven Kohortenstudien (7–44%) deutlich (Tabelle 6 im Anhang 3). Hauptgründe für diese breite Streuung sind nicht standardisierte Erhebungsmethoden (neurologischer Status, Score-System, Patientenselbsteinschätzung) sowie unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte mit einer großen

Streuung auch innerhalb der einzelnen Studien (3 RCTs: 3–12 Monate; 3 RCTs 12 Monate; 2 RCTs > 3 Monate) (16).

Bezüglich des Vergleichs verschiedener Therapiedauern ergab eine 14-tägige Doxycyclin-Gabe im Vergleich zu einer 6-wöchigen Doxycyclin-Gabe keine Unterschiede hinsichtlich des klinischen Ergebnisses (1) (RCT ohne Hinweis auf relevanten Bias nach GRADE, siehe Leitlinienreport, Abbildung 2). Darüber hinaus existiert indirekte Evidenz über eine prospektive kontrollierte Studie mit 152 Pat. mit disseminierter Lyme-Borreliose (80% mit überwiegend früher Neuroborreliose (43% gesichert, 37% möglich)) (2). Hier wurden Pat. zunächst mit 2 g Ceftriaxon i. v. pro Tag über 3 Wochen behandelt. Anschließend erfolgte eine randomisierte Weiterbehandlung über 100 Tage entweder mit 1 g Amoxicillin p. o. pro Tag oder mit Placebo. Nach 1 Jahr zeigte sich in beiden Gruppen bei ca. 90% der Pat. ein exzellentes oder sehr gutes Ergebnis. Diese Studie liefert somit ein Indiz dafür, dass eine Verlängerung der Therapiedauer über 3 Wochen hinaus keinen Vorteil bringt (Klasse Ib). Nach gepoolter Auswertung beider Studien im Rahmen einer Metaanalyse ergab sich kein klinischer Vorteil in der Gruppe mit Antibiotikagabe, die über einen Zeitraum von 14 bis 21 Tagen hinausgeht. Angesichts des fehlenden Wirksamkeitsnachweises für längere Therapiedauern und des Vorliegens einer Klasse-1a-Evidenz für die Nichtunterlegenheit einer Therapiedauer von 14 bis 21 Tagen ergibt sich keine wissenschaftliche Grundlage, von den bislang empfohlenen Therapiedauern von 14 Tagen (128, 248) bei früher Neuroborreliose im Regelfall abzuweichen.

5.2.2 Wahl des Antibiotikums und Nebenwirkungen

Aufgrund guter Liquorgängigkeit wurden Beta-Laktam-Antibiotika (Penicillin G, Ceftriaxon und Cefotaxim) wie auch Doxycyclin in kontrollierten klinischen Studien zur Behandlung der Neuroborreliose untersucht. Nach einer Metaanalyse weisen das oral applizierbare Doxycyclin und die intravenös zu applizierenden Beta-Laktam-Antibiotika im Hinblick auf die Rückbildung der neurologischen Symptomatik keinen statistisch signifikanten Unterschied nach einem Untersuchungszeitraum von 4–12 Monaten (RR 1,27, 95% CI 0,98–1,63, $P = 0,07$) wie auch nach mehr als 12 Monaten (RR 0,98, 95% CI 0,68–1,42, $P = 0,93$) auf und sind somit als gleich gut wirksam einzustufen (Klasse Ia) (16). Nach Ergänzung der zwischenzeitlich erschienenen RCT von Kortela et al. (17) in dieser Metaanalyse wurden die oben dargestellten Ergebnisse im Hinblick auf die Residualsymptome nach mehr als 12 Monaten bestätigt (RR 0,98, 95% CI 0,76–1,26) (siehe Leitlinienreport, Abbildung 3). Diese Ergebnisse bestätigen außerdem eine frühere Metaanalyse amerikanischer Autoren (18).

Sekundäre Endpunkte wie Lebensqualität und Fatigue wurden in einer Follow-up-Studie einer RCT untersucht (19, 22); dabei ergab sich nach 30 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen den Pat., die mit Beta-Laktam-Antibiotika behandelt wurden, und denjenigen, die Doxycyclin erhalten hatten (Klasse Ib). In 2 RCTs wurde gezeigt, dass auch hinsichtlich der Rückbildung der Liquor-Pleozytose keine Unterschiede zwischen diesen beiden antibiotischen Therapieregimen bestehen (16, 19, 20) (Klasse Ib). Auf der Basis von 2 RCTs (2, 21) ergab sich im Hinblick auf die berichteten Nebenwirkungen ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,82, 95% CI 0,54–1,25, $P = 0,35$) (Klasse Ia). Eine um die RCT von Kortela (17) aktualisierte Metaanalyse mit zwei älteren RCTs (19, 20) ergab ebenfalls keine Unterschiede zwischen Doxycyclin und Beta-Laktam-Antibiotika in

Bezug auf die Nebenwirkungen (Klasse Ia) (RR 0,94, 95% CI 0,63–1,39) (vgl. Leitlinienreport, Abbildung 3). An Nebenwirkungen wurden berichtet: Diarrhoe, Übelkeit, Obstipation, Hautrötung, Schwindel und Thrombophlebitis. Schwere Nebenwirkungen wie Cholezystitis, Stomatitis, allergische Reaktionen und Duodenalulkus wurden in den Studien insgesamt zu selten berichtet, um valide Vergleiche anzustellen (Tabellen, Anhang 4 und 5) (16).

Zu einer höheren Doxycyclin-Dosis als 200 mg/d liegen keine Studien vor, weshalb diesbezüglich keine Aussage getroffen werden kann (16).

Beim Vergleich von Cefotaxim und Penicillin in 2 RCTs (249, 250) ergab sich ein signifikanter Vorteil für Cefotaxim im Sinne von selteneren neurologischen Residualsymptomen nach 4–12 Monaten (RR 1,81, 95% CI 1,10–2,97, $P = 0,02$). Im Gegensatz dazu fanden sich bei den mit Penicillin behandelten Pat. signifikant seltener Nebenwirkungen (RR 0,54, 95% CI 0,35–0,83, $P = 0,005$). Als häufigste Nebenwirkungen (41%) wurden milde Diarrhoe und Herxheimer-ähnliche Reaktionen gefunden (Tabellen, Anhang 4 und 5). Da gravierende Nebenwirkungen wie Kolitis, Schock und allergische Reaktionen zu selten (3%) für eine vergleichende Analyse berichtet wurden (250) und beide Studien außerdem einem erheblichen Bias-Risiko unterliegen (Anhang 8), kann aus diesen Daten keine Empfehlung zur Bevorzugung einer der beiden Substanzen abgeleitet werden (16).

Über die Wirksamkeit von Antibiotika-Kombinationsbehandlungen liegen keine validen auswertbaren Studiendaten vor. Über die Wirksamkeit von Chloroquin, Carbapenemen und Metronidazol liegen überhaupt keine Studiendaten vor (16).

5.2.3 Verlauf nach Antibiotikatherapie

Die meisten Studien berichten über eine mehrere Wochen bis wenige Monate nach einer 10- bis 14-tägigen antibiotischen Behandlung eintretende deutliche Verbesserung der neurologischen Beschwerden. In einer prospektiven Studie mit 77 Pat. mit Bannwarth-Syndrom wurde bei 88% der Pat. 12 Monate nach antibiotischer Behandlung ein gutes Ergebnis gesehen (Klasse IIa) (251). Die berichtete Häufigkeit residueller neurologischer Symptome passt zu früheren Kohortenstudien, in denen 3 Monate nach Antibiotikabehandlung 78/86 (90,6%) der Pat. beschwerdefrei waren (23) und 178/187 Pat. nach 4–72 (Median 33) Monaten ein sehr gutes Ergebnis aufwiesen (24). In einer weiteren Kohortenstudie fand sich nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren bei 100/114 (88%) Pat. mit überwiegend früher Neuroborreliose keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten (190). In einem systematischen Review wurden die Residualsymptome bei Pat. mit liquordiagnostisch gesicherter Neuroborreliose (wahrscheinliche/definitive Neuroborreliose) an insgesamt 687 Pat. untersucht (27). Dabei fanden sich folgende Häufigkeiten neurologischer Residualsymptome nach Antibiotikatherapie: Sensibilitätsstörungen 5,24%; Hirnnervenparesen 3,6%; Extremitätenparesen 2,33%, Schmerz 2,77%; Gangunsicherheit/Schwindel/Ataxie 2,62% (Anhang 6).

In einer skandinavischen Untersuchung wurden Pat. mit enzephalitischer Manifestation einer Neuroborreliose im Rahmen eines systematischen Reviews ($n = 45$) sowie im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie ($n = 35$) untersucht (26). Da die Enzephalitis im Rahmen einer Neuroborreliose in den kontrollierten Therapiestudien kaum bzw. überhaupt nicht vorkommt und in vielen Fällen vom Verlauf her einer späten Neuroborreliose entspricht, sind die Daten dieser Studie

von besonderem Interesse: Die Pat. der retrospektiven Kohortenstudie (n = 35) wurden mit Doxycyclin p. o. (n = 15), mit Ceftriaxon i. v. (n = 4), Penicillin i. v. (n = 3) oder einer Kombination (n = 13) aus den genannten Antibiotika über einen medianen Zeitraum von 14 Tagen (Interquartilsabstand 10–21 Tage) behandelt. Die Mehrheit der Pat. sprach innerhalb von einer Woche (n = 17) bzw. eines Monats (n = 16) auf die Antibiotikatherapie an. Bei einer Verlaufsuntersuchung im Median nach 298 Tagen (Interquartilsabstand 113–389 Tage) wiesen 65,6% der Pat. Residualsymptome auf. Bei 35,5% der Pat. fanden sich relevante Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (modified Rankin Score ≥ 2). Insgesamt weisen das rasche Therapieansprechen sowie die stabile neurologische Symptomatik nach Antibiotikatherapie darauf hin, dass auch bei der Neuroborreliose mit zentraler Symptomatik im Sinne einer Enzephalitis eine antibiotische Therapie über einen Zeitraum von 14 bis 21 Tagen i. d. R. ausreichend ist. Zudem sprechen die Daten dafür, dass auch bei der Neuroborreliose mit zentraler Beteiligung eine orale Doxycyclin-Behandlung wirksam ist.

5.2.4 Kombinationsbehandlung mit Antibiotika und Steroiden

In einer prospektiven Kohortenstudie (5) und in zwei retrospektiven Kohortenstudien (3, 4) wurde der Einfluss einer Steroidgabe zusätzlich zur Antibiotikatherapie auf das klinische Ergebnis einer Fazialisparese bei Neuroborreliose untersucht. Alle drei Studien sind mit einem kritischen Risiko für Confounding und Gesamt-Bias behaftet; die zwei retrospektiven Studien weisen ein kritisches Bias-Risiko bei der Interventionsklassifikation auf (3, 4). Bei zwei Studien besteht ein kritisches Bias-Risiko hinsichtlich der klinischen Ergebnismessung (4, 5). In einer Studie war die Steroidgabe mit einem schlechteren Outcome der Fazialisparese nach 12 Monaten im Vergleich zur alleinigen Antibiotikagabe assoziiert (3). In zwei Studien war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen nachweisbar (4, 5). Trotz methodischer Einschränkungen kann aus diesen Studien gefolgert werden, dass es für eine zusätzliche Steroidgabe bei einer Fazialisparese im Rahmen einer Neuroborreliose keinen Hinweis auf einen Nutzen gibt, bei möglichen Hinweisen, dass diese sogar schaden könnte. Da die Steroidgabe bei der idiopathischen Fazialisparese allerdings die Standardtherapie darstellt (vgl. DGN-Leitlinie „Therapie der idiopathischen Fazialisparese“), sollte die Diagnose einer Neuroborreliose in diesem Fall durch einen passenden Liquorbefund im Sinne einer „wahrscheinlichen“ oder „gesicherten“ Neuroborreliose untermauert bzw. bestätigt sein (vgl. Kapitel 3.10).

15	Empfehlung	Stand 2023
Empfehlungsgrad ↓↓	Eine Steroidgabe zusätzlich zur Antibiotikatherapie bei Fazialisparese im Rahmen einer entsprechend den Diagnosekriterien (vgl. Kapitel 3.10) wahrscheinlichen oder gesicherten Neuroborreliose wird nicht empfohlen.	
Evidenzgrad III	(3–5)	
	Konsensstärke: 100% (17/17)	

5.3 Späte Neuroborreliose

Kontrollierte Studien, die explizit die Antibiotikatherapie bei späten Manifestationen der Neuroborreliose untersucht hätten (Myelitis, Enzephalitis, Enzephalomyelitis), liegen nicht vor. In den 16 systematisch ausgewerteten Therapiestudien (RCTs und Kohortenstudien) (16) fanden sich – soweit berichtet – über alle Studien lediglich 15 Pat. mit später Neuroborreliose (Anhang 3). Eine separate Auswertung für diese Manifestationsform ist aufgrund fehlender Daten in den Primärstudien nicht möglich. Allerdings scheinen neurologische Residualsymptome häufiger als bei der frühen Neuroborreliose aufzutreten (Klasse III). So waren in einer Fallserie mit 15 Pat. 6 Monate nach dreiwöchiger Antibiotikabehandlung lediglich 3 Pat. (20%) vollständig beschwerdefrei; allerdings hatten sich gravierendere Symptome wie Paresen, Ataxien und Blasenstörungen bei 10/15 Pat. (66%) vollständig zurückgebildet (23). In einer weiteren Kohortenstudie fanden sich bei 8/8 Pat. mit Enzephalomyelitis infolge einer späten Neuroborreliose nach 4–72 Monaten (Median 33) neurologische Residuen, wobei bei 5/8 (62%) schwer behindernde Restsymptome bestanden (24).

Da sich in den kontrollierten Studien und Kohortenstudien (16) sowie größeren Fallserien (23, 24) keine Anhaltspunkte für Therapieversager unter einer 2- bis 3-wöchigen Behandlung mit Beta-Laktam-Antibiotika oder Doxycyclin gezeigt haben (Klasse III) und darüber hinaus keine Studien vorliegen, die einen Vorteil einer länger als 3-wöchigen Antibiotikabehandlung aufzeigen, ergibt sich unter Nutzen-Risiko-Abwägung keine wissenschaftliche Grundlage, von der bisherigen Empfehlung einer 2- bis 3-wöchigen Antibiotikabehandlung bei Pat. mit Spätmanifestationen abzuweichen.

Des Weiteren wurde gezeigt, dass Doxycyclin im Hinblick auf eine Rückbildung der Liquorpleozytose bei 26 Lyme-Enzephalitis- und/oder Myelitis-Pat. im Vergleich zu 115 Pat. mit radikulärer Manifestation (Bannwarth-Syndrom) gleich wirksam ist (Klasse Ib) (25). Ob Doxycyclin – wie die Autoren schlussfolgern – unabhängig vom Schweregrad der Symptomatik der Neuroborreliose wirksam ist, lässt sich aufgrund dieser Daten vermuten, jedoch nicht belegen. Im Hinblick auf Kohortendaten zur Antibiotika-Therapiedauer als auch zur Wirksamkeit von Doxycyclin bei Pat. mit enzephalitischer Manifestation einer Neuroborreliose wird auf den Abschnitt 5.2.3 verwiesen.

Polyneuritiden, die in Assoziation mit einer ACA auftreten, bessern sich klinisch – wenn auch langsam – nach antibiotischer Behandlung, während die elektrophysiologischen Auffälligkeiten nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 18,5 Monaten (Range 11–50 Monate) sich nicht signifikant verändert haben (252). Die Autoren werten diesen Befund im Sinne einer Defektheilung und nicht als Hinweis auf eine persistierende Infektion.

5.4 Zerebrale Vaskulitis infolge einer Lyme-Borreliose

Zur Behandlung der – sehr seltenen – zerebralen Vaskulitis infolge einer Lyme-Borreliose liegen keine kontrollierten Studien vor. Kasuistiken, Fallserien und narrative Reviews berichten über sehr gute Ergebnisse unter einer frühzeitigen antibiotischen Behandlung mit Ceftriaxon und/oder Doxycyclin (25, 94, 95, 253–256) (Klasse IV). Einige Autorinnen/Autoren gaben zusätzlich zur Antibiotikatherapie Steroide (104, 255, 257, 258) (Klasse IV). In 2 Kasuistiken wurde trotz Antibiotika- und Steroidgabe erst unter einer nachfolgenden immunsuppressiven Cyclophosphamid-Behandlung eine klinische Stabilisierung erzielt (Klasse IV); zwei Fälle mit Beteiligung der A. basilaris verliefen letal

(259, 260). Zusammenfassend steht bei der zerebralen Vaskulitis infolge einer Lyme-Borreliose die möglichst frühe antibiotische Behandlung im Vordergrund; ob die zusätzliche Gabe von Steroiden und/oder eine Thrombozytenfunktions hemmende Prophylaxe mit ASS 100 mg in Analogie zu den Empfehlungen bei autoimmunvermittelten zerebralen Vaskulitiden (S1-DGN-Leitlinie, „Zerebrale Vaskulitis“, AWMF-Register-Nr. 030/085) einen Vorteil bringt, ist ungeklärt.

5.5 Behandlung der Neuroborreliose bei Kindern

Einem systematischen Review zufolge (261) ist die wissenschaftliche Datenlage zur antibiotischen Behandlung der Neuroborreliose bei Kindern sehr begrenzt, und die vorhandenen Studien sind von geringer Qualität. Es wurden 2 RCTs und 4 NRS (eine prospektive und 3 retrospektive Kohortenstudien) als auswertbare Studien gefunden. Dabei handelt es sich durchweg um ältere Studien, z. T. mehrere Jahrzehnte alt, die aktuelle Standards von Therapiestudien nicht erfüllen. Die Behandlungsdauer betrug 14 Tage in den RCTs und 10–30 Tage in den NRS. Unterschiedliche Therapiedauern wurden nicht miteinander verglichen. Lediglich in einer prospektiven Kohortenstudie wurde als Einschlusskriterium ein positiver Liquorbefund im Sinne einer „wahrscheinlichen“ Neuroborreliose gewählt; alle anderen Studien legten als Einschlusskriterien die „mögliche“ Neuroborreliose zugrunde, die keine entzündlichen Liquorveränderungen zur Diagnosesicherung voraussetzt und somit das Risiko der Rekrutierung falsch positiver Fälle birgt. Am häufigsten wurde Penicillin G untersucht (5 Studien), gefolgt von Ceftriaxon (4 Studien) und Doxycyclin (2 Studien). Keine Studien wurden gefunden zu Hydroxychloroquin, Azithromycin, Minozyklin oder Carbapenem-Antibiotika. Drei Studien verglichen mehrere Beta-Laktam-Antibiotika miteinander, eine Studie verglich Beta-Laktam-Antibiotika mit Doxycyclin und zwei Studien untersuchten verschiedene Therapieregime. Abgesehen von einer Kohortenstudie, wiesen alle Studien ein kritisches Gesamtrisiko für Bias auf. Dies betraf u. a. den Rekrutierungsprozess, die Randomisierung, die Verblindung, Confounding bei den Baseline-Daten und die Datenauswertung bzw. den Datenbericht, sodass die Ergebnisse für eine gepoolte Auswertung nur sehr eingeschränkt herangezogen werden können. Beim Vergleich von Beta-Laktam-Antibiotika mit Doxycyclin ergab sich in keiner der Studien – inklusive einer gepoolten retrospektiven Auswertung von drei Studien (239) – ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des klinischen Ergebnisses, wenngleich die großen Konfidenzintervalle diese Aussage einschränken. Gleiches gilt für den Vergleich von Penicillin G mit Ceftriaxon. In einer Studie wurden keine Nebenwirkungen der Penicillin-G-Gruppe berichtet, allerdings moderate allergische Hautreaktion (n = 1), Leberenzymanstieg (n = 2) und asymptomatische Gallenblasen-Konkremente (n = 6) in der Ceftriaxon-Gruppe. Die Gallenblasen-Konkremente wurden durch ein sonographisches Screening in der Ceftriaxon-Gruppe detektiert, welches in der Penicillin-Vergleichsgruppe allerdings nicht durchgeführt wurde. Die in den anderen Studien berichteten Nebenwirkungen ließen sich nicht den jeweiligen Interventionen zuordnen und konnten deshalb nicht ausgewertet werden. Differenzierte Empfehlungen für den klinischen Einsatz lassen sich aus diesen begrenzten Studiendaten nicht ableiten. Allerdings scheint die Prognose der Neuroborreliose bei Kindern über alle Studien hinweg günstig zu sein. Ein schlechtes Ergebnis oder ein unzureichendes Therapieansprechen wurde selten berichtet, unabhängig vom eingesetzten Antibiotikum.

Bisher wurde die Meinung vertreten, dass Doxycyclin erst ab 8 Jahren gegeben werden darf wegen Gelbverfärbung der bleibenden Zähne. Dies ist aber wohl eine unzulässige Übertragung von Ergebnissen für klassische Tetrazykline auf Doxycyclin, das sich als Zweitgenerations-Tetrazyklin wesentlich unterscheidet: Die wirksame Dosis ist niedriger, die Gabe pro Tag ist seltener, die Calciumbindungskapazität niedriger und es ist besser fettlöslich (262). Doxycyclin wird aktuell unabhängig vom Alter empfohlen für Infektionskrankheiten, für die kein anderes vergleichbar gutes Mittel verfügbar ist, wie das Rocky Mountain Spotted Fever, Rickettsiosen, Pest, Q-Fieber und andere Erkrankungen bei Beta-Laktam-Allergie (263).

Neuere Daten zeigen nun, dass es nicht zur Gelbverfärbung der Zähne kommt, auch nicht bei Kindern unter 8 Jahren (6–10). Einige Autoren mahnen noch zur Vorsicht (264) und raten von der Behandlung mit Doxycyclin bei jungen Kindern ab, wenn wie beim Erythema migrans eine gute Alternative in Form von Amoxicillin vorhanden ist (265). Die American Academy of Pediatrics (AAP) stellt fest, dass Doxycyclin in einer Behandlung für bis zu 3 Wochen unabhängig vom Alter gegeben werden kann (266). Allerdings wurde die intravenöse Gabe nur in einer Studie auf die Verfärbung der Zähne untersucht (8). Dem Statement der AAP hat sich nach anfänglichem Zögern auch die Infectious Disease Society of America angeschlossen (267). Die anfänglich angemahnte größere Vorsicht (264) und das Abraten von der Behandlung mit Doxycyclin bei jungen Kindern, wenn wie beim Erythema migrans eine gute Alternative in Form von Amoxicillin vorhanden ist, gilt keinesfalls für die Neuroborreliose (265).

Eine neuere retrospektive Studie untersucht das Auftreten von Zahnverfärbungen bei kleinen Kindern (20 Monate bis 7 Jahre) nach Behandlung einer Lyme-Borreliose mit Doxycyclin mittels eines Interviews der Eltern (268). Dabei berichteten 2/18 Eltern über Zahnverfärbungen bei ihren Kindern. Im Vergleich zu früheren Studien (8, 9) fehlen hier jedoch sowohl eine Kontrollgruppe als auch jegliche (zahn-)ärztliche Objektivierung der Zahnverfärbungen. Durch das retrospektive Design und das spezifische Interview ist zusätzlich methodisch von einem „relevant recall bias“ auszugehen. Insgesamt bewerten die Autorinnen/Autoren in ihrer Schlussfolgerung Doxycyclin als allgemein gut verträgliche Substanz, die bei kleinen Kindern zur Behandlung der Lyme-Borreliose eingesetzt werden kann, sehen aber gleichzeitig den Bedarf für prospektive Beobachtungsstudien (268).

Daraus ergibt sich, dass Doxycyclin auch bei Kindern unter 8 Jahren zur Therapie der Neuroborreliose gegeben werden kann. Falls die Therapie wegen der enzephalomeningitischer Symptome wie Erbrechen oder Schluckstörung intravenös begonnen werden soll, empfiehlt sich zunächst die Gabe von Cephalosporinen der dritten Generation und nach Abklingen dieser Symptome die Fortsetzung mit oralem Doxycyclin für eine Gesamtdauer von 2 oder 3 Wochen.

Empfehlungen zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen

16	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑↑	Bei Vorliegen einer NB mit entzündlichem Liquorsyndrom („wahrscheinliche“ oder „gesicherte“ NB) (Kapitel 3.4) soll eine Antibiotikabehandlung erfolgen.	
EK	Konsensstärke: 100% (16/16)	

17	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↔	Bei Vorliegen einer „möglichen“ NB (Liquor nicht vorliegend oder unauffällig) (Kapitel 3.4) kann nach Durchführung einer gründlichen Differenzialdiagnostik und ausbleibendem Nachweis einer anderen Erkrankung eine Antibiotikabehandlung erwogen werden.	
EK	Konsensstärke: 100% (14/14)	

18	Empfehlung	Modifiziert Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑	Eine Antibiotikabehandlung sollte über einen Zeitraum von 14 Tagen bei früher Neuroborreliose erfolgen.	
Evidenzgrad 1a	(1, 2, 16)	
	Konsensstärke: 100% (16/16)	

19	Empfehlung	Modifiziert Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑	Eine Antibiotikabehandlung sollte über einen Zeitraum von 14 bis 21 Tagen bei später Neuroborreliose erfolgen.	
Evidenzgrad IV	siehe Kapitel 5.3, (16, 23–26)	
	Konsensstärke: 100% (15/15)	

13	Statement	Geprüft Stand 2023
	Zur Behandlung einer Polyneuropathie in Assoziation mit einer Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) wird auf die S2k-Leitlinie „Kutane Lyme-Borreliose,, (AWMF-Registernr. 013/044) verwiesen.	
EK	Konsensstärke: 100% (15/15)	

20	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↔	Bei Annahme einer distal symmetrischen Polyneuropathie als Manifestation einer Neuroborreliose ohne begleitende ACA (Rarität in Europa) kann analog zu den Empfehlungen bei „möglicher“ Neuroborreliose verfahren werden.	
EK	Konsensstärke: 100% (16/16)	

21	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑↑	Eine zerebrale Vaskulitis infolge einer Lyme-Borreliose soll antibiotisch entsprechend den Empfehlungen bei „später“ Neuroborreliose behandelt werden.	
EK	Konsensstärke: 93% (Ja 13, Nein 1)	

22	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↔	Analog zu den Empfehlungen bei zerebralen Vaskulitiden anderer Ätiologie (S1-DGN-Leitlinie, „Zerebrale Vaskulitis“, AWMF-Registernr. 030/085) kann bei der zerebralen Vaskulitis infolge einer Lyme-Borreliose die zusätzliche Gabe von Steroiden und/oder ASS 100 mg/d erwogen werden.	
EK	Konsensstärke: 100% (16/16)	

23	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑	Bei Vorliegen entsprechender Symptome bzw. Defizite sollten über die antibiotische Therapie hinaus symptomatische Therapien (Physiotherapie, physikalische Therapie, Ergotherapie, Logopädie, neuropsychologisches Training, psychosoziale Maßnahmen, Analgetikagabe, rehabilitative Maßnahmen) erfolgen.	
EK	Konsensstärke: 100% (16/16)	

Empfehlungen zur Wahl des Antibiotikums bei Kindern und Erwachsenen

14	Statement	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑ EK	Die Wahl des Antibiotikums sollte unter Abwägung individueller Patienten Aspekte (Allergien, sonstige Verträglichkeit, Schwangerschaft, Applikationsweise und -frequenz etc.) erfolgen. (2, 16–21, 261, 269)	
	Konsensstärke: 94% (Ja 15, Nein 1)	

24	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑↑	Die Antibiotikabehandlung der frühen Neuroborreliose soll mit einer der folgenden Substanzen erfolgen: Doxycyclin, Ceftriaxon, Cefotaxim, Penicillin G.	
Evidenzgrad IIb	(2, 16–22)	
	Konsensstärke: 94% (Ja 15, Nein 1)	

25	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑↑	Die Antibiotikabehandlung der späten Neuroborreliose soll mit einer der folgenden Substanzen erfolgen: Doxycyclin, Ceftriaxon, Cefotaxim, Penicillin G.	
Evidenzgrad IV	Kapitel 5.3, (16, 23–26)	

Konsensstärke: 94% (Ja 15, Nein 1)

Empfehlungen zur Therapiekontrolle bei Kindern und Erwachsenen

26	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑↑	Der Therapieerfolg soll anhand der klinischen Symptomatik beurteilt werden.	
EK	Konsensstärke: 100% (16/16)	

27	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑	Kommt es unter oder nach der Behandlung zu einer klinischen Verschlechterung, sollten die Differenzialdiagnosen interdisziplinär überprüft werden.	
EK	Konsensstärke: 100% (16/16)	

28	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↑	Hat ein/e Pat. 6 Monate nach Behandlung noch beeinträchtigende Beschwerden, sollte die Liquordiagnostik wiederholt werden; bestehen vorher Zweifel, dass die Symptomatik sich bessert, kann eine frühere Liquorverlaufsuntersuchung erwogen werden; bei anhaltender Pleozytose sollte nach Abgrenzung anderer Diagnosen eine erneute antibiotische Behandlung erfolgen.	
EK	Konsensstärke: Konsens 100% (16/16)	

29	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
Empfehlungsgrad ↓↓	Zur Therapiekontrolle sollen folgende Parameter nicht herangezogen werden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ borrelienspezifische Antikörperkonzentrationen (bzw. -titer) im Serum ▪ borrelienspezifischer Liquor-/Serum-Antikörper-Index ▪ oligoklonale Banden im Liquor ▪ Gesamteiweiß im Liquor ▪ Bandenmuster im Lyme-Immunoblot 	
EK	Konsensstärke: 100% (17/17)	

Tabelle 5: Übersicht Antibiotikatherapie

Frühe Neuroborreliose			
Antibiotikum	Erwachsene Dosis/Tag	Kinder Dosis/kg/Tag	Dauer (Tage)
Doxycyclin*	2-3 x 100 mg oder 1 x 200-300 mg p.o. ***	4 mg ** (maximal 200 mg)	14
Ceftriaxon	1 x 2 g i.v.	50 mg	14
Cefotaxim	3 x 2 g i.v.	100 mg	14
Penicillin G	4 x 5 MIO IE i.v.	200-500 000 IE	14
Späte Neuroborreliose			
Ceftriaxon	1 x 2 g i.v.	50 mg	14-21
Cefotaxim	3 x 2 g i.v.	100 mg	14-21
Penicillin G	4 x 5 MIO IE i.v.	200-500 000 IE	14-21
Doxycyclin*	2-3 x 100 mg oder 1 x 200-300 mg p.o.***	4 mg ** (maximal 200 mg)	14-21

Die genannten Substanzen können alternativ eingesetzt werden; die optimale Therapiedauer ist ungeklärt. Doxycyclin darf in der Schwangerschaft nicht gegeben werden.

* optimale Tagesdosis ungeklärt. Es ist zu beachten, dass die Resorption von Doxycyclin durch 2- oder 3-wertige Kationen wie Aluminium, Calcium (Milch, Milchprodukte und calciumhaltige Fruchtsäfte) und Magnesium in Antazida oder durch Eisenpräparate sowie durch medizinische Aktivkohle und Colestyramin beeinträchtigt werden kann. Daher sollten derartige Arznei- oder Nahrungsmittel in einem zeitlichen Abstand von 2 bis 3 Stunden eingenommen werden.

** unabhängig vom Lebensalter (vergleiche Abschnitt 5.5)

*** für Jugendliche und Erwachsene ab 50 kg

6 Anhang

Anhang 1

Feder-Kriterien der vermeintlichen „chronischen Borreliose“:

Feder et al. haben 4 klinische Kategorien beschrieben, denen sich Pat. mit vermeintlicher „chronischer Lyme-Borreliose“ zuordnen lassen (163):

1. Symptome unbekannter Ursache ohne Nachweis einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi*. Eine Kombination aus unspezifischen Beschwerden wird in dieser Kategorie als starker Hinweis für eine „chronische Lyme-Borreliose“ angenommen (270). Allerdings finden sich die geschilderten unspezifischen Symptome bei ca. 10% der US-Normalbevölkerung, unabhängig davon, ob die Region endemisch für Lyme-Borreliose ist oder nicht (271, 272).
2. Symptome einer bekannten, gut definierten Erkrankung ohne Nachweis einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi*. Hier wird von einer Fehldiagnose im Hinblick auf die ursprünglich gestellte Diagnose ausgegangen (z. B. Multiple Sklerose).
3. Symptome unbekannter Ursache bei positiver Borrelienserologie, allerdings keine objektiven klinischen Befunde einer Lyme-Borreliose aktuell und in der Vorgeschichte
4. Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS) (vgl. Kapitel 4.3 und Anhang 2).

Anhang 2

Die Infectious Diseases Society of America (IDSA) hat 2006 folgende diagnostische Kriterien für das PTLDS vorgeschlagen (52):

1. vorausgegangene, erwiesene Lyme-Borreliose (entsprechend der CDC-Kriterien) und Rückbildung oder Stabilisierung der objektiven Lyme-Borreliose-Symptome unter einem generell akzeptierten antibiotischen Behandlungsregime
2. Auftreten der subjektiven Symptome (Fatigue, ausgedehnte muskuloskelettale Schmerzen, kognitive Störungen) innerhalb von 6 Monaten nach Diagnose der Lyme-Borreliose und Anhalten der Beschwerden (oder chronisch-rezidivierendes Auftreten) über mindestens 6 Monate nach Abschluss der Antibiotikatherapie
3. Die subjektiven Symptome führen zu einer relevanten Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens.
4. Ausschlusskriterien:
 - aktive, unbehandelte Co-Infektion
 - objektive Befunde bei der körperlichen Untersuchung oder neuropsychologischen Testung, welche die Beschwerden erklären
 - subjektive Beschwerden, die bereits vor der Lyme-Borreliose bestanden
 - eine andere zugrunde liegende Erkrankung, die die Beschwerden erklärt (z. B. Adipositas per magna, Schlafapnoesyndrom, Narkolepsie, Autoimmunerkrankungen, Medikamentennebenwirkungen, (insuffizient behandelte oder dekompenzierte) kardiopulmonale Erkrankungen, endokrine Erkrankungen, maligne Erkrankungen innerhalb der letzten 2 Jahre, Lebererkrankungen, depressive Störungen, bipolare Erkrankungen, wahnhaftige Störungen, demenzielle Erkrankungen, Essstörungen, Drogen- oder Alkoholabusus innerhalb der letzten 2 Jahre
 - Labor- und/oder bildgebende Befunde, die die Beschwerden erklären könnten (z. B. BSG > 50 mm/h, abnorme Serumwerte für Schilddrüsenhormon, Gesamteiweiß, Immunglobuline, Leberwerte, Calcium, Phosphor, Harnstoff, Elektrolyte, Kreatinin. Auffälliger Urinstatus)

Anhang 3

Tabelle 6: Absolutes Ergebnis und Manifestationsformen aus den 8 RCTs und 8 Kohortenstudien (modifiziert nach (16)).

Studie (RCT)	Falldefinition	Manifestation	Neurologische Restsymptome nach 3-12 Monaten	
			Doxycyclin	Betalactam-Antibiotika
Kortela, 2021	gesichert 97 (52%) möglich 90 (48%)	Frühmanifestationen 170 (91%) Spätmanifestationen 17 (9%)	35/82 (43%)	Ceftriaxon 36/84 (42%)
Solheim, 2022	gesichert 76 (83%) möglich 16 (17%)	Frühmanifestationen 89 (97%) Spätmanifestationen (> 6 Monate) 3 (3%)	2 Wochen Therapie: 6/46 (13%) 6 Wochen Therapie 10/46 (22%)	
Ljostad, 2008	gesichert (n=71) möglich (n=31)	Frühmanifestationen (Bannwarth-Syndrom, Hirnnervenparese, Radikulopathien) n= 97 (95%) Spätmanifestationen (Myelopathie, ACA mit Parästhesien, Enzephalopathie) n=5 (5%)	28/54 (52%)	32/48 (66%) (Ceftriaxon)
Karlsson, 1994	wahrscheinlich	Nicht differenzierbar, hauptsächlich Frühmanifestationen	6/31 (19%)	4/21 (19%) (Penicillin G)
Kohlhepp, 1989	möglich	Frühmanifestationen (Radikulopathie, Meningitis, Hirnnervenparese)	19/39 (49%)	23/36 (63%) (Penicillin G)
Studie (RCT)	Falldefinition	Manifestationen	Neurologische Restsymptome nach 12 Monaten	
			Doxycyclin	Betalactam-Antibiotika
Ljostad, 2008	gesichert (n=71) möglich (n=31)	s.o.	22/44 (50%)	19/41 (46%)
Karlsson, 1994	wahrscheinlich	s.o.	3/30 (10%)	3/21 (14%)
Kohlhepp, 1989	möglich	s.o.	12/39 (30%)	11/36 (30%)
Studie (RCT)	Falldefinition	Manifestationen	Neurologische Restsymptome nach > 3 Monaten	
			Cefotaxim	Penicillin G
Hassler, 1990	möglich	Frühmanifestationen (Radikulopathien)	14/49 (28%)	24/44 (54%)
Pfister, 1989	3/21 möglich 19/21 Pat. gesichert/ wahrscheinlich	Frühmanifestationen (Bannwarth-Syndrom, Meningitis)	2/11 (18%)	2/10 (20%)

RCT ohne relevante Daten für die definierten Vergleiche		
Studie (RCT)	Falldefinition	Manifestationen
Oksi, 1988	möglich	Nicht differenzierbar, hauptsächlich Frühmanifestationen
Pfister, 1988 (Pfister, HW 88)	3/21 möglich 18/21 wahrscheinlich	Frühmanifestationen (Bannwarth-Syndrom)
Pfister, 1991	6/30 möglich 24/30 gesichert/ wahrscheinlich 24/30 gesichert/ wahrscheinlich	Frühmanifestationen (Bannwarth-Syndrom)

Anhang 4

Tabelle 7: Häufigkeit von Nebenwirkungen aus 6 RCTs (modifiziert nach (16))

Betalaktame vs. Doxycycline					
Design	Studien	Gruppe Betalaktame (n=)	Gruppe Doxycycline (n=)	Nebenwirkungen Betalaktame (n=)	Nebenwirkungen Doxycycline (n=)
RCTs	2	79	88	32 (40%)	25 (28%)
NRS	2	47	75	1 (2%)	5 (7%)
Penicillin vs. Cefotaxime					
Design	Studien	Gruppe Cefotaxime (n=)	Gruppe Penicillin G (n=)	Nebenwirkungen Cefotaxime (n=)	Nebenwirkungen Penicillin G (n=)
RCTs	2	80	79	39 (49%)	22 (28%)

Anhang 5

Tabelle 8: Nebenwirkungen aus Vergleichsstudien (modifiziert nach (16))

Einzelne Nebenwirkungen		
Betalaktame vs Doxycycline	Betalaktame	Doxycycline
Kortela, 2021	N = 93	N = 94
Alle AE	9	5
AE/SAE	Arzneimittlexanthem, Leberwerterhöhungen, Diarrhoe, Clostridium difficile-Infektion, Thrombophlebitis durch intravenösen Zugang	Arzneimittlexanthem, Übelkeit, Ekzem nach Sonneneinwirkung
Ljostad, 2008	n = 56	n = 57
Alle AE	26	57
SAE	3 (Cholezystitis/Stomatitis/Allergie)	1 (Duodenalulcus)
Sonstige (nicht nach Therapie aufgeschlüsselt)	Diarrhoe n=17, Übelkeit n=3, Übelkeit + Diarrhoe n=2, Obstipation n=9, Exanthem n=3	
Karlsson, 1994	n = 23	n = 31
AE	3 (Schwindel n=1, Thrombophlebitis n=2)	4 (Exanthem n=2, Diarrhoe n=2)
Berglund, 2002	n = 18	n = 39
AE/SAE	0	0
Borg, 2005	n = 29	n = 36
AE	1 (Leukopenie)	5 (GI-Problematik n=3, Phototoxizität n=2)
Penicillin vs. Cefotaxime	Penicillin	Cefotaxime
Hassler, 1990	n = 69	n = 69
AE	20 (Diarrhoe n=6, Herxheimer-Reaktion n=14)	37 (Diarrhoe n=9, Herxheimer Reaktion n=28)
SAE	n=2 (Kolitis, Schock)	n=2 (Kolitis, allergische Reaktion)
Pfister, 1989	n = 10	n = 11
AE	0	0

Anhang 6

Patienten-Information nach Zeckenstich (aus DDG-S2k-LL „Kutane Lyme-Borreliose“; AWMF-Reg.-Nr. 013/044)

1. Entfernen Sie die Zecke so bald wie möglich.

Am besten geeignet sind spezielle Zeckenpinzetten oder Zeckenkarten.

Ziehen oder schieben Sie die Zecke langsam mit Geduld aus der Haut heraus – ohne Drehen oder Vorbehandlung mit Öl oder Klebstoff. Vermeiden Sie das Quetschen des Körpers. Falls ein Rest des Stechapparates (häufig fehlinterpretiert als „Kopf“) in der Haut verbleibt, können Sie ihn mit einer sterilen Nadel oder Kürette entfernen oder auch von einer Ärztin/einem Arzt entfernen lassen. Hinsichtlich einer Übertragung von Borrelien ist das Verbleiben des Stechapparates in der Haut unbedenklich.

2. Suchen Sie sorgfältig den Körper und bei Kindern vor allem auch den Kopf nach weiteren Zecken ab.

3. Beobachten Sie die Haut in der Umgebung der Einstichstelle 6 Wochen lang.

Eine unmittelbar nach dem Stich auftretende Rötung durch die Zeckenspeichelstoffe bildet sich innerhalb einiger Tage zurück. Tritt danach erneut eine Rötung auf oder vergrößert sich die anfängliche Rötung auf ≥ 5 cm, sollten Sie unbedingt eine Ärztin/einen Arzt aufsuchen. Es kann sich um die Frühmanifestation der Lyme-Borreliose, das Erythema migrans (Wanderröte), handeln.

4. Bei einer typischen Wanderröte in der Umgebung des Zeckenstiches soll auch ohne Blutuntersuchung und auch bei noch fehlendem Antikörpernachweis im Blut bereits eine Antibiotikabehandlung, vorzugsweise mit Doxycyclin (bei Kindern erst ab 9. Lebensjahr) oder mit Amoxicillin, durchgeführt werden.
5. Die Verbreitung der Borrelien über den Blutweg kann sich – auch ohne Rötung der Haut – durch ein grippeartiges Krankheitsgefühl ohne Beschwerden in den Atemwegen bemerkbar machen. Es können die Vorboten einer Organerkrankung sein, z. B. der Gelenke oder des Nervensystems. Suchen Sie dann eine Ärztin/einen Arzt auf, der über die Notwendigkeit einer Blutuntersuchung auf Borrelienantikörper entscheidet.
6. Die Lyme-Borreliose ist im Frühstadium durch die leitliniengerechte Antibiotikatherapie vollständig heilbar. Spätmanifestationen werden dadurch verhindert.
7. Eine Untersuchung der Zecke auf Borrelien ist nicht sinnvoll, da bei positivem Nachweis nicht sicher ist, ob die Borrelien überhaupt in die Haut übertragen wurden und ob sie im Falle der Übertragung zu einer Erkrankung führen. Ein negatives Ergebnis schließt eine Übertragung nicht aus.
8. Nur ein kleiner Teil der mit Borrelien infizierten Menschen erkranken! Aus diesem Grund ist von einer vorbeugenden oralen Antibiotikatherapie abzuraten.

Anhang 7

Tabelle 9: Häufigkeiten klinischer Manifestationen bei Neuroborreliose aus 3 Studien (Kaiser, 1994 [14])

Klinische Manifestation	Akute (frühe) Neuroborreliose N = 86	Chronische (späte) Neuroborreliose N = 15
Radikulitis spinalis	73,2%	
▪ Isolierte Radikulitis spinalis	38,4%	
▪ Radikulitis spinalis et cranialis	34,9%	
▪ Isolierte Radikulitis cranialis	20,9%	
Radikulitis cranialis	55,8%	
▪ VII	51,2%	
▪ II	1,2%	
▪ III	1,2%	
▪ VI	2,2%	
Myeloradikulitis	3,5%	
Zerebrale Vaskulitis	1,2%	
Myositis	1,2%	
Enzephalomyelitis		100%

Tabelle 10: (Hansen & Lebech, 1992 [24])

Klinische Manifestation zum Zeitpunkt der Diagnose	Akute (frühe) Neuroborreliose N = 176	Späte Neuroborreliose N = 11
Lymphozytäre Meningoradikulitis mit Mononeuritis multiplex (Bannwarth's Syndrom)	61%	
Faszialisparese, unilateral	37%	
Faszialisparese, bilateral	17%	
Lähmung, VI. Hirnnerv	5%	
Schmerzhafte lymphozytäre Meningoradikulitis (ohne Paresen)	24,6%	
Subakute lymphozytäre Meningitis (ohne Schmerzen, ohne Paresen)	4,8%	
Myelo-Meningoradikulitis	3,7%	
Chronische lymphozytäre Meningitis (mit Paresen, KH-dauer >6 Monate)		1,6%
Chronische progressive Enzephalomyelitis		4,3%

Tabelle 11: (Oschmann et al., 1998 [15])

Symptome bei Neuroborreliose	N = 330
Parese, peripher	45%
Parese, zentral	9%
Sensibilitätsstörung, peripher	44%
Sensibilitätsstörung, zentral	4%
Hirnnervenlähmung, N. facialis	39%
Hirnnervenlähmung, sonstige	8%
Blasenlähmung	5%
Psychosyndrom	3%
Parkinson Syndrom	7%
Zerebelläre Ataxie	2%
Schlaganfall	1,2%
Myositis	0,3%

Anhang 8

Tabelle 12: GRADE-Bewertung der Antibiotika-Studien (modifiziert nach (16))

Qualitätsbeurteilung						Anzahl an Patienten		Effekt		Qualität
Anzahl an Studien	Design	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Ungenauigkeit			RR (95% CI)	Absolut	
Betalaktame vs. Doxycyclin						Betalaktame	Doxycycline			
Neurologische Symptome nach > 4 Monaten										
3	RCTs	relevant ¹	Keine relevante Inkonsistenz	Keine relevante Indirektheit	relevant ²	59/105 (56,2%)	53/124 (42,7%)	RR 1.27 (0.98 – 1.63)	115 mehr pro 1000 (von 9 weniger bis 269 mehr)	Frühmanifestationen: +++ NIEDRIG Spätmanifestationen: +--- SEHR NIEDRIG (zusätzliche Indirektheit)
Nebenwirkungen										
3	RCTs	relevant ¹	Keine relevante Inkonsistenz	Keine relevante Indirektheit	relevant ²	33/173 (19,1%)	35/169 (20,7%)	RR 0.94 (0.63 – 1.39)	12 weniger pro 1000 (von 77 weniger bis 81 mehr)	Frühmanifestationen: +++ NIEDRIG Spätmanifestationen: +--- SEHR NIEDRIG (zusätzliche Indirektheit)

Qualitätsbeurteilung						Anzahl an Patienten		Effekt		Qualität
Anzahl an Studien	Design	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Ungenauigkeit			RR (95% CI)	Absolut	
Neurologische Symptome nach > 12 Monaten										
4	RCTs	relevant ¹	Keine relevante Inkonsistenz	Keine relevante Indirektheit	relevant ²	69/184 (37,5%)	3773/196 (32,7%)	RR 0.98 (0.76 – 1.26)	7 weniger pro 1000 (von 89 weniger bis 97 mehr)	Frühmanifestationen: +++ NIEDRIG Spätmanifestationen: +--- SEHR NIEDRIG (zusätzliche Indirektheit)
¹ zwei unverblindete Studien, Bedenken bezüglich der Behandlungszuteilung sowie bezüglich selektiven Berichtens ² begrenzte Fallzahl										
Cefotaxim vs. Penicillin						Penicillin	Cefotaxim			
Neurologische Symptome nach > 4 Monaten										
2	RCTs	relevant ¹	Keine relevante Inkonsistenz	Keine relevante Indirektheit	relevant ²	26/54 (48,1%)	16/60 (26,7%)	RR 1.81 (1.1 – 2.97)	216 mehr pro 1000 (von 27 mehr zu 525 mehr)	Frühmanifestationen: +++ NIEDRIG Spätmanifestationen: +--- SEHR NIEDRIG (zusätzliche Indirektheit)

Qualitätsbeurteilung						Anzahl an Patienten		Effekt		Qualität
Anzahl an Studien	Design	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Ungenauigkeit			RR (95% CI)	Absolut	
Nebenwirkungen										
2	RCTs	relevant ¹	relevant ³	Keine relevante Indirektheit	relevant ²	22/79 (27.8%)	39/80 (48.8%)	RR 0.56 (0.38 – 0.84)	215 weniger pro 1000 (von 78 weniger zu 302 weniger)	+--- SEHR NIEDRIG
¹ Hohes Risiko für Bias ² begrenzte Fallzahl ³ in einer Studie wurden keine Ergebnisse berichtet										
Kombination mehrerer Antibiotika vs. Einzelsubstanz						Einzelsubstanz	Kombination			
Neurologische Symptome										
2	Beobachtungsstudie	Sehr ernst ¹	Keine relevante Inkonsistenz	relevant ²	relevant ³	4/10 (40%)	2/8 (25%)	Kein pooling	Kein pooling	+--- SEHR NIEDRIG
¹ Hohes Risiko für Bias ² Verschiedenartige Interventionen, unterschiedliche Behandlungszeiträume ³ begrenzte Fallzahl										
Antibiotische Behandlung vs. Keine Behandlung						Treatment	No treatment			
Neurologische Symptome										
3	Observational studies	Sehr ernst ¹	Keine relevante Inkonsistenz	Keine relevante Inkonsistenz	relevant ²	30/94 (31.9%)	31/79 (39.2%)	Kein pooling	Kein pooling	+--- SEHR NIEDRIG
¹ Hohes Risiko für Bias ² begrenzte Fallzahl										

Zusätzliche Steroide vs. Antibiotische Monotherapie							Zusätzliche Steroide	Antibiotische Monotherapie		
Qualitätsbeurteilung							Nº der Patienten		Wirkung	Qualität
Nº der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	zusätzliche Steroide	Monotherapie mit Antibiotika		
Residuelle Fazialisparese nach Therapie (dichotom, Nachbeobachtung: 12 Monate)										
2	Beobachtungsstudien	sehr schwerwiegend ¹	schwerwiegend ²	schwerwiegend ³	schwerwiegend ⁴	keine	53	44	nicht gepoolt (s.Text)	⊕○○○ Sehr niedrig
Residuelle Symptome einer Fazialisparese nach Therapie (Nachbeobachtung: 12 Monate; bewertet mit: eFACE Dynamic)										
1	Beobachtungsstudien	sehr schwerwiegend ¹	schwerwiegend ⁶	schwerwiegend ⁷	schwerwiegend ⁴	keine	18	17	s. Text	⊕○○○ Sehr niedrig
Residuelle Symptome einer Fazialisparese nach Therapie (Nachbeobachtung: 12 Monate; bewertet mit: eFACE Synkinesis)										
1	Beobachtungsstudien	sehr schwerwiegend ¹	schwerwiegend ⁵	schwerwiegend ⁶	schwerwiegend ⁴	keine	18	17	s. Text	⊕○○○ Sehr niedrig
Residuelle Symptome einer Fazialisparese nach Therapie (Nachbeobachtung: 12 Monate; bewertet mit: eFACE Composite)										
1	Beobachtungsstudien	sehr schwerwiegend ¹	schwerwiegend ⁵	schwerwiegend ⁶	schwerwiegend ⁴	keine	18	17	s. Text	⊕○○○ Sehr niedrig

Qualitätsbeurteilung							N _z der Patienten		Wirkung	Qualität
N _z der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	zusätzliche Steroide	Monotherapie mit Antibiotika		
¹ kritisches Risiko für Bias in allen eingeschlossenen Studien ² relevante Unterschiede in Effektschätzern ³ Patientenpopulation sehr heterogen ⁴ geringe Fallzahl ⁵ Einzelstudie ⁶ Intervention nicht ausreichend beschrieben										

Anhang 9

Tabelle 13: Wichtige Differenzialdiagnosen der Neuroborreliose

Neurologische Manifestation	Differenzialdiagnosen	Klinische Charakteristika, Laborbefunde
Fazialisparese	Idiopathische Fazialisparese	<ul style="list-style-type: none"> keine Liquorpleozytose Differenzierung kann in der Frühphase – insbesondere bei Kindern – schwierig sein
	Zoster oticus (Ramsay Hunt Syndrom)	<ul style="list-style-type: none"> Bläschen am äußeren Gehörgang (können diskret sein oder fehlen) und/oder im Mundbereich ohrnahe Schmerzen häufiger Hyperakusis und Schmeckstörungen Virusnachweis aus Bläschen und/oder Liquor VZV-AI
	Polyradikulitis cranialis (Miller Fisher-Syndrom)	<ul style="list-style-type: none"> selten einseitig, Schrankenstörung keine Liquorpleozytose GQ1b-Antikörper Beteiligung weiterer Hirnnerven
	Traumatische Fazialisparenen	<ul style="list-style-type: none"> Anamnese Bildgebung
	Fazialisparese bei tumorösen Prozessen	<ul style="list-style-type: none"> Kleinhirnbrückenwinkeltumor Parotistumor Meningeosis neoplastica: Anamnese (schleichender Verlauf) Liquor und Bildgebung
	Mastoiditis, Otitis media	<ul style="list-style-type: none"> HNO-Befund Bildgebung
	bakterielle Meningitis anderer Ätiologie (inkl. tuberkulöse Meningitis)	<ul style="list-style-type: none"> Liquor Erregerdiagnostik aus Liquor

Neurologische Manifestation	Differenzialdiagnosen	Klinische Charakteristika, Laborbefunde
	Sarkoidose (Heerfordt-Syndrom)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesichtsschwellung mit Parotis ▪ Uveitis ▪ oft bilaterale Fazialisparese ▪ Bildgebung ▪ Serummarker für Sarkoidose
	Melkersson-Rosenthal Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rezidivierender Verlauf ▪ Landkartenzunge ▪ Gesichtsschwellung
Mono/Polyradikulitis (Bannwarth-Syndrom)	Mono/Polyradikulitis durch andere Erreger: VZV, EBV, HSV, CMV (letztere bei Immunsuppression)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erregerdiagnostik im Liquor
	Wurzelkompression durch Bandscheibenvorfall (BSV), Facettensyndrom, ISG-Syndrom, Piriformissyndrom	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Belastungsabhängigkeit der Symptome ▪ mechanisch lokale Triggerbarkeit (bzw. Triggerpunkte) ▪ spinale Bildgebung
	spinaler Tumor (z.B. Neurinom, Ependymom); Meningeosis neoplastica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schleichender Verlauf ▪ Bildgebung
	Spondylodiszitis, spinaler/duraler Abszess	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mechanisch lokale Triggerbarkeit ▪ Entzündungsparameter ▪ Bildgebung
Meningitis	<p>chronische Meningitis (erregerbedingt, keine Immunschwäche):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mycobacterium tuberculosis ▪ Treponema pallidum ▪ Mollaret Meningitis (HSV2) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mikrobiologische Erregerdiagnostik aus Liquor

Neurologische Manifestation	Differenzialdiagnosen	Klinische Charakteristika, Laborbefunde
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ parameningealer Infektionsfokus (Sinusitis, Mastoiditis, Otitis) ▪ HSV 1 und 2 ▪ lymphozytäre Chorioretinitis ▪ Enteroviren ▪ VZV (selten) <p>chronische Meningitis (erregerbedingt, bei Immunschwäche):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ HIV ▪ Mycobacterium tuberculosis ▪ CMV ▪ Cryptococcus neoformans ▪ Candida spp. ▪ Toxoplasma gondii 	
	<p>chronische Meningitis (nicht erregerbedingt):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Meningeosis neoplastica ▪ M. Behcet ▪ Kollagenosen ▪ Sarkoidose ▪ Migräne mit Liquorpleozytose ▪ Steroidresponsive chronische idiopathische Meningitis ▪ medikamenteninduzierte Meningitis ▪ leptomenigeale Beteiligung bei isolierter ZNS-Angiitis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mikrobiologische Abgrenzung erregerbedingter Ursache in Liquor und ggf. Serum ▪ Liquorzytologie, ▪ Autoimmunserologie, ▪ internistisch-rheumatologische Abklärung ▪ Medikamentenanamnese

Neurologische Manifestation	Differenzialdiagnosen	Klinische Charakteristika, Laborbefunde
Myelitis	chronische Myelitis (nicht erregerbedingt): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Primär chronische Multiple Sklerose ▪ Neuromyelitis optica (NMO) und Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankungen (NMOSD) ▪ Kollagenosen ▪ Paraneoplastisch ▪ nach Impfungen (extrem selten) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mikrobiologische Abgrenzung erregerbedingter Ursache in Liquor und ggf. Serum ▪ spinales MRT ▪ Autoimmunserologie ▪ Internistisch-rheumatologische Mitbeurteilung ▪ Impfanamnese
	Myelitis (erregerbedingt): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mykobakterium tub. ▪ Treponema pallidum ▪ HSV, VZV, Enteroviren Bei Immunschwäche: <ul style="list-style-type: none"> ▪ HIV, CMV, JCV Parainfektios bei: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mycoplasma pneumoniae ▪ HSV-2, VZV, CMV, EBV, Adenoviren, ECHO, Mumps 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mikrobiologische Abgrenzung erregerbedingter Ursache in Liquor und ggf. Serum ▪ spinales MRT
	chronische Myelopathie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Spinalkanalstenose ▪ Funikuläre Myelose (Vitamin B12-Mangel) ▪ degenerative Erkrankungen (ALS, spastische Spinalparalyse) ▪ spinale AV-Fistel ▪ Strahlenmyelopathie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ spinale Bildgebung (MRT, CT, Myelographie, Angiographie) ▪ ausgedehnte Labordiagnostik ▪ internistische Abklärung ▪ Liquor zur Abgrenzung einer infektiologischen Ursache ▪ Elektrophysiologie (EPs)

Neurologische Manifestation	Differenzialdiagnosen	Klinische Charakteristika, Laborbefunde
	<ul style="list-style-type: none">▪ Adrenoleukodystrophie▪ hepatische Myelopathie▪ Kupfer-Mangel-Myelopathie▪ HIV-Myelopathie▪ spinale Tumore▪ alkoholische Myelopathie	

Anhang 10

Tabelle 14: Studiencharakteristika der RCTs zur Behandlung des Post-Treatment Lyme Disease Syndromes (PTLDS)

Studie	Größe	Falldefinition	Vorthherapie	Intervention	Behandlungsdauer	Herkunftsland
Fallon 2007 (216)	37	<ol style="list-style-type: none"> 1. Z.n. Erythema migrans oder LB nach CDC-Kriterien und positiver oder grenzwertiger ELISA mit positivem Western Blot 2. aktuell positiver IgG Western Blot 3. Behandlung mit mindestens 3 Wochen Ceftriaxon i.v. 4. subjektive Gedächtnisstörungen nach Beginn der LB 5. Auffälligkeit im Wechsler Memory Scale III 	Mindestens 3 Wochen Ceftriaxon i. v.	Ceftriaxon i.v. vs. Placebo	10 Wochen	USA
Sjöwall 2012 (221)	15	<ol style="list-style-type: none"> 1. LNB nach EUCALB-Kriterien 2. >6 Monate persistierende Symptome (Fatigue, Fazialisparese, Kopfschmerz, Radikulitis, kognitive Einschränkungen) 	Mindestens Ceftriaxon oder Doxycyclin 10-14 Tage	Doxycyclin oral 2 x 100 mg vs. Placebo	3 Wochen	Schweden
Berende 2016 (219)	280	<ol style="list-style-type: none"> 1. Persistierende Symptome, die einer LB zugerechnet wurden (muskuloskeletale Schmerzen, Arthritis/Arthralgie, Neuralgie, Sensibilitätsstörungen, Dysästhesie, neuropsychologische Auffälligkeiten, kognitive Störungen, Fatigue) 2. zeitlicher Zusammenhang mit Erythema migrans oder anderer klinisch bestätigter LB oder positiver Serologie 	30-40 Tage Antibiose, unklar welche Präparate	2 Wochen Ceftriaxon, danach 12 Wochen Doxycyclin vs. Clarithromycin + hydroxychloroquin vs. Placebo	12 Wochen	Niederlande
Kaplan 2003 (218)	129	<ol style="list-style-type: none"> 1. Erythema migrans, frühe neurologische/kardiologische Symptome, Radikulopathie, Arthritis 2. erfolgte Antibiotikabehandlung 	Vorherige Antibiose, Dauer/Präparate unklar	Ceftriaxon 2g i.v. für 30d, danach Doxycyclin 200 mg oral für 60d vs. Placebo i.v. 30d, danach Placebo oral 60 d	90 Tage	USA
Klempner 2001 (223)	107	<ol style="list-style-type: none"> 1. Erythema migrans, frühe neurologische/kardiologische Symptome, Radikulopathie, Arthritis. 2. erfolgte leitliniengerechte Antibiotikabehandlung 3. persistierende Symptome mit Auftreten innerhalb von 6 Monaten nach LB und >6 Monate Dauer, z.B. muskuloskeletale Schmerzen, kognitive Einschränkungen, Radikulopathie, Paresthesien/Dysästhesien/Fatigue 	Vorherige Antibiose, Präparate unklar Dauer Median 50 (Placebo) – 66 Tage (Verum)	2 Wochen Ceftriaxon 2g i.v. für 30d, danach Doxycyclin 2x100 mg oral für 60d vs. Placebo i.v. 30d, danach Placebo oral 60 d	90 Tage	USA

Studie	Größe	Falldefinition	Vorthherapie	Intervention	Behandlungsdauer	Herkunftsland
		seronegative + seropositive Pat. eingeschlossen				
Krupp 2003 (220)	48	<ol style="list-style-type: none"> 18-70 Jahre Erythema migrans oder LB-Spätmanifestation nach CDC-Kriterien mit positivem ELISA und Western Blot erfolgte leitliniengerechte Antibiotikabehandlung 6 Monate vor Studieneintritt aktuell bestehende Fatigue 	Minimum 3 Wochen Doxycyclin 2 x 100mg oder Amoxicillin 3 x 500 mg oder Ceftriaxon 2 g/d	Ceftriaxon 2 g i.v. vs. Placebo	28 Tage	USA
Cameron 2008 (224)	84	<ol style="list-style-type: none"> >18 Jahre alt Wiederauftreten von Symptomen einer LB nach zuvor erfolgter erfolgreicher Antibiotikabehandlung 	Alle hatten vorangegangene Behandlung mit Antibiotika, Dauer und Präparate nicht genannt	Amoxicillin 3 x 1000 mg vs. Placebo	3 Monate	USA
Murray 2022 (222)	29	<ol style="list-style-type: none"> >18 Jahre klinische Diagose einer LB mind. 6 Monate vor Studieneintritt leitliniengerechte initiale Antibiotikatherapie fortbestehende Symptome mit Beginn innerhalb 6 Monate nach LB-Diagnose mit Persistenz >6 Monate fortbestehende Schmerzen und Fatigue 	LL-gerechte Vorbehandlung war Einschlusskriterium wird aber nicht weiter spezifiziert	Kundalini Yoga vs. Warteliste	8 Wochen	Niederlande

Tabelle 15: Beurteilung nach GRADE: Sollten Antibiotika beim Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS) eingesetzt werden?

Certainty assessment								Ergebnis	Certainty
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Antibiotika n=	Placebo n=		
Fatigue (verschiedene Messinstrumente)									
3	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	228	132	In zwei RCTs (darunter einem mit insgesamt niedrigem Risiko für Bias) kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Fatigue. In einem RCT weniger Fatigue nach Antibiotikabehandlung.	⊕○○○ Sehr niedrig
Depression (bewertet mit: BDI)									
2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	84	77	Kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Depressivität.	⊕⊕○○ Niedrig
Lebensqualität (bewertet mit: SF36)									
4	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	274	183	Kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Lebensqualität.	⊕⊕○○ Niedrig
Kognition (verschiedene Messinstrumente)									
4	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	292	197	Kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Kognition.	⊕⊕○○ Niedrig

Erläuterungen

- a. relevante Heterogenität
- b. relevante Unterschiede bezüglich Falldefinition, Intervention, Therapiedauer und Nachbeobachtungszeit
- c. keine gepoolte Analyse möglich

Tabelle 16: GRADE – zusätzliche Steroidgabe bei Fazialisparese im Rahmen einer Neuroborreliose

Certainty assessment							N _z der Patienten		Wirkung	Certainty
N _z der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	zusätzliche Steroide	Monotherapie mit Antibiotika		
Residuelle Fazialisparese nach Therapie (dichotom, Nachbeobachtung: 12 Monate)										
2	Beobachtungsstudien	sehr schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	schwerwiegend ^d	keine	53	44	nicht gepoolt (s.Text)	⊕○○○ Sehr niedrig
Residuelle Symptome einer Fazialisparese nach Therapie (Nachbeobachtung: 12 Monate; bewertet mit: eFACE Dynamic)										
1	Beobachtungsstudien	sehr schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	schwerwiegend ^d	keine	18	17	s.Text	⊕○○○ Sehr niedrig
Residuelle Symptome einer Fazialisparese nach Therapie (Nachbeobachtung: 12 Monate; bewertet mit: eFACE Synkinesis)										
1	Beobachtungsstudien	sehr schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	schwerwiegend ^d	keine	18	17	s.Text	⊕○○○ Sehr niedrig
Residuelle Symptome einer Fazialisparese nach Therapie (Nachbeobachtung: 12 Monate; bewertet mit: eFACE Composite)										
1	Beobachtungsstudien	sehr schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	schwerwiegend ^d	keine	18	17	s.Text	⊕○○○ Sehr niedrig


a. kritisches Risiko für Bias in allen eingeschlossenen Studien nach ROBINS-I; b. relevante Unterschiede in Effektschätzern, zwei Studien zeigen keinen Unterschied, eine Studie zeigt Nachteil für Steroide; c. Patientenpopulation sehr heterogen; d. geringe Fallzahl; e. Einzelstudie; f. Intervention nicht ausreichend beschrieben

Tabelle 17: GRADE – Doxycyclin 2 Wochen versus 6 Wochen

Certainty assessment							N ^o der Patienten		Wirkung		Certainty
N ^o der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Doxycyclin 2 Wochen	Doxycyclin 6 Wochen	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)	
Neurologische Restsymptome (Nachbeobachtung: 12 Monate)											
1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^a	keine	6/46 (13.0%)	10/46 (21.7%)	RR 0.60 (0.24 bis 1.51)	87 weniger pro 1.000 (von 165 weniger bis 111 mehr)	 Niedrig

- a. Einzelstudie
- b. geringe Fallzahl

Tabelle 18: GRADE – 2 Wochen Antibiotikatherapie versus ausgedehnter Antibiotikatherapie

Certainty assessment							Nz der Patienten		Wirkung		Certainty
Nz der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	2 Wochen Antibiotika	ausgedehnter Antibiotikatherapie	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)	
Residuelle neurologische Symptome (Nachbeobachtung: 12 Monate)											
2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^b	keine	23/118 (19.5%)	24/121 (19.8%)	RR 0.98 (0.59 bis 1.64)	4 weniger pro 1.000 (von 81 weniger bis 127 mehr)	 Niedrig

- a. heterogene Population, eine Studie schließt zusätzlich Patienten mit nicht-neurologischen Manifestationen der Borreliose ein. Falldefinition in einer Studie nicht konsequent umgesetzt. Unterschiedliche Präparate und Behandlungsdauern.
- b. geringe Fallzahl, breites Konfidenzintervall

Tabelle 19: GRADE Wirksamkeit Antibiotika bei PTLDS

Certainty assessment								Ergebnis	Certainty
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Antibiotika n=	Placebo n=		
Fatigue (verschiedene Messinstrumente)									
3	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	228	132	In zwei RCTs (darunter einem mit insgesamt niedrigem Risiko für Bias) kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Fatigue. In einem RCT weniger Fatigue nach Antibiotikabehandlung.	⊕○○○ Sehr niedrig
Depression (bewertet mit: BDI)									
2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	84	77	Kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Depressivität.	⊕⊕○○ Niedrig
Lebensqualität (bewertet mit: SF36)									
4	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	274	183	Kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Lebensqualität.	⊕⊕○○ Niedrig
Kognition (verschiedene Messinstrumente)									
4	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	292	197	Kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Kognition.	⊕⊕○○ Niedrig

- a. Heterogenität bezüglich der Richtung des Outcomes
- b. relevante Unterschiede bezüglich Falldefinition, Intervention, Therapiedauer und Nachbeobachtungszeit
- c. keine gepoolte Analyse möglich

Tabelle 20: GRADE Nebenwirkungen Antibiotika PTLDS

Certainty assessment						№ der Patienten		Wirkung	Certainty
№ der Studien	Studien-design	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Antibiotika	Placebo	Relatives Risiko (95% CI)	
Nebenwirkungen (AE)									
4	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^b	111/284 (39.1%)	47/192 (24.5%)	RR 1.47 (1.11 - 1.95)	⊕⊕○○ niedrig
Schwerwiegende Nebenwirkungen (SAE)									
4	RCTs	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^a	sehr schwerwiegend ^c	7/289 (2.4%)	3/202 (1.5%)	RR 1.51 (0.44 - 5.12)	⊕○○○ sehr niedrig

^arelevante Unterschiede bezüglich Falldefinition, Intervention, Art und Dauer der Therapie

^bgeringe Fallzahl

^cgeringe Fallzahl und geringe Ereignishäufigkeit

7 Methodik der Leitlinienentwicklung

Diese Leitlinie basiert auf der Aktualisierung der 2018 von einem Expertengremium erstellten Leitlinie Nr. 030/071 „Neuroborreliose“ der Entwicklungsstufe S3. Die Leitlinie wurde entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung und Weiterentwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) erstellt und entspricht nach dem Dreistufenkonzept der AWMF einer S3-Leitlinie. Die Zusammensetzung der Leitliniengruppe war interdisziplinär (IDA).

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 Empfehlung gegen eine Intervention: „soll nicht“ ↓↓

Vollständige Methodik: siehe Leitlinienreport (separates Dokument)

Literatur

1. Solheim AM, Lorentzen ÅR, Dahlberg AO, Flemmen HÅ, Brune S, Forselv KJN, et al. Six versus 2 weeks treatment with doxycycline in European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blinded, randomised and placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(11):1222-8.
2. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(8):571-81.
3. Jowett N, Gaudin RA, Banks CA, Hadlock TA. Steroid use in Lyme disease-associated facial palsy is associated with worse long-term outcomes. *Laryngoscope*. 2017;127(6):1451-8.
4. Marques A, Okpali G, Liepshutz K, Ortega-Villa AM. Characteristics and outcome of facial nerve palsy from Lyme neuroborreliosis in the United States. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(1):41-9.
5. Avellan S, Bremell D. Adjunctive Corticosteroids for Lyme Neuroborreliosis Peripheral Facial Palsy-A Prospective Study With Historical Controls. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):1211-5.
6. Boast A, Curtis N, Gwee A. QUESTION 1: Teething issues: can doxycycline be safely used in young children? (1468-2044 (Electronic)).
7. Cross R, Ling C, Day NP, McGready R, Paris DH. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood--time to rebuild its reputation? (1744-764X (Electronic)).
8. Pöyhönen H, Nurmi M, Peltola V, Alaluusua S, Ruuskanen O, Lähdesmäki T. Dental staining after doxycycline use in children. (1460-2091 (Electronic)).
9. Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, Beltrán-Aguilar ED, Marianos DW, Hamilton C, et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain Spotted Fever. (1097-6833 (Electronic)).
10. Volovitz B, Shkap R Fau - Amir J, Amir J Fau - Calderon S, Calderon S Fau - Varsano I, Varsano I Fau - Nussinovitch M, Nussinovitch M. Absence of tooth staining with doxycycline treatment in young children. (0009-9228 (Print)).
11. Halperin JJ, Logigian EL, Finkel MF, Pearl RA. Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease). Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. [Review] [66 refs]. *Neurology*. 1996;46(3):619-27.
12. Fingerle V, Eiffert H, Gessner A, Göbel U, Hofmann H, Hunfeld KP, et al. Lyme Borreliose. In: Podbielski A, Abele-Horn M, Hermann M, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H, editors. *MiQ - Qualitätsstandards in der mikrobiologisch - infektiologischen Untersuchung*. 2. Auflage ed. München Jena: ELSEVIER, URBAN & FISCHER; 2017.
13. Djukic M, Schmidt-Samoa C, Lange P, Spreer A, Neubieser K, Eiffert H, et al. Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol*. 2012;259(4):630-6.
14. Kaiser R. Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: a follow-up study in 47 patients. *Journal of Neurology*. 1994;242(1):26-36.
15. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schafer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *Journal of Neurology*. 1998;245(5):262-72.
16. 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.

17. Kortela E, Kanerva MJ, Puustinen J, Hurme S, Airas L, Lauhio A, et al. Oral Doxycycline Compared to Intravenous Ceftriaxone in the Treatment of Lyme Neuroborreliosis: A Multicenter, Equivalence, Randomized, Open-label Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72(8):1323-31.
18. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. 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*. 2007;69(1):91-102.
19. Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):690-5.
20. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology*. 1994;44(7):1203-7.
21. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sorgel F, Einhaupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *Journal of Infectious Diseases*. 1991;163(2):311-8.
22. Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Ljostad U. European neuroborreliosis: quality of life 30 months after treatment. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(5):349-54.
23. Kaiser R. [Clinical courses of acute and chronic neuroborreliosis following treatment with ceftriaxone]. *Nervenarzt*. 2004;75(6):553-7.
24. 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(Pt 2):399-423.
25. Bremell D, Dotevall L. Oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis with symptoms of encephalitis, myelitis, vasculitis or intracranial hypertension. *Eur J Neurol*. 2014;21(9):1162-7.
26. Knudtzen FC, Eikeland R, Bremell D, Quist-Paulsen E, Johansen IS, Solheim AM, et al. Lyme neuroborreliosis with encephalitis; a systematic literature review and a Scandinavian cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(5):649-56.
27. Dersch R, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review. *J Neurol*. 2016;263(1):17-24.
28. Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljić E, Leonhard S, Hofmann H, Weber K, et al. Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int J Med Microbiol*. 2008;298(3-4):279-90.
29. van Dam AP, Kuiper H, Vos K, Widjojokusumo A, de Jongh BM, Spanjaard L, et al. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clinical Infectious Diseases*. 1993;17(4):708-17.
30. Margos G, Vollmer SA, Cornet M, Garnier M, Fingerle V, Wilske B, et al. A new *Borrelia* species defined by multilocus sequence analysis of housekeeping genes. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(16):5410-6.
31. Enkelmann J, Bährhmer M, Fingerle V, Siffczyk C, Werber D, Littmann M, et al. Incidence of notified Lyme borreliosis in Germany, 2013-2017. *Sci Rep*. 2018;8(1):14976.

32. Akmatov MK, Holstiege J, Dammertz L, Heuer J, Kohring C, Lotto-Batista M, et al. Epidemiology of Lyme borreliosis based on outpatient claims data of all people with statutory health insurance, Germany, 2019. *Euro Surveill.* 2022;27(32).
33. Muller I, Freitag MH, Poggensee G, Scharnetzky E, Straube E, Schoerner C, et al. Evaluating frequency, diagnostic quality, and cost of Lyme borreliosis testing in Germany: a retrospective model analysis. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:595427.
34. Huppertz HI, Bohme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 1999;18(10):697-703.
35. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med.* 1995;333(20):1319-27.
36. Kaiser R, Kern A, Kampa D, Neumann-Haefelin D. Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* and tick-borne encephalitis virus in an endemic region in southern Germany. *International Journal of Medical Microbiology.* 1997;286(4):534-41.
37. Stanek G, Flamm H, Groh V, Hirschl A, Kristoferitsch W, Neumann R, et al. Epidemiology of borrelia infections in Austria. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A.* 1987;263(3):442-9.
38. Wilking H, Fingerle V, Klier C, Thamm M, Stark K. Antibodies against *Borrelia burgdorferi sensu lato* among Adults, Germany, 2008-2011. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(1):107-10.
39. Hassenstein MJ, Janzen I, Krause G, Harries M, Melhorn V, Kerrinnes T, et al. Seroepidemiology of *Borrelia burgdorferi* s.l. among German National Cohort (NAKO) Participants, Hanover. *Microorganisms.* 2022;10(11).
40. Fahrer H, Sauvain MJ, Zhioua E, Van Hoecke C, Gern LE. Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? *European Journal of Epidemiology.* 1998;14(2):117-23.
41. Dehnert M, Fingerle V, Klier C, Talaska T, Schlaud M, Krause G, et al. Seropositivity of Lyme borreliosis and associated risk factors: a population-based study in Children and Adolescents in Germany (KiGGS). *PLoS One.* 2012;7(8):e41321.
42. Wilske B, Steinhuber R. Lyme-Borreliose in Süddeutschland. Epidemiologische Daten zum Auftreten von Erkrankungsfällen sowie zur Durchseuchung von Zecken (*Ixodes ricinus*) mit *Borrelia burgdorferi*. *DMW.* 1987;112:1730-6.
43. Jouda F, Perret JL, Gern L. Density of questing *Ixodes ricinus* nymphs and adults infected by *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Switzerland: spatio-temporal pattern at a regional scale. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2004;4(1):23-32.
44. Hansford KM, Wheeler BW, Tschirren B, Medlock JM. Questing *Ixodes ricinus* ticks and *Borrelia* spp. in urban green space across Europe: A review. *Zoonoses Public Health.* 2022;69(3):153-66.
45. Crippa M, Rais O, Gern L. Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2002;2(1):3-9.
46. Munderloh UG, Kurtti TJ. The ABCs of Lyme disease spirochaetes in ticks. *Lancet.* 2005;366(9490):962-4.
47. Heininger U, Zimmermann T, Schoerner C, Brade V, Stehr K. Zeckenstich und Lyme-Borreliose - Eine epidemiologische Untersuchung im Raum Erlangen. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 1993;141(11):874-7.

48. Maiwald M, Oehme R, March O, Petney TN, Kimmig P, Naser K, et al. Transmission risk of *Borrelia burgdorferi sensu lato* from *Ixodes ricinus* ticks to humans in southwest Germany. *Epidemiology & Infection*. 1998;121(1):103-8.
49. Paul H, Gerth HJ, Ackermann R. Infectiousness for humans of *Ixodes ricinus* containing *Borrelia burgdorferi*. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie, und Hygiene - Series A, Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology*. 1987;263(3):473-6.
50. Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Peter O. Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(8):603-8.
51. Gern L. Life cycle of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and transmission to humans. *Curr Probl Dermatol*. 2009;37:18-30.
52. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemperer MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;43(9):1089-134.
53. Leenders AC. Single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1349-50.
54. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. [see comments]. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(2):79-84.
55. Wilske B. Epidemiology and diagnosis of Lyme borreliosis. *Ann Med*. 2005;37(8):568-79.
56. Knauer J, Krupka I, Fuedner C, Lehmann J, Straubinger RK. Evaluation of the preventive capacities of a topically applied azithromycin formulation against Lyme borreliosis in a murine model. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(12):2814-22.
57. Piesman J, Hojgaard A, Ullmann AJ, Dolan MC. Efficacy of an experimental azithromycin cream for prophylaxis of tick-transmitted Lyme disease spirochete infection in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):348-51.
58. Schwameis M, Kundig T, Huber G, von BL, Meinel L, Weisser R, et al. Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. *Lancet Infect Dis*. 2016.
59. Wallich R, Kramer MD, Simon MM. The recombinant outer surface protein A (lipOspA) of *Borrelia burgdorferi*: a Lyme disease vaccine. *Infection*. 1996;24(5):396-7.
60. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, Parenti DL, Fikrig E, Schoen RT, et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(4):209-15.
61. Kalish RS, Wood JA, Golde W, Bernard R, Davis LE, Grimson RC, et al. Human T lymphocyte response to *Borrelia burgdorferi* infection: no correlation between human leukocyte function antigen type 1 peptide response and clinical status. *J Infect Dis*. 2003;187(1):102-8.
62. Abbott A. Lyme disease: uphill struggle. *Nature*. 2006;439(7076):524-5.
63. Nigrovic LE, Thompson KM. The Lyme vaccine: a cautionary tale. *Epidemiol Infect*. 2007;135(1):1-8.
64. Barrett PN, Portsmouth D. A novel multivalent OspA vaccine against Lyme borreliosis shows promise in Phase I/II studies. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(9):973-5.

65. Wilking H, Stark K. Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany, 2009-2012. *Ticks Tick Borne Dis.* 2014;5(3):219-24.
66. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(1):69-79.
67. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2012;379(9814):461-73.
68. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis: a European perspective on diagnosis and clinical management. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(5):450-4.
69. Steere AC. Lyme disease. [see comments]. [Review] [162 refs]. *New England Journal of Medicine.* 1989;321(9):586-96.
70. Henningsson AJ, Malmvall BE, Ernerudh J, Matussek A, Forsberg P. Neuroborreliosis--an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(8):1245-51.
71. Kaiser R, Fingerle V. [Neuroborreliosis]. *Nervenarzt.* 2009;80(10):1239-51.
72. Christen HJ. Lyme neuroborreliosis in children. [Review] [48 refs]. *Annals of Medicine.* 1996;28(3):235-40.
73. Pfister HW, Wilske B, Weber K. Lyme borreliosis: basic science and clinical aspects. [see comments]. [Review] [37 refs]. *Lancet.* 1994;343(8904):1013-6.
74. Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(8):446-56.
75. Reik L, Steere AC, Bartenhagen NH, Shope RE, Malawista SE. Neurologic abnormalities of Lyme disease. *Medicine.* 1979;58(4):281-94.
76. Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. The pathogenesis of lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. *Mol Med.* 2008;14(3-4):205-12.
77. Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clinical Infectious Diseases.* 1999;28(3):569-74.
78. Drack FD, Weissert M. Outcome of peripheral facial palsy in children - a catamnestic study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17(2):185-91.
79. Kowalski TJ, Berth WL, Mathiason MA, Agger WA. Oral antibiotic treatment and long-term outcomes of Lyme facial nerve palsy. *Infection.* 2011;39(3):239-45.
80. Steere AC, Pachner AR, Malawista SE. Neurologic abnormalities of Lyme disease: successful treatment with high-dose intravenous penicillin. *Annals of Internal Medicine.* 1983;99(6):767-72.
81. Ogrinc KA-OX, Maraspin V, Lusa L, Cerar Kišek T, Ružič-Sabljić E, Strle FA-O. Acrodermatitis chronica atrophicans: clinical and microbiological characteristics of a cohort of 693 Slovenian patients. 2021(1365-2796 (Electronic)).
82. Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Lyme neuroborreliosis. Peripheral nervous system manifestations. *Brain.* 1990;113(Pt 4):1207-21.
83. Logigian EL, Steere AC. Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease. *Neurology.* 1992;42(2):303-11.
84. Farhad K, Traub R, Ruzhansky KM, Brannagan TH, III. Causes of neuropathy in patients referred as "idiopathic neuropathy". *Muscle Nerve.* 2016;53(6):856-61.

85. Mygland A, Skarpaas T, Ljostad U. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur J Neurol.* 2006;13(11):1213-5.
86. Hassler D, Zoller L, Haude M, Hufnagel HD, Sonntag HG. [Lyme borreliosis in an endemic region in Europe. Prevalence of antibodies and clinical spectrum]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1992;117(20):767-74.
87. Fingerle V, Goodman JL, Johnson RC, Kurtti TJ, Munderloh UG, Wilske B. Human granulocytic ehrlichiosis in southern Germany: increased seroprevalence in high-risk groups. *J Clin Microbiol.* 1997;35(12):3244-7.
88. Hess A, Buchmann J, Zettl UK, Henschel S, Schlaefke D, Grau G, et al. *Borrelia burgdorferi* central nervous system infection presenting as an organic schizophrenialike disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;45(6):795.
89. Pasareanu AR, Mygland A, Kristensen O. A woman in her 50s with manic psychosis. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2012;132(5):537-9.
90. Roelcke U, Barnett W, Wilder-Smith E, Sigmund D, Hacke W. Untreated neuroborreliosis: Bannwarth's syndrome evolving into acute schizophrenia-like psychosis. A case report. *J Neurol.* 1992;239(3):129-31.
91. Markeljevic J, Sarac H, Rados M. Tremor, seizures and psychosis as presenting symptoms in a patient with chronic lyme neuroborreliosis (LNB). *Coll Antropol.* 2011;35 Suppl 1:313-8.
92. Csaszar T, Patakfalvi A. [Differential diagnostic problems in Lyme disease (*Borrelia* infection resulting in acute exogenous psychosis)]. *Orv Hetil.* 1994;135(41):2269-71.
93. Riedel M, Straube A, Schwarz MJ, Wilske B, Muller N. Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *Lancet.* 1998;351(9100):418-9.
94. Wittwer B, Pelletier S, Ducrocq X, Maillard L, Mione G, Richard S. Cerebrovascular Events in Lyme Neuroborreliosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(7):1671-8.
95. Zajkowska J, Garkowski A, Moniuszko A, Czupryna P, Ptaszynska-Sarosiek I, Tarasow E, et al. Vasculitis and stroke due to Lyme neuroborreliosis - a review. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(1):1-6.
96. Schmutzhard E, Willeit J, Gerstenbrand F. Meningopolyneuritis Bannwarth with focal nodular myositis. A new aspect in Lyme borreliosis. *Klin Wochenschr.* 1986;64(22):1204-8.
97. Reimers CD, de Koning J, Neubert U, Preac-Mursic V, Koster JG, Muller-Felber W, et al. *Borrelia burgdorferi* myositis: report of eight patients. *Journal of Neurology.* 1993;240(5):278-83.
98. Huppertz HI, Sticht-Groh V. Meningitis due to *Borrelia burgdorferi* in the initial stage of Lyme disease. *Eur J Pediatr.* 1989;148(5):428-30.
99. Huppertz HI, Bartmann P, Heininger U, Fingerle V, Kinet M, Klein R, et al. Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. *Eur J Pediatr.* 2012;171(11):1619-24.
100. Huisman TA, Wohlrab G, Nadal D, Boltshauser E, Martin E. Unusual presentations of neuroborreliosis (Lyme disease) in childhood. *Journal of Computer Assisted Tomography.* 1999;23(1):39-42.
101. Wilke M, Eiffert H, Christen HJ, Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch Dis Child.* 2000;83(1):67-71.
102. Vukelic D, Bozinovic D, Morovic M, Tesovic G, Ruzic SE, Barisic N, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome in a child with neuroborreliosis. *Journal of Infection.* 2000;40(2):189-91.

103. Ylitalo V, Hagberg BA. Progressive ataxia in Swedish children: a re-evaluation study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1994;89(4):299-302.
104. Back T, Grunig S, Winter Y, Bodechtel U, Guthke K, Khati D, et al. Neuroborreliosis-associated cerebral vasculitis: long-term outcome and health-related quality of life. *J Neurol*. 2013;260(6):1569-75.
105. 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):159-69.
106. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;49(1):13-21.
107. Eiffert H, Hanefeld F, Thomssen R, Christen HJ. Reinfection in Lyme borreliosis. *Infection*. 1996;24(6):437-9.
108. Steere AC. Seronegative Lyme disease. *JAMA*. 1993;270(11):1369.
109. Hammers-Berggren S, Lebech AM, Karlsson M, Svenungsson B, Hansen K, Stiernstedt G. Serological follow-up after treatment of patients with erythema migrans and neuroborreliosis. *J Clin Microbiol*. 1994;32(6):1519-25.
110. Hilton E, Tramontano A, DeVoti J, Sood SK. Temporal study of immunoglobulin M seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* in patients treated for Lyme borreliosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997;35(3):774-6.
111. Kalish RA, McHugh G, Granquist G, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of Immunoglobulin M or Immunoglobulin G Antibody Responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 Years after Active Lyme Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33:780-5.
112. Wilske B, Zöller L, Brade V, Eiffert H, Göbel U, Stanek G, et al. *Mikrobiologische Qualitätsstandards Lyme-Borreliose*: Urban & Fischer Verlag; 2000 2000.
113. Wilske B, Johnson BJ, Schriefer ME. *Borrelia*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen HJ, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: ASM Press; 2007. p. 971-86.
114. Goettner G, Schulte-Spechtel U, Hillermann R, Liegl G, Wilske B, Fingerle V. Improvement of Lyme borreliosis serodiagnosis by a newly developed recombinant immunoglobulin G (IgG) and IgM line immunoblot assay and addition of VlsE and DbpA homologues. *J Clin Microbiol*. 2005;43(8):3602-9.
115. Wilske B, Fingerle V, Herzer P, Hofmann A, Lehnert G, Peters H, et al. Recombinant immunoblot in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. Comparison with indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assay. *Medical Microbiology & Immunology*. 1993;182(5):255-70.
116. Liang FT, Aberer E, Cinco M, Gern L, Hu CM, Lobet YN, et al. Antigenic conservation of an immunodominant invariable region of the VlsE lipoprotein among European pathogenic genospecies of *Borrelia burgdorferi* SL. *J Infect Dis*. 2000;182(5):1455-62.
117. Hauser U, Lehnert G, Wilske B. Validity of interpretation criteria for standardized Western blots (immunoblots) for serodiagnosis of Lyme borreliosis based on sera collected throughout Europe. *Journal of Clinical Microbiology*. 1999;37(7):2241-7.
118. Hauser U, Lehnert G, Lobentanzer R, Wilske B. Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *J Clin Microbiol*. 1997;35(6):1433-44.

119. Zoller L, Burkard S, Schafer H. Validity of western immunoblot band patterns in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol.* 1991;29(1):174-82.
120. Tumani H, Nolker G, Reiber H. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. *Neurology.* 1995;45(9):1663-70.
121. Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de SJ, De Martino SJ, Remy V, et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology.* 2007;69(10):953-8.
122. Ljostad U, Skarpaas T, Mygland A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* 2007;14(8):873-6.
123. Kaiser R, Rauer S. Analysis of the intrathecal immune response in neuroborreliosis to a sonicate antigen and three recombinant antigens of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 1998;17(3):159-66.
124. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci.* 2001;184(2):101-22.
125. Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem.* 1991;37(7):1153-60.
126. Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta.* 1987;163(3):319-28.
127. Kaiser R, Lucking CH. Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis. Comparison of different ELISA techniques and calculation methods. *Journal of the Neurological Sciences.* 1993;118(1):64-72.
128. Rauer S, Kaiser R, Kölmel HW, Pfister HW, Schmutzhard E, Sturzenegger M, et al. Neuroborreliose. In: Diener HC, Weimar C, editors. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.* Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2012. p. 513-22.
129. Hansen K, Lebech AM. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*--specific immunoglobulin G, A, and M. *Annals of Neurology.* 1991;30(2):197-205.
130. Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. [Review] [356 refs]. *Acta Paediatrica.* 1993;Supplement. 386:1-75.
131. Baig S, Olsson T, Hansen K, Link H. Anti-*Borrelia burgdorferi* antibody response over the course of Lyme neuroborreliosis. *Infection & Immunity.* 1991;59(3):1050-6.
132. Kruger H, Reuss K, Pulz M, Rohrbach E, Pflughaupt KW, Martin R, et al. Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a follow-up study of 72 patients over 27 years. *Journal of Neurology.* 1989;236(6):322-8.
133. 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.
134. Lohr B, Fingerle V, Norris DE, Hunfeld KP. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Current state of the art and future perspectives. (1549-781X (Electronic)).
135. Koedel U, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(1):101-7.

136. Rupprecht TA, Pfister HW, Angele B, Kastenbauer S, Wilske B, Koedel U. The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis. *Neurology*. 2005;65(3):448-50.
137. Schmidt C, Plate A, Angele B, Pfister HW, Wick M, Koedel U, et al. A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology*. 2011;76(12):1051-8.
138. Ljostad U, Myglund A. CSF B-lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol*. 2008;255(5):732-7.
139. Rupprecht TA, Manz KM, Fingerle V, Lechner C, Klein M, Pfirrmann M, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(12):1234-40.
140. Yang J, Han X, Liu A, Bao F, Peng Y, Tao L, et al. Chemokine CXC Ligand 13 in Cerebrospinal Fluid Can Be Used as an Early Diagnostic Biomarker for Lyme Neuroborreliosis: A Meta-Analysis. *J Interferon Cytokine Res*. 2017;37(10):433-9.
141. Rupprecht TA, Plate A, Adam M, Wick M, Kastenbauer S, Schmidt C, et al. The chemokine CXCL13 is a key regulator of B cell recruitment to the cerebrospinal fluid in acute Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation*. 2009;6:42.
142. Hytonen J, Kortela E, Waris M, Puustinen J, Salo J, Oksi J. CXCL13 and neopterin concentrations in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis and other diseases that cause neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2014;11:103.
143. Dersch R, Hottenrott T, Senel M, Lehmsiek V, Tumani H, Rauer S, et al. The chemokine CXCL13 is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis. *Fluids Barriers CNS*. 2015;12:12.
144. Rubenstein JL, Wong VS, Kadoch C, Gao HX, Barajas R, Chen L, et al. CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma. *Blood*. 2013;121(23):4740-8.
145. Keller TL, Halperin JJ, Whitman M. PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients. [see comments]. *Neurology*. 1992;42(1):32-42.
146. Lebech AM, Hansen K, Brandrup F, Clemmensen O, Halkier-Sorensen L. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. *Molecular Diagnosis*. 2000;5(2):139-50.
147. Kaiser R. Neuroborreliosis. [Review] [111 refs]. *Journal of Neurology*. 1998;245(5):247-55.
148. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med*. 1988;319(22):1441-6.
149. Valentine-Thon E, Muller K, Guzzi G, Kreisel S, Ohnsorge P, Sandkamp M. LTT-MELISA is clinically relevant for detecting and monitoring metal sensitivity. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006;27 Suppl 1:17-24.
150. von Baehr V, Doebis C, Volk HD, von BR. The lymphocyte transformation test for borrelia detects active lyme borreliosis and verifies effective antibiotic treatment. *Open Neurol J*. 2012;6:104-12.
151. Dessau RB, Fingerle V, Gray J, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kahl O, et al. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis has currently not been shown to be clinically useful. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(10):O786-O7.

152. Raffetin A, Saunier A, Bouiller K, Caraux-Paz P, Eldin C, Gallien S, et al. Unconventional diagnostic tests for Lyme borreliosis: a systematic review. (1469-0691 (Electronic)).
153. Baarsma ME, van de Schoor FR, Gauw SA, Vrijmoeth HD, Ursinus J, Goudriaan N, et al. Diagnostic parameters of cellular tests for Lyme borreliosis in Europe (VICTORY study): a case-control study. (1474-4457 (Electronic)).
154. Nordberg M, Forsberg P, Nyman D, Skogman BH, Nyberg C, Ernerudh J, et al. Can ELISPOT Be Applied to A Clinical Setting as A Diagnostic Utility for Neuroborreliosis? *Cells*. 2012;1(2):153-67.
155. Hartmann F, Mueller-Marienburg H. Indirekter Neurotoxinnachweis durch den "Visual Contrast Sensitivity"-Test bei Pat. mit einer chronischen Borreliose. *Die Medizinische Welt - aus der Wissenschaft in die Praxis*. 2003;54(9):248-51.
156. Lantos PM, Auwaerter PG, Wormser GP. A systematic review of *Borrelia burgdorferi* morphologic variants does not support a role in chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2014;58(5):663-71.
157. Stricker RB, Winger EE. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunology Letters*. 2001;76(1):43-8.
158. Smit PW, Kurkela S, Kuusi M, Vapalahti O. Evaluation of two commercially available rapid diagnostic tests for Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(1):109-13.
159. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(2):241-53.
160. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1473-83.
161. Borchers AT, Keen CL, Huntley AC, Gershwin ME. Lyme disease: a rigorous review of diagnostic criteria and treatment. *J Autoimmun*. 2015;57:82-115.
162. Oliveira CR, Shapiro ED. Update on persistent symptoms associated with Lyme disease. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(1):100-4.
163. Feder HM, Jr., Johnson BJ, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med*. 2007;357(14):1422-30.
164. Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(9):1103-35.
165. Kobayashi T, Higgins Y, Samuels R, Moaven A, Sanyal A, Yenokyan G, et al. Misdiagnosis of Lyme Disease With Unnecessary Antimicrobial Treatment Characterizes Patients Referred to an Academic Infectious Diseases Clinic. LID - 10.1093/ofid/ofz299 [doi] LID - ofz299. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(7).
166. Perronne C. Critical review of studies trying to evaluate the treatment of chronic Lyme disease. *Presse Med*. 2015;44(7-8):828-31.
167. Cameron DJ. Proof that chronic lyme disease exists. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2010;2010:876450.
168. Baker PJ. The pain of "chronic Lyme disease": moving the discourse in a different direction. *FASEB J*. 2012;26(1):11-2.
169. Halperin JJ. Chronic Lyme disease: misconceptions and challenges for patient management. *Infect Drug Resist*. 2015;8:119-28.
170. Johnson L, Wilcox S, Mankoff J, Stricker RB. Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey. *PeerJ*. 2014;2:e322.

171. Vrethem M, Hellblom L, Widlund M, Ahl M, Danielsson O, Ernerudh J, et al. Chronic symptoms are common in patients with neuroborreliosis -- a questionnaire follow-up study. *Acta Neurol Scand.* 2002;106(4):205-8.
172. Lantos PM, Wormser GP. Chronic coinfections in patients diagnosed with chronic lyme disease: a systematic review. *Am J Med.* 2014;127(11):1105-10.
173. Reid MC, Schoen RT, Evans J, Rosenberg JC, Horwitz RI. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. [see comments]. *Annals of Internal Medicine.* 1998;128(5):354-62.
174. Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. [see comments]. *JAMA.* 1993;269(14):1812-6.
175. Sigal LH. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. *Am J Med.* 1990;88(6):577-81.
176. Hassett AL, Radvanski DC, Buyske S, Savage SV, Sigal LH. Psychiatric comorbidity and other psychological factors in patients with "chronic Lyme disease". *Am J Med.* 2009;122(9):843-50.
177. Ljostad U, Mygland A. The phenomenon of 'chronic Lyme'; an observational study. *Eur J Neurol.* 2012;19(8):1128-35.
178. Djukic M, Schmidt-Samoa C, Nau R, von SN, Eiffert H, Schmidt H. The diagnostic spectrum in patients with suspected chronic Lyme neuroborreliosis--the experience from one year of a university hospital's Lyme neuroborreliosis outpatients clinic. *Eur J Neurol.* 2011;18(4):547-55.
179. Coumou J, Herkes EA, Brouwer MC, van de Beek D, Tas SW, Casteelen G, et al. Ticking the right boxes: classification of patients suspected of Lyme borreliosis at an academic referral center in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(4):368-20.
180. Borgermans L, Goderis G, Vandevoorde J, Devroey D. Relevance of chronic lyme disease to family medicine as a complex multidimensional chronic disease construct: a systematic review. *Int J Family Med.* 2014;2014:138016.
181. Lightfoot RW, Jr., Luft BJ, Rahn DW, Steere AC, Sigal LH, Zoschke DC, et al. Empiric parenteral antibiotic treatment of patients with fibromyalgia and fatigue and a positive serologic result for Lyme disease. A cost-effectiveness analysis. [see comments]. *Annals of Internal Medicine.* 1993;119(6):503-9.
182. Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A, Wells G, Shea B, Nichol G, et al. Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. *Annals of Internal Medicine.* 1997;127(12):1109-23.
183. Benedetti F. Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron.* 2014;84(3):623-37.
184. Nieman GF, Zerler BR. A role for the anti-inflammatory properties of tetracyclines in the prevention of acute lung injury. *Curr Med Chem.* 2001;8(3):317-25.
185. Tikka T, Usenius T, Tenhunen M, Keinänen R, Koistinaho J. Tetracycline derivatives and ceftriaxone, a cephalosporin antibiotic, protect neurons against apoptosis induced by ionizing radiation. *J Neurochem.* 2001;78(6):1409-14.
186. Leite LM, Carvalho AG, Ferreira PL, Pessoa IX, Goncalves DO, Lopes AA, et al. Anti-inflammatory properties of doxycycline and minocycline in experimental models: an in vivo and in vitro comparative study. *Inflammopharmacology.* 2011;19(2):99-110.
187. Treib J, Fernandez A, Haass A, Grauer MT, Holzer G, Woessner R. Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. [see comments]. *Neurology.* 1998;51(5):1489-91.

188. Ljostad U, Mygland A. Remaining complaints 1 year after treatment for acute Lyme neuroborreliosis; frequency, pattern and risk factors. *Eur J Neurol*. 2010;17(1):118-23.
189. Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Ljostad U. Risk factors for a non-favorable outcome after treated European neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand*. 2013;127(3):154-60.
190. 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.
191. Wang TJ, Sangha O, Phillips CB, Wright EA, Lew RA, Fossel AH, et al. Outcomes of children treated for Lyme disease. *Journal of Rheumatology*. 1998;25(11):2249-53.
192. Skogman BH, Glimaker K, Nordwall M, Vrethem M, Odkvist L, Forsberg P. Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood. *Pediatrics*. 2012;130(2):262-9.
193. Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: a prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(12):1089-94.
194. Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. [see comments]. *JAMA*. 2000;283(5):609-16.
195. 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. *Journal of Infectious Diseases*. 2001;183(3):453-60.
196. Cerar D, Cerar T, Ruzic-Sabljić E, Wormser GP, Strle F. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. *Am J Med*. 2010;123(1):79-86.
197. Wang TJ, Sangha O, Phillips CB, Wright EA, Lew RA, Fossel AH, et al. Outcomes of children treated for Lyme disease. *J Rheumatol*. 1998;25(11):2249-53.
198. Dersch R, Sarnes AA, Maul M, Hottenrott T, Baumgartner A, Rauer S, et al. Quality of life, fatigue, depression and cognitive impairment in Lyme neuroborreliosis. *J Neurol*. 2015;262(11):2572-7.
199. Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. *Pediatrics*. 2003;112(2):e93-e7.
200. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. [see comments]. *Annals of Internal Medicine*. 1994;121(8):560-7.
201. Shadick NA, Phillips CB, Sangha O, Logigian EL, Kaplan RF, Wright EA, et al. Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Annals of Internal Medicine*. 1999;131(12):919-26.
202. Aucott JN, Rebman AW, Crowder LA, Kortte KB. Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: is there something here? *Qual Life Res*. 2013;22(1):75-84.
203. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol*. 2005;34(6):1340-5.
204. Shapiro ED, Dattwyler R, Nadelman RB, Wormser GP. Response to meta-analysis of Lyme borreliosis symptoms. *Int J Epidemiol*. 2005;34(6):1437-9.
205. Chandra AM, Keilp JG, Fallon BA. Correlates of perceived health-related quality of life in post-treatment Lyme encephalopathy. *Psychosomatics*. 2013;54(6):552-9.

206. Ursinus J, Vrijmoeth HD, Harms MG, Tulen AD, Knoop H, Gauw SA, et al. Prevalence of persistent symptoms after treatment for Lyme borreliosis: A prospective observational cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;6:100142.
207. Dessau RB, Krogfelt KA, Ocias LF. Concerns about the external validity of the study 'Prevalence of persistent symptoms after treatment for Lyme borreliosis: A prospective observational cohort study'. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;15:100340.
208. Fallon BA, Madsen T, Erlangsen A, Benros ME. Lyme Borreliosis and Associations With Mental Disorders and Suicidal Behavior: A Nationwide Danish Cohort Study. *Am J Psychiatry.* 2021;178(10):921-31.
209. Benke T, Gasse T, Hittmair-Delazer M, Schmutzhard E. Lyme encephalopathy: long-term neuropsychological deficits years after acute neuroborreliosis. *Acta Neurologica Scandinavica.* 1995;91(5):353-7.
210. Eikeland R, Ljostad U, Mygland A, Herlofson K, Lohaugen GC. European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):480-7.
211. Bujak DI, Weinstein A, Dornbush RL. Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome. *J Rheumatol.* 1996;23(8):1392-7.
212. Krupp LB, Masur D, Schwartz J, Coyle PK, Langenbach LJ, Fernquist SK, et al. Cognitive functioning in late Lyme borreliosis. *Arch Neurol.* 1991;48(11):1125-9.
213. Kaplan RF, Meadows ME, Vincent LC, Logigian EL, Steere AC. Memory impairment and depression in patients with Lyme encephalopathy: comparison with fibromyalgia and nonpsychotically depressed patients. *Neurology.* 1992;42(7):1263-7.
214. Gaudino EA, Coyle PK, Krupp LB. Post-Lyme syndrome and chronic fatigue syndrome. Neuropsychiatric similarities and differences. *Arch Neurol.* 1997;54(11):1372-6.
215. Keilp JG, Corbera K, Slavov I, Taylor MJ, Sackeim HA, Fallon BA. WAIS-III and WMS-III performance in chronic Lyme disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12(1):119-29.
216. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology.* 2008;70(13):992-1003.
217. Elkins LE, Pollina DA, Scheffer SR, Krupp LB. Psychological states and neuropsychological performances in chronic Lyme disease. *Applied Neuropsychology.* 1999;6(1):19-26.
218. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology.* 2003;60(12):1916-22.
219. Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(13):11.
220. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology.* 2003;60(12):1923-30.
221. Sjöwall J, Ledel A, Fau - Ernerudh J, Ernerudh J, Fau - Ekerfelt C, Ekerfelt C, Fau - Forsberg P, Forsberg P. Doxycycline-mediated effects on persistent symptoms and systemic cytokine responses post-neuroborreliosis: a randomized, prospective, cross-over study. (1471-2334 (Electronic)).

222. Murray LA-O, Alexander C, Bennett C, Kuvaldina M, Khalsa G, Fallon B. Kundalini Yoga for Post-Treatment Lyme Disease: A Preliminary Randomized Study. LID - 10.3390/healthcare10071314 [doi] LID - 1314. (2227-9032 (Print)).
223. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(2):85-92.
224. Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. (0026-4806 (Print)).
225. van Middendorp HA-O, Berende AA-O, Vos FJ, Ter Hofstede HHM, Kullberg BJ, Evers AA-O, et al. Expectancies as predictors of symptom improvement after antimicrobial therapy for persistent symptoms attributed to Lyme disease. *Clin Rheumatol*. 2021;40(10):13.
226. Lantos PM. Chronic Lyme disease: the controversies and the science. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(7):787-97.
227. Halperin JJ. Lyme disease: neurology, neurobiology, and behavior. *Clin Infect Dis*. 2014;58(9):1267-72.
228. Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease. *Am J Med*. 2003;115(2):91-6.
229. Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol*. 1994;21(3):454-61.
230. Klempner MS. Controlled trials of antibiotic treatment in patients with post-treatment chronic Lyme disease. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2002;2(4):255-63.
231. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, Dennis DT, Shapiro ED, Steere AC, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31 Suppl 1:1-14.
232. Nemeth J, Bernasconi E, Heining U, Abbas M, Nadal D, Strahm C, et al. Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. (1424-3997 (Electronic)).
233. Halperin JJ, Pass HL, Anand AK, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Nervous system abnormalities in Lyme disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1988;539:24-34.
234. Halperin JJ, Krupp LB, Golightly MG, Volkman DJ. Lyme borreliosis-associated encephalopathy. *Neurology*. 1990;40(9):1340-3.
235. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. [see comments]. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(21):1438-44.
236. Young GB. Encephalopathy of infection and systemic inflammation. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30(5):454-61.
237. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease, chronic Lyme disease, and none of the above. *Acta Neurol Belg*. 2015.
238. Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, Sommer H, Rucker G, Rauer S, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments for neuroborreliosis--protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2014;3:117.
239. Arnason S, Skogman BH. Effectiveness of antibiotic treatment in children with Lyme neuroborreliosis - a retrospective study. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):332.
240. Stupica D, Bajrović FF, Blagus R, Cerar KeT, Collinet-Adler S, Lah A, et al. Clinical manifestations and long-term outcome of early Lyme neuroborreliosis according to the

- European Federation of Neurological Societies diagnostic criteria (definite versus possible) in central Europe. A retrospective cohort study. *Eur J Neurol*. 2021;28(9):3155-66.
241. Marques A. Persistent Symptoms After Treatment of Lyme Disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36(3):621-38.
242. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 5.1.0 ed: Cochrane; 2011 2011.
243. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savovič J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
244. Kruger H, Kohlhepp W, König S. Follow-up of antibioticly treated and untreated neuroborreliosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1990;82(1):59-67.
245. Kristoferitsch W, Baumhackl U, Sluga E, Stanek G, Zeiler K. High-dose penicillin therapy in meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth. Clinical and cerebrospinal fluid data. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A*. 1987;263(3):357-64.
246. Hirsch E, Sellal F, Christmann D, Steinmetz G, Monteil H, Jesel M, et al. [Meningoradiculitis after a tick bite. Study of 31 cases]. *Rev Neurol (Paris)*. 1987;143(3):182-8.
247. Bensch J, Olcen P, Hagberg L. Destructive chronic borrelia meningoencephalitis in a child untreated for 15 years. *Scand J Infect Dis*. 1987;19(6):697-700.
248. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol*. 2009.
249. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhaupl KM. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. *Archives of Neurology*. 1989;46(11):1190-4.
250. Hassler D, Zoller 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.
251. Ogrinc K, Lusa L, Lotric-Furlan S, Bogovic P, Stupica D, Cerar T, et al. Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. *Clin Infect Dis*. 2016;63(3):346-53.
252. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. *Acta Neurol Scand*. 2002;106(5):253-7.
253. Topakian R, Stieglbauer K, Nussbaumer K, Aichner FT. Cerebral vasculitis and stroke in Lyme neuroborreliosis. Two case reports and review of current knowledge. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(5):455-61.
254. May EF, Jabbari B. Stroke in neuroborreliosis. *Stroke*. 1990;21(8):1232-5.
255. Kohns M, Karenfort M, Schaper J, Laws HJ, Mayatepek E, Distelmaier F. Transient ischaemic attack in a 5-year-old girl due to focal vasculitis in neuroborreliosis. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):184-5.
256. Heinrich A, Khaw AV, Ahrens N, Kirsch M, Dressel A. Cerebral vasculitis as the only manifestation of *Borrelia burgdorferi* infection in a 17-year-old patient with basal ganglia infarction. *Eur Neurol*. 2003;50(2):109-12.
257. Schmiedel J, Gahn G, von KR, Reichmann H. Cerebral vasculitis with multiple infarcts caused by lyme disease. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(1):79-81.

258. Lebas A, Toulgoat F, Saliou G, Husson B, Tardieu M. Stroke due to lyme neuroborreliosis: changes in vessel wall contrast enhancement. *J Neuroimaging*. 2012;22(2):210-2.
259. Schmitt AB, Kuker W, Nacimiento W. [Neuroborreliosis with extensive cerebral vasculitis and multiple cerebral infarcts]. *Nervenarzt*. 1999;70(2):167-71.
260. Komdeur R, Zijlstra JG, van der Werf TS, Ligtenberg JJ, Tulleken JE. Immunosuppressive treatment for vasculitis associated with Lyme borreliosis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(7):721.
261. Dersch R, Hottenrott T, Schmidt S, Sommer H, Huppertz HI, Rauer S, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments for Lyme neuroborreliosis in children: a systematic review. *BMC Neurol*. 2016;16(1):189.
262. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycyclines. (0305-7453 (Print)).
263. Reinhard Berner RB, Johannes Forster, Christoph Härtel, Ulrich Heininger, Hans-Iko Huppertz, Johannes G. Liese, David Nadal, Arne Simon. *Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 7 ed. DGPI, editor: Thieme Verlag Stuttgart; 2018 2018. 880 p.
264. Wormser GP, Wormser RP, Strle F, Myers R, Cunha BA. How safe is doxycycline for young children or for pregnant or breastfeeding women? (1879-0070 (Electronic)).
265. Wormser GP, Strle F, Shapiro ED. Is Doxycycline Appropriate for Routine Treatment of Young Children With Erythema Migrans? (1532-0987 (Electronic)).
266. David W. Kimberlin M, FAAP;, Elizabeth D. Barnett M, FAAP;, Ruth Lynfield M, FAAP;, Mark H. Sawyer M, FAAP. *Red Book (2021): Report of the Committee on Infectious Diseases*. 32 ed. David W. Kimberlin M, FAAP;, Elizabeth D. Barnett M, FAAP;, Ruth Lynfield M, FAAP;, Mark H. Sawyer M, FAAP, editors: American Academy of Pediatrics; 2021 May 2021.
267. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Aguero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Clin Infect Dis*. 2021;72(1):1-8.
268. Brown K, Corin S, Handel AA-O. Doxycycline for the Treatment of Lyme Disease in Young Children. (1532-0987 (Electronic)).
269. Dersch RA-O, Rauer S. Efficacy and safety of pharmacological treatments for Lyme neuroborreliosis: An updated systematic review. (1468-1331 (Electronic)).
270. Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2(1 Suppl):S1-13.
271. Luo N, Johnson JA, Shaw JW, Feeny D, Coons SJ. Self-reported health status of the general adult U.S. population as assessed by the EQ-5D and Health Utilities Index. *Med Care*. 2005;43(11):1078-86.
272. Wessely S. Chronic fatigue: symptom and syndrome. *Ann Intern Med*. 2001;134(9 Pt 2):838-43.

Impressum

© 2024 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch den Präsidenten:
Prof. Dr. Lars Timmermann
Universitätsklinikum Marburg
Direktor der Klinik für Neurologie

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten
genannten Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B
Steuer-Nr.: 27/640/59400
USt-ID-Nr.: DE261345750
Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt

Versionsnummer:	6.0
Erstveröffentlichung:	03/2002
Überarbeitung von:	04/2024
Nächste Überprüfung geplant:	04/2027

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