

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

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

Leitlinienreport – 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 Patienten 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

Schlüsselwörter (Deutsch)

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

Keywords (Englisch)

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

Inhalt

1	Geltungsbereich und Zweck	5
1.1	Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas.....	5
1.2	Zielorientierung der Leitlinie	5
1.3	Patientenzielgruppe	6
1.4	Versorgungsbereich	6
1.5	Anwenderzielgruppe/Adressaten	6
2	Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessengruppen	6
2.1	Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen	6
2.2	Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten.....	7
2.3	Repräsentativität der Leitliniengruppe: beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	7
3	Methodologische Exaktheit	9
3.1	Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)	9
3.2	Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung.....	32
3.3	Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen	34
4	Redaktionelle Unabhängigkeit	36
4.1	Finanzierung der Leitlinie	36
4.2	Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten	36
5	Verbreitung und Implementierung	38
6	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	38
	Anhang 1: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	39
	Anhang 2: Konsensuskonferenz S3 Leitlinie Neuroborreliose	52
	Anhang 3: Konsensuskonferenz S3 Leitlinie Neuroborreliose	53
	Anhang 4: Dissenserklärung OnLyme	55
	Anlage 5: Kommentar des BFBD	57
	Literatur	59

1 Geltungsbereich und Zweck

1.1 Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

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

1.2 Zielorientierung der Leitlinie

Ziele der Leitlinie Neuroborreliose sind:

- Empfehlungen zur Absicherung der klinischen Diagnosen; insbesondere bei welcher klinischen Konstellation eine Liquoruntersuchung erfolgen soll
- Empfehlungen zur stadiengerechten Labordiagnostik: serologischer Nachweis von IgM- und IgG-Borrelienantikörpern mit dem 2-Stufen-Verfahren ELISA/Immunoblot
- Empfehlungen zur Bestimmung der borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese (borrelienspezifischer Liquor-/Serum-Antikörper-Index)
- sinnvoller Einsatz molekular diagnostischer und kultureller Verfahren
- Empfehlungen zur diagnostischen Sicherheit (mögliche, wahrscheinliche, sichere Neuroborreliose)
- Therapie der Neuroborreliose im frühen und späten Stadium
- Empfehlungen zu Therapiekontrolle
- Empfehlungen zum Vorgehen bei anhaltenden untypischen bzw. unspezifischen Beschwerden nach antibiotischer Behandlung
- Prävention der Lyme-Borreliose
- Empfehlungen zur Nachbeobachtung eines Zeckenstiches
- Bereitstellung von Informationen für Patienten (Anhang)
- Die Leitlinie beschäftigt sich **nicht** mit Erkrankungen, die durch *Borrelia recurrentis* (Rückfallfieber) oder *Borrelia miyamotoi* verursacht werden.
- Fragen bezüglich Ko-Infektionen im Zusammenhang mit durch Zecken übertragenen Erkrankungen sind **nicht** Gegenstand der Leitlinie

1.3 Patientenzielgruppe

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

1.4 Versorgungsbereich

Ambulante und stationäre Patienten

1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich an 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 befassten Fachrichtungen spiegelt sich in den 22 beteiligten Fachgesellschaften und in der Beteiligung des Robert Koch Institutes wider. Die Leitlinie richtet sich im Sinne einer Informationsquelle auch an Patienten und weitere Personen, die sich für die Neuroborreliose interessieren. Diese Personengruppen werden im Konsensusprozess durch Mandatsträger von zwei Patienten- bzw. Interessenorganisationen repräsentiert.

2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessengruppen

2.1 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen

Zur Erstellung eines ersten Entwurfs des Leitlinien-Updates, zur Vorbereitung der Konsensfindung, zur redaktionellen Ausarbeitung der Beschlüsse der Leitliniengruppe im Rahmen der Konsensfindung sowie zur Erstellung des Leitlinienreports beauftragte die federführende Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Prof. Dr. Sebastian Rauer, Freiburg, und PD. Dr. Stefan Kastenbauer, München, mit der Koordination der Leitlinie. Die ursprüngliche Idee, die vorliegende S3-Leitlinie Neuroborreliose zukünftig als Modul 2 in einer geplanten zukünftigen interdisziplinären S3-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose“ zu integrieren, wurde inzwischen verworfen.

Ein nach Konsentierung der Schlüsselfragen verfasster erster Manuskriptentwurf des Leitlinien-Updates wurde zunächst in einem modifizierten Delphi-Verfahren von der DGN-Expertengruppe überarbeitet und beurteilt. In der Expertengruppe waren neben einem nationalen Vertreter (Prof. Dr. H.-W. Pfister) je ein Repräsentant aus Österreich (Frau PD Dr. B. Pfausler) und der Schweiz (Prof. M. Sturzenegger) tätig.

Wegen der hohen Komplexität und Interdisziplinarität der Thematik wurden in dem folgenden Leitlinien-Update- und Konsentierungsprozess neben Neurologen weitere Ärzte, ein Naturwissenschaftler (Prof. Dr. rer. nat. R. Wallich) und ein Veterinärmediziner (Dr. med. vet. Hendrik Wilking) eingebunden. Insgesamt waren an der Entwicklung der Leitlinie Mandatsträger von 22 Fachgesellschaften, davon 18 AWMF-Mitgliedsgesellschaften, das Robert Koch-Institut und zwei Patientenorganisationen beteiligt. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung (DGK) war bei der ersten Auflage der Leitlinie im Konsensusprozess vertreten, hat aber für das Leitlinien-Update keinen Mandatsträger benannt.

2.2 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

Im Konsensusprozess waren Repräsentanten von zwei Patientenorganisationen aktiv eingebunden:

- Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene Infektionen Deutschland (OnLyme-Aktion)
- Borreliose und FSME Bund Deutschland (BFBD)

2.3 Repräsentativität der Leitliniengruppe: beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Steuergruppe

Prof. Dr. med. Sebastian Rauer (Koordinator)
 PD Dr. med. Stephan 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 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 schweizerische Fachgesellschaften 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. Stephan 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 (Nachwuchs-Organisation der DGN) wurde von Seiten der DGN eingeladen, beobachtend an den Konsensuskonferenzen teilzunehmen.

Moderation

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

3 Methodologische Exaktheit

3.1 Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

Die systematischen Literaturrecherchen und Literaturbewertungen wurden durch PD Dr. Rick Dersch durchgeführt, der bereits für die 1. Auflage der Leitlinie die systematischen Literaturrecherchen am Deutschen Cochrane Zentrum Freiburg (Cochrane Deutschland) durchgeführt hatte. Vorgehensweise nach **PICO**-Schema (**P**=Patientencharakteristika, klinisches Problem; **I**=Intervention; **C**=Comparison [Vergleich mit Alternative]; **O**=Outcome [Zielkriterien])

Formulierung von Schlüsselfragen

Die Schlüsselfragen für die Aktualisierung der Literaturrecherchen wurden für das Leitlinien-Update aus der 1. Auflage der Leitlinie übernommen. Ergänzend zu den Fragen der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Antibiotikatherapien wurden diese Schlüsselfragen auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer zusätzlichen Steroidgabe erweitert, da zu dieser Thematik inzwischen neue Studiendaten publiziert wurden. Erstmals wurde im Rahmen des Leitlinien-Updates eine systematische Recherche und Bewertung der Literatur zur Therapie des sogenannten „Post Treatment Lyme Disease Syndromes“ (PTLDS) durchgeführt. Das Vorgehen hierzu wurde auf der 1. Konsensuskonferenz am 18.07.2023 besprochen und informell konsentiert.

a) Definition der Neuroborreliose (PICO) (übernommen aus 1. Auflage der Leitlinie):

In der Infektionsheilkunde gilt der mikrobiologische Erregernachweis als „Goldstandard“ zur Definition einer Infektionskrankheit. Da bei der Neuroborreliose der Erregernachweis aus dem Liquor mit 10–30% Sensitivität zu unempfindlich ist, wurden zur Definition der Erkrankung Diagnosekriterien konsentiert, die auf einer Kombination aus typischer klinischer Symptomatik, Liquorbefund und Borrelienserologie basieren und auf Vorschläge aus früheren Reviews und vorhandenen Leitlinien zurückgehen (1-5); diese Definition unterscheidet zwischen einer „möglichen“, „wahrscheinlichen“ und „gesicherten“ Neuroborreliose (Kapitel 3.11. des Leitlinientextes).

Diskussion zu o.g. Vorgehen:

- Bei klinischen Definitionen werden (kontrovers diskutierte) „seronegative Fälle“ nicht berücksichtigt: Beschluss: Diese sollen im deskriptiven Review berücksichtigt werden und bei den Empfehlungen im Sinne der Frage nach einer Übertragbarkeit auf erweiterte Patientengruppen diskutiert werden.
- Serologische Tests nicht einheitlich validiert: Beschluss: Bei Studienextraktionen soll die Art des serologischen Testes mit erfasst werden (Validität)
- „NB ohne Liquorpleozytose“ vor dem Hintergrund möglicher Biomarker (z.B. Zytokine wie CXCL13): Beschluss: im deskriptiven Review berücksichtigen

Starker Konsens: 13/13

b) Intervention, Vergleich mit Alternative (PICO) (übernommen aus 1. Auflage der Leitlinie):

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

Starker Konsens: 13/13

c) Patientenrelevante Endpunkte (Outcomes) (PICO) (übernommen aus 1. Auflage der Leitlinie):

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

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

Starker Konsens: 13/13

Verwendung existierender Leitlinien zum Thema Neuroborreliose

Um für die Aktualisierung der Inhalte relevante, bereits bestehende andere Leitlinien zu finden, wurde eine aktualisierte Literaturrecherche in der elektronischen Datenbank MEDLINE (via OVID, 09.02.) sowie in den Datenbanken von drei Leitliniennetzwerken durchgeführt (International Guideline Library of the Guidelines International Network (<https://guidelines.ebmportal.com/>), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE, www.nice.org.uk/guidance/published?type=guidelines), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html)).

Alle in diesen Datenbanken veröffentlichten Leitlinien zwischen 2015 und 2024 und in Deutsch oder Englisch publiziert wurden, sind erfasst worden (Suchstrategie s. Appendix). Hierbei wurden insgesamt zunächst 148 Einträge gefunden, von denen vier Einträge Leitlinien mit relevanten Inhalten entsprachen. Zur Untersuchung und Bewertung der methodischen Qualität der Leitlinien wurde der „Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II“-Fragebogen verwendet (AGREE II) (6). Hierbei finden Bewertungen zu insgesamt 6 Domänen anhand vorgegebener Bewertungsmaßstäbe statt (Geltungsbereich, Beteiligung von Interessengruppen, Genauigkeit der Leitlinienentwicklung, Klarheit der Gestaltung, Anwendbarkeit sowie redaktionelle Unabhängigkeit). Anhand dieser Domänen wird eine Bewertung in Prozent (%) errechnet. Besonders relevant ist hierbei die Domäne 3: ‚Genauigkeit der Leitlinienentwicklung‘, da hier im besonderer Weise methodische Gesichtspunkte der Evidenzbasierung (systematische Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Verknüpfung von Empfehlungen mit der Evidenz) bewertet werden. Eine Wertung <50% in dieser Domäne wird als niedrige methodische Qualität einer Leitlinie angesehen.

Die Bewertung nach AGREE-II der eingeschlossenen Leitlinien ist in Tabelle 1 dargestellt. Zwei der in der aktualisierten Literaturrecherche gefundenen Leitlinien hatten eine Bewertung von >50% in der Domäne ‚Genauigkeit der Leitlinienentwicklung‘. Verschiedene internationale Leitlinien zu Lyme Borreliose zeigen in Übersichtsarbeiten insgesamt eine große Kongruenz der jeweiligen Empfehlungen (7, 8). Da in den aktuell untersuchten Leitlinien wesentliche in der Zwischenzeit neu publizierte Evidenz nicht berücksichtigt werden konnte (9, 10), wurde auf eine Adaptation der bestehenden Empfehlungen verzichtet, und eine eigene Aktualisierung der Literaturrecherche mit aktualisierter Evidenzsynthese durchgeführt.

Tabelle 1: Leitlinienbewertung nach AGREEII

	Geltungsbereich und Zweck	Beteiligung von Interessensgruppen	Genauigkeit der Leitlinienentwicklung	Klarheit der Gestaltung	Anwendbarkeit	Redaktionelle Unabhängigkeit
Oteo et al. (Spanien) (11)	0.38	0.27	0.06	0.55	0	0.25
Gocko et al. (Frankreich) (12)	0.72	0.5	0.23	0.55	0	0.16
Lantos et al. (USA) (13)	1	1	1	1	0.66	1
Cruikshank et al. (UK) (14)	1	1	0.91	0.94	0.66	1

Appendix 1: Suchstrategie MEDLINE (OVID) nach Leitlinien

1. exp Lyme Disease/
2. lyme*.mp.
3. exp Borrelia burgdorferi Group/
4. borrel*.mp.
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. exp practice guideline/
7. Health Planning Guidelines/
8. guideline*.ti.
9. (practice adj3 parameter*).ti,ab.
10. clinical protocols/
11. guidance.ti,ab.
12. care pathway*.ti,ab.
13. critical pathway/
14. (clinical adj3 pathway*).ti,ab.
15. algorithms/
16. consensus development conference.pt.
17. consensus development conference nih.pt.
18. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19. 5 and 18

Suchstrategie in Leitlinienportalen:

Jeweils alle Treffer mit „lyme“ oder „borrel*“ wurden gescreent.

Verwendung existierender Leitlinien zum Thema „Post Treatment Lyme Disease Syndrome“ (PTLDS)

Aus den am Leitlinienprozess beteiligten Patientenorganisationen wurden zwei existierende Leitlinien zu PTLDS zur Evaluation vorgelegt (15, 16). Bei beiden Dokumenten handelt es sich um narrative Übersichtsarbeiten ohne formalisierten Evidenzprozess. In der formalen Bewertung der Leitlinienqualität mittels AGREE II zeigten sich für beide Dokumente bei allen Domänen, insbesondere aber in der methodisch relevanten Domäne ‚Genauigkeit der Leitlinienentwicklung‘ deutliche Einschränkungen. Die Bewertung mit AGREE II ergab für beide Leitlinien eine Gesamtqualität von <50%, weswegen keine weitere Adaptation der entsprechenden Inhalte erfolgte. In der systematischen Literaturrecherche zu PTLDS (Suchalgorithmus analog zum Kapitel „Therapie bei Post Treatment Lyme Disease Syndrome“ auf Seite 23 des LL-Reportes) fanden sich nach Screening von 1274 Einträgen keine Einträge zu evidenzbasierten Leitlinien zur weiteren Evaluation oder Adaptation.

Systematische Literaturrecherche zur Pharmakotherapie der Neuroborreliose bei Kindern und Erwachsenen (17, 18)

Zur Beurteilung pharmakologischer Verfahren in der Behandlung der Neuroborreliose wurde nach analoger Vorgehensweise wie zur Literaturrecherche für die 1. Auflage der Leitlinie (19) ein Update der Literaturrecherche für den Zeitraum 2015 bis 2023 durchgeführt (18). Anschließend erfolgten eine Bewertung und Zusammenfassung der gesamten eingeschlossenen Literaturstellen unter Berücksichtigung der für das Update gefundenen Literatur (19).

Die Suchstrategie und die Methodik dieser systematischen Übersicht wurde vorab in einem Peer-review-Verfahren für die 1. Auflage der Leitlinie überprüft und veröffentlicht (19). Die Literatur wurde für Erwachsene und Kinder getrennt zusammengefasst und bewertet.

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

Für die erste Auflage der Leitlinie wurde in drei Literaturdatenbanken nach verfügbarer Literatur gesucht: MEDLINA (via Ovid), EMBASE (via Scopus) sowie das Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Für die Aktualisierung erfolgte die Literaturrecherche in zwei Datenbanken: MEDLINE (via Ovid) sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

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

Appendix 2. Suchstrategien Medline (OVID)

1. exp Lyme Disease/
2. lyme*.mp.
3. neuroborreliosis.mp.
4. borreli*.mp.
5. exp Borrelia/
6. (erythem* adj2 migran*).mp.
7. or/1-6
8. exp Brain/
9. brain*.mp.
10. mening*.mp.
11. spinal*.mp.
12. exp Nervous System Diseases/
13. encephal*.mp.
14. radicul*.mp.
15. radiculo*.mp.
16. Facial Paralysis/
17. facial pal*.mp.
18. facial par*.mp.
19. Myelitis/
20. myel*.mp.
21. (nervous system adj5 dis*).mp.
22. neur*.mp.
23. polyneur*.mp.
24. polyradicul*.mp.
25. mononeur*.mp.
26. (nerve adj5 damage*).mp.
27. (nerve adj5 involvement).mp.
28. bannwarth*.mp.
29. vasculitis/
30. exp vasculitis, central nervous system/
31. vasculiti*.mp.
32. cranial nerve*.mp.
33. or/8-32
34. 7 and 33

SCOPUS Search Strategy

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

Cochrane CENTRAL Search Strategy

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

Therapie der Neuroborreliose bei Kindern und Erwachsenen – Update (17, 18)

Auswahl der Evidenz

Im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinie wurde im Januar 2023 eine Literaturrecherche zur Antibiotikatherapie der Neuroborreliose für den Zeitraum 2015 bis 2023 durchgeführt. Nach einem Screening von 1530 Datenbankeinträgen wurden 7 neue Publikationen zur Antibiotikatherapie der Neuroborreliose detektiert (vergleiche Abbildung 1, Tabelle 2) (18). Dabei handelt es sich in zwei Fällen um randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) (9, 10), in einem Fall um eine prospektive Kohortenstudie (5) und in vier Fällen um retrospektive Kohortenstudien (20-23). Alle Studien wurden hinsichtlich des Risikos für Bias nach dem Cochrane Risk of Bias-Tools (RCTs) (24) bzw. nach ROBINS I (Kohortenstudien) (25) bewertet. Eines der neu identifizierten RCTs weist in allen Domänen ein geringes Bias-Risiko auf (9), die andere RCT weist ein hohes Bias-Risiko in Bezug auf die Verblindung auf (10). Beide RCTs wurden in die jeweiligen quantitativen Meta-Analysen 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 (20-23, 26).

Bewertung der Evidenz

Die Qualität der einzelnen RCTs wurde anhand des Risk-of-Bias-Tools der Cochrane Collaboration untersucht und bewertet (www.handbook.cochrane.org). Die Qualität der nicht randomisierten Studien (Kohortenstudien) erfolgte mit dem ROBINS I Tool (25). Die Bewertung des gesamten Evidenzkörpers wurde anhand der GRADE-Methodik (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) vorgenommen (27). Für eine Meta-Analyse der vorhandenen Studien wurden gepoolte Effektschätzer zu Therapieeffekten basierend auf einem „Fixed-Effects-Model“ nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Es fanden sich keine Studien zur Behandlung der Neuroborreliose, bei denen eine antibiotische Therapie mit einem Placebo verglichen wurde.

Erstellung von Evidenztabelle

Die Bewertung der Qualität der Evidenz hinsichtlich der einzelnen Vergleiche erfolgte durch die GRADE Methodik. Die Bewertung der einzelnen Vergleiche ist in Evidenztabelle zusammengefasst (Tabelle 4–7).

Abbildung 1: PRISM Chart der aktualisierten Literaturrecherche in MEDLINE (via OVID) sowie CENTRAL

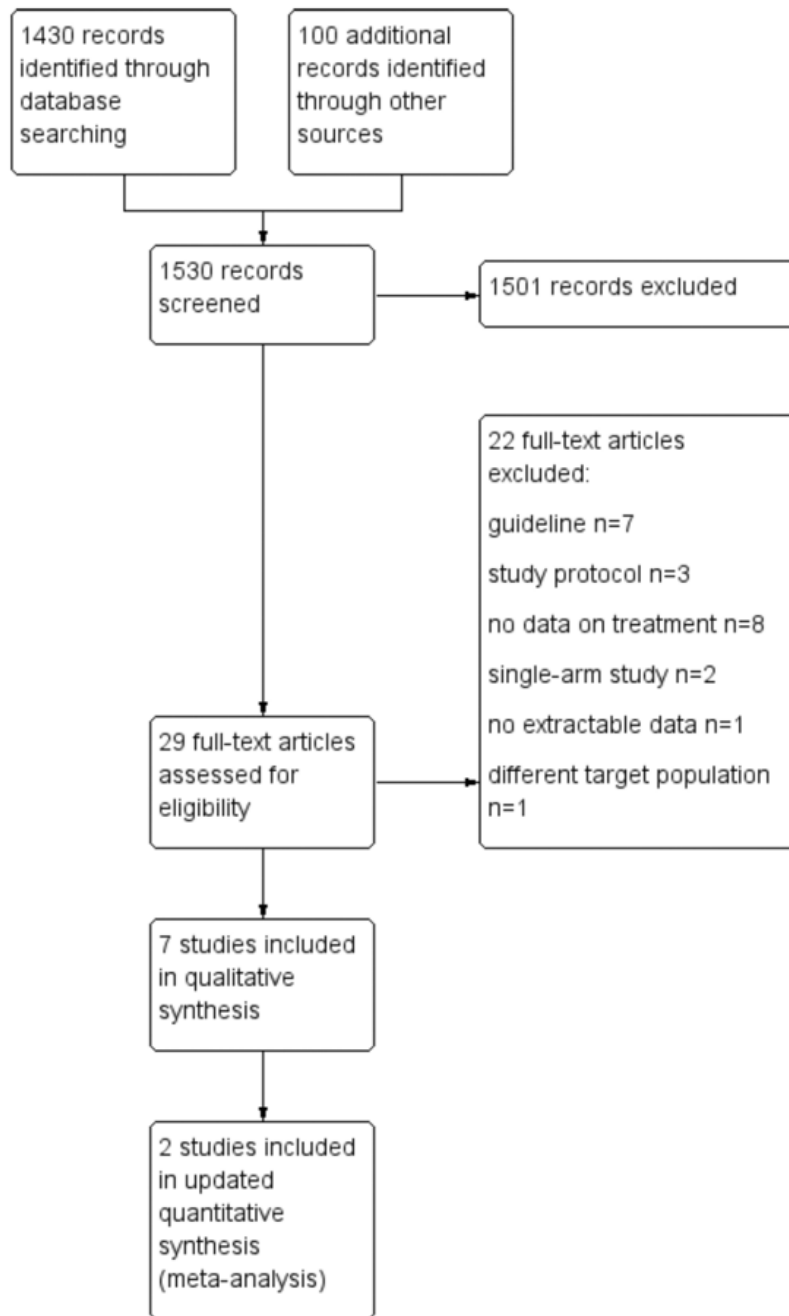


Tabelle 2: Studiencharakteristika

Studie	Größe	Falldefinition	Intervention	Behandlungsdauer	Herkunftsland
RCTs					
Kortela 2021	187	gesichert (52%) möglich (48%)	Doxycyclin 2 x 100 mg (n= 104) Ceftriaxon 2 g (n= 106)	Doxycyclin 4 Wochen Ceftriaxon 3 Wochen	Finnland
Solheim 2022	121	gesichert (83%) möglich (17%)	Doxycyclin 200 mg	2 Wochen vs. 6 Wochen	Norwegen
Prospektive Kohortenstudien					
Avellan 2021	57	gesichert (48%) wahrscheinlich (52%)	Doxycyclin 2x200mg Doxycyclin 2 x 200 mg+ Prednisolon 60 mg	10 Tage (Prednisolon 5 Tage 60 mg, dann Ausschleichen über 5 Tage)	Schweden
Retrospektive Kohortenstudien					
Arnason 2022	321	gesichert (71%) möglich (29%)	Doxycyclin 4mg/kg Ceftriaxon 50-100 mg/kg	10-14 Tage	Schweden
Stupica 2021	311	gesichert (44%) möglich (56%)	Doxycyclin 2 x 100 mg Ceftriaxon 2g	14 Tage	Slowenien
Marques 2022	44	möglich	Antibiotika (Doxycyclin oder Ceftriaxon) vs. Antibiotika + Steroide (Dosierung jeweils unklar)	unklar	USA
Jowett 2016	51	möglich	Antibiotika vs. Antibiotika+Steroid vs. Antibiotika+Steroid+Aciclovir (Dosierung jeweils unklar)	unklar	USA

Abbildung 2: Risiko für Bias - RCT

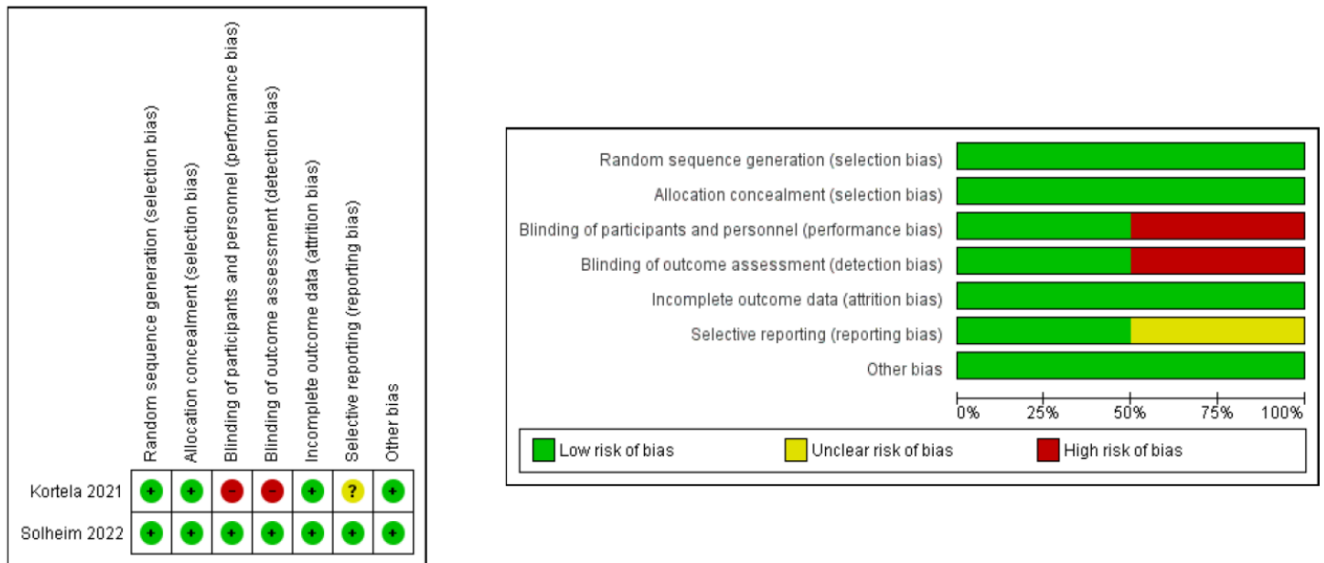


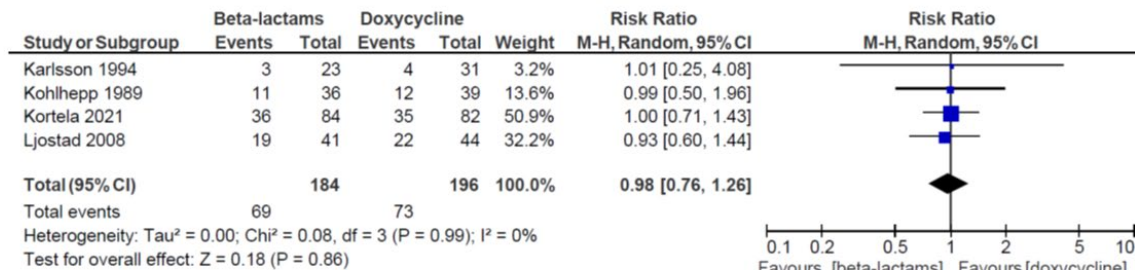
Tabelle 3: Risiko für Bias - Kohortenstudien

	Marques 2021	Avellan 2021	Jowett 2016	Stupica 2021	Arnason 2022
Bias due to confounding	critical	Critical	critical	Critical	Critical
Bias in selection of participants	low	low	critical	Low	Low
Bias in classification of interventions	critical	low	critical	critical	critical
Bias due to deviations from intended interventions	no information	low	no information	no information	no information
Bias due to missing data	serious	low	no information	serious	no information
Bias in measurement of outcomes	critical	critical	low	low	critical
Bias in selection of reported results	no information	no information	no information	no information	no information
Overall bias	critical	critical	critical	critical	critical

Bewertung entsprechend ROBINS-I (Sterne et al. 2016)

Abbildung 3: Ergebnisse – Betalaktame versus Doxycyclin

1.1 Residual neurological symptoms after 12 months



1.2 Any adverse events

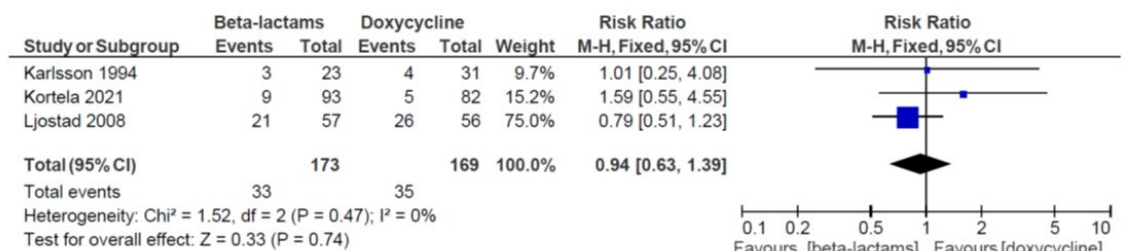


Abbildung 4: Ergebnisse – zusätzliche Steroide bei Fazialisparese im Rahmen einer Neuroborreliose

2 Antibiotics vs. antibiotics + steroids

2.1 Residual neurological symptoms after 12 months

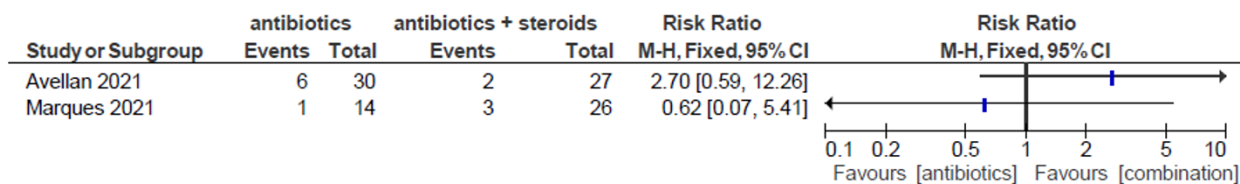
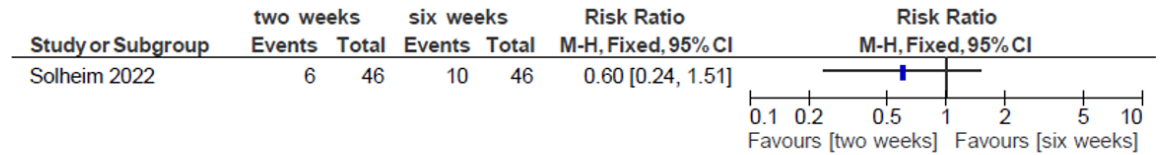


Abbildung 5: Ergebnisse – Behandlungsdauer 2 versus 6 Wochen Doxycyclin

3.2 Residual neurological symptoms after 12 months



3.3 Residual neurological symptoms after 6 months

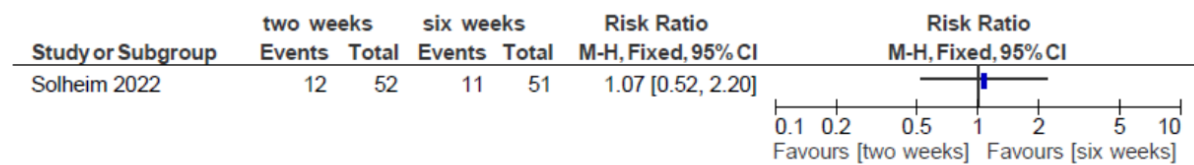


Abbildung 6: Ergebnisse – 2 Wochen Antibiotikatherapie versus ausgedehnte Antibiotikatherapie

4 Short vs. extended antibiotic treatment

4.1 Residual neurological symptoms after 12 months



Tabelle 4: GRADE – Betalaktame versus Doxycyclin

Certainty assessment							N _{er} Patienten		Wirkung		Certainty
N _{er} Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Beta-lactams	doxycycline	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)	
Neurologische Symptome >12 Monate (nachbeobachtung: 12 Monate)											
4	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	keine	69/184 (37.5%)	73/196 (37.2%)	RR 0.98 (0.76 bis 1.26)	7 weniger pro 1.000 (von 89 weniger bis 97 mehr)	⊕⊕○○ Niedrig
Adverse events											
3	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	keine	33/173 (19.1%)	35/169 (20.7%)	RR 0.94 (0.63 bis 1.39)	12 weniger pro 1.000 (von 77 weniger bis 81 mehr)	⊕⊕○○ Niedrig

a: drei unverblindete Studien, teilweise Bias bezüglich Geheimhaltung der Zuteilungsverdeckung und selektiven Berichtens
 b: niedrige Fallzahl

Tabelle 5: GRADE – zusätzliche Steroidgabe bei Fazialisparese bei Neuroborreliose

Certainty assessment							N _{er} der Patienten		Wirkung	Certainty
N _{er} 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 ^b	schwerwiegend ^b	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 ^b	schwerwiegend ^b	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 ^b	schwerwiegend ^b	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 ^b	schwerwiegend ^b	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 6: GRADE – Doxycyclin 2 Wochen versus 6 Wochen

Certainty assessment							N _z der Patienten		Wirkung		Certainty
N _z 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 ^b	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 7: GRADE – 2 Wochen Antibiotikatherapie versus ausgedehnter Antibiotikatherapie

Certainty assessment							N _z der Patienten		Wirkung		Certainty
N _z 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

Therapie der Neuroborreliose bei Kindern (18, 28)

Die Evidenzlage zur medikamentösen Behandlung der Neuroborreliose im Kindesalter aus klinischen Studien wurde ebenfalls in dem Update der Literaturrecherche untersucht (18). Dabei fanden sich im untersuchten Zeitraum 2015 bis 2023 keine neuen Studien, die sich spezifisch mit der Pharmakotherapie der Neuroborreliose bei Kindern befassten und den Einschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche entsprachen (18). Zur Methodik der Evidenzermittlung der Pharmakotherapie der Neuroborreliose bei Kindern wird deshalb auf den Leitlinienreport der 1. Auflage der S3-Leitlinie Neuroborreliose verwiesen.

Therapie des Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS)

Auswahl der Evidenz

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche nach relevanten Primärstudien im Zeitraum bis Juli 2023 mit einer vorab festgelegten Suchstrategie (Appendix 3). Da es sich bei dem PTLDS um ein insgesamt kontrovers diskutiertes Syndrom ohne eindeutige Falldefinition handelt, wurde bewusst ein breites Spektrum an Items für die Suchstrategie verwendet, um die Breite des Forschungsgebietes adäquat abzubilden. Die Literaturrecherche erfolgte über die Datenbank Medline (via OVID). Iterativ wurden zudem die Literaturverzeichnisse eingeschlossener Studien ebenfalls nach möglichen relevanten Einträgen durchsucht und integriert, ebenso wurden zusätzlich aus dem Leitlinienpanel eingegebene Literaturstellen mit aufgenommen.

Die Literaturrecherche erfolgte am 31.07.2023. Insgesamt ergab die Literaturrecherche 1274 Treffer. Nach einem Abstractscreening wurden insgesamt 48 Einträge für ein Volltextscreening identifiziert. Hiervon konnten 9 Einträge für eine qualitative Auswertung identifiziert werden. Die Einträge entsprechen insgesamt 8 randomisierten-kontrollierten Studien (RCTs). Die Studiencharakteristika sind in Tabelle 8 dargestellt.

Bewertung der Evidenz

Die Bewertung des Risikos für Bias erfolgte anhand des Cochrane Risk of Bias Tools durch zwei Gutachter unabhängig voneinander. Hierfür wurde die Version von 2011 verwendet, um eine Kompatibilität mit der bereits bestehenden Evidenzbewertung der zu aktualisierenden Leitlinie zu gewährleisten.

Zwei RCTs hatten ein hohes Risiko für Bias (Cameron 2008, Murray 2022), Daten dieser Studien wurden daher nicht für weitere Bewertungen herangezogen. Ein RCT hatte insgesamt ein niedriges Risiko für Bias (Berende 2016). Die Bewertung des Risikos für Bias ist in Abbildung 9 dargestellt.

Relevante Endpunkte für die Auswertung waren Lebensqualität, Fatigue, Depression, Kognition sowie Nebenwirkungen. Berichtete Daten wurden aus den identifizierten Studien extrahiert. Wegen deutlicher Unterschiede bezüglich der Einschlusskriterien, der untersuchten Interventionen, der Behandlungsdauer, der Messung und des Erhebungszeitpunktes der einzelnen Endpunkte wurde auf eine quantitative Evidenzsynthese verzichtet. Die Zusammenfassung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien erfolgte daher narrativ.

Erstellung von Evidenztabellen

Die Bewertung der Qualität der Evidenz hinsichtlich der einzelnen Vergleiche erfolgte durch die GRADE Methodik. Bei heterogenen Einschlusskriterien und fehlender stringenter Falldefinition sowie Unterschieden in Intervention und Nachbeobachtungszeitraum wurde für die Bewertung nach GRADE das Item Indirektheit für alle Endpunkte als ‚schwerwiegend‘ bewertet.

Da Endpunkte heterogen berichtet wurden war eine quantitative Synthese der Ergebnisse nicht valide möglich, daher wurde das Item ‚fehlende Genauigkeit‘ für alle Endpunkte mit ‚schwerwiegend‘ bewertet. Für den Endpunkt ‚Depression‘ zeigen sich heterogene Effektschätzer in den einzelnen Studien, weswegen das Item ‚Inkonsistenz‘ nach GRADE mit ‚schwerwiegend‘ bewertet wurde. Für die anderen Endpunkte zeigten sich ähnliche Ergebnisse über die eingeschlossenen Studien hinweg, weswegen für das Item ‚Inkonsistenz‘ hier keine Abwertung erfolgte. Die GRADE-Bewertung wurde durch einen zweiten unabhängigen Gutachter geprüft und validiert. Die Evidenzbewertung ist als Evidenztafel dargestellt (Tabellen 9 und 10).

Appendix 3. Suchstrategien Medline (OVID)

1. exp Post-Lyme Disease Syndrome/
2. Post-Lyme disease syndrome.mp.
3. (post adj2 lyme).mp.
4. ptlds.mp.
5. (residual adj2 symptoms).mp.
6. (persisting adj 2 symptoms).mp.
7. (persistent adj2 symptoms).mp.
8. (residual adj2 symptoms).mp
9. exp Lyme Disease/
10. lyme disease.mp.
11. borreliosis.mp.
12. borrel*.mp.
13. neuroborreliosis.mp.
14. exp Lyme Neuroborreliosis/
15. 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16. 5 or 6 or 7 or 8
17. 15 and 16
18. 1 or 2 or 3 or 4 or 17

Abbildung 7: PRISM Chart der Literaturrecherche zu PTLDS in MEDLINE (via OVID)

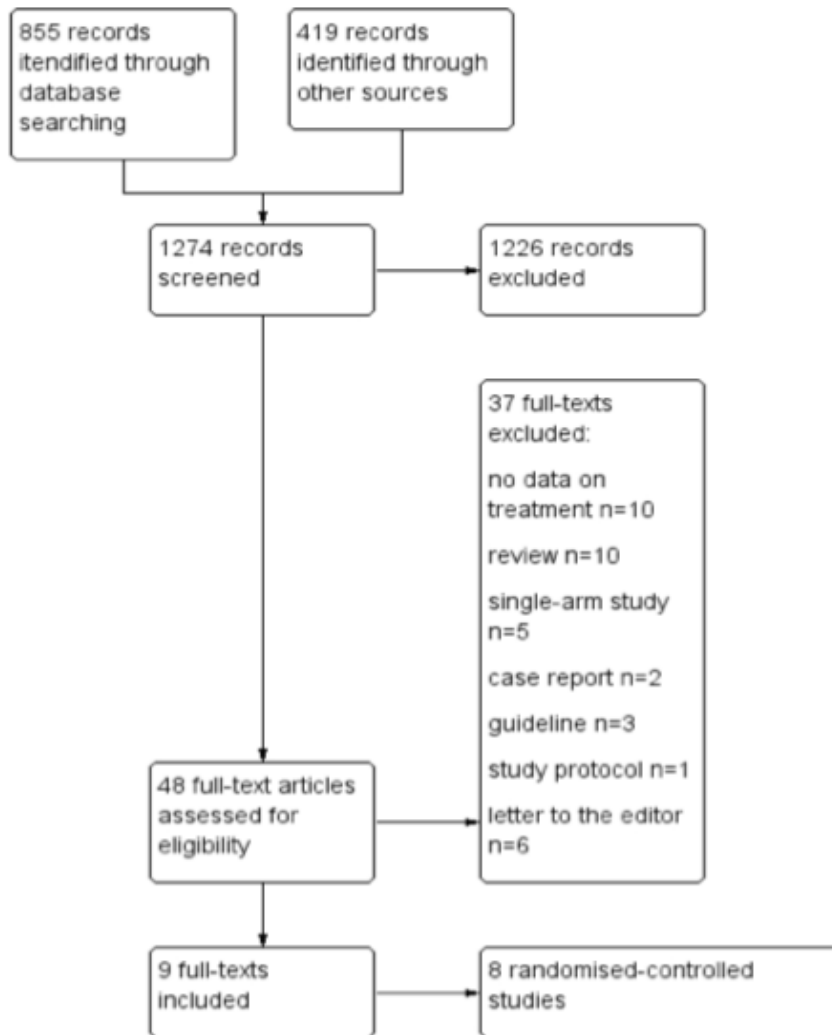


Tabelle 8: Studiencharakteristika PTLDS

Studie	Größe	Falldefinition	Vorthherapie	Intervention	Behandlungsdauer	Herkunftsland
Fallon 2007	37	<p>1. Z.n. Erythema migrans oder LB nach CDC-Kriterien</p> <p>und</p> <p>positiver oder grenzwertiger ELISA mit positivem Western Blot</p> <p>2. aktuell positiver IgG Western Blot</p> <p>3. Behandlung mit mindestens 3 Wochen Ceftriaxon i.v.</p> <p>4. subjektive Gedächtnisstörungen nach Beginn der LB</p> <p>5. Auffälligkeit im Wechsler Memory Scale III</p>	Mindestens 3 Wochen Ceftriaxon i. v.	Ceftriaxon i.v. vs. Placebo	10 Wochen	USA
Sjövall 2012	15	<p>1. LNB nach EUCALB-Kriterien</p> <p>2. >6 Monate persistierende Symptome (Fatigue, Fazialisparese, Kopfschmerz, Radikulitis, kognitive Einschränkungen)</p>	Mindestens Ceftriaxon oder Doxycyclin 10-14 Tage	Doxycyclin oral 2 x 100 mg vs. Placebo	3 Wochen	Schweden
Berende 2016	280	<p>1. Persistierende Symptome, die einer LB zugerechnet wurden (muskuloskelettale Schmerzen, Arthritis/Arthralgie, Neuralgie, Sensibilitätsstörungen, Dysästhesie, neuropsychologische Auffälligkeiten, kognitive Störungen, Fatigue)</p> <p>2. zeitlicher Zusammenhang mit Erythema migrans oder anderer klinisch bestätigter LB oder positiver Serologie</p>	30-40 Tage Antibiose, unklar welche Präparate	2 Wochen Ceftriaxon, danach 12 Wochen Doxycyclin vs. Clarithromycin + hydroxychloroquin vs. Placebo	12 Wochen	Niederlande

Studie	Größe	Falldefinition	Vortherapie	Intervention	Behandlungsdauer	Herkunftsland
Kaplan 2003	129	<p>1. Erythema migrans, frühe neurologische/kardiologische Symptome, Radikulopathie, Arthritis</p> <p>2. erfolgte Antibiotikabehandlung</p> <p>3. persistierende Symptome mit Auftreten innerhalb von 6 Monaten nach LB und >6 Monate Dauer, z.B. z.B. muskuloskelettale Schmerzen, kognitive Einschränkungen, Radikulopathie, Paresthesien/Dysästhesien/Fatigue</p> <p>seronegative + seropositive Pat. Eingeschlossen</p>	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	107	<p>1. Erythema migrans, frühe neurologische/kardiologische Symptome, Radikulopathie, Arthritis.</p> <p>2. erfolgte leitliniengerechte Antibiotikabehandlung</p> <p>3. persistierende Symptome mit Auftreten innerhalb von 6 Monaten nach LB und >6 Monate Dauer, z.B. muskuloskelettale Schmerzen, kognitive Einschränkungen, Radikulopathie, Paresthesien/Dysästhesien/Fatigue</p> <p>seronegative + seropositive Pat. Eingeschlossen</p>	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
Krupp 2003	48	<p>1. 18-70 Jahre</p> <p>2. Erythema migrans oder LB-Spätmanifestation nach CDC-Kriterien mit positivem ELISA und Western Blot</p>	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

		3. erfolgte leitliniengerechte Antibiotikabehandlung 6 Monate vor Studieneintritt 4. aktuell bestehende Fatigue				
Studie	Größe	Falldefinition	Vorthherapie	Intervention	Behandlungsdauer	Herkunftsland
Cameron 2008	84	1. >18 Jahre alt 2. 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	29	1- >18 Jahre 2. klinische Diagnose einer LB mind. 6 Monate vor Studieneintritt 3. leitliniengerechte initiale Antibiotikatherapie 4. fortbestehende Symptome mit Beginn innerhalb 6 Monate nach LB-Diagnose mit Persistenz >6 Monate 5. fortbestehende Schmerzen und Fatigue	LL-gerechte Vorbehandlung war Einschlusskriterium wird aber nicht weiter spezifiziert	Kundalini Yoga vs. Warteliste	8 Wochen	Niederlande

Abbildung 8: Risiko für Bias PTLDS

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Berende 2016	+	+	+	+	+	+	+
Cameron 2008	+	●	?	?	●	?	●
Fallon 2007	+	?	+	+	+	?	?
Kaplan 2003	?	?	?	?	?	?	+
Klompner 2001	?	?	?	?	+	?	?
Krupp 2003	+	+	?	+	+	?	+
Murray 2022	+	●	●	●	●	?	●
Sjöwall 2012	+	+	+	+	+	?	+

Tabelle 9: GRADE Wirksamkeit Antibiotika bei PTLDS

Certainty assessment								Ergebnis	Certainty
Nr 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 10: 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

3.2 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Ein erster Entwurf der überarbeiteten Leitlinie wurde von Prof. Sebastian Rauer federführend nach dem Update der systematischen Literaturrecherchen erarbeitet, in einem modifizierten Delphiverfahren in der Expertengruppe abgestimmt und anschließend im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses in der Konsensusgruppe zur Abstimmung gebracht. Dazu fanden zwei Konsensuskonferenzen unter unabhängiger Moderation durch die AWMF (Frau Prof. I. Kopp) statt.

Der Ablauf des nominalen Gruppenprozesses gestaltete sich wie folgt:

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

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen, relevanten Outcomes

Im Rahmen des systematischen Reviews wurde festgestellt, dass keine belastbaren Daten zu Placebo-kontrollierten Behandlungen vorliegen (17, 18). Dagegen liegen auswertbare Studien vor, die unterschiedliche Substanzklassen von Antibiotika im Hinblick auf Wirksamkeit und Nebenwirkungsspektrum vergleichen (17, 18). Diese sind in der Leitlinie im Kapitel 5 dargestellt. In Anhang 3, 4 und 5 der Leitlinie sind die entsprechenden Studien tabellarisch zusammengefasst. In Anhang 8 der Leitlinie ist die Evidenzbewertung dieser Studien nach dem GRADE-Schema dargestellt.

Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/oder Empfehlungsgraden

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

Zu allen **Therapieempfehlungen** werden im Hintergrund die Evidenzgrade auf der Basis der systematischen Reviews angegeben (17, 19, 28). Grundlage der Evidenzdarlegung ist die Klassifikation der britischen Guideline NICE-SCIE.

Evidenzgraduierung: Studien zu therapeutischen Interventionen

Ia Evidenz aus einer Meta-Analyse von mindestens drei randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCTs)

Ib Evidenz aus mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie oder einer Meta-Analyse von weniger als drei RCTs

IIa Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung

IIb Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, quasi-experimentellen deskriptiven Studie.

III Evidenz aus methodisch guten, nicht experimentellen Beobachtungsstudien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallstudien

IV Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten

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

Starke Empfehlung: „soll“ ↑↑

Empfehlung: „sollte“ ↑

Offene Empfehlung: „kann erwogen werden“ ↔

Empfehlung gegen eine Intervention: „sollte nicht“ ↓

Starke Empfehlungen gegen eine Intervention: „soll nicht“ ↓↓

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

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

Aufgrund der genannten Konsensus-Aspekte wurde in Einzelfällen ein im Vergleich zum Evidenzgrad höherer oder niedrigerer Empfehlungsgrad ausgesprochen.

Teilnahme und Stimmberechtigung im Rahmen der Konsensuskonferenzen (webbasiert)

Siehe Anlage 2 und Anlage 3 des Leitlinienreportes

3.3 Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen

3.3.1 Rückmeldungen und Anregungen der Fachgesellschaften auf die erste Manuskriptversion

Im Folgenden sind die Rückmeldungen von 3 Fachgesellschaften (DGKJ und DGPI werden von einem gemeinsamen Gutachter vertreten) zum ersten Manuskriptumlauf der Leitlinie wiedergegeben. Die Anregungen der jeweiligen Gutachter wurden im Wesentlichen umgesetzt:

- a) DGKJ und DGPI: Zur Empfehlung der Doxycyclingabe bei Kindern unter 8 Jahren: Der Hinweis, dass diese Behandlung off label ist und der schriftlichen Einverständniserklärung der Eltern Bedarf, wurde ergänzt. Die Publikation von Brown et al. (29) wurde in das Kapitel aufgenommen und diskutiert. Der Vorschlag, das Format der Zitierweise zu verändern, wurde an das Editorial Office der DGN zur Überprüfung weitergegeben.
- b) Kommentar der DGHNO:
 - 1) *Geschmack/Geschmackssinn/Geschmacksstörungen – ersetzen durch Schmecksinn/Schmeckstörungen*
 - 2) *Empfehlung 15: "Eine Steroidgabe zusätzlich zur Antibiotikatherapie bei Fazialisparese im Rahmen einer Neuroborreliose wird nicht empfohlen"*
- hier fehlt uns eine alltagstaugliche Einordnung: Es dauert eine geraume Zeit bis die Borreliose bestätigt ist, und andererseits muss die Steroidgabe binnen 72 Stunden begonnen werden, wenn es eine idiopathische Parese ist. Wenn schon sollte es heißen: ... Sollte bereits eine Steroidgabe erfolgt sein, sollte diese bei Bestätigung der Neuroborreliose als Ursache der Fazialisparese (nebenbei: mit z, nicht mit c) die Steroidgabe beendet werden.
 - 3) *Es sollte auf Seite 20 unter 2.5 Absatz 2 anstatt „Hörminderung, Schwindel“ besser „akute sensorineurale Schallempfindungsschwerhörigkeit und periphere Vestibulopathie“ stehen.*

Antwort der Leitlinien Koordinatoren: Punkt 1) und 3) wurden im Text entsprechend den Vorschlägen der DGHNO angepasst. Punkt 2) überschneidet sich mit der Rückmeldung der DEGAM und wird unter Absatz c) beantwortet.

- c) Kommentar der DEGAM: *...von der Negativ-Empfehlung gegen Cortison bei Fazialisparese bin ich nicht ganz überzeugt. Die Begründung mit einer prospektiven und zwei retrospektiven Kohortenstudien ist mir zu schwach. Zudem gibt es gute Evidenz für den Nutzen von Corticoiden ansonsten bei Fazialisparesen. Wenn die Empfehlung drinbleibt, müsste noch eindeutiger herausgearbeitet werden, dass der Zusammenhang der Parese mit der Neuroborreliose auf jeden Fall gesichert ist (was nach meiner klinischen Erfahrung in der Regel nicht der Fall ist).*
Antwort der Leitlinienkoordinatoren: Die Negativempfehlung zur Steroidgabe bei einer Fazialisparese im Rahmen einer Neuroborreliose wurde den Anregungen entsprechend präzisiert. Insbesondere wurde in der Empfehlung explicit darauf hingewiesen, dass bei Verzicht auf eine Steroidgabe die Diagnose einer Neuroborreliose durch einen passenden Liquorbefund im Sinne einer „wahrscheinlichen“ oder „gesicherten“ Neuroborreliose (vgl. Kapitel 3.10) untermauert bzw. bestätigt sein sollte. Mit dieser Präzisierung zeigten sich die Gutachter der beiden Fachgesellschaften einverstanden.
- d) Die Statements des Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene Infektionen Deutschland e.V. (OnLyme-Aktion) und des Borreliose und FSME Bund Deutschland (BFBD) sind als Anlagen 4 und 5 am Ende des Leitlinien-Reports aufgeführt.

3.3.2 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 e. V., 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)

3.3.3 Die Vorstände folgender Fachgesellschaften und Organisationen haben der Leitlinie nicht zugestimmt

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

4 Redaktionelle Unabhängigkeit

4.1 Finanzierung der Leitlinie

Wesentliche Kosten bei der Erstellung dieser Leitlinie entstanden durch die Tätigkeit von Herrn PD Dr. Rick Dersch bei der Erstellung der systematischen Reviews für das Leitlinienupdate. Diese Tätigkeit wurde durch die DGN mit einem Betrag von € 12.000,- unterstützt. Eine über die hier genannte Finanzierung hinausgehende finanzielle Zuwendung fand nicht statt.

4.2 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Zu Beginn der Update-Arbeit wurden die Interessen in einem strukturierten Formular der AWMF (Portal Interessenerklärungen online) von allen an der Leitlinie mitarbeitenden Personen erfasst (Mitglieder der Steuergruppe, Expertengruppe, Konsensusgruppe). Die Interessen wurden auf Vorschlag der DGN von 2 Mitgliedern der Leitliniengruppe (Prof. Dr. Reinhard Wallich und PD Dr. Rick Dersch) unabhängig voneinander bewertet. Diese Bewertung ist tabellarisch zusammengefasst im Anhang dieses Reports veröffentlicht. Die Interessen von Prof. Sebastian Rauer und PD Dr. Stefan Kastenbauer wurden von Interessenkonfliktbeauftragten der DGN bewertet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe der Bezüge durchgesehen.

Bewertungskriterien

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird.

Stellungnahme des Panels zur Bewertung der Interessenkonflikte

Sebastian Rauer: Thematischen Bezug zur LL Borreliose haben seine Einnahmen aus Data Safety and Monitoring Board (DSMB)-Mitgliedschaften zur Borreliose-Impfung und seine 50%-Miteigentümerschaft an der Firma ravo, die Diagnostika für verschiedene Infektionskrankheiten inkl. der Borreliose herstellt.

@Impfung: Dieses primärprophylaktische Thema wird in der LL nicht besprochen und fällt nicht unter die Diagnostik oder Therapie der Erkrankung. Zudem ist Herr Rauer hier nicht als Investigator mit möglichem Interesse am Studienausgang tätig, sondern als observierendes DSMB-Mitglied.

Bewertung: kein Konflikt in Bezug auf das LL-Thema.

@Firma ravo: Produkte dieser Firma spielen bei der Diagnostik der Erkrankung eine Rolle. Die laborgestützte Sicherung der Neuroborreliose (AI Serum/Liquor) ist Teil der LL. Neben Herrn Rauer wurde daher ein zweiter LL-Koordinator benannt. Herr Rauer durfte an keinen Beratungen oder Abstimmungen zu Fragen der Labor-Diagnostik der Borreliose oder Neuroborreliose teilnehmen.

Bewertung der Ausprägung: „hoch“ in punkto Diagnostik

Betont sei aber insbesondere auch, dass Herr Prof. Rauer aufgrund sehr langer Erfahrungen (siehe frühere DGN-Bewertungen LL-Version 2018) persönlich außerhalb jedes Verdachts eines relevanten Zielkonflikts als Autor rangiert und als **der** nationale Experte zum Thema aus dem Autorenkreis einer solchen Leitlinie nicht weggedacht werden kann.

Die Abstimmung für die DGN hat PD Dr. Stephan Kastenbauer (keine Interessen) vorgenommen, der als 2. Koordinator für diese Aufgabe von der DGN benannt wurde.

Frau Professor H. Hofmann erhielt Vortragshonorare zum Thema der Lyme Borreliose aus der Pharmaindustrie. Die Ausprägung wurde als „gering“ eingestuft, weshalb sich keine Einschränkungen hinsichtlich ihrer Mitarbeit im Konsensusprozess ergaben.

Vier Mitglieder der Leitliniengruppe gaben an, als Berater aus der Industrie Honorare erhalten zu haben. Bei 2 Mitgliedern wurde kein thematischer Bezug zur Leitlinie diesbezüglich gesehen (Prof. Dr. A. Krause und Prof. Dr. M. Mehling). Bei Prof Dr. H. P. Hunfeld bezogen sich die Honorare auf konkrete kommerzielle Tests, u.a. zu Lyme- Borreliose-Diagnostik. Da einzelne konkrete diagnostische Tests in der Leitlinie weder besprochen, noch bewertet bzw. empfohlen wurden, ist diesbezüglich keine Einschränkungen seiner Neutralität gesehen und damit keine Einschränkung seines Stimmrechtes festgelegt worden. Dr. V. Fingerle war kurzzeitig und Herr PD Dr. Dersch ist noch Mitglied in einem Advisory Board der Pharmaindustrie zur Impfstoffentwicklung. Da gegenwärtig kein Impfstoff zur Anwendung beim Menschen zugelassen und verfügbar ist, gibt es zu Impfstoffen in der Leitlinie keine Empfehlungen. Deshalb wird in dieser Tätigkeit keine Einschränkung der Neutralität der beiden gesehen und damit ist keine Einschränkung festgelegt worden. Darüber hinaus ist Herr PD Dr. Dersch im Konsensus Prozess nicht stimmberechtigt, da für die DGN Herr PD Dr. Kastenbauer das Stimmrecht ausübt.

Dem Risk of Bias durch Interessenkonflikte wurde begegnet durch:

- Interdisziplinäre, pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe mit Einbindung von Vertretern verschiedener Standpunkte

- Systematische Recherche und Bewertung der Evidenz analog der am Deutschen Cochrane Zentrum angewandten Methoden
- Strukturierte Konsensfindung unter Moderation durch Prof. Ina Kopp, unabhängige Leitlinienberaterin der AWMF

Durch die überwältigende Mehrheit interessenkonfliktfreier Mitglieder der LL-Gruppe (siehe tabellarische Zusammenfassung) werden die Maßnahmen zur Begrenzung möglicher Interessenkonflikte als ausreichend erachtet, so dass die Unabhängigkeit der Entscheidungsfindung bei der Erstellung der Leitlinie nach den Kriterien der DGN bzw. AMWF gewährleistet ist. Die Ausgewogenheit der Autorengruppe ist gegeben.

5 Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Webseite der AWMF und DGN; Vorstellung der Leitlinie auf Fachkongressen.

Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Zugrundeliegende Literatur aus dem Evidenzprozess: (17-19, 28, 30, 31)

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

Anwendung der Leitlinienempfehlungen

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

6 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist 3 Jahre ab Überarbeitungsstand gültig (bis 29.04.2027); 6 Monate vor Gültigkeitsablauf wird eine Literaturrecherche für den Anschlusszeitraum an die vorliegenden systematischen Reviews vorgenommen und systematisch ausgewertet.

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

Für die Aktualisierung der Leitlinie sind Prof. Dr. S. Rauer und PD Dr. R. Dersch in Absprache mit der DGN-Steuergruppe Leitlinien verantwortlich.

Kontakt zur Redaktion/zum Editorial Office Leitlinien der DGN: leitlinien@dgn.org

Anhang 1: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Leitlinienkoordination: Rauer, Sebastian; Kastenbauer, Stefan

Leitlinie: Neuroborreliose

Registernummer: 030/071

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof.Dr.med Bechter, Karl	Wellcome Trust London	Journal of Affective Disorders Reports, Elsevier Verlag	verschiedene wissenschaftliche Kongresse	verschiedene wissenschaftliche Zeitschriften	EU-Studie MOODSTRATIFICATION, Spende für Forschungsprojekt CSF Studies durch Dr. Hans Huber, Stuttgart	keine	<p>Mitglied: in versch. wissenschaftlichen Gesellschaften der Psychiatrischen und besonders Psychoimmunologischen Forschung, z.B DGPPN, DGBP, EPA, ECNP,WPA; dabei Vorsitz der Sektion Liquorforschung DGBP, Co-Chair der WPA-Section Immunology Psychiatry, Mitglied des Kuratoriums des neuropsychiatrischen Kongresses Mind INPC Pula</p> <p>wissenschaftliche Tätigkeit: psychiatrische, besonders psychoimmunologische Forschung, Begutachtung von eingereichten Artikeln für verschiedene wissenschaftl. Journale, Kongressorganisation</p> <p>klinische Tätigkeit: ambulante psychiatrische/psychotherapeutische Therapien</p> <p>Beteiligung an Fort-/Ausbildung:</p>	Keine Keine Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							<p>Psychoimmunology Expert Meetings seit 20 Jahren (see www.psychimmunology-experts.de)</p> <p>Mind INPC Pula Kongresse</p>	
Prof. Dr. Bogdan, Christian	Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Leibniz-Gemeinschaft	AdBoard: Beratung des PEI hinsichtlich wissenschaftlicher Fragestellungen und Fortentwicklung	Bayerische Landesärztekammer	Springer-Verlag, Thieme-Verlag	Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Manfred Roth-Stiftung	National Institutes of Health, Bethesda, USA	<p>Mitglied: Präsident der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für anti-infektive Therapie (PEG), Ständige Impfkommision (STIKO) am Robert-Koch-Institut, Deutsche Gesellschaft für Immunologie, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie</p> <p>wissenschaftliche Tätigkeit: infektionsimmunologische Grundlagenforschung (Aktivierung und Deaktivierung von Makrophagen, NK-Zellen, innate lymphoide Zellen, Stickstoffmonoxidsynthase, Arginase 1); experimentelle kutane und viszerale Leishmaniose; immunologische Wirkung sowie Nebenwirkungen von COVID-19-Impfungen</p> <p>klinische Tätigkeit: klinisch-mikrobiologische Diagnostik und Therapie von nicht-viralen Infektionserregern; Impfungen (inkl. COVID-19); Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der kutanen und viszeralen Leishmaniose; Morbus Whipple</p> <p>Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ko-Organisator einer mikrobiologisch-virologisch-infektiologischen</p>	Keine Keine Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Fortbildungsreihe am Universitätsklinikum Erlangen	
Dr. jur. Breinlinger, Astrid	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: Borreliose und FSME Bund Deutschland e.V. / Vorstandsvorsitzende	Keine Keine Keine
Dahlem, Ursula	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: OnLyme-Aktion.org Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene Infektionen Deutschland e.V. (Patientenvereinigung), Mandatsträgerin und Vorsitzende OnLyme-Aktion.org	Keine Keine Keine
Dr. Dersch, Rick	Pfizer	nein	Roche, Sanofi, Novartis, Bayer, Argenx, Alexion, Merck	Thieme-Verlag; Hans-Christoph Diener	nein	nein	Mitglied: DGN, Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Neurochemie, Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung wissenschaftliche Tätigkeit: Neuroborreliose, Neuroinfektiologie, Neuroimmunologie, evidenzbasierte Medizin, Liquordiagnostik klinische Tätigkeit: Neuroimmunologie/Neuroinfektiologie, Liquordiagnostik	Mitglied bei Data Adjudication Committee zu Impfung bei Borreliose. Impfung aktuell nicht Gegenstand der Leitlinie keine kein Stimmrecht vorgesehen
Dr. med. Fingerle, Volker	QCMD (Quality control for molecular diagnostics)	Pfizer	Bavarian State Office for Health and Food Safety Academy for Health and Food Safety -	nein	National Reference Center for Borrelia, Bavarian Health and Food Safety Authority	nein	Mitglied: Instand, Expert: Round robin testing for Borrelia PCR and serology, ESGBOR (ESCMID study group for Lyme borreliosis) steering committee, DGHM wissenschaftliche Tätigkeit: Head	keine kurzzeitig Mitglied in einem Advisory Board der Pharmaindustrie zu Impfstoffentwicklung. Da gegenwärtig kein Impfstoff

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			<p>AGL, med update GmbH Infektio Update 2020 Wiesbaden, Junge DGHM/ Organisations- team Facharzt- repetitorium, Labor</p> <p>Dr.Fenner + Kollegen MVZ, Deutsche Gesellschaft für Tropen- medizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V.Facharzt- repetitorium Mikrobiologie, Virologie und Infektions- epidemiologie, Symposion 2022 in Überlingen; MVZ Laborärzte Singen, 23. Jahrestagung der AG Dermatologische Infektiologie u. Tropen- dermatologie e. V., Scientific</p>				<p>of the German National Reference Centre for Borreliae, viele verschiedene Publikationen zu Borrelia, Lyme Borreliosis, SARS-CoV-2 etc. z.B.: Borrelia Ecology and Evolution: Ticks and Hosts and the Environment, Epidemiological Surveillance of Lyme Borreliosis in Bavaria, Incidence of notified Lyme borreliosis in Germany, Guidelines for diagnosis and treatment in neurology – Lyme neuroborreliosis, Controversies in bacterial taxonomy: The example of the genus Borrelia, Zeckenassoziierte Erkrankungen, Borreliose, Lyme-Borreliose, Characteristics of Borrelia burgdorferi sensu lato, Laboratory Diagnosis of Lyme Borreliosis, Bavarian SARS-CoV-2- Public Health Laboratory Team. Comparison of nine different commercially available molecular assays for detection of SARS-CoV-2 RNA, Detection of the new SARS-CoV-2 variants of concern, SARS-CoV-2 Sentinel Surveillance in Primary Schools, Kindergartens, and Nurseries; und weitere mehr...</p> <p>Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Virtual ESGBOR – ICLB symposium International Conference on Lyme Borreliosis and other Tick- borne diseases (iclb2022.org). Lead organiser., Tick Webinar 17</p>	<p>zur Anwendung beim Menschen zugelassen und verfügbar ist, kein Thema der LL</p> <p>Keine</p>

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Meeting VI. Labuda's Days, 32nd ECCMID, Lisbon, Akademie f. Infektionsmedizin, QCMD: International Advisory Board Meeting 2023				November 2021	
Prof. Dr. med. Freitag, Michael	nein	DAK-Gesundheit Krankenversicherung	nein	nein	Innofonds Projekt HOMERN und Projekt KOPAL	nein	Mitglied: DEGAM (Allgemeinmedizin), Leitlinienarbeit in SLK (Borreliose, Asthma/COPD, Reizdarm) wissenschaftliche Tätigkeit: Borreliose, Pflegeheimbewohner, Notaufnahme, Bereitschaftsdienst, Antibiotika, Prostatakarzinom-Screening, Gicht klinische Tätigkeit: Allgemeinmedizin	Keine Keine Keine
PD Dr.med. Gossrau, Gudrun	Sozialgericht, Polizei Sachsen	Novartis, Lilly, Teva, Lundbeck	Sächsische Landesärztekammer, Novartis, Lilly, Teva, Nein	Teva	Novartis	nein	Mitglied: Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, Präsidiumsmitglied wissenschaftliche Tätigkeit: Deutsche Schmerzgesellschaft, Mitglied Arbeitskreis Kinderschmerz klinische Tätigkeit: Internationale Kopfschmerzgesellschaft, Mitglied	Keine Keine Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DGN, Mitglied	
Heidelmann, Georg	Nein	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: Borreliose und FSME Bund Deutschland e.V. Patientenorganisation	Keine Keine Keine
Prof. Dr. med. Hausteiner-Wiehle, Constanze	DGUV	nein	CARUS-Qualifizierungsprogramm für Klinische Forschung, Psychosomatische Klinik Windach	Deutsche Medizinische Wochenschrift, Deutsches Ärzteblatt, verschiedene Fachbuchverlage (Schattauer/ Klett-Cotta, Elsevier), VG Wort	nein	nein	Mitglied: Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin DKPM und Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie DGPM: Steuerungsgruppe AWMF-Leitlinie "Funktionelle Körperbeschwerden" (mit Patientenleitlinie), Autorin AWMF-Leitlinie "Kutane Lyme Borreliose"; Arbeitsgemeinschaft Funktionelle Neurologische Störungen (Mitglied und Vorstand), Journal of Psychosomatic Research (Editorial Board) wissenschaftliche und klinische Tätigkeit: Konsil- und Liaison-Psychosomatik, Funktionelle Körperbeschwerden	Keine Keine Keine
Prof. Dr. med. Hofmann, Heideleore	Fa. Infectopharm, Gutachten für Schlichtungsstelle der Ärztekammern	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft, AG Dermatologische Infektiologie, AG Kinderdermatologie klinische Tätigkeit: Impfärztin für SARS-CoV-2-Impfung	Vertragshonorare aus der Pharmaindustrie zu einem Thema der LL Gering Keine
Prof. Dr. med. Hunfeld,	Roche, Diasorin	Instand	nein	Springer	nein	nein	Mitglied: DGHM, DGKL, PEG, BÄMI, Instand	Keine Berater-/Gutachtertätigkeiten

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Klaus-Peter							wissenschaftliche Tätigkeit: vektorübertragene Erreger, Public Health, Sepsis, mikrobiologische Diagnostik klinische Tätigkeit: Labormedizin und Mikrobiologie, Krankenhaushygiene am Krankenhaus	für Pharmaindustrie: konkrete/kommerzielle Tests, u.a. zu Lyme-Borreliose-Diagnostik werden in der LL weder besprochen, noch bewertet/empfohlen: daher keine Einschränkungen Keine
Prof. Dr. med. Huppertz, Hans-Iko	nein	Pfizer, GSK, Biontech	nein	nein	nein	nein	Mitglied: Dt. Akademie Kinder- und Jugendmedizin, Bündnis Kinder- und Jugend-gesundheit, Beauftragter für Kinderrechte wissenschaftliche Tätigkeit: Pädiatrische Infektiologie, Rheumatologie, Immunologie klinische Tätigkeit: Allg. Pädiatrie, Rheumatologie, Immunologie, Infektiologie	Keine Keine Keine
PD Dr. med. Kastenbauer, Stefan	nein	nein	nein	nein	nein	nein	wissenschaftliche Tätigkeit: Neuroinfektiologie klinische Tätigkeit: Neurologische Praxis	Keine Keine Keine
Prof. Dr. Kopp, Ina	Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS)	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTiG), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	EBM Frankfurt, AG des Instituts für Allgemeinmedizin am FB Medizin der Johann Goethe-Universität Frankfurt, European	VG-Wort	Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH), Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Innovationsfonds, Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)	Keine	Mitglied: Lenkungsausschuss für das Leitlinienprogramm Onkologie von Deutscher Krebsgesellschaft, Deutscher Krebshilfe und AWMF, Ständige Kommission Leitlinien der AWMF (Stellv. Vorsitzende), Primary Contact im Auftrag der AWMF im Guidelines International Network, Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin,	Keine Keine Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			<p>Federation of Periodontology, European Society of Endodontology (ESE), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)/ Deutsche Akademie für Entwicklungsförderung u. Gesundheit d. Kindes, European Business School (EBS) der Universität für Wirtschaft und Recht gGmbH, British Society for Periodontology (BSP), European Society for Contact Dermatitis (ESCD), Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnärzte in</p>				<p>Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Fachbeirat für das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und AWMF, Kohorte 1: SCIANA-Health Leaders Network, gefördert von Robert Bosch Stiftung, Health Foundation, Careum Stiftung, Kuratorium des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), Deutsche Gesellschaft für Senologie</p> <p>wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien, Qualitätsmanagement, Versorgungsforschung</p> <p>Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Seminare Leitlinien der AWMF für Leitlinienentwickler und das Curriculum Leitlinienberater, Methoden-Workshops des Leitlinienprogramms Onkologie</p>	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Europa (BDIZ)					
Prof. Dr. Krause, Andreas	BMS, Valneva/Pfizer	AbbVie, Amgen BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead Janssen, Lilly, MSD, Mylan, Novartis, Pfizer, Sanofi	AbbVie, Amgen, Berlin Chemie, BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB	Boehringer Ingelheim	AbbVie, Lilly, Novartis,	keine	Mitglied: Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Vorstand des Verbandes rheumatologischer Akutkliniken Berufsverband deutscher Rheumatologen, Deutsche Rheumaliga, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankung, Versorgung, klinische Tätigkeit: Innere Medizin, Rheumatologie	Keine Mitglied in Advisory Board für Pharmaindustrie zu Thema ohne direkten thematischen Bezug zur LL (Impfung) , daher keine Relevanz Keine
Prof. Dr. Mehling, Matthias	Merck, Roche, Novartis	nein	Universität Basel, Kantonsspital St. Gallen, Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft, Biogen, Merck, Roche, Biogen	nein	Schweizerischer Nationalfonds, Roche, Merck	Universität Würzburg	Mitglied: Medical and Scientific Advisory Board der Schweizerischen Multiple Sklerose Gesellschaft, DRG-Kommission der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft wissenschaftliche Tätigkeit: Impfantworten bei Patienten mit Multipler Sklerose unter Immuntherapien, Rolle atypischer Chemokinrezeptoren bei der Multiplen Sklerose, Rolle des Zytokins GDF-15 bei der Multiplen Sklerose klinische Tätigkeit: klinische Versorgung von Patienten der allgemeinen neurologischen Station des Universitätsspitals Basel Beteiligung an Fort-/Ausbildung:	Keine Berater-/Gutachtertätigkeiten für die Pharmaindustrie ohne direkten Bezug zu einem Thema der LL, daher keine Relevanz Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							als Weiterbildungsbeauftragter der Neurologischen Klinik des Universitätsspitals Basel Koordination und Teilnahme der strukturierten Weiterbildung	
Prof. Dr. med. Müller, Rainer	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: DGHNO, DGPP klinische Tätigkeit: Konsiltätigkeit HNO, Phoniatrie- und Pädaudiologie-Sprechstunde	Keine Keine Keine
PD Dr. Pfausler, Bettina	nein	nein	Vortrag Komplizierte ZNS-Infektionen	nein	nein	nein	Mitglied: Österreichische Gesellschaft für Neurologie wissenschaftliche und klinische Tätigkeit: Neuroinfektion, Neurointensiv	Keine Keine Keine
Prof. Dr. Pfister, Hans-Walter	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: DGN wissenschaftliche Tätigkeit: Neuroinfektiologie klinische Tätigkeit: Neuroinfektiologie, Neurointensivmedizin	Keine Keine Keine
Prof. Dr. med. Rauer, Sebastian	Roche Pharma AG, Novartis Pharma GmbH, Bristol-Myers Squiibb GmbH, Hexal AG, Valneva Austria GmbH, Pfizer USA	Roche Pharma AG, Novartis Pharma GmbH, Bristol-Myers Squiibb GmbH, Hexal AG, Valneva Austria GmbH, Pfizer USA	Roche Pharma AG, Novartis Pharma GmbH, Bristol-Myers Squiibb GmbH, Biogen GmbH, Merck Healthcare Germany GmbH, Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Thieme Verlag Stuttgart	Novartis Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Biogen GmbH, Clinvices	Mitinhaber (50%) der Firma ravo Diagnostika GmbH Freiburg	Mitglied: DGN wissenschaftliche Tätigkeit: Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V. (DGLN) e.V. c/o Kornelia Hauser Neurologische Uniklinik Ulm, Neuroimmunologie, Neuroinfektiologie, allgemeine Neurologie	Miteigentümer Firma mit Herstellung serologische Tests zur Diagnostik der Lyme Borreliose Hoch (Diagnostik) Keine Beratungen, kein Stimmrecht Hinweis: Ko-Koordinator ohne thematisch relevante Interessenkonflikte in der Steuerungsgruppe: Hr. Kastenbauer

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Rieger, Monika A.	nein	nein	nein	nein	nein, gefördert durch BMC, gefördert durch das Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg	nein	<p>Mitglied: Leitlinienbeauftragte des Vorstands der DGAUM, Mandatsträgerin der DGAUM in der Leitlinie Kutane Borreliose sowie in der Leitlinie Neuroborreliose, Mandatsträgerin der DGAUM in der Mitgliederversammlung des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung</p> <p>wissenschaftliche Tätigkeit: arbeitsmedizinische Versorgungsforschung sowie Einsatz arbeitsphysiologischer Verfahren zur Aufklärung arbeitsbedingter Belastungen und Gestaltung "guter Arbeit"</p> <p>Illinische Tätigkeit: betriebsärztliche Betreuung verschiedener Unternehmen und Institutionen, insbesondere Universität Tübingen</p> <p>persönliche Beziehung: 1 Bruder ist Jurist bei der Allianz Private Krankenversicherung</p>	Keine Keine Keine
Dr. med. Dr. med.dent. Rixecker, Herbert	nein	nein	nein	nein	nein	nein	<p>Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Deutsche Gesellschaft für Implantologie, Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Mitglied und 1. Vorsitzender der Deutschen Borreliose-Gesellschaft e.V.,</p>	Keine Keine Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							klinische Tätigkeit: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie	
Prof. Dr. med. Salzberger, Bernd	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, 1. Vorsitz/Vorstand wissenschaftliche Tätigkeit: Virusinfektionen (HIV, CMV, Influenza, SARS-CoV-2), klinische Tätigkeit: Behandlung von Patienten mit Infektionen, darunter auch mit Borreliose	Keine Keine Keine
Prof. Dr. Sturzenegger, Mathias	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: Vizepräsident der Schweiz. Parkinson Vereinigung, Präsident Preiskomitee Annemarie Opprecht Stiftung für Parkinsonforschung	Keine Keine Keine
apl. Prof. Dr. med. Tesarz, Jonas	nein	EMDRIA	Deutsche Gesellschaft für Schmerzpsychotherapie, Deutsche Schmerzgesellschaft	Neuro-Aktuell, KlettCotta Verlag	Bundesministerium für Bildung und Forschung, Deutsche Forschungsgemeinschaft	nein	Mitglied: Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) wissenschaftliche Tätigkeit: Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM) klinische Tätigkeit: Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS) Beteiligung an Fort-/Ausbildung: International Association for the Study of Pain (IASP) Persönliche Beziehung: EMDR-Fachgesellschaft (EMDRIA)	Keine Keine Keine
Prof. Dr. Thureau,	nein	Alimera, Allergan, Kiora/Panoptes,	Alimera, AbbVie,	Benemed	Kiora/Panoptes, Wien	nein	Mitglied: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft,	Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Stephan		Wien	Allergan, Novartis, Kiora/Panoptes, Wien, KWHC GmbH, MedKom-Akademie, Forumfür-medizinische-Fortbildung-FomFGmbH, Takeda				Association for Research in Vision and Ophthalmology, wissenschaftliche Tätigkeit: Uveitis. Genesen, neue Wirkstoffe. klinische Tätigkeit: Diagnostik und Therapie von okulären Entzündungen in allen Altersgruppen, mit besonderem Schwerpunkt der intrakularen Entzündungen (Uveitis). Frühgeborenenretinopathie	Keine Keine
Prof. Dr. rer.nat. Wallich, Reiner	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Keine Keine Keine
Dr. med. Wilking, Hendrik	Bundesministerium für Gesundheit	nein	nein	nein	nein	nein	wissenschaftliche Tätigkeit: Infektionsepidemiologie, Public Health Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Federführung Lehre zu Infektionsepidemiologie an der Charité Berlin	Keine Keine Keine
da Silva, Marianna	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Keine Keine Keine

Anhang 2: Konsensuskonferenz S3 Leitlinie Neuroborreliose**18. Juli 2023, 13:00 – 19:00 Uhr, ZOOM**

Mandatstragende	Fachgesellschaft/Organisation	Anwesend
Prof. Sebastian Rauer, Koordinator	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), kein Stimmrecht	ja
PD Dr. Stephan Kastenbauer, Koordinator	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	ja
PD Dr. Rick Dersch, Evidenzprozess	kein Stimmrecht	ja
Prof. Dr. med. Heide Lore Hofmann	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	ja
Dr. med. Volker Fingerle	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)	ja
Prof. Dr. med. Hans-Iko Huppertz	Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ); Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)	ja
Prof. Dr. med. Klaus-Peter Huhnfeld	Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL); INSTAND e.V.	ja
Prof. Dr. med. Andreas Krause	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	entschuldigt
Prof. Dr. med. Bernd Salzberger	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)	entschuldigt
Prof. Dr. med. Karl Bechter	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)	ja
Dr. med. Herbert Rixecker	Deutsche Borreliose Gesellschaft (DBG)	ja
Ursula Dahlem	Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene Infektionen Deutschland e.V. (OnLyme- Aktion)	ja
Dr. Astrid Breinlinger	Borreliose und FSME Bund Deutschland e.V.	ja
Prof. Dr. med. Michael H. Freitag	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	ja
PD Dr. med. Gudrun Goßrau	Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. (DGSS)	ja
Prof. Dr. med. Christian Bogdan	Paul Ehrlich Gesellschaft für Infektiologie (PEG)	ja
Prof. Dr. med. Monika A. Rieger	Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	ja
Prof. Dr. med. Constanze Hausteiner-Wiehle	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)	ja

Prof.(apl) Dr. med. Jonas Tesarz	Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)	ja
Prof. Dr. med. Stephan Thureau	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)	ja
Prof. Dr. rer. Nat. Reinhard Wallich	Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)	ja
Dr. med. vet. Hendrik Wilking	Robert Koch-Institut (RKI)	entschuldigt
PD. Dr. med. Bettina Pfausler	Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)	entschuldigt
Prof. Dr. med. Klaus Sturzenegger	Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)	entschuldigt
Marianna da Silva	Junge Neurologie (kein Stimmrecht)	entschuldigt
Prof. Dr. med. Ina. B. Kopp	AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Moderation	Ja

Anhang 3: Konsensuskonferenz S3 Leitlinie Neuroborreliose

28.11 2023, 13:00 – 19:00 Uhr, ZOOM

Mandatstragende	Fachgesellschaft/Organisation	Anwesend
Prof. Sebastian Rauer, Koordinator	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), kein Stimmrecht	ja
PD Dr. Stephan Kastenbauer, Koordinator	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	ja
PD Dr. Rick Dersch, Evidenzprozess	kein Stimmrecht	ja
Prof. Dr. med. Heide Lore Hofmann	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	ja
Dr. med. Volker Fingerle (2 Stimmen)	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)	ja
Prof. Dr. med. Hans-Iko Huppertz	Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ); Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)	entschuldigt
Prof. Dr. med. Klaus-Peter Hunfeld (Vertretung: H. Fingerle)	Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL); INSTAND e.V.	entschuldigt (Vertretung durch H. Fingerle)
Prof. Dr. med. Andreas Krause	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	ja bis 15.30 Übertragung des Stimmrechts auf H. Kastenbauer
Prof. Dr. med. Bernd Salzberger	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)	ja

Prof. Dr. med. Karl Bechter	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)	ja
Dr. med. Herbert Rixecker (Vertretung Dr. Bennefeld)	Deutsche Borreliose Gesellschaft (DBG)	ja
Ursula Dahlem	Aktionsbündnis gegen zeckenübertragene Infektionen Deutschland e.V. (OnLyme-Aktion)	ja
Dr. Astrid Breinlinger (ausgeschieden, neues Mandat: G. HeideImann)	Borreliose und FSME Bund Deutschland e.V.	ja
Prof. Dr. med. Michael H. Freitag	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	ja
PD Dr. med. Gudrun Goßrau	Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. (DGSS)	ja
Prof. Dr. med. Christian Bogdan	Paul Ehrlich Gesellschaft für Infektiologie (PEG)	ja
Prof. Dr. med. Monika A. Rieger	Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	entschuldigt
Prof. Dr. med. Constanze Hausteiner-Wiehle	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)	entschuldigt
Prof.(apl) Dr. med. Jonas Tesarz	Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)	ja
Prof. Dr. med. Stephan Thureau	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)	ja
Prof. Dr. rer. Nat. Reinhard Wallich	Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)	ja
Dr. med. vet. Hendrik Wilking	Robert Koch-Institut (RKI)	entschuldigt
PD. Dr. med. Bettina Pfausler	Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)	Ja
Prof. Dr. med. Matthias Sturzenegger	Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)	Ja
Marianna da Silva	Junge Neurologie (kein Stimmrecht)	nein
Prof. Dr. med. Ina. B. Kopp	AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Moderation	Ja

Anhang 4: Dissenserklärung OnLyme



c/o Ursula Dahlem
 Am Haag 21
 65812 Bad Soden
 E-Mail: vorstand@onlyme-aktion.org
 Fax: +49 61969504840
www.Onlyme-Aktion.org

Dissenserklärung zur Leitlinie Neuroborreliose

Die ursprünglich geplante AWMF S3 Leitlinie Lyme-Borreliose, die alle Manifestationen der Lyme-Borreliose berücksichtigen sollte, ist von den zuständigen Fachgesellschaften zurückgezogen worden. Diese war allerdings grundsätzliche Voraussetzung für unsere Mitarbeit. Da die von uns vertretenen Patienten in den beiden entstandenen Leitlinien nicht ausreichend berücksichtigt werden, hat unsere Mitgliederversammlung am 4. Mai 2024 beschlossen, dieser Leitlinie in dieser Form nicht zuzustimmen.

Die Leitlinie Neuroborreliose stellt neben der Leitlinie zu kutanen Manifestationen der Lyme-Borreliose zwar einen wichtigen Baustein dar und kann die noch nicht ausreichende ärztliche Wahrnehmung für Borreliose stärken, allerdings ist dieser hier dargestellte, klar definierte Anteil der Neuroborreliose-Erkrankungen im Gesamtkontext der Borrelioseerkrankungen klein.

Patienten laufen durch zu spät diagnostizierte oder nicht ausreichend behandelte Lyme-Borreliose in chronische Krankheitsbilder, die leicht aus dieser Leitlinie herausfallen. Zur frühzeitigen Erkennung und Behandlung von Lyme-Borreliose gibt es weiterhin große diagnostische Lücken, die mit dieser Leitlinie nicht geschlossen werden. Mit den derzeitigen in der Praxis angewandten Testmethoden lässt sich die Aktivität einer Borreliose oft nicht mit ausreichender Gewissheit feststellen. Neuroborreliose lässt sich in frühen Stadien nicht immer sicher diagnostizieren, bei einer Zweitinfektion können die Überlagerung von alten und neu gebildeten Antikörpern die Ergebnisse verwischen und zu Fehlinterpretationen führen.

Wir weigern uns, ein hinnehmbarer Kollateralschaden zu sein, weil die Therapien der gesicherten Neuroborreliose bei 85-90 % ausreichend wirksam sind. Zielführende Therapien lassen sich auch durch die neuen Bemühungen der im systemischen Review gefundenen Ergebnisse für bleibende Beschwerden nach erfolgter antibiotischer Behandlung („Post-Treatment-Lyme-Disease-Syndrome“, kurz PTLDS) nicht ableiten. Im Verweis auf andere Leitlinien kann der Widerspruch nicht aufgelöst werden, zumal die Versorgung der meist

komplexen Krankheitsbilder beim aktuellen Haus- und Fachärztemangel zunehmend schwieriger wird. Dieses Dilemma entspricht dem Erfahrungswert vieler Patienten

Uns ist durchaus bewusst, dass reine Patientenerfahrungen, die aufgrund fehlender Studien durch Forschungsergebnisse nicht gestützt werden, nicht den wissenschaftlichen Ansprüchen einer S2k oder S3 Leitlinie genügen können; jedoch zeigen sich auch nach 10 Jahren, in denen wir uns intensiv in der Leitlinienarbeit beteiligt haben, in Deutschland keine wissenschaftlichen Fortschritte oder auch nur Konkretisierungen des Forschungsbedarfs, die einen Beitrag zur Verbesserung der Versorgungslage für die von uns vertretenen Patienten leisten können. Dies sehen wir als Aufgabe der wissenschaftlichen Fachgesellschaften und behandelnden Ärzte - nicht als die der Patienten.

Patienten mit bleibenden Beschwerden nach antibiotischer Behandlung erfahren nach wie vor auf ihrem oftmals jahrelangen Leidensweg mit teilweise existenziellen Folgen unzureichende Unterstützung. Die erforderlichen Schritte hin zu einer Verbesserung der Versorgungslage sehen wir durch diese Leitlinie leider nicht gegeben. Ein reiner Verweis auf Differenzialdiagnostik und symptomatische Behandlung gestaltet sich mangels Anlaufstellen für die Patienten immer schwieriger und Forschungsergebnisse oder Praxisbeispiele, die auch den tatsächlichen Erfolg dieser Vorgehensweise belegen, sind uns leider nicht bekannt.

Unsere Einwände zu den wichtigen Punkten zu PTLDS, entsprechendem Forschungsbedarf, Schwächen in der Diagnostik und die unzureichende Versorgung von Patienten mit bleibenden Beschwerden sehen wir in der Leitlinie nur im Ansatz aufgegriffen aber nicht als gelöst an. In unserer Jahreshauptversammlung vom 4. Mai 2024 sehen unsere Mitglieder mit großer Mehrheit die „Ist-Situation“ durch diese Leitlinie nicht so verbessert, wie es für die Betroffenen notwendig wäre. Mit diesem Dissensbericht bringt OnLyme-Aktion.org zum Ausdruck, die Endfassung der Leitlinie nicht mitzutragen.

Jedoch möchten wir auch weiterhin unsere Bereitschaft zur Zusammenarbeit signalisieren und hoffen auf die dringend notwendige Verbesserung der Versorgung der betroffenen Patienten und würden neue Forschungsbemühungen auch in Deutschland sehr begrüßen.

Bad Soden, den 12.05.2024

Ursula Dahlem
1. Vorsitzende

Anhang 5: Kommentar des BFBD

A) Gemäß des Beschlusstextes des GBAs der Long Covid Richtlinie nach § 2 Absatz 2 <https://www.g-ba.de/themen/qualitaetssicherung/beratungen-versorgungsangebot-long-covid/> könnten auch Patienten mit PTLDS bzw. persistierenden Krankheitssymptomen der Borreliose bzw. Neuroborreliose berücksichtigt werden.

Von der Richtlinie erfasst wird auch der Verdacht auf oder eine festgestellte Erkrankung, die eine ähnliche Ursache oder eine ähnliche Krankheitsausprägung wie Long-COVID aufweist. In diesem Sinne werden von der Richtlinie auch Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen erfasst, die

- 1. infolge einer Infektion post-akut eine der Long-COVID-Erkrankung ähnliche Symptomatik aufweisen oder*
- 2. eine ME/CFS aufweisen.*

(3) Die Diagnosestellung erfolgt leitlinienbasiert bzw. nach aktuellem Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse auf Basis einer symptomorientierten differenzialdiagnostischen Abklärung oder als Ausschlussdiagnose.

Die differenzialdiagnostische Abklärung und insbesondere die Diagnosestellung als Ausschlussdiagnose sollen den zeitnahen Behandlungsbeginn bei hinreichender Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung nach § 2 nicht behindern....

Diese Richtlinie ist im April 2024 in Kraft getreten. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/3-runder-tisch-long-covid>

Danach können auch Patienten mit disseminierter Borreliose bzw. persistenten Krankheitszuständen nach einer leitliniengerechter Borreliosebehandlung mit PTLDS einbezogen werden, unabhängig davon, ob eine Borreliose serologisch noch besteht.

B) Neuere Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass Borrelien in der Zelle überleben können und in morphologisch unterschiedlichen Formen existieren bzw. autoimmune Reaktionen triggern können. Dazu ist jedoch noch weitere Forschung zur Klärung der Mechanismen notwendig. Wir als Patientenverband fordern weitere Forschung ein.

Wir verweisen z.B. auf folgende Artikel hin

- Karvonen K, Tammisto H, Nykky J, Gilbert L. *Borrelia burgdorferi* Outer Membrane Vesicles Contain Antigenic Proteins, but Do Not Induce Cell Death in Human Cells. *Microorganisms*. 2022 Jan 19;10(2):212. doi: 10.3390/microorganisms10020212.
- Karvonen K, Nykky J, Marjomäki V, Gilbert L. Distinctive Evasion Mechanisms to Allow Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Different Human Cell Lines. *Front Microbiol*. 2021 Oct 12;12:711291. doi: 10.3389/fmicb.2021.711291. PMID: 34712208; PMCID: PMC8546339.

Die Entscheidung eine Antibiose explorativ zu versuchen oder anders zu behandeln, sollte vom Arzt sorgfältig abgewogen werden. Nach unseren Patientenerfahrungen gibt es immer wieder Patienten, die auch im fortgeschrittenen bzw. späten Krankheitsstadium von einer Antibiose ggf. auch Off-Label Antibiose profitieren können.

Weiterhin ist die Borreliose primär eine klinische Diagnose, da je nach verwendeten Testset des Labors der ELISA bzw. Westernblot Test positiv bzw. negativ ausfallen kann.

Immer wieder werden Patienten mit negativer oder auch positiver Serologie und manifesten Krankheitssymptomen ohne EM als psychosomatisch krank stigmatisiert, obwohl sie doch an einer Borreliose erkrankt sind bzw. unter einer Coinfektion oder einer anderen Infektion (Bakterien, Viren oder Würmer) leiden. Auch fehlt immer noch in der Leitlinie die Anerkennung serologischer Tests über die Krankheitsaktivität der Borreliose. Wir fordern verbesserte Ausschlussdiagnostik anderer Infektionen und eine breitere Aufklärung über die Symptomatik der Koinfektionen besonders bei Neurologen und Hausärzten.

Mit freundlichen Grüßen,
Georg Heidelmann

Verteter des BFBD im Leilinen Ausschuss



Literatur

1. 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.
2. Kaiser R. Neuroborreliosis. [Review] [111 refs]. *Journal of Neurology*. 1998;245(5):247-55.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Brouwers MA-O, Ako-Arrey D, Spithoff K, Vukmirovic M, Florez ID, Lavis JN, et al. Validity and usability testing of a health systems guidance appraisal tool, the AGREE-HS. (1478-4505 (Electronic)).
7. Eldin C, Raffetin A, Bouiller K, Hansmann Y, Roblot F, Raoult D, et al. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis
 Executive summary of the consensus statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), Spanish Society of Neurology (SEN), Spanish Society of Immunology (SEI), Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP), Spanish Society of Rheumatology (SER), and Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV), on the diagnosis, treatment and prevention of Lyme borreliosis
 Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies
 Lyme disease: summary of NICE guidance. (1769-6690 (Electronic)).
8. Eikeland R, Henningsson AJ, Lebech AM, Kerlefsen Y, Mavin S, Vrijlandt A, et al. Tick-borne diseases in the North Sea region-A comprehensive overview and recommendations for diagnostics and treatment
 Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis
 Executive summary of the consensus statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), Spanish Society of Neurology (SEN), Spanish Society of Immunology (SEI), Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP), Spanish Society of Rheumatology (SER), and Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV), on the diagnosis, treatment and prevention of Lyme borreliosis
 Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies
 Lyme disease: summary of NICE guidance. (1877-9603 (Electronic)).
9. 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.
10. 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.

11. Oteo JA, Corominas H, Escudero R, Fariñas-Guerrero F, García-Moncó JC, Goenaga MA, et al. Executive summary of the consensus statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), Spanish Society of Neurology (SEN), Spanish Society of Immunology (SEI), Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP), Spanish Society of Rheumatology (SER), and Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV), on the diagnosis, treatment and prevention of Lyme borreliosis

Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies

Lyme disease: summary of NICE guidance. (2529-993X (Electronic)).
12. Gocko X, Lenormand C, Lemogne C, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies

Lyme disease: summary of NICE guidance. (1769-6690 (Electronic)).
13. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Agüero-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.
14. Cruickshank M, O'Flynn N, Faust SN. Lyme disease: summary of NICE guidance. (1756-1833 (Electronic)).
15. Nemeth J, Bernasconi E, Heininger U, Abbas M, Nadal D, Strahm C, et al. Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. (1424-3997 (Electronic)).
16. Simon H. Lyme Disease in Canada: An Update on Case Definitions and Treatments

In: Diseases NCCfl, editor.: National Collaborating Centre for Infectious Diseases

2014. p. 1-11.
17. 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.
18. Dersch RA-O, Rauer S. Efficacy and safety of pharmacological treatments for Lyme neuroborreliosis: An updated systematic review. (1468-1331 (Electronic)).
19. 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.
20. 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.
21. Marques A. Persistent Symptoms After Treatment of Lyme Disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2022;36(3):621-38.
22. 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.
23. Arnason S, Skogman BH. Effectiveness of antibiotic treatment in children with Lyme neuroborreliosis - a retrospective study. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):332.
24. 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.

25. Sterne JA, Hernın MA, Reeves BC, Savoviı 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.
26. 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.
27. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.
28. 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.
29. Brown K, Corin S, Handel AA-O. Doxycycline for the Treatment of Lyme Disease in Young Children. (1532-0987 (Electronic)).
30. Dersch R, Toews I, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Methodological quality of guidelines for management of Lyme neuroborreliosis. *BMC Neurol*. 2015;15(1):242.
31. 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.

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