

# Evidenz-Bewertungen und Leitlinien-Empfehlungen zur Lyme-Borreliose: die klinische Behandlung von bekannten Zeckenstichen, *Erythema migrans* und persistierender Erkrankung

---

September 2014, Vol. 12, No. 9 , Pages 1103-1135 (doi:10.1586/14787210.2014.940900)

[Daniel J Cameron](#), [Lorraine B Johnson](#), and [Elizabeth L Maloney](#)

Lesen Sie mehr: <http://informahealthcare.com/doi/full/10.1586/14787210.2014.940900>

## Zusammenfassung und Übersetzung der ILADS-Leitlinien. Ohne Gewähr, es gilt die amerikanische Originalversion der [ILADS](#)

### Zusammenfassung

Evidenzbasierte Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit Lyme-Borreliose wurden von der International Lyme und assoziierten Erkrankungen Society (ILADS) entwickelt. Die Leitlinien befassen sich mit drei klinischen Fragen - der Nutzen der Antibiotika-Prophylaxe für bekannte Zeckenstiche, die Wirksamkeit der *Erythema migrans*-Behandlung und die Rolle der antibiotischen Nachbehandlung bei Patienten mit anhaltenden Manifestationen der Lyme-Borreliose. Anbieter der medizinischen Versorgung, die Lyme-Borreliose-Patienten untersuchen und steuern sind die vorgesehenen Anwender der neuen ILADS-Leitlinien, die die in 2004 veröffentlichte ersetzen (Exp Rev Anti-Infect Ther 2004; 2: S1-13). Diese klinischen Praxis-Leitlinien soll Ärzte durch die Präsentation evidenzbasierter Behandlungsempfehlungen, die der Einstufung von Empfehlungsbewertungen, Entwicklung und Evaluationssystem (GRADE) folgen, unterstützen. Die ILADS Leitlinien sollen nicht die einzige Orientierungsquelle bei der Bewältigung der Lyme-Borreliose sein und sie sollen nicht als Ersatz für die klinische Beurteilung angesehen werden und auch nicht Behandlungsprotokolle etablieren.

**Schlüsselwörter:** [antibiotic prophylaxis](#), [antibiotics](#), [erythema migrans](#), [GRADE](#), [Lyme disease](#), [persistent disease](#), [treatment](#)

Evidenzbasierte Medizin ist die Integration der besten Forschungsergebnisse mit der klinischen Expertise und Patientenwerten [1]. Die ILADS hat das [GRADE](#)-System als Grundlage für die

Evidenzbewertung und die Entwicklung von Empfehlungen übernommen, um einen transparenten und vertrauenswürdigen Leitlinienprozess [2–5] zu gewährleisten.

## **ILADS Lyme-Borreliose-Leitlinien – sie drehen sich v. a. um drei klinische Fragen:**

- 1. Wie sinnvoll ist eine antibiotische Prophylaxe nach einem Zeckenstich?**
- 2. Wie effektiv ist eine *Erythema migrans*-Therapie?**
- 3. Welche Rolle spielt eine wiederholte antibiotische Behandlung bei Patienten mit persistierenden Lyme-Borreliose-Manifestationen?**

Die ILADS-Leitlinien wurden nach dem GRADE-Schema klassifiziert. Siehe auch:

[http://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/uploads/flyer/flyer\\_GRADE\\_2015.pdf](http://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/uploads/flyer/flyer_GRADE_2015.pdf)

GRADE teilt die Evidenzqualität ein, wie folgt:

Evidenz = hoch

Evidenz = moderat

Evidenz = niedrig

Evidenz = sehr niedrig

Die Qualität von randomisierten, kontrollierten Studien wurde ursprünglich als hoch bewertet, inzwischen aber aufgrund von 5 Limitationen herabgestuft:

1. Studien-Bias
2. Publikations-Bias
3. Zu indirekt (mangelnde Generalisierungsmöglichkeit)
4. Zu unpräzise
5. Zu wenig konsistent

Die Evidenz von Beobachtungsstudien ist generell niedrig [6], könnte aber aufgewertet werden, wenn sie auf großen Effekten oder Dosis-Abhängigkeitsgradienten beruht.

Die ILADS-Leitlinien bevorzugen “Empfehlung” oder “starke Empfehlung” als Bezeichnung für eine medizinische Intervention, statt “starke oder schwache Empfehlung”. Das GRADE-Schema ist ein sich kontinuierlich entwickelndes System und die ILADS-Leitlinien sind ein Versuch, die GRADE-Bewertung zum gegenwärtigen Stand zu implementieren.

Obwohl Lyme-Borreliose (LB) nicht selten ist, ist die Therapie von LB & Co-Infektionen bislang für Big Pharma nicht interessant und die Evidenzbasis für die LB-Therapie kann nur mit spärlich, widersprüchlich und unterentwickelt beschrieben werden [7]. Hayes und Mead von den CDC unternahmen eine systematische Review (Überprüfung) bezüglich der Behandlung von später Neuroborreliose und ihre GRADE-basierte Evaluation der Evidenzqualität war sehr niedrig.

Die ILADS-Leitlinien-Arbeitsgruppe kam zu einer ähnlichen Einschätzung, nachdem sie die Evidenzen bezüglich der o. g. drei Fragen untersucht hatte. Die sehr niedrige Evidenzqualität, die man bei LB vorfindet, spiegelt die Evidenzgrundlage für das gesamte Forschungsfeld wider. Die Mehrzahl der Empfehlungen bei den Infektionskrankheiten basiert generell auf niedriger Evidenzqualität [8].

Wenn hohe Evidenzqualität nicht verfügbar ist, sehen sich Leitlinien-Arbeitsgruppen damit konfrontiert Empfehlungen auf der Basis von niedriger oder sogar sehr niedriger Evidenz auszusprechen [2]. Auch wenn „Evidenz“ niemals ausreichend ist, um Leitlinien-Empfehlungen festzulegen – wenn die Evidenz schwach ist, bekommen die Einstellungen, Meinungen der Leitlinien-Gruppenmitglieder (einschließlich unterschiedlicher Spezialisten-Perspektiven) deutlich mehr Gewicht [8].

Die ILADS Leitlinien-Arbeitsgruppe legt großen Wert auf die Fähigkeit des Arztes, sein klinisches Urteil fällen zu können. ILADS meint, Leitlinien sollen den behandelnden Arzt nicht von seinem klinischen Urteil entbinden, wenn starke und überzeugende Evidenzen fehlen [9].

ILADS ist der Meinung, dass das medizinische Ziel die Verhinderung der LB-Erkrankung sein sollte, wann immer das möglich ist und falls die Erkrankung ausbricht, diese zu heilen. Wenn eine Heilung nicht möglich ist, dann, so ILADS, sollte der Behandlungsschwerpunkt auf die Reduzierung der Morbidität des Patienten gelegt werden. Daher ist es für ILADS besonders wertvoll, das Patientenrisiko für die Entwicklung einer chronischen Form der Erkrankung zu reduzieren und die ernstzunehmende Morbidität, die mit dieser Erkrankungsform einhergeht zu verringern. Die ILADS-Werte gehen mit dem Ziel der IOM (Institute of Medicine) <http://www.iom.edu/About-IOM.aspx> konform, den Einfluss chronischer Krankheiten auf das Individuum und die Gesellschaft u. a. durch die „Behandlung des Behandelbaren“ zu verringern [10].

Primäre Prävention (durch wirksame Zeckenstichbehandlung), Sekundär-Prävention durch eine ausreichende EM-Behandlung (Wiederherstellung der Gesundheit, Verhinderung des weiteren Fortschreitens der Erkrankung) und Tertiäre Prävention durch die Behandlung der Patienten, bei denen die Erkrankung auf zusätzliche (weitere) Therapien anspricht, um damit das Morbiditätsrisiko zu senken, das mit der chronischen Form der LB verbunden ist.

Große Aufmerksamkeit widmet die ILADS der Rolle der Präferenzen des Patienten. GRADE und auch die IOM präferieren die patienten-zentrierte Medizin, die die Bedürfnisse, Werte und ausgesprochenen Vorlieben des einzelnen Patienten in den Mittelpunkt stellt [11].

Patienten-zentrierte Medizin konzentriert sich darauf, durch die Behandlung zu einem patienten-orientierten Ergebnis zu kommen, zu verhindern, dass sich die gesundheitliche Situation verschlechtert und dafür zu sorgen, dass sich die Lebensqualität des Patienten erhöht [11]. Hierzu bedarf es einer Therapieplanung, die die individuellen Bedingungen und den Nutzen für den Patienten berücksichtigt. Patientenzentrierte Medizin ermutigt zur partizipativen Entscheidungsfindung.

Partizipative Entscheidungsfindung berücksichtigt die beste wissenschaftliche Evidenz, die verfügbar ist, klinische Expertise sowie die Rolle des Nutzens für den Patienten und seine Präferenzen, d. h. es wird eine Entscheidung zwischen verfügbaren Behandlungsoptionen getroffen [12,13].

Trotz der Terminologie wird die Entscheidung nicht wirklich zwischen dem Arzt und Patienten geteilt; die Verantwortung für die Wahl der Optionen bleibt beim Arzt.

Um sich wirksam bei der partizipativen Entscheidungsfindung einbringen zu können, müssen Patienten die Auswirkungen ihrer Wahl verstehen. Ärzte sollten nicht vermuten, dass Patienten die

ärztlichen Werte bezüglich Risiko/Chance-Festlegungen etc. teilen. Studien zeigten, dass Patienten und Ärzte Präferenzen und Risiko-Toleranz unterschiedlich bewerten/einschätzen [8].

Hinzu kommt, dass es beträchtliche Variationen zwischen Patienten geben kann, hinsichtlich ihrer Risiko-Toleranz und was sie als wertvollen Gewinn für ihre Gesundheit betrachten. Patienten können höhere Risiken tolerieren, wenn sie unter schweren Erkrankungsformen leiden oder wenn es keine verfügbaren Therapie-Optionen gibt [14].

Im GRADE-Schema wird bei den Empfehlungen nicht nur die Evidenzqualität berücksichtigt, sondern auch die Balance zwischen Nutzen und Schaden für den Patienten sowie Wirkung und Präferenzen.

In Fällen, bei denen die GRADE Bewertung auf niedrige oder sehr niedrige Evidenzqualität schließt oder dass die Balance zwischen Risiken und Nutzen von den Präferenzen des Individuums abhängt, empfiehlt das GRADE System, Leitlinien-Empfehlungen sollten die Breite der therapeutischen Optionen identifizieren und anerkennen, dass verschiedene Wahlmöglichkeiten für unterschiedliche Patienten angemessen/geeignet sein können.

Um die Balance zwischen Risiken und Nutzen einer antibiotischen LB-Therapie bewerten zu können, wird von der ILADS-Gruppe die Krankheitslast, das Ausmaß und die relative Wichtigkeit des patientenzentrierten Outcomes gegeneinander abgewogen, ebenso das Behandlungsrisiko und das Risiko einer Nicht-Behandlung. Dabei werden auch die enormen gesundheitsbezogenen und wirtschaftlichen Konsequenzen einer chronischen Erkrankung für die Individuen, Familien, für die Gesellschaft, das Gesundheitssystem und das Land berücksichtigt, denn dies beeinflusst das Wohlergehen des Einzelnen, das Funktionieren der Familien und die ökonomische Produktivität [15–18].

Daher empfiehlt ILADS, dass Patienten über Risiken und Nutzen einer Behandlung oder Nicht-Behandlung informiert werden, einschließlich des Risikos weiteren Leidens, signifikanter Morbidität oder dass man zulässt, dass eine ernsthafte systemische Infektion fortschreitet.

ILADS bewertet Risiken und Nutzen auf genereller Basis. Zusätzlich wird anerkannt, dass Ärzte, im Kontext der partizipativen Entscheidungsfindung eine Risiko-Nutzen-Abschätzung vornehmen müssen, die die Vorstellungen/Werte des einzelnen Patienten widerspiegelt.

Leitlinien zur Diagnose und Behandlung von LB sind widersprüchlich, siehe ([ergänzende Anlage I](#) [Supplementary material can be found online at [www.informahealthcare.com/suppl/10.1586/14787210.2014.940900](http://www.informahealthcare.com/suppl/10.1586/14787210.2014.940900)])

Die IOM hat kürzlich noch einmal herausgestellt, dass es mindestens 25 verschiedene Empfehlungen in den IDSA-Leitlinien zur LB gibt, die – verglichen mit den ILADS-Leitlinien – widersprüchlich sind. [19].

Gemäß IOM entstehen widersprüchliche LL häufig, wenn die Evidenzen schwach sind, wenn Organisationen unterschiedliche Bewertungsschemata nutzen oder wenn Leitlinien-Entwickler unterschiedlicher Meinung in Bezug auf Risiken und Nutzen von Interventionen sind. [20].

ILADS hat das GRADE-System übernommen, um in Teilen dasselbe Bewertungsschema wie die IDSA anzuwenden, auch wenn die IDSA-Lyme-Borreliose-Leitlinie, die im Nationalen Leitlinien Clearinghouse gelistet ist, ursprünglich 2006 veröffentlicht wurde und das GRADE Schema für die Leitlinien-Revision nach 2008 nicht wiedergibt. Hinzu kommt, dass die Verwendung von GRADE eines

der ILADS-Compliance-Bausteine ist, mit den 8 Standards, die von der IOM als integral für vertrauenswürdige Leitlinien identifiziert wurden. ([ergänzender Anhang II](#)).

Die Leitlinien wurden in Phasen entwickelt. Eine Arbeitsgruppe identifizierte die drei Eingangsfragen, führte die Literaturrecherche und die nachfolgende Bewertung der Evidenzqualität durch und bewertete die Rolle der Patientenpräferenzen für jede einzelne Frage. Ein vorläufiger Entwurf der Leitlinien wurde zum Gesamt-Leitlinien-Team geschickt und nachfolgend zur Überprüfung an außenstehende Reviewer zur Kommentierung gegeben, um das Dokument weiter zu verfeinern. Das Leitlinien-Team und die Arbeitsgruppen-Mitglieder mussten ihre finanziellen Interessenskonflikte offenlegen. Das gesamte Leitlinien-Gremium, das aus dem ILADS-Vorstand besteht, hat festgelegt, dass Gebühren für Dienstleistungszahlungen grundlegend wichtig bei der Bereitstellung der Gesundheitsversorgung sind. Weder diese Gebühren, noch die Mitgliedschaft im Vorstand einer gemeinnützigen Borreliose-Organisation würde erfahrene Kliniker von der Teilnahme in der Leitlinienkommission disqualifizieren. Finanzbeziehungen von mehr als 10.000 US-Dollar pro Jahr, die nicht wesentlich mit der medizinischen Praxis zu tun haben, wurden als potenzielle Konflikte angesehen; keines der Gremiumsmitglieder oder Mitglieder der Leitlinien-Arbeitsgruppe hat solche finanziellen Interessenskonflikte.

## Der Umfang des Problems

Die Last von Lyme-Borreliose für Einzelne und die Gesellschaft bleibt hoch. Trotz zahlreicher präventiver Maßnahmen ist die Inzidenz akuter Lyme-Borreliose signifikant. [\[21,22\]](#)

Die CDC schätzt zurzeit die jährliche Zahl neuer LB-Patienten in den USA auf mehr als 300.000. [\[23\]](#)

Wie es diesen Patienten im Einzelfall geht, ist eine bedeutende Überlegung und ILADS ist zuallererst an der Prävention und Reduzierung der Morbidität, die mit einer chronischen Erkrankung verbunden ist, interessiert. Obwohl einige prospektive Studien den Outcome auf längere Sicht als gut beschreiben, hatten viele (dieser Studien) signifikante Limitationen. [\[24–26\]](#).

Es gibt eine beträchtliche Evidenz für unterschiedliche Qualität, die zeigt, dass die Schwere [\[16–18,27–29\]](#), die Dauer [\[16,18,27,29,30\]](#) und die Kosten [\[15,31\]](#) persistenter Manifestationen von LB tiefgreifend sind.

Während die Ätiologie dieser Manifestationen ungewiss ist, ist ihr Einfluss klar. Zwei retrospektive Kohortenstudien [\[27,30\]](#) zwei Fallserien [\[32,33\]](#), eine Meta-Analyse [\[34\]](#), zwei prospektive Europäische Studien und vier NIH-geförderte klinische Studien [\[16–18\]](#) beschreiben die signifikanten Langzeit-Konsequenzen von LB. Die Ergebnisse beinhalten:

- 34 % der populationsbasierten, retrospektiven Kohorte waren im Durchschnitt 6,2 Jahre nach der antibiotischen Behandlung krank [\[27\]](#)

- 62 % der retrospektiven Evaluation von 215 LB-Patienten in Westchester County, NY., blieben im Durchschnitt 3,2 Jahre nach der antibiotischen Behandlung krank [\[30\]](#).

Eine Meta-Analyse von 504 Patienten, die auf LB behandelt wurden, ergab, dass diese Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe von 530 Personen, erschöpfter war und unter muskuloskelettalen

Schmerzen sowie neurokognitiven Problemen litten [34]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass persistierende LB-Symptome ein bestimmtes Symptom-Spektrum bilden, das sich von dem bei Fibromyalgie, CFS oder Depression unterscheidet. [34]

Unter 23 europäischen pädiatrischen Patienten mit objektiven Neuroborreliose-Spätfolgen war die tägliche Aktivität oder Schulleistung bei 10 (43 %) negativ beeinflusst. [28]

Eine europäische Studie mit Erwachsenen, die gegen Neuroborreliose-Folgeprobleme behandelt wurden, ergab, dass 16 % auch noch 30 Monate nach der Behandlung kognitiv beeinträchtigt waren. [29]

Zu Beginn der Einschreibung hatten die Patienten, die an den 4 NIH-geförderten klinischen Nachbehandlungsstudien an der antibiotischen Therapie teilnahmen schlechte Langzeit-Outcomes durch die vorherige Therapie. Teilnehmer in den zwei Studien von Klempner et al. litten an persistierenden Symptomen, die stark genug waren, um das tägliche Funktionieren zu beeinträchtigen. [18]

Untersuchungen der 4 NIH-Nachbehandlungsstudien mittels 22 standardisierter Messungen der Lebensqualität ergaben, dass Erschöpfung, Schmerzen, Erkenntnisvermögen und Lebensqualität bei den erneut Behandelten durchweg schlechter waren als in den Kontrollgruppen [16–18], vergleichbar mit Patienten mit kongestiver Herzschwäche [18]. Der Grad an Schmerzen war vergleichbar mit dem von Patienten nach einer Operation und die Erschöpfung war vergleichbar mit der bei Multiple Sklerose-Patienten. [16,18]. [Tabelle 1](#) vergleicht die Lebensqualität der NIH-LB-Teilnehmer zu Beginn der Studien mit jenen von Patienten mit anderen chronischen Krankheiten, einschließlich Diabetes, Herzkrankheiten, Depression, Osteoarthritis, Rheumatoider Arthritis, Lupus, Fibromyalgie und Epilepsie. [35–40].

<a href="#">Click to view table</a>	Table 1. Langzeit-Auswirkungen/Beeinträchtigungen durch LB.
-------------------------------------	---

## Kurzdarstellung der Behandlungsempfehlungen

Mit dem Ziel der Förderung von evidenzbasierter, patientenzentrierter Versorgung für Patienten mit Lyme-Borreliose, hat das Gremium die GRADE-Beurteilung der einschlägigen Studienbelege für drei grundlegende Fragen der Behandlung und Bewertung der Risiken und Vorteile von Antibiotika-Therapien in der Behandlung der Lyme-Borreliose verwendet. Das Gremium berücksichtigte die Auswirkungen, wenn eine Antibiotika-Behandlung ausgesetzt/vorenthalten wird oder die Verwendung nicht-heilender Therapien und erkennt an, dass beides zu einer signifikanten Krankheitslast führt. Nach Abschluss dieser Tätigkeiten, zog das Gremium mehrere Schlussfolgerungen bezüglich der Behandlung einer Lyme-Borreliose.

### Frage 1

**Ist eine einzelne 200-mg-Dosis von Doxycyclin nach einem Zeckenstich eine wirksame**

## Prophylaxe gegen Lyme-Borreliose?

Organisationswerte. Das ILADS-Gremium legt großen Wert auf die Verhütung von Krankheiten, wodurch die unnötige Progression einer möglicherweise vermeidbaren Infektion zu einer chronischen Erkrankung, die mit erheblicher Morbidität und Kosten verbunden ist, verhindert werden soll. Das Gremium legte großen Wert darauf, nicht die Immunantwort aufzuheben. Das Gremium legte auch großen Wert auf die Fähigkeit des Arztes zum klinischen Urteilsvermögen. Nach Ansicht der Jury sollten Leitlinien den behandelnden Arzt nicht bei der klinischen Beurteilung einschränken, insbesondere nicht, wenn starke und überzeugende Evidenz für das Gegenteil fehlen.

### Empfehlung 1a

Ärzte sollten nicht eine einmalige Dosis von 200 mg Doxycyclin zur Lyme-Borreliose-Prophylaxe verabreichen. (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

### Rolle der Patientenpräferenzen

Niedrig: Die relativen Kompromisse zwischen Risiken und Nutzen sind klar genug, dass die meisten Patienten einen hohen Wert auf die Vermeidung eines seronegativen Zustands legen und den damit verbundenen Verzögerungen bei der Diagnose und Behandlung.

### Empfehlung 1b

Ärzte sollten umgehend eine antibiotische Prophylaxe bei bekanntem *Ixodes* (Zecken)-stich anbieten, wenn es Hinweise auf eine Zeckensaugzeit, unabhängig vom Zeckensättigungsgrad oder der Infektionsrate in der lokalen Zeckenpopulation gibt. Die bevorzugte Therapie ist 100-200 mg Doxycyclin, zweimal täglich für 20 Tage. Andere Behandlungsmöglichkeiten können individualisiert werden (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

### Rolle der Patientenpräferenzen

Moderat: Die meisten Patienten legen großen Wert auf die Vorbeugung chronischer Krankheiten. Allerdings möchten einige Patienten eine eventuell unnötige antibiotische Therapie vermeiden und möchten den Zeckenstich nicht prophylaktisch behandeln lassen. Daher sollte die Behandlung einschließlich Risiken, Vorteile und Möglichkeiten mit dem Patienten im Rahmen der gemeinsamen medizinischen Entscheidungsfindung diskutiert werden.

### Empfehlung 1c

Während des ersten Besuchs sollten Ärzte die Patienten darüber informieren, wie künftige Zeckenstiche vermieden werden können und über die möglichen Erscheinungsformen sowohl der frühen, als auch der späten Lyme-Borreliose und die Erscheinungsformen der anderen durch Zecken übertragenen Krankheiten, die als Folge des jüngsten Sticks auftreten können, informieren. Patienten, die eine Antibiotika-Prophylaxe erhalten, sollten auch über die Symptome und Anzeichen einer *Clostridium difficile*-Infektion und die präventive Wirkung von Probiotika informiert werden. Patienten sollten ermutigt werden, sofort über das Auftreten von jeglichen zeckenübertragenen Krankheitserscheinungsformen und Manifestationen einschließlich einer *C. difficile*-Infektion (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität) zu berichten. Patienten sollten aufgefordert werden, umgehend auf das Auftreten jeglicher zeckenstich-assoziierten Manifestationen, als auch auf eine *C. difficile*-Infektion hinzuweisen. (Empfehlung, sehr niedrige Evidenzqualität).

### Rolle der Patientenpräferenzen

Niedrig: Der Nutzen der Patienteninformation über potenzielle Krankheitsmanifestationen überwiegt deutlich gegenüber des Risikos, das mit einer Patienteninformation verbunden ist.

## Frage 2: Sollte die Behandlung eines EM auf 20 oder weniger Tage mit oralem Azithromycin, Cefuroxim, Doxycyclin und Phenoxymethylpenicillin / Amoxicillin beschränkt werden?

Organisationswerte. Das Gremium legte hohen Wert auf die Vermeidung unnötiger Infektionsprogression bei einer potenziell heilbaren Infektion zu einer chronischen, einschließlich der Morbidität und Kosten, die mit der chronischen Krankheit verbunden sind. Das Gremium legte auch großen Wert auf die Fähigkeit des Arztes zum klinischen Urteilsvermögen. Nach Ansicht des Gremiums sollten Leitlinien den behandelnden Arzt nicht bei der klinischen Beurteilung einschränken, insbesondere nicht, wenn starke und überzeugende Evidenzen für das Gegenteil fehlen.

### Empfehlung 2a

Behandlungsschemata von 20 oder weniger Tagen mit Phenoxymethyl-Penicillin, Amoxicillin, Cefuroxim oder Doxycyclin und 10 oder weniger Tagen mit Azithromycin sind nicht für Patienten mit einem EM empfohlen, da die Therapieversager in den klinischen Studien unannehmbar hoch waren. Wenn die Infektion nicht vollständig eliminiert wird, kann das zur Entwicklung einer chronischen Form der Lyme-Borreliose führen, was Patienten der damit verbundenen Morbidität und den Kosten aussetzt, die erheblich sein können. (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

### Rolle der Patientenpräferenzen

Moderat: Obwohl viele Patienten das Risiko für ein Therapieversagen vermeiden wollen, durch eine möglicherweise geringe Erhöhung des Risikos von signifikanten unerwünschten Ereignissen, die mit einer längeren Behandlungsdauer verbunden sind, ziehen andere es vor, die zusätzlichen Risiken der Behandlung zu vermeiden. Ärzte sollten Patienten darüber informieren, dass die kombinierte Versagensrate für den einzelnen Wirkstoff in den zuvor diskutierten EM-Studien untersucht und von diesem Gremium als unannehmbar hoch bewertet wurde, wenn die Antibiotika-Behandlung auf 20 oder weniger Tage beschränkt wird (stellen Sie den entsprechenden Wert für jeden Wirkstoff zur Verfügung!). Die Evidenz, die eine längere Behandlungszeit unterstützt, ist limitiert und von niedriger Qualität. [\[41–43\]](#)

Steigt die Antibiotika-Dauer kann das Risiko antibiotika-assoziiertes Nebenwirkungen erhöht sein, obwohl die Risiken oraler Antibiotika niedrig sind und das Risiko teilweise durch die gleichzeitige Einnahme von Probiotika gemildert werden kann. [\[44,45\]](#) Behandlungsrisiken, Vorteile und Optionen sollten mit dem Patienten im Rahmen der gemeinsamen medizinischen Entscheidungsfindung diskutiert werden.

### Empfehlung 2b

Ärzte sollten Amoxicillin, Cefuroxim oder Doxycyclin als erstes Mittel für die Behandlung von EM verschreiben. Azithromycin ist auch ein akzeptables Mittel, insbesondere in Europa, wo es in Studien andere Mittel übertroffen hat oder sich als ebenso wirksam wie die anderen First-Line-Wirkstoffe [\[46–49\]](#) erwies.

Die initiale Antibiotikatherapie sollte 4-6 Wochen mit Amoxicillin 1500-2000 mg täglich in aufgeteilten Dosen betragen, Cefuroxim 500 mg zweimal täglich oder Doxycyclin 100 mg zweimal täglich. Die Dosierung für Kinder mit den einzelnen Mitteln: Amoxicillin 50 mg / kg / Tag in drei getrennten Dosen, mit einer maximalen Tagesdosis von 1500 mg; Cefuroxim 20-30 mg / kg / Tag verteilt auf zwei Dosen, mit einer maximalen Tagesdosis von 1000 mg und Azithromycin 10 mg / kg an Tag 1, dann 5-10 mg / kg täglich, mit einer maximalen Tagesdosis von 500 mg. Für Kinder ab 8 Jahre und älter ist Doxycyclin eine zusätzliche Option. Doxycyclin wird bei 4 mg / kg / Tag in zwei



aufgeteilten Dosen verabreicht, mit einer maximalen täglichen Dosis von 200 mg. Höhere tägliche Dosen der einzelnen Wirkstoffe könnten bei Jugendlichen angemessen sein.

Die Auswahl des Antibiotikums und die Dosis für den einzelnen Patienten sollte verschiedene Faktoren berücksichtigen. Bei Fehlen von Kontraindikationen ist Doxycyclin zu bevorzugen, wenn gleichzeitig eine *Anaplasma* oder *Ehrlichia*-Infektion möglich ist. Andere Überlegungen schließen die Dauer [27,32,50] und Schwere [50–53] der Symptome, Medikamentenverträglichkeit, Patientenalter, Schwangerschaftsstatus, Komorbiditäten, jüngste oder aktuelle Anwendung von Kortikosteroiden [54,55], Kosten, die Notwendigkeit für Lebensstil-Anpassungen bei bestimmten Antibiotika und die Patientenpräferenz mit ein. Variationen bei patienten-spezifischen Details und die Einschränkungen der Evidenz bedeuten, dass Ärzte bei einer Vielzahl von Umständen die Therapieschemata auswählen sollten, z. B. Verwendung höherer Dosen, längere Therapiedauer oder Kombinationen von First-Line-Wirkstoffen (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

### **Rolle von Patientenpräferenzen**

Moderat. Siehe Empfehlung 2a.

### **Empfehlung 2c**

Ärzte sollten laufend auf Anzeichen für eine Krankheitspersistenz, -progression oder ein Rezidiv achten, oder auf das Vorhandensein anderer, durch Zecken übertragener Krankheiten. Da ein Test für den Nachweis der Heilung fehlt, ist die klinische Einschätzung entscheidend für die Bewertung, ob die Behandlung klinisch effektiv ist. Die erste Bewertung sollte unmittelbar nach Beendigung der Therapie, und anschließende Auswertungen sollten auf einer Bedarfsbasis erfolgen. (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

### **Rolle der Patientenpräferenzen**

Niedrig: Die Vorteile der Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung überwiegen eindeutig gegenüber den damit verbundenen Risiken der Überwachung.

### **Empfehlung 2 d**

Ärzte sollten die antibiotische Therapie bei Patienten fortsetzen, die nach Beendigung der aktiven Therapie nicht vollständig genesen sind. Weiter andauernde Symptome bei Beendigung der aktiven Therapie sind in einigen Studien mit einem erhöhten Risiko für langfristiges Therapieversagen assoziiert; daher sollten Ärzte nicht annehmen, dass die Symptome mit der Zeit von selbst verschwinden. Es gibt eine breite Palette von Optionen und Entscheidungen, die individuell angepasst werden müssen, basierend auf der Stärke der ersten Reaktion des Patienten.

Starke bis mittelschwere Reaktionen begünstigen die Verlängerung der Therapiedauer mit dem Anfangsmittel; bescheidene Reaktionen sollten zu einer Erhöhung der Dosis des ursprünglichen Antibiotikums oder zum Wechsel auf einen anderen First-Line-Wirkstoff oder Tetracyclin führen. Minimale oder nicht vorhandene Reaktionen können die Kombination von first-line-Mitteln nötig machen, mindestens eines sollte in der Lage sein, intrazelluläre Kompartimente effektiv zu erreichen; injizierbares Penicillin G Benzathin- (Bicillin LA) oder intravenös gegebenes (iv). Ceftriaxon sind weitere Optionen. Beim Fortschreiten der Erkrankung oder Wiederauftreten liegt es nahe, dass iv-Antibiotika oder injizierbares Penicillin G-Benzathin, wie zuvor diskutiert, erforderlich werden. Für Patienten, die eine Antibiotika-Therapie über den ursprünglichen Behandlungszeitraum hinweg benötigen, sollten weitere Entscheidungen hinsichtlich der Änderung oder Beendigung der Behandlung von der Therapieantwort und dem Behandlungsziel abhängig gemacht werden. Hinzu

kommt, dass minimale oder nicht vorhandene Reaktionen sowie das Fortschreiten der Krankheit eine Neubewertung der ursprünglichen Diagnose erforderlich machen (siehe Bemerkungen nach der Empfehlung 2f). (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

### **Rolle der Patientenpräferenzen**

Moderat: Während die meisten Patienten einen hohen Wert auf das potenzielle Wiedererlangen ihres prämorbidem Gesundheitszustands und auf die Prävention von chronischer Erkrankung durch Fortsetzung der Behandlung legen, kann ein erheblicher Teil der Patienten auch Wert auf die Vermeidung unnötiger Antibiotika legen. Daher sollten die Behandlung, die Risiken, Vorteile und Möglichkeiten mit dem Patienten im Rahmen der gemeinsamen medizinischen Entscheidungsfindung diskutiert werden.

### **Empfehlung 2e:**

Ärzte sollten Patienten, die zunächst erfolgreich behandelt wurden, aber später einen Rückfall oder Anzeichen einer Krankheitsprogression zeigen, erneut behandeln. Therapeutische Optionen beinhalten die wiederholte Anwendung des ersten Mittels, der Wechsel zu einem anderen oralen Wirkstoff oder injizierbares Penicillin G Benzathin- oder iv- Ceftriaxon-Therapie. Die Wahl muss individuell sein und auf verschiedenen Faktoren basieren, darunter: Die erste Reaktion auf die Behandlung; die Zeit bis zum Rezidiv oder der Progression; der aktuelle Schweregrad der Erkrankung und das Niveau der Lebensqualität-Beeinträchtigungen.

Vor einer zusätzlichen Antibiotika-Therapie sollte die ursprüngliche Diagnose neu bewertet werden und Kliniker sollten die Patienten auf andere mögliche Ursachen, die zu einem scheinbaren Rückfall oder dem Fortschreiten der Symptome und / oder Befunde führen, evaluieren (siehe Bemerkungen nach Empfehlung 2f). Insbesondere die Existenz weiterer, von Zecken übertragener Krankheiten, sollte untersucht werden, wenn das nicht schon geschehen ist.

### **Rolle der Patientenpräferenzen**

Hoch: Während die meisten Patienten einen hohen Wert auf das potenzielle Wiedererlangen ihres prämorbidem Gesundheitszustands und die Verbesserung ihrer Lebensqualität sowie auf die Prävention chronischer Krankheiten durch fortgesetzte Antibiotika-Behandlung legen, wird ein wesentlicher Teil auch Wert auf die Vermeidung potenziell unnötiger Antibiotikagaben legen. Daher sollte die Behandlung, die Risiken, Vorteile und Möglichkeiten mit dem Patienten im Rahmen der gemeinsamen medizinischen Entscheidungsfindung diskutiert werden.

### **Empfehlung 2f**

Ärzte sollten Patienten über die möglichen Manifestationen der Lyme-Borreliose informieren, sorgfältig erklären, dass die Krankheitslatenz verlängert sein kann. Die Information sollte auch die mögliche Vermeidung künftiger Stiche, die Manifestationen der anderen durch Zecken übertragenen Krankheiten, mit denen man sich infiziert haben könnte, enthalten, sowie die Symptome und Zeichen einer *C. difficile*-Infektion und die präventive Wirkung von Probiotika. Patienten sollten ermutigt werden, sofort über das Auftreten von wiederkehrenden oder jeder neu entstehenden Manifestation der Lyme-Borreliose sowie solcher, die auf andere durch Zecken übertragene Krankheiten oder einer *C. difficile*-Infektion schließen lassen, zu berichten. Ärzte sollten betonen, dass die Notwendigkeit, die Erscheinungsformen von zeckenübertragenen Krankheiten zu melden nie endet.

(Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

### **Rolle von Patientenpräferenzen**

Niedrig: Die Vorteile der Aufklärung von Patienten über mögliche Krankheitserscheinungen

überwiegen eindeutig gegenüber den damit verbundenen Risiken.

### **Frage 3: Sollten Patienten mit anhaltenden Manifestationen einer Lyme-Borreliose erneut mit Antibiotika behandelt werden?**

Organisationswerte. Das Gremium legte hohen Wert auf die Verringerung der Morbidität, die mit der chronischen Lyme-Borreliose verbunden ist und auf die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten, als auch auf die Notwendigkeit für eine individuelle Nutzen / Risiko-Bewertung und auf die informierte gemeinsame Entscheidungsfindung. Das Gremium legte auch großen Wert auf die Fähigkeit des Arztes zu einem klinischen Urteilsvermögen. Nach Ansicht der Jury, sollten Leitlinien nicht den behandelnden Arzt von der Ausübung seines klinischen Urteils abhalten, wenn starke überzeugende Beweise für das Gegenteil fehlen.

#### **Empfehlung 3a**

Ärzte sollten die antibiotische Nachbehandlung mit allen Patienten besprechen, die unter anhaltenden Manifestationen der Lyme-Borreliose leiden. Diese Diskussionen sollten die patientenspezifische Risiko-Nutzen-Bewertung für jede Behandlungsoption sowie Angaben in Bezug auf *C. difficile*-Infektion und die präventive Wirkung von Probiotika enthalten (obwohl keiner der Probanden in den Nachbehandlungsstudien eine *C. difficile*-Infektion entwickelte).

(Starke Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität. Hinweis: Bei GRADE kann eine starke Empfehlung angesichts sehr niedriger Evidenzqualität ausgesprochen werden, wenn die Risiko-Nutzen-Analyse eine bestimmte Intervention begünstigt, so dass die meisten Patienten die gleiche Wahl treffen würden).

#### **Rolle von Patientenpräferenzen**

Niedrig: Die Vorteile der Aufklärung von Patienten über die möglichen Vorteile der Nachbehandlung und die Risiken, die sich mit verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten ergeben, einschließlich der Nicht-Behandlung überwiegen eindeutig gegenüber den Risiken, die mit der Aufklärung des Patienten verbunden sind.

#### **Empfehlung 3b**

Während die alleinige fortlaufende Beobachtung bei Patienten mit wenigen Manifestationen, minimaler Beeinträchtigung der Lebensqualität, ohne Anzeichen einer Progression der Erkrankung, eine Option ist, hat sich im Urteil der ILADS die antibiotische Nachbehandlung für die Mehrheit der Patienten, die krank bleiben, als angemessen erwiesen. Vor der antibiotischen Nachbehandlung sollte die ursprüngliche Diagnose Lyme-Borreliose neu geprüft werden und Kliniker sollten den Patienten auf andere mögliche Ursachen der anhaltenden Krankheitserscheinungen untersuchen. Die Existenz anderer, durch Zecken übertragener Krankheiten, sollte untersucht werden, falls das nicht schon geschehen ist. Darüber hinaus sollten Ärzte und Patienten gemeinsam definieren, was ein angemessener Therapieversuch für diese bestimmte Reihe von Umständen sein könnte.

Wenn eine antibiotische Nachbehandlung vorgenommen wird, sollten Ärzte die Behandlung von 4-6 Wochen mit ausgewählten Antibiotika initiieren; diese Zeitspanne liegt auch innerhalb der Behandlungsdauer-Parameter der Nachbehandlungsstudien. Variationen durch patientenspezifische Details und die Limitationen der Evidenz bedeuten, dass die geplante Dauer ein Ausgangspunkt ist und Kliniker bei einer Vielzahl von Umständen Therapieschemata von längerer Dauer wählen mögen.

Die Behandlungsmöglichkeiten sind umfangreich und Entscheidungen müssen individuell angepasst werden. Jede dieser Optionen würde von einer weiteren Studie, gefolgt von einer GRADE-Prüfung

der Evidenz und unter Berücksichtigung der damit verbundenen Risiken und Nutzen profitieren. Doch bis diese Informationen vorliegen, mögen Ärzte nach der aktuell verfügbaren Evidenz handeln.

Bei der Wahl zwischen Behandlungsschemata, sollten Ärzte die Reaktion des Patienten auf eine vorhergehende Therapie gegen die Lyme-Borreliose betrachten. Ist die Krankheit fortschreitend und falls ja, wie schnell schreitet sie fort (Progressionsgeschwindigkeit)? Sind unbehandelte Co-Infektionen vorhanden? Ist die Funktion des Immunsystems beim Patienten gestört, oder hat er immunsuppressive Corticosteroide erhalten? Beeinträchtigen andere Begleiterkrankungen oder Zustände die antibiotische Selektion oder Wirksamkeit? Ärzte sollten auch das Ausmaß wie sehr die Krankheit die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigt, bewerten, einschließlich ihrer Fähigkeit, sich ganz an der Arbeit, Schule, an den sozialen und familienbezogenen Aktivitäten zu beteiligen sowie die Stärke der ersten Reaktion und das gegen die Risiken, die mit verschiedenen therapeutischen Optionen verbunden sind, abwägen. Die Wahl der Antibiotika sollte auch die Verträglichkeit, Kosten und notwendige Lebensstil-Anpassungen sowie Patientenpräferenzen berücksichtigen.

Bei Patienten mit leichten Beeinträchtigungen, die eine starke bis mäßige Reaktion auf die initiale Antibiotikatherapie zeigen, wird die wiederholte Verwendung dieses Mittels empfohlen. Patienten mit mittleren Beeinträchtigungen oder nur einer bescheidenen Antwort auf das ursprüngliche Antibiotikum können von einem Wechsel zu einem anderen Mittel oder einer Kombination von Wirkstoffen profitieren. Bei Patienten mit signifikanten Beeinträchtigungen und / oder einer minimal oder nicht vorhandenen therapeutische Reaktion, sollte eine Kombination von oralen Antibiotika, injizierbares Penicillin G Benzathin- oder iv. Ceftriaxon bevorzugt werden (wobei die beiden letzten allein oder in Kombination mit anderen Mitteln verwendet werden). Für Patienten, bei denen die Krankheit trotz vorheriger Therapie fortschreitet, ist injizierbares Penicillin G Benzathin- oder iv-Ceftriaxon, allein oder in Kombination mit anderen Antibiotika, empfehlenswert. Minimale oder nicht vorhandene Antworten und ein Fortschreiten der Krankheit erfordern eine Neubewertung der ursprünglichen Diagnose (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

### **Rolle von Patientenpräferenzen**

Hoch: Die Heterogenität der Patientenpopulation, der man in der klinischen Praxis begegnet, insbesondere im Hinblick auf Unterschiede bei der Schwere der Erkrankung, der Lebensqualität-Beeinträchtigung und Abneigung gegen behandlungsbedingte Risiken wird wahrscheinlich die Risiko-Nutzen-Bewertung beeinflussen. Obwohl viele Patienten die Möglichkeit, ihre individuelle Lebensqualität durch eine Antibiotika-Behandlung zu verbessern über das Risiko von Nebenwirkungen stellen, könnten andere es vorziehen, die Risiken, die mit der Behandlung verbunden sind, zu vermeiden. Daher sollten die Behandlungsmöglichkeiten, einschließlich ihrer Risiken und des Nutzens mit dem Patienten im Rahmen der gemeinsamen medizinischen Entscheidungsfindung diskutiert werden.

### **Empfehlung 3c**

Ärzte sollten Patienten unmittelbar nach Abschluss der ersten Nachbehandlung neu beurteilen, um die Wirksamkeit der Nachbehandlung und die Notwendigkeit für therapeutische Anpassungen einschätzen zu können. Die Neubewertung muss bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf oder wenn die therapeutische Intervention erhebliche Gefahren birgt möglicherweise viel früher und mit größerer Kontrolle bei erfolgen.

Bei Patienten, denen es besser geht, die jedoch nach 4–6 Wochen antibiotischer Nachbehandlung weiterhin anhaltende Manifestationen und weitere Beeinträchtigungen der Lebensqualität zeigen, sollte die Entscheidung über eine Weiterführung, Änderung oder Beendigung der Behandlung auf

verschiedenen Faktoren beruhen. Zusätzlich zur Empfehlung 3b sollte die Entscheidung über die Fortsetzung der Behandlung von der Länge der Zeit zwischen der anfänglichen und der nachfolgenden Nachbehandlung, von der Stärke der Reaktion des Patienten auf die erneute Behandlung, von der Schwere der gegenwärtigen Beeinträchtigungen des Patienten, und davon, ob Diagnostiktests, Symptome oder das Ansprechen auf eine fortlaufende Infektion hindeuten und ob der Patient Rückfälle erleidet, wenn die Behandlung aufhört, abhängig gemacht werden.

In Fällen, in denen der Patient nach 4-6 Wochen antibiotischer Nachbehandlung keine Verbesserung erfährt, sollten Ärzte die klinische Diagnose sowie den zu erwartenden Nutzen überdenken. Sie sollten außerdem bestätigen, dass andere mögliche Ursachen für die anhaltenden Manifestationen ausreichend vor Fortsetzung der antibiotischen Nachbehandlung untersucht worden sind. Entscheidungen über die Fortsetzung, Änderung oder Beendigung der Behandlung sollten die oben genannten Faktoren sowie die Definition eines angemessenen Therapieversuchs berücksichtigen. Wann immer eine Nachbehandlung fortgesetzt wird, sollte sich der Zeitplan für die nachfolgenden Follow-up-Besuche an der therapeutischen Reaktion anlehnen, sowie an der Schwere der Erkrankung, der Dauer der aktuellen Therapie und der Notwendigkeit, die Nebenwirkungen zu überwachen. (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

#### **Rolle der Patientenpräferenzen:**

Hoch: Siehe Empfehlungen 3b

## **Die komplette Diskussion der individuellen klinischen Fragen**

### **Frage 1. Wie sinnvoll ist eine antibiotische Prophylaxe nach einem Zeckenstich?**

#### **Evidenz**

Das Gremium führte am 5. März 2013 eine Medline-Suche zu RCTs (randomisierte, kontrollierte Studien) und Meta-Analysen über die Einzeldosis von Doxycyclin zur antibiotischen Prophylaxe von *Ixodes scapularis*-Stiche durch. Bei der Suche wurde die Strategie: *Ixodes scapularis*-Stiche ODER *Erythema migrans* / Prävention ODER *Erythema migrans* / Prävention ODER Lyme-Borreliose / Prävention und diese Filter: *vergleichende Studie, klinische Studie, Meta-Analyse, Menschen* verwendet. Die Suche identifizierte 99 Artikel. Vier Studien mit Antibiotika-Prophylaxe nach einem *I. scapularis*-Stich in den USA und zwei Meta-Analysen in denen einige oder alle diese Studien einfließen, wurden identifiziert und überprüft [56–61].

Drei Studien wurden ausgeschlossen, weil sie die Wirksamkeit von verschiedenen 10-tägigen Antibiotika-Anwendungen untersuchten, anstatt die Wirksamkeit einer Einzeldosis von 200 mg Doxycyclin [56–61]. Da sich die zwei Meta-Analysen wesentlich auf diese Studien beziehen, wurden die beiden ausgeschlossen. Die vierte Studie bewertete die Wirksamkeit einer Einzeldosis von 200 mg Doxycyclin nach einem Zeckenstich zur Verhinderung eines EM an der Stichstelle [59].

#### **Bias (Befangenheit/Verzerrung)**

Die Doxycyclin-Einzeldosis-Studie wurde zur Verhinderung eines EM an der Stichstelle konzipiert als Ersatz (Surrogat) für die Prävention der Lyme-Borreliose [62]. Dieses Surrogat ist nicht validiert worden. Obwohl 15 Jahre CDC-Überwachungsdaten dokumentieren, dass bei 31% der gemeldeten Fälle ein EM [63], fehlt, wurde die Einzeldosis-Doxycyclin-Studie nicht darauf ausgelegt, Fälle von

Lyme-Borreliose, bei denen das *EM* fehlt, zu erkennen. Stattdessen betrachtet das Studiendesign alle Subjekte, bei denen ein *EM* fehlt, als Borreliose-negativ. Dieser Bias verzerrt die Studie in Richtung auf bevorzugte Resultate im Hinblick auf eine wirksame Behandlung.

Es sollte beachtet werden, dass die Doxycyclin-Einzeldosis-Studie drei Patienten mit klinischen und Labor-Nachweisen (Serokonversion) der frühen Lyme-Borreliose identifizierte, die jedoch kein *EM* an der Stichstelle aufwiesen, was belegt, dass die Verhinderung eines *EM* an der Stichstelle keinen geeigneten Ersatz für die Prävention der Lyme-Borreliose darstellt [62].

Die Entwicklung späterer Manifestationen der Lyme-Borreliose kann sich über Monate oder Jahre erstrecken [64–68]. Der 6-wöchige Beobachtungszeitraum der Studie war daher nicht ausreichend, um ein Therapieversagen zu erkennen und somit verzerrte die Studie dahingehend, die Behandlung als wirksam zu zeigen [62].

Forscher vernachlässigten die Feststellung, dass Therapieversagen zu seronegativer Erkrankung führte, wie es sich bei einem Patient in der Studie zeigte. [62]

Dieses ungünstige Ergebnis wurde nicht in die Nutzen-Risiko-Bewertung einbezogen, ein Bias in der Studie zugunsten der Behandlung.

### Präzisierung

Die Doxycyclin-Einzeldosis-Studie war nicht in der Lage, die Wirksamkeit einer Einzeldosis von 200 mg Doxycyclin für die LB-Prävention zu messen, weil die Zielparame-ter für das Auftreten eines *EM* an der Stichstelle limitiert waren, im Gegensatz zu allen Krankheitserscheinungen [62]. Allerdings hat die Studie gezeigt, dass die Behandlung mit Doxycyclin zu weniger *EM* führt als Placebo, 1 von 235 (0,4%) und 8 247 (3,2%) ( $p < 0,04$ ) [59]. Doch die Daten hier sind spärlich, sie stammen von einer einzigen Studie mit wenigen Vorkommnissen, und ist damit ungenau.

Die entsprechende, relative Wirksamkeit der Behandlung soll bei 87% liegen, mit einem 95% CI 25-98% von [59]. Die breite CI zeigt an, dass das Ergebnis ungenau ist. Dieser Wert scheint jedoch falsch zu sein. Obwohl die Autoren den Exakten-Fisher-Test für die Berechnung der Odds Ratio nutzten, ergaben unsere Berechnungen, dass die richtige CI 0,003 bis 0,968 beträgt, was einem 95% CI auf der skalierten Risikodifferenz von 3,2 bis 99,7% entspricht. Diese breitere 95% CI könnte andeuten, dass die Ergebnisse der Studie im Einklang mit einem viel kleineren Mindestbehandlungseffekt sind, mit der unteren Grenze des CI, was bedeuten könnte, dass das Risiko ein *EM* im antibiotischen Arm zu entwickeln, verglichen mit Placebo um nur 3,2% verringert wird. So wurde die Studie nicht gut konzipiert, um den Behandlungseffekt präzise zu messen, trotz adäquater Konzeption, um statistische Signifikanz zu erkennen.

Obwohl die Abbruchrate gering (11%) war, wird die Annahme, dass keiner der Teilnehmer, der aus der Studie herausfiel, ein *EM* entwickelte, nicht unterstützt und verzerrt die geschätzte Inzidenz in jedem Studien-Arm nach unten. Darüber hinaus wurde ein einziges *EM* im Antibiotika-Arm durch einen Patienten-Drop-out verfehlt, so wäre die statistische Signifikanz des primären Outcome verloren gewesen ( $p = 0,11$ ). Es ist beunruhigend, wenn die Änderung des Outcomes eines einzigen Studienteilnehmers das Studienergebnis drastisch beeinflussen kann.

### Konsistenz

Keine weiteren klinischen Studien haben die Wirksamkeit einer einzelnen Dosis von 200 mg Doxycyclin zur Verhinderung eines EM an der Stichstelle ausgewertet; daher kann die Konsistenz dieses Befunds beim Menschen nicht beurteilt werden.

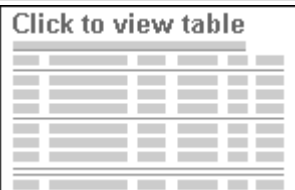
Allerdings wurde die Wirksamkeit einer Doxycyclin-Prophylaxe in einem Mausmodell [69,70] untersucht und die Ergebnisse waren nicht mit der der Einzeldosis-Studie Doxycyclin [62] konsistent. Im Gegensatz zu der Studie am Menschen, die einen Surrogat-Marker verwendet, wurden in der Maus-Studie Gewebekulturen und Sektionsbefunde nach der Behandlung genutzt, um einen Direkt-Nachweis der Therapiewirksamkeit zu schaffen. Im Mausmodell war eine Einzeldosis Doxycyclin oral zu 43% wirksam, um eine LB zu verhindern [69]. Eine zweite Maus-Studie, die doppelt infizierte Zecken (*Borrelia burgdorferi* und *Anaplasma phagocytophilum*) nutzte, zeigte, dass eine Doxycyclin-Einzeldosis oral zu 20 und 30% wirksam eine *B. burgdorferi*, bzw. *A. phagocytophilum*-Infektion [70] verhinderte.

### Direktheit/Generalisierbarkeit

Die Direktheit der Studie wird auf Patienten beschränkt, die von *I. scapularis* (Zecken) gestochen und mit einer Einzeldosis Doxycyclin behandelt wurden. Die Wirksamkeit der Einzeldosis-Anwendung mit anderen Antibiotika und die Wirksamkeit der Einzeldosis Doxycyclin in anderen *Ixodes*-Spezies wurde nicht untersucht. Ferner deuten die Doxycyclin-orale Einzeldosis-Prophylaxe-Studien in Tiermodellen darauf hin, dass sie weniger effektiv ist, wenn mehrere Pathogene gleichzeitig auf den Wirt übertragen werden [70]; Daher sind die Ergebnisse nicht bei Patienten anwendbar, die *B. burgdorferi* und *A. phagocytophilum* ausgesetzt waren und es kann auch nicht von einer Anwendbarkeit bei Patienten, die *B. burgdorferi* und anderen co-infizierenden Krankheitserregern ausgesetzt waren, ausgegangen werden.

### Evidenzqualität, insgesamt

Insgesamt ist die Qualität der Evidenz für die Verwendung einer einzigen 200-mg-Dosis Doxycyclin nach einem Zeckenstich sehr gering (Tabelle 2), was bedeutet, dass die wahre Wirksamkeit einer Einzeldosis von 200 mg Doxycyclin sich wesentlich von der in der Studie berichteten Wirksamkeitsrate [6] unterscheidet.

	<b>Tabelle 2. Evidenzqualität zusammengefasst, die die Einzeldosis Doxycyclin zur LB-Prophylaxe stützt.</b>
---	---

### Vorteile/Nutzen

Das 200 mg Doxycyclin-Einzeldosis-Studiendesign beinhaltet ein ungeprüftes und unangemessenes Surrogat und die Dauer des Beobachtungszeitraums war unzureichend. Die berichtete 87% Wirksamkeit einer Einzeldosis-Doxycyclintherapie war im Hinblick auf die beobachtete Reduktion der Inzidenz eines EM an der Stichstelle in den Doxycyclin-Probanden im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Tabelle 3) [59], aber die Zuverlässigkeit dieser Feststellung wird durch die Ungenauigkeit verringert und ihre klinische Bedeutung ist fraglich (siehe Evidenzqualitätsdiskussion oben). Daher verbieten die erheblichen Konstruktionsmängel der Studie Rückschlüsse auf die Wirksamkeit und

somit die Vorteile der Einzeldosis-Doxycyclin-Therapie zur Prävention von Lyme-Borreliose.

### Schaden/Risiko

Therapieversagen kann zu seronegativer Lyme-Borreliose führen. Obwohl die Einzeldosis-Doxycyclin-Studie nicht dahingehend entworfen wurde, um festzustellen, ob diese Therapie zu seronegativer Lyme-Borreliose führen kann, blieb das Subjekt im Doxycyclin-Arm der Studie, bei dem die Therapie versagte, in den serologischen Follow-up-Tests, negativ. Das deutet darauf hin, dass dies geschah [\[62,73\]](#).

Klinische Studien, Fallberichte und Studien mit nicht-menschlichen Primaten weisen ebenfalls dokumentierte Fälle von seronegativer Krankheit [\[33,74–76\]](#) auf. Während die Mechanismen für die seronegative Erkrankung noch nicht vollständig untersucht worden sind, hebt eine antibiotische Behandlung die Immunantwort in *Coccidioides spp* [\[77\]](#), bei der primären Syphilis [\[78\]](#), beim rheumatischem Fieber [\[79\]](#) als auch bei der Lyme-Borreliose auf [\[80,81\]](#). Es wird postuliert, dass die Antibiotika-Therapie die Antigenämie, die vom Immunsystem benötigt wird, um eine immunologische Reaktion [\[77\]](#) herzustellen, reduziert. Die Induktion eines seronegativen Krankheitszustands kann zu Diagnose- und Behandlungsverzögerungen führen, die mit schlechteren Outcomes/Ergebnissen verbunden sind, und die zur Entwicklung einer chronischen Form der Krankheit [\[16,27,32,82,83\]](#) führen.

### Risiko-Nutzen-Bewertung

Die möglichen Schäden der oralen Einzeldosis-Doxycyclin-Prophylaxe-Therapie und das Ausmaß dieser Schäden überwiegen deutlich die Vorteile. Bei der Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles hat das Gremium die unbekannte Wirksamkeit der Einzeldosis-Prophylaxe zur Verhinderung einer Lyme-Borreliose und den Umfang des möglichen Schadens durch die Induktion eines seronegativen Zustands, einschließlich der damit verbundenen Diagnose- und Behandlungsverzögerungen und des daraus resultierenden erhöhten Risikos der Entwicklung einer chronischen Form der Krankheit, die schwieriger erfolgreich zu behandeln ist, berücksichtigt. Das Gremium berücksichtigte auch die Erkenntnisse aus einem Mausmodell, die zeigten, dass die Wirksamkeit der Einzeldosis Doxycyclin bei Dual-Infektionen mit *B. burgdorferi* und *A. phagocytophilum* deutlich reduziert ist; eine wichtige Überlegung in vielen Regionen der USA. Zusätzlich merkt das Gremium an, dass die Wirkungen dieser Therapie auf die klinische Präsentation, Erkennung und Verhinderung von anderen gemeinen *Ixodes*-übertragenen Co-Infektionen nicht bekannt sind.

### Werte

Das Gremium legte großen Wert auf die Verhütung von Krankheiten, wodurch sowohl die unnötige Progression einer möglicherweise vermeidbaren Infektion zu einer chronischen Krankheit, die mit erheblicher Morbidität und Kosten verbunden ist, vermieden wird. Das Gremium legte großen Wert darauf, die Aufhebung der Immunantwort zu vermeiden. Das Gremium legte auch großen Wert auf die Fähigkeit des Arztes zum klinischen Urteilsvermögen. Nach Ansicht des Gremiums sollten Leitlinien nicht den behandelnden Arzt in der klinischen Beurteilung einschränken, solange starke und überzeugende Beweise für das Gegenteil fehlen.

### Anmerkungen

Lyme-Borreliose resultiert oft aus nicht-erkannten Zeckenstichen [\[32,84\]](#) die nicht die Möglichkeit zur Verabreichung einer Antibiotika-Prophylaxe bieten. Wenn die Antibiotika-Prophylaxe bei bekannten Stichen verwendet wird, ist es unerlässlich, dass die Behandlung ohne Verzögerung beginnt. Eine aktuelle Maus-Studie zeigte, dass die Prophylaxe am effektivsten war, wenn sie sofort nach einem Stich gegeben wurde und dass die Wirksamkeit der Behandlung mit jeder Verzögerung [\[85\]](#) vermindert wird. Obwohl bis heute keine Studien gezielt die Wirksamkeit einer Antibiotika-



Prophylaxe bei Stichen anderer *Ixodes*-Arten untersucht haben, ist es sinnvoll, für solche Stiche zukünftig Forschung zu betreiben.

Nachweise/Evidenzen, die den Einsatz von Antibiotika für 20 Tage unterstützen, sind durch die zuvor erwähnten Maus-Studien [69,70] limitiert. In der ersten Studie zeigten Forscher, dass eine lang wirkende Form von Doxycyclin mit messbaren Levels für 19 Tage zu 100% wirksam Lyme-Borreliose verhindert [69]. Im Dual-Expositionsmodell war die lang wirkende Form von Doxycyclin zu 100% wirksam bei der Verhinderung von *B. burgdorferi* und *A. phagocytophilum*-Infektionen [70]. Für die Anwendung beim Menschen ist kein lang wirkendes, injizierbares Doxycyclin verfügbar [62], darum empfiehlt das Gremium 100-200 mg Doxycyclin zweimal täglich für mindestens 20 Tage. Ein Vorteil dieser Therapie ist, dass sich diese Therapie auch an Patienten mit sowohl *B. burgdorferi* als auch *A. phagocytophilum* richtet.

Die Analyse der Doxycyclin-Einzeldosis-Studie unterstreicht die inhärenten Probleme, wenn Behandlungsempfehlungen auf der Basis nur einer einzigen Studie formuliert werden; und sie zeigt, dass ein randomisiertes, placebo-kontrolliertes Studiendesign keine Garantie für eine Studie mit hoher Evidenzqualität ist. Das Gremium erkennt an, dass Empfehlungen, die ausschließlich auf Tiermodellen basieren ebenfalls problematisch sind. Daher fordert das Gremium die NIH auf, angemessen konzipierte Studien zu finanzieren, um die optimale Dauer der Behandlung bei einem bekannten *Ixodes*-Stich zu untersuchen.

Da Doxycyclin-Dosierungen von 100 mg zweimal täglich nicht in allen Geweben oder bei allen Patienten [86] angemessene Wirkstoffspiegel erreichen können, verschreiben einige Ärzte lieber höhere Tagesdosen [52,86–89] Unabhängig von der gewählten Dosis sollten Ärzte ihren Patienten raten, täglich Probiotika während der Antibiotika-Therapie zu nehmen. Probiotika reduzieren das Risiko einer *C. difficile*-Colitis und antibiotika-assoziiertes Diarrhoe [44,45].

„Wachsam abwarten“ erfüllt nicht die strenge Definition einer Prophylaxe. Anstatt zu handeln, um eine Krankheit zu verhindern, sucht diese Option lieber die Früherkennung und Behandlung der Lyme-Borreliose-Infektionen bei einem bekannten/erinnerlichen Stich. Das Markenzeichen der frühen Erkrankung ist das EM und wie bereits erwähnt, bei fast einem Drittel der gemeldeten LB-Überwachungsfälle fehlt dieser Befund [16,18,63]. Angesichts des möglichen Fehlens eines EMs bei einem Patienten mit einem bekannten Stich, wird dem Patienten bei dieser Option nicht nur die primäre präventive Therapie vorenthalten, potenziell verliert er ebenso die Möglichkeit einer Sekundärprävention, sollte die frühe, nicht-EM-Manifestationen der Infektion unerkant bleiben. Wie auch immer, Patienten, die Antibiotika vermeiden möchten, könnten diese Option vorziehen, in diesem Fall sollte der Arzt betonen, dass Patienten sofort das Auftreten von LB-Symptomen berichten sollen, so dass eine geeignete Antibiotika-Therapie eingeleitet werden kann.

In Fällen, in denen Doxycyclin kontraindiziert ist, können Ärzte andere Antibiotika, die bekanntlich bei der Lyme-Borreliose eingesetzt werden (wie Amoxicillin, Cefuroximaxetil oder Azithromycin) in Betracht ziehen, auch wenn es keine Evidenz im Hinblick auf Entscheidungen hinsichtlich der Dosis und der Dauer der Verwendung für diese Mittel gibt. Die ausgeschlossenen Studien der Antibiotikaphylaxe untersuchten die therapeutische Wirksamkeit von 10 Tagen Amoxicillin dreimal täglich [58], Penicillin, viermal täglich [56,57] und Tetracyclin, viermal täglich [57]. Keine der Studien konnte Wirksamkeit demonstrieren, vor allem aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung in den Placebo-Gruppen [56,57].

Einige Leitlinien empfehlen, dass Ärzte die Saugzeit der Zecken einschätzen lernen, indem sie bei Zecken den Scutal-Index beachten (*Anmerk. d. Übersetzerin: Scutal Index = Verhältnis zwischen Länge und Breite des Zeckenbauchs (Scutum)*). Dafür ist jedoch Expertise notwendig und es ist unrealistisch anzunehmen, dass alle Ärzte diese Kenntnisse haben oder erwerben. In der Doxycyclin-

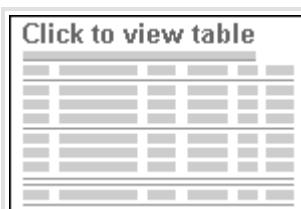
Einzeldosis-Studie stammten 9,9% der Stiche von Zeckennymphen, die jeden Grad an Blutsättigung zeigten, die zur Entwicklung eines EMs an der Stichstelle führten [59]. Daher legt das Gremium fest, dass es klug war, routinemäßig unter solchen Umständen Prophylaxe anzubieten, und dass das Zurückhalten einer Therapie bei Patienten, die eine willkürliche Mindestauszeit der Zecken nicht aufweisen, unangemessen war. Ebenso erkennt das Gremium an, dass Ärzte häufig über keine Informationen über aktuelle Infektionsraten für eine bestimmte Zeckenpopulation verfügen (oft, weil keine Forschung zu lokalen Infektionsraten erfolgt), und dass Zecken-Infektionsraten in ein und demselben Gebiet (auf Jahresbasis) deutlich variieren kann [90]. Daher schlussfolgerte das Gremium, dass die Erfüllung einer bestimmten Zeckeninfektionsrate keine Voraussetzung für die Antibiotika-Prophylaxe sein sollte.

## Frage 2: Sollte die Therapie eines EM auf 20 Tage oder weniger mit dem first-line-Wirkstoff (oral, Azithromycin, Cefuroxime, Doxycycline and Phenoxymethylpenicillin/Amoxicillin) beschränkt werden?

### Evidenz

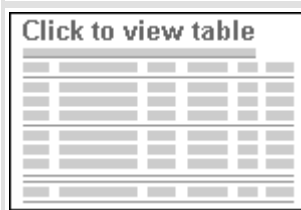
Das Gremium führte am 5. März 2013 eine Medline-Suche zu prospektiven randomisierten klinischen Studien zur Wirksamkeit von 5-20 Tagen oralem Azithromycin, Cefuroxim, Doxycyclin, Phenoxymethylpenicillin oder Amoxicillin zur Behandlung eines EM durch. Die Suche verwendete die folgende Strategie: (Erythema migrans ODER Erythema chronicum migrans ODER Lyme ODER Lyme Borreliose) UND (Amoxicillin / therapeutischer Einsatz ODER Azithromycin / therapeutische Anwendung ODER Penicillin / therapeutische Anwendung ODER Cefuroxim / therapeutische Anwendung ODER Doxycyclin / therapeutische Anwendung) UND (Klinische Studien ODER Vergleichsstudie ODER Meta-Analyse). Die Suche identifizierte 76 Papiere; 51 berichtete Studienergebnisse.

Eine vorläufige Bewertung ergab, dass 27 Artikel Studien beschrieben, die entweder Antibiotika-Behandlungen von Nicht-EM-Präsentationen (23) untersuchten; waren zuvorderst vor allem an der disseminierten Krankheit interessiert (3) oder nicht ein Antibiotikum von Interesse (1) verwendeten. Diese wurden nicht weiter berücksichtigt. Weitere 15 Studien wurden ausgeschlossen, weil die zusätzliche Überprüfung zeigte, dass sie entweder retrospektive Studien (2) waren; unvollständig randomisiert (1); eine Symptomliste während der Nachbehandlungsbewertung verwendeten, die nicht die häufigsten berichteten Symptome der Krankheit enthielt (7) oder eine fehlende Abschlussquote von 20% oder höher (5). So entsprachen neun Studien den Anforderungen für diese GRADE Analyse und wurden detailliert ausgewertet (Tabellen 4 & 5) [46–49,53,74,88,91,92]



Click to view table

Tabelle 4. Evidenzqualität in der Summe, die die Einschränkung der antibiotischen Therapie auf 20 oder weniger Tage unterstützt.



Click to view table

Tabelle 5. Zusammenfassung der Ergebnisse in Bezug auf die Wirksamkeit der Behandlung eines *Erythema migrans* bei 20 oder weniger Tagen mit Antibiotika auf der Basis einer Re-Analyse der ursprünglichen Studiendaten, um das patienten-zentrierte Ergebnis/Outcome widerzuspiegeln.

## Bewertung der Evidenzqualität

### Bias (Befangenheit, Verzerrung)

Keine der Studien verglich alle vier Antibiotika-Klassen (Azithromycin, Cefuroxim, Doxycyclin und Phenoxymethylpenicillin / Amoxicillin). Die neun Studien zeigten erhebliche Unterschiede bei den Design-Elementen wie: untersuchte Antibiotika, die Dauer der Therapie, Ergebnis/Outcome-Definitionen, die Länge des Beobachtungszeitraums und Längsschnittdaten-Methoden; diese Unterschiede verzerren möglicherweise die Erkenntnisse zugunsten des einen oder mehrerer Wirkstoffe und machen es schwierig, allgemeine Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit der verschiedenen Mittel zu ziehen.

Beobachtungszeiträume reichten von 3 bis 24 Monaten. Die optimale Dauer der Nachbehandlungsbeobachtung eines EM ist nicht festgelegt worden, teilweise weil bekannt ist, dass es zu einem Rezidiv kommt, die Dauer der Latenzzeit variabel ist und verlängert sein kann [\[32,33,93\]](#).

Zum Beispiel wurde in einer hier überprüften Studie über einen Rückfall nach 20 Monaten [\[46\]](#) berichtet und Logigian et al. stellten fest, dass bei ihren Probanden (alle litten an neurologischen Manifestationen der Lyme-Borreliose), die mediane Zeit vom EM bis zu chronischen ZNS-Symptomen 26 Monate betrug, mit einer Bandbreite von 1-168 Monaten. Daher sind Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen eher geeignet, ein Rezidiv zu erfassen und anschließend über geringere Erfolgsraten zu berichten. Daher können Variationen bei der Länge des Beobachtungszeitraums die Wirksamkeitsergebnisse zugunsten der Wirkstoffe, die in den Studien verwendet werden verzerren (Bias), wenn kurze Beobachtungszeiträume untersucht werden. Dies anerkennend führten zwei Prüfer in zwei der EM-Studien die Notwendigkeit für längere Beobachtungszeiträume in ihren Diskussionen an [\[47,74\]](#); um die Wirkstoffe genau zu vergleichen, müssten die Beobachtungszeiträume noch über 2 Jahre nach der Behandlung [\[47\]](#) erweitert werden, lautete einer der Vorschläge. Von den neun Studien, die vom Gremium überprüft wurden, erfüllt nur eine [\[46\]](#) diesen vorgeschlagenen Standard und, da der Rückfall auch noch später erfolgen kann, könnten 2 Jahre nicht ausreichend sein.

Der Mangel an standardisierten Ergebnis-Definitionen führt ebenfalls zu einem Bias. Die Studien verwendeten breite Definitionen eines Behandlungserfolgs, die sich bei den Studien [\[46–49,53,74,88,91,92\]](#) unterscheiden.

Alle Studien erforderten das vollständige Verschwinden des EMs und das Fehlen neuer Befunde, aber in unterschiedlichem Maße; jede Studie erlaubte Patienten mit einer Besserung und dennoch anhaltender Beschwerden und Probanden, die während des Beobachtungszeitraums neue Symptome entwickelt hatten, die mit denen einer Lyme-Borreliose konsistent waren; sie alle wurden in die Erfolgsgruppe aufgenommen. So war der Behandlungserfolg nicht gleichbedeutend mit der vollständigen Wiederherstellung des Gesundheitsstatus vor der LB und der Prävention von Spätmanifestationen der Lyme-Borreliose; daher waren alle Studien verzerrt (Bias) in Bezug auf eine wirksame Behandlung.

Die Wahl der Längsschnittdaten-Methodik kann im Hinblick auf die Ergebnisse/Erkenntnisse bias-verzerrt sein oder die Erfolgsraten über- oder unterschätzen [\[94\]](#) und die neun Studien verwendeten verschiedene Methoden beim Umgang mit Personen, die die Studie nicht wie vorgesehen abschlossen [\[46–49,53,74,88,91,92\]](#). Sieben Studien nutzten die komplette Fall-Methodik [\[46–48,53,74,88,91\]](#), eine berichtete Ergebnisse zu beidem, kompletter Fall und letzte Beobachtung [\[92\]](#) und eine Studie beschäftigte sich mit Intention-to-treat (ITT) Ansatz [\[49\]](#). (Anmerkung d. Übersetzerin: Die *Intention-to-treat-Analyse* ist ein Verfahren der *medizinischen Statistik*, das ein bestimmtes Datenauswertungsprinzip bezeichnet; in deutschsprachigen medizinischen Fachzeitschriften häufig verkürzt auch als *intention-to-treat* bezeichnet).

Bei der Komplet-Fall-Methodik ist es wahrscheinlich, dass der Behandlungserfolg überbewertet wird, weil Probanden aufgrund einer unwirksamen Behandlung oder Unverträglichkeit die Studie vorzeitig verlassen und von den Ergebnis-Berechnungen [94,95] ausgeschlossen werden.

So wurden in den Studien, die diesen Ansatz verwenden, bias-verzerrt Ergebnisse mit höheren Therapie-Erfolgsraten berichtet. Die letzte durchgeführte Beobachtung vervollständigt die Daten für fehlende Probanden dadurch, dass die Werte des letzten Besuchs für alle anschließenden fehlenden Beobachtungspunkte unterstellt wurden, was unterstellt, die Ergebnisse seien statisch [94,95]. Da bei der LB Rückfälle vorkommen, kann diese Methode den Behandlungserfolg überbewerten; so sind die Studien, die die zuletzt durchgeführte Beobachtung verwenden wahrscheinlicher bias-verzerrt im Hinblick auf Ergebnisse mit hohen Therapieerfolgsraten.

ITT-Modelle bewerten Probanden durch die ihnen zugewiesene Behandlung, unabhängig von der Compliance [94,95]. Diese Modelle unterstellen ebenfalls Daten für die fehlenden und die gewählten Werte spiegeln die Annahmen über die Wahrscheinlichkeit, dass bestimmte mögliche Ergebnisse tatsächlich eingetreten sind [95]. Potenzielle Annahmen reichen von Worst-Case zu Best-Case-Szenarien. Im Allgemeinen wird angenommen, dass die ITT-Methodik klinische Realitäten besser repräsentiert, in denen die Patienten versehentlich oder absichtlich die Behandlung mit anderen Interventionen ergänzen, die das Ergebnis beeinflussen oder entscheiden, eine unwirksame Behandlung insgesamt [94,96] aufzugeben. Die EM-Studie, die die ITT-Methodik nutzt, nimmt an, dass fehlende Probanden den schlimmsten Fall (worst case) darstellen, das ist, „fehlgeschlagen“ [49], was zu einer Bias-Verzerrung im Hinblick darauf, dass die Therapie weniger erfolgreich war, führt. Übernimmt man den konservativen Ansatz zur Bestimmung der Wirksamkeit, vermeidet man jedoch die möglichen Schäden im Zusammenhang mit übertriebenem Behandlungserfolg und unterschätztem Therapieversagen.

### **Präzisierung**

Die Anzahl der Studien, in denen ein bestimmtes Antibiotikum untersucht wurde, sind begrenzt und die Stichprobengröße in den einzelnen Studien wackelig. Studienzahlen pro Wirkstoff rangieren von 3 bis 5 und die mittlere Stichprobengröße pro Wirkstoff reichte von 28 bis 63. Kleine Probengrößen sind anfällig für zufällige Chancen und kleine Studien-Verzerrungen (Bias) [97–99].

Nur drei der neun Studien berichtet CIs für die Wirksamkeit der Behandlung [74,88,92]; eine vierte berichtet CIs für das Risiko einer Arzneimittelreaktion [53].

### **Konsistenz**

Ergebnisse, wie sie ursprünglich von den neun Studien berichtet wurden, waren widersprüchlich. Zwei Studien bewerteten gleichzeitig die Wirksamkeit von Azithromycin, Doxycyclin und Phenoxymethylpenicillin / Amoxicillin plus Probenecid [46,53]. Strle et al. berichtet, dass 28% der Probanden insgesamt nach der Behandlung an Zeichen/ Symptomen litten. Unterteilt nach Wirkstoffen litten 15% der Azithromycingruppe, 26% und 43% Doxycyclin Phenoxymethylpenicillin nach der Behandlung an Manifestationen [46]. Im Gegensatz dazu berichten Massarotti et al., dass Azithromycin, Doxycyclin und Amoxicillin und Probenecid gleich wirksam waren [53].

Sieben Studien verglichen zwei der drei Antibiotika, obwohl die Paarungen sich unterschieden [48,49,74,88,91,92,100]. Weber et al. stellten fest, dass Azithromycin und Phenoxymethylpenicillin vergleichbar waren, während Luft et al. Amoxicillin für wirksamer zur Verhinderung von Späterkrankungen halten, als Azithromycin [48,74]. Azithromycin war wirksamer als Doxycyclin in der 1993-Studie von Strle et al., aber Barsic et al. fanden die beiden Antibiotika äquivalent [47,49].

In einer separaten Analyse wurden die Erfolgsraten für die einzelnen Antibiotika nach einheitlichen patientenzentrierten Ergebnisdefinitionen festgelegt und Längsschnittdaten-Methoden wurden bei den Originaldaten angewendet (siehe unten im Abschnitt Vorteile und [Tabelle 5](#)). Diese Ergebnisse waren ebenfalls inkonsistent. Erfolg in Bezug auf die Behandlungsdauer zeigten inter- und intra-Antibiotika-Inkonsistenzen. Zum Beispiel, wenn die Behandlungsdauer 11-19 Tage betrug, Cefuroxim (78,6%) übertraf Phenoxymethylpenicillin / Amoxicillin (52,2%), aber bei 20-tägiger Behandlung war mit Phenoxymethylpenicillin / Amoxicillin (84,4%) der Erfolg größer, als der von Cefuroxim (61,5 %). Erfolgsraten für einzelne Antibiotika waren ebenfalls widersprüchlich; sowohl Cefuroxim und Phenoxymethylpenicillin / Amoxicillin hatten höhere Erfolgsraten mit kürzerer, statt längerer Behandlungsdauer.

### **Generalisierbarkeit**

Die Ergebnisse gelten für Patienten mit *EM*, ohne Nachweis einer ZNS-Dissemination. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse bei Patienten mit Lyme-Borreliose inklusive ZNS-Dissemination, bei Patienten mit anderen, durch Zecken übertragenen Krankheiten oder bei immungeschwächtem Zustand anwendbar sind [\[101\]](#). Es kann auch nicht davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse auf Patienten mit früher LB ohne *EM* anwendbar sind [\[102\]](#). Angesichts der klinischen Unterschiede zwischen den Genospezies [\[103,104\]](#) können die Ergebnisse aus europäischen Studien, in denen *Borrelia afzelii* die dominierende Ursache für *EM* [\[102\]](#) ist, nicht auf die US-Patienten angewendet werden.

### **Evidenzqualität, insgesamt**

Die Evidenzqualität der Wirksamkeit einer 5-20 Tage dauernden Therapie mit Antibiotika für die Behandlung eines *EM* ist sehr gering, was bedeutet, dass die tatsächliche Wirksamkeit einer 5-20-tägigen Behandlung mit Antibiotika für die Behandlung eines *EM* wahrscheinlich wesentlich anders ist, als die in den Studien berichtete Wirksamkeitsrate.

### **Nutzen/ Vorteile**

Die Einschränkungen der Evidenz aus den ursprünglichen Studien reduziert die Zuverlässigkeit ihrer Ergebnisse. Da in keiner Studie die Antibiotika direkt miteinander verglichen wurden (Azithromycin, Cefuroxim, Doxycyclin und Phenoxymethylpenicillin / Amoxicillin) und direkte Vergleiche zwischen den einzelnen Studien durch Unterschiede in den Ergebnis-Definitionen, Länge der Beobachtungszeiträume und Längsschnittdaten-Methoden behindert werden, ist die Fähigkeit, daraus gültige Rückschlüsse auf die relative Wirksamkeit der häufig verschriebenen Antibiotika-Anwendungen beeinträchtigt.

Um vergleichbare Informationen über patientenzentrierte Ergebnisse von Antibiotika zur Verfügung zu stellen - Informationen für den klinischen Import für Ärzte und Patienten – wurden die ursprünglichen Studiendaten erneut analysiert. Um Bias/ Verzerrungen aufgrund der Variationen in Studiendesign zu reduzieren, wurden standardisierte, patienten-zentrierte Behandlungsdefinitionen für Erfolg und Misserfolg und einheitliche statistische Methodik, unter Verwendung des konservativen Ansatzes von Barsic et al. [\[49\]](#), bei den ursprünglichen Testdaten angewendet. Um eine Übertreibung der Wirksamkeit der untersuchten Antibiotika zu vermeiden, wählte das Gremium speziell die Annahme, dass diejenigen, die die Studie nicht vollendeten „Therapieversager“ waren.

Erfolg wurde als das komplette Verschwinden eines *EM* und aller damit verbundenen Symptome und Befunde definiert, ohne Anzeichen eines Krankheitsrückfalls oder die Entwicklung neuer Manifestationen der Lyme-Borreliose während des Beobachtungszeitraums. Das Gremium betrachtet diese Ergebnisdefinition als das Ergebnis, das für die meisten Patienten wichtig ist. Das Gremium dachte, dass es konsistent mit der Erwartung ist, dass die angemessene Behandlung des *EM* die prämorbid Grundlinie (Ausgangsbasis) des Patienten wiederherstellen würde. Versagen schloss

jedes Ergebnis außer diesem ein. Probanden, die von den Forschern als „Versagen“ definiert und diejenigen, die wieder/erneut behandelt wurden (unabhängig vom Nachbehandlungsergebnis) wurden für die Zwecke dieser Ergebnis-Analyse als „Misserfolge“ betrachtet. Probanden, die unter anhaltenden Symptomen am Endpunkt litten, einschließlich jener, die als „partielle Responder“ bezeichnet worden sind, wurden ebenfalls als Misserfolge betrachtet. In einigen Fällen führte dies dazu, dass Probanden neu als Therapieversager kategorisiert wurden. Probanden, die "nicht bewertbar", falsch für die Studien eingeschrieben, keine Compliance zeigten, vorzeitig - aufgrund von Nebenwirkungen des ihnen zugewiesenen Antibiotikums aus der Studie zurückgezogen wurden - oder kein Follow-up erhielten, wurden ebenfalls für die Zwecke dieser Analyse als Misserfolg betrachtet.

Die Erfolgsraten in den neun Studien unterschieden sich signifikant. Die niedrigste, 52,2% (CI: 30,6, 73,3), fand sich im Phenoxymethylpenicillin-Arm der Studie von 1992 Strle et al. und die höchste, 93,3% (CI: 68,1, 99,8), war im Hochdosis-Cefuroxim-Arm der Studie von Eppes und Childs (siehe [Supplementary Appendix III](#)) zu finden. Die beiden Arme mit den höchsten Erfolgsquoten hatten außergewöhnlich kleine Stichproben; ein Arm hatte 13 Probanden, der andere hatte 15 [\[91\]](#). Die beiden Arme mit den niedrigsten Erfolgsquoten hatten ebenfalls kleine Probandengrößen, 23 Probanden in einem und 26 im anderen [\[46,53\]](#).

Erfolgsraten wurden anschließend neu geordnet/zusammengefasst nach Antibiotikum, Behandlungsdauer und gewichtete, durchschnittliche Erfolgsraten für die verschiedenen Therapien wurden dann berechnet. Das Ergebnis resultiert aus Armen, deren fehlende Abschlussquoten gleich oder mehr als 20% betragen; sie wurden von den Berechnungen ausgeschlossen. Wie in [Tabelle 5](#) ersichtlich, variieren die Erfolgsraten für eine bestimmte Behandlungsdauer je nach Antibiotikaklasse. Zwanzig Tage Phenoxymethyl-Penicillin / Amoxicillin hatte die höchste Erfolgsquote aller Therapien, 84,4% - während 11-19 Tage dieser gleichen Antibiotika die niedrigste Erfolgsquote 61,5% aufwies.

### Schaden

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, definiert als allergische Reaktionen, *C. difficile*-Infektionen, jede Nebenwirkung, die zum Rückzug von der Studie oder Veränderung der therapeutischen Mittel und jede eintretende Nebenwirkung, die von den Forschern mit der Bezeichnung "schwer" eingestuft wurde, traten in 20 von 1068 Patienten auf (1,9%) ([Tabelle 5](#)). Keine der Nebenwirkungen wurde speziell als allergische Reaktion kategorisiert. Die Mehrheit der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse betraf die Haut (11), einschließlich nicht-spezifischer Hautausschlag (6) [\[74\]](#), Droгенаusbrüche (4) [\[53\]](#) und ernste Lichtempfindlichkeitsreaktion (1) [\[46\]](#). Magen-Darm-Nebenwirkungen waren ebenfalls üblich, einschließlich schlechtem Medikamentengeschmack bei pädiatrischen Patienten (2) [\[91\]](#), Übelkeit und Erbrechen (1) [\[48\]](#) und Durchfall (5) [\[49,74,88\]](#). Ein einzelner Proband wurde kurz nach Abschluss der Therapie gegen *C. difficile*-Infektion [\[91\]](#) behandelt. Todesfälle wurden nicht berichtet. Obwohl das Gremium nicht der Ansicht ist, dass eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion ein unerwünschtes Ereignis darstellt, wurde in vier *EM*-Studien eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion bei 60 von 351 Patienten (17,1%) (Bereich 12,1 bis 18,7%) [\[47,53,88,91\]](#) berichtet.

### Risiko-Nutzen-Bewertung

Der Schaden, der mit der Beschränkung der *EM*-Therapie auf 20 oder weniger Tage mit oralen Azithromycin, Cefuroxim, Doxycyclin und Phenoxymethylpenicillin / Amoxicillin verursacht wird, überwiegt die Vorteile. Bei der Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles, hat das Gremium festgestellt, dass die Versagensrate für die Antibiotika-Behandlung von 20 oder weniger Tagen unannehmbar hoch war und dass für diejenigen, deren Behandlung fehlschlug, die Größe des möglichen Schadens durch die Verzögerung definitiver Behandlung, welche das Risiko erhöht, eine chronische und schwieriger zu behandelnde Form der Krankheit zu entwickeln, zu groß war.

Obwohl allgemein angenommen wurde, dass Antibiotika-Anwendungen von kürzerer Dauer mit einer niedrigeren Rate von signifikanten Nebenwirkungen in Verbindung gebracht werden, ist die Rate unerwünschter Ereignisse für orale Antibiotika in der Regel recht gering, unabhängig von der Dauer der Nutzung [105–107]. Das Gremium kam zu dem Schluss, dass, während des Antibiotika-Behandlungsschemas von 20 oder weniger Tagen etwas weniger signifikante Nebenwirkungen im Vergleich zu Therapien mit längerer Laufzeit auftreten, dieser Nutzen gleicht nicht die möglichen Schäden im Zusammenhang mit der unakzeptabel hohen Ausfallrate dieses Behandlungsansatzes aus. Darüber hinaus, wie bereits erwähnt, sollte die gleichzeitige Anwendung von Probiotika das Risiko von *C. difficile Colitis* und antibiotika-assoziiertes Diarrhoe [44,45] reduzieren.

### **Werte**

Das Gremium legte einen hohen Wert auf die Vermeidung von beidem: Die unnötige Progression einer potenziell heilbaren Infektion zu einer chronischen, einschließlich der damit verbundenen Morbidität und Kosten. Das Gremium legte auch großen Wert auf die Fähigkeit des Arztes zum klinischen Urteilsvermögen. Nach Ansicht des Gremiums sollten Leitlinien den behandelnden Arzt nicht bei der Ausübung der klinischen Beurteilung einschränken, solange starke und überzeugende Beweise für das Gegenteil fehlen.

### **Empfehlung 2a**

Behandlungsschemata von 20 oder weniger Tagen mit Phenoxyethyl-Penicillin, Amoxicillin, Cefuroxim oder Doxycyclin und 10 oder weniger Tagen mit Azithromycin sind nicht für Patienten mit *EM* empfohlen, da die Versagensrate in den klinischen Studien unannehmbar hoch war. Das Versagen, die Infektion vollständig zu eliminieren, kann zur Entwicklung einer chronischen Form der Lyme-Borreliose führen, was den Patienten der damit verbundenen Morbidität und Kosten, die erheblich sein können, aussetzt. (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

### **Rolle der Patientenpräferenzen**

Moderat: Obwohl viele Patienten es schätzen, das Risiko eines Therapieversagens zu vermeiden, mittels einer möglicherweise geringen Erhöhung des Risikos von signifikanten unerwünschten Ereignissen, die mit längerer Behandlungsdauer verbunden sein könnten, ziehen andere Patienten es vor, die zusätzlichen Risiken der Behandlung zu vermeiden. Ärzte sollten Patienten darüber informieren, dass die kombinierte Versagensrate für die einzelnen Antibiotika in den zuvor diskutierten *EM*-Studien von diesem Gremium untersucht und als unannehmbar hoch bewertet wurde, wenn die Antibiotika-Behandlung auf 20 oder weniger Tage beschränkt bleibt. Die Evidenz, die die Verwendung längerer Therapiezeiten stützt ist limitiert und von niedriger Qualität [41–43]; eine längere Behandlungsdauer kann das Risiko antibiotika-assoziiertes Nebenwirkungen erhöhen, obwohl die Risiken, die mit der Einnahme von oralen Antibiotika verbunden sind, niedrig sind und das Risiko durch die gleichzeitige Einnahme von Probiotika [44,45,108] gemildert/verringert werden kann. Behandlungsrisiken, Vorteile und Optionen sollten mit dem Patienten im Rahmen der gemeinsamen medizinischen Entscheidungsfindung diskutiert werden.

### **Empfehlung 2b**

Ärzte sollten Amoxicillin, Cefuroxim oder Doxycyclin als First-Line-Mittel für die Behandlung eines *EM* verschreiben. Azithromycin ist auch ein akzeptables Mittel, insbesondere in Europa, wo in Studien nachgewiesen wurde, dass es die anderen First Line-Mittel entweder übertraf oder ebenso wirksam wie die anderen Mittel war [46–49]. Die initiale Antibiotikatherapie sollte 4-6 Wochen mit Amoxicillin 1500-2000 mg täglich in aufgeteilten Dosen zweimal täglich oder Doxycyclin 100 mg zweimal täglich betragen, Cefuroxim 500 mg oder ein Minimum von 21 Tagen mit Azithromycin 250-500 mg täglich. Die pädiatrische Dosierung für die einzelnen Antibiotika ist wie folgt: Amoxicillin 50 mg / kg / Tag in drei getrennten Dosen, mit einer maximalen Tagesdosis von 1500 mg; Cefuroxim 20-

30 mg / kg / Tag verteilt auf zwei Dosen, mit einer maximalen Tagesdosis von 1000 mg Azithromycin und 10 mg / kg an Tag 1, dann 5-10 mg / kg täglich, mit einer maximalen Tagesdosis von 500 mg. Für Kinder ab 8 Jahre und älter ist Doxycyclin eine zusätzliche Option. Doxycyclin wird bei 4 mg / kg / Tag in zwei aufgeteilten Dosen verabreicht, mit einer maximalen täglichen Dosis von 200 mg. Höhere tägliche Dosen der einzelnen Wirkstoffe könnten bei Jugendlichen angemessen sein.

Für die Auswahl des Antibiotikums und die Dosis für einen einzelnen Patienten sollten verschiedene Faktoren berücksichtigt werden. In Abwesenheit von Kontraindikationen ist Doxycyclin zu bevorzugen, wenn gleichzeitig eine *Anaplasma* oder *Ehrlichia*-Infektion möglich ist. Andere Überlegungen sind die Dauer und die Schwere der Symptome, Medikamentenverträglichkeit, Patientenalter, Schwangerschaftsstatus, Komorbiditäten, jüngste oder aktuelle Anwendung von Kortikosteroiden [54,55], die Kosten, die Notwendigkeit für Lebensstilanpassungen bei bestimmten Antibiotika und die Patientenpräferenzen. Variationen in patienten-spezifischen Details und die Einschränkungen der Evidenz bedeuten, dass Ärzte bei einer Vielzahl von Umständen Therapieschemata unter Verwendung höherer Dosen, längerer Laufzeiten oder Kombinationen von First-Line-Mitteln auswählen müssen. (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

### **Rolle von Patientenpräferenzen**

Moderat: Siehe Empfehlung 2a.

### **Empfehlung 2c**

Ärzte sollten laufende Bewertungen vornehmen, um Anzeichen für eine Persistenz, Progression oder ein Rezidiv der Erkrankung oder das Vorhandensein von anderen durch Zecken übertragene Krankheiten zu erkennen. Da ein Test für eine Heilung fehlt, sind fortlaufende Einschätzungen entscheidend für die Festlegung, ob die Behandlung klinisch wirksam war (siehe Bemerkungen Empfehlung 2f). Die erste Bewertung sollte unmittelbar nach Beendigung der Therapie und anschließende Auswertungen sollten auf Bedarfsbasis erfolgen. (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität)

### **Rolle der Patientenpräferenzen**

Gering: Die Vorteile der Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung überwiegt deutlich die damit verbundenen Risiken.

### **Empfehlung 2d**

Ärzte sollten die Antibiotika-Therapie bei Patienten fortsetzen, die sich bei Beendigung der aktiven Therapie noch nicht vollständig erholt haben. Fortdauernde Symptome bei Beendigung der aktiven Therapie wurden in einigen Studien mit einem erhöhten Risiko für ein langfristiges Scheitern verbunden und daher sollten Ärzte nicht annehmen, mit der Zeit würden sich die Symptome von alleine geben (siehe Bemerkungen Empfehlung 2f). Es gibt eine breite Palette von Optionen und Entscheidungen, die individuell angepasst werden müssen, basierend auf der Stärke der ersten Reaktion des Patienten. Dosierungsbereiche für orale Antibiotika wie in der Empfehlung 2b festgestellt.

Starke bis mittelschwere Reaktionen begünstigen die Verlängerung der Therapiedauer mit dem ersten Mittel in der gleichen Dosierung. Eine bescheidene Antwort kann eine Erhöhung der Dosierung des ersten Antibiotikums oder einen Wechsel zu einem anderen First-Line-Mittel erforderlich machen. Tetracyclin, mit einer Gesamttagesdosis von 1000-1500 mg in drei oder vier Dosen aufgeteilt, ist eine zusätzliche Option [50,109]. Aufgrund seiner günstigen Pharmakokinetik, kann Tetracyclin wirksamer als Doxycyclin sein, wenn die erste Therapie nicht kurativ ist [109].

Minimale oder nicht vorhandene Reaktionen legen die Notwendigkeit für eine Kombination von first-Line-Mitteln nahe, die mindestens ein Antibiotikum beinhaltet, das in der Lage ist, effektiv



intrazelluläre Kompartimente [109,110] zu erreichen. Injizierbares Penicillin G Benzathin- (Bicillin LA), in Höhe von insgesamt 1,2 bis 3.600.000 Einheiten wöchentlich oder iv-Mittel wie Ceftriaxon sind weitere Optionen. Intramuskuläre (im) Benzathinpenicillin vermeidet die Risiken, die mit dem iv-Zugang verbunden sind und es war effektiv bei scheinbar hartnäckiger Lyme-Arthritis [111]. Ceftriaxon 2 g iv. pro Tag ist als wirksam bekannt [16,17,32,33,54,112] und iv. Cefotaxim [113], ein anderes Cephalosporin, wurde auch empfohlen. Iv-Penicillin ist weniger effektiv und erfordert eine häufigere Dosierung [114]. Zusätzliche iv. Zellwand-Antibiotika der Carbapenem und Monobactam-Klassen waren wirksam in vitro, aber noch nicht klinisch [115] untersucht.

Ein Fortschreiten der Erkrankung oder Wiederauftreten legt nahe, dass das iv-Mittel oder injizierbares Penicillin G Benzathin, wie oben diskutiert, erforderlich sein kann. Für Patienten, bei denen eine Antibiotika-Therapie über den ursprünglichen Behandlungszeitraum hinaus erforderlich ist, sollten weitere Entscheidungen hinsichtlich der Änderung oder Beendigung der Behandlung von der Therapieantwort und den Behandlungszielen abhängig gemacht werden. Außerdem erfordern minimale oder nicht vorhandene Reaktionen und das Fortschreiten der Krankheit eine Neubewertung der ursprünglichen Diagnose (siehe Bemerkungen Empfehlung 2f). (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

### **Rolle der Patientenpräferenzen**

Moderat: Während die meisten Patienten hohen Wert auf das potenzielle Wiedererlangen ihres prämorbidem Gesundheitszustands und die Prävention chronischer Krankheit durch die Fortsetzung der Behandlung legen, kann ein erheblicher Teil auch Wert auf die Vermeidung unnötiger Antibiotika legen. Daher sollten die Behandlungsrisiken, Vorteile und Möglichkeiten mit dem Patienten im Rahmen der gemeinsamen medizinischen Entscheidungsfindung diskutiert werden.

### **Empfehlung 2e**

Ärzte sollten Patienten erneut behandeln, die erfolgreich initial behandelt wurden, doch in der Folge, einen Rückfall erleiden oder Anzeichen einer Krankheitsprogression zeigen. Die EM-Studien unterstützen eine erneute Behandlung. In sieben der neun überprüften Studien in dieser Analyse [46,48,53,74,88,91,92] ist Probanden, die Anzeichen eines Behandlungsversagens während des Beobachtungszeitraums zeigten, eine Nachbehandlung angeboten worden. Die Therapien wurden entweder oral [46,48,53,74,88,91,92] oder mit iv. Antibiotika [48,53,74,88,92] durchgeführt, die Wahl der Antibiotika und des Wegs reflektiert offenbar die klinische Beurteilung der Forscher und die Behandlungspräferenzen.

Zu den therapeutischen Optionen gehören die Wiederholung des ersten Antibiotikums, der Wechsel zu einem anderen oralen Wirkstoff oder die Einführung injizierbaren Penicillins G Benzathin- oder die iv. Ceftriaxon-Therapie. Die zuvor genannten Dosierungsbereiche für die einzelnen Wirkstoffe wären angemessen. Die Auswahl muss individuell angepasst werden und basiert auf verschiedenen Faktoren, darunter: Die erste Reaktion auf die Behandlung; die Zeit bis zum Rezidiv oder Progression; der aktuelle Schweregrad der Erkrankung und das Niveau der Lebensqualitätsbeeinträchtigungen. Vor der Einführung einer zusätzlichen Antibiotika-Therapie sollte die ursprüngliche Diagnose neu bewertet werden und Ärzte sollten die Patienten auf andere mögliche Ursachen untersuchen, die zum scheinbaren Rückfall oder Fortschreiten der Symptome und / oder Befunde geführt haben könnten (siehe Bemerkungen Empfehlung 2f).

Insbesondere das Vorhandensein anderer von Zecken übertragener Krankheiten sollte untersucht werden, wenn das nicht schon geschehen ist. *I. scapularis* überträgt mehrere Krankheitserreger und die daraus resultierenden Infektionen können ähnliche Symptome wie die Lyme-Borreliose hervorrufen. So kann ein offensichtlicher Rückfall oder eine Krankheitsprogression nach einer Antibiotika-Therapie gegen Lyme-Borreliose ein Hinweis auf eine gleichzeitige Co-Infektion sein und nicht ein Versagen, *B. burgdorferi* zu eliminieren. Das Vorhandensein von anderen *Ixodes*-

übertragbaren Infektionen kann die Schwere und Dauer der Lyme-Borreliose Symptome [116,117] erhöhen. Eine Behandlung doppelt infizierter Patienten wurde nicht untersucht, daher ist die optimale Antibiotika-Therapie für die Lyme-Borreliose- Komponente unbekannt. Die Möglichkeit der Co-Infektionen sollte nicht vernachlässigt werden. Zwei veröffentlichten Umfragen bei Borreliose-Patienten stellten fest, dass viele der Befragten mit mehr als einem durch Zecken übertragenen Krankheitserreger [118,119] infiziert waren. Eine Befragung von 3090 Patienten, diagnostiziert mit Lyme-Borreliose, ergab vom Labor bestätigte Fälle von Babesiose und Anaplasiose bei 32,3 und 4,8% der Befragten bzw. [119].

Nach einer langen Zeit der Krankheitslatenz, verursachen minimale Manifestationen leichte Verschlechterungen der Lebensqualität bei Patienten, das begünstigt die weitere Beobachtung oder eine wiederholte Therapie mit dem ersten Mittel; milde Erscheinungen oder Beeinträchtigungen der Lebensqualität können zu einem Wechsel des First-Line-Wirkstoffs auffordern, Tetracyclin [50,109], oder eine Kombination aus First-Line-Mitteln [109,110,120] (beinhaltet mindestens ein Antibiotikum, das in der Lage ist, effektiv intrazelluläre Kompartimente zu erreichen). Intravenöse oder im-injizierbare Antibiotika wie Penicillin G Benzathin- oder iv. Ceftriaxon sind weitere Optionen.

Rezidiv oder Progression mit leichten Erscheinungen oder Beeinträchtigungen der Lebensqualität innerhalb von wenigen Behandlungsmonaten kann auf die Notwendigkeit für längere Therapien hinweisen, entweder mit einer Kombination von oralen First-Line-Mitteln, injizierbarem Penicillin G Benzathin- oder iv. Ceftriaxon. Unabhängig von der Dauer der Erkrankungslatenz, wenn Krankheitserscheinungen oder Beeinträchtigungen der Lebensqualität erheblich sind oder schnell fortschreiten, kann injizierbares Penicillin G Benzathin- oder iv. Ceftriaxon erforderlich sein. Die Änderung oder Beendigung der Behandlung eines Patienten sollte später auf der therapeutischen Reaktion des Einzelnen und Präferenzen basieren(Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

### **Rolle der Patientenpräferenzen**

Hoch: Während die meisten Patienten hohen Wert auf das potenzielle Wiedererlangen ihres prämorbidem Gesundheitszustands, die Verbesserung ihrer Lebensqualität und die Prävention einer chronischen Erkrankung durch fortgesetzte Antibiotika-Behandlung legen, wird ein wesentlicher Teil auch Wert auf die Vermeidung potenziell unnötiger Antibiotika legen. Daher sollten die Behandlungsrisiken, Vorteile und Möglichkeiten mit dem Patienten im Rahmen der gemeinsamen medizinischen Entscheidungsfindung diskutiert werden.

### **Empfehlung 2f**

Ärzte sollten Patienten über die möglichen Manifestationen der Lyme-Borreliose informieren, sorgfältig sollten sie erklären, dass die Krankheitslatenz verlängert sein kann. Informationen sollten ebenfalls darüber erfolgen, wie man künftig einen Zeckenstich vermeiden kann, welche Manifestationen andere, durch Zecken übertragene Krankheiten, haben, welches die Symptome und Zeichen einer *C. difficile*-Infektion sind und über die präventive Wirkung von Probiotika. Patienten sollten ermutigt werden, sofort über das Auftreten von wiederkehrenden oder jeder neuen Manifestation der Lyme-Borreliose sowie solcher, die auf andere durch Zecken übertragene Krankheiten oder eine *C. difficile*-Infektion schließen lassen, zu berichten. Ärzte sollten betonen, dass die Notwendigkeit, über die Erscheinungsformen von zeckenübertragenen Krankheiten zu berichten, nie endet. (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

### **Rolle der Patientenpräferenzen**

Niedrig: Die Vorteile der Aufklärung von Patienten über mögliche Krankheitserscheinungen überwiegt eindeutig die damit verbundenen Risiken.

### **Bemerkungen**

Diese patientenzentrierte Analyse der Evidenz aus neun klinischen Studien mit EM-Behandlung zeigt,

dass Behandlungsschemata, die 20 oder weniger Tage mit Antibiotika enthalten oft unwirksam waren. Die Ergebnisse dieser Analyse sind konsistent mit denen aus einer kürzlich veröffentlichten Beobachtungsstudie des EM. In der Studie von Aucott et al. berichteten die Autoren, dass 21 von 63 (33,3%) der Patienten, die der Studiendefinition eines PTLDS (Post Treatment Lyme Disease Syndrome) entsprachen mit drei Wochen Doxycyclin behandelt worden waren und Krankheitserscheinungen während des 3 – 6-monatigen Nachbehandlungsintervalls zeigten [121]. Darüber hinaus wurde über stärkere neurokognitive Probleme von 9% am 6-Monats-Endpunkt, verglichen mit dem Studienbeginn berichtet.

Die Identifizierung von Patienten mit einem höheren Risiko für ein Therapieversagen und das Angebot einer weitergehenden Behandlung kann die Ergebnisse/das Outcome verbessern. Ergebnisse könnten auch durch die Bewertung der unmittelbaren Nachbehandlungsreaktion und geeignete Maßnahmen verbessert werden. Mehrere Studien legen nahe, dass bestimmte klinische Präsentationen mit einem höheren Risiko für ein Therapieversagen verbunden sind. Ergebnisse aus zwei Studien legen nahe, dass Patienten, die bei Beendigung der Therapie [74] bzw. 1 Monat nach der Behandlung [88] symptomatisch blieben ein höheres Risiko für Langzeitversagen haben. Diese Ergebnisse bilden die Grundlage für die Empfehlung 2c. Andere Hochrisiko-Präsentationen beinhalteten: Schwere erste Symptome [50], Parästhesien [88], Gefühlsstörungen [53], Reizbarkeit [52], Gelenkschmerzen [52], mehrere EM [88] und Co-Infektionen [117]. Unter solchen Umständen sollten Ärzte eine Verlängerung der anfänglichen Phenoxymethylpenicillin, Amoxicillin, Cefuroximaxetil oder Doxycyclin-Therapie auf ein Minimum von 6 Wochen oder eine Verlängerung der Azithromycin-Behandlung auf mindestens 4 Wochen in Betracht ziehen.

Rückfall und / oder Fortschreiten der Krankheit kann zu jeder Zeit auftreten, und diese Analyse stellt fest, dass längere Beobachtungszeiträume die Wahrscheinlichkeit der Rezidiv-Erfassung erhöhen, was die festgestellte langfristige Wirksamkeit in diesen Studien verringern würde. Dies widerspricht der oft angegebenen Position, dass die Erfolgsraten sich mit der Zeit [71] verbessern. In einer Studie, die häufig zur Unterstützung dieser Position zitiert wird, stiegen die Erfolgsraten im Laufe der Zeit, wenn sie auf einer vollständigen Fallberechnung basierten (der Prozess der gewählten Methodik für den Umgang mit Längsschnittdaten) [122]). Allerdings zeigen die ITT Daten in [Tabelle 3](#) dieses Papiers, dass die absolute Zahl der erfolgreich behandelten Patienten zwischen den 12- und 30-monatigen Besuchen signifikant abnahm. Im 10-Tage-Doxycyclin Arm erreichte ein voller Erfolg seinen Höhepunkt nach 12 Monaten, mit 44 von 61 (72,1%) die zu ihrer Vor-LB-Grundlinie (Ausgangsbasis) zurückkehrten, während bei 30 Monaten nur 35 von 61 (57,4%) auf diese Weise kategorisiert wurden [122]. Leser sollten beachten, dass, die [Tabelle 3](#) der Studie den Titel "Klinische Reaktion auf der Grundlage einer Intention-to-treat-Analyse von Patienten, für die Informationen verfügbar waren\* ' trägt – dass dies aber keine ITT-Analyse war. Response-Raten basierend auf einem Teil der Gruppe zu berechnen und nicht für alle, die zu einem bestimmten Arm randomisiert wurden, widerspricht den ITT Prinzipien.

Darüber hinaus ist zu bedenken, dass *B. burgdorferi*-Infektionen keinen dauerhaften Immunschutz geben [123], Ärzte sollten die Möglichkeit einer erneuten Infizierung beim Patienten berücksichtigen und nach Informationen suchen, die diesen Verdacht bestätigen oder zerstreuen [124]. In Ermangelung eines klaren Beweises für eine erneute Infektion, sollten Ärzte und Patienten die relativen Risiken und Nutzen der Annahme berücksichtigen, dass rezidivierende Symptome wie EM-Läsionen oder grippeähnliche Symptome im Sommer auf eine anhaltende Infektion und nicht auf eine Re-Infektion hinweisen.

Krankheitserscheinungen können erneut auftreten und / oder fortschreiten aus Gründen, die nichts mit Lyme-Borreliose zu tun haben. Zusätzlich zu möglichen Co-Infektionen können viele andere Krankheiten und Bedingungen klinische Merkmale aufweisen, die mit denjenigen der Lyme-Borreliose überlappen können. Einige Beispiele sind Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus oder

Syphilis; Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose und Vaskulitis; Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes, Hypo- oder Hyperthyreose und Nebennierenfunktionsstörung; degenerative neurologische Erkrankungen wie Morbus Parkinson und amyotrophe Lateralsklerose und neurologische Erkrankungen wie periphere Neuropathie und Dysautonomie; Muskel-Skelett-Erkrankungen, einschließlich Fibromyalgie und Arthrose, psychiatrische Erkrankungen, insbesondere Depressionen und Angstzustände und anderen Erkrankungen wie chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS) und Schlafapnoe. (Hinweis: Es ist nicht beabsichtigt, dass diese Liste vollständig ist und patienten-spezifische Umstände werden den Arzt bei der Festlegung leiten, ob andere mögliche Ursachen der schubförmig oder progressiven Manifestationen untersucht werden müssen.)

### Frage 3. Welche Rolle spielt eine wiederholte antibiotische Behandlung bei Patienten mit persistierenden Lyme-Borreliose-Manifestationen?

#### Evidenz

Das Gremium führte am 5. März 2013 eine Medline-Suche auf RCTs (randomisierte, kontrollierte Studien) durch, die die Wirksamkeit einer antibiotischen Nachbehandlung bei Patienten mit anhaltenden Manifestationen der Lyme-Borreliose nach einer Behandlung (die von manchen als Standard und angemessen für ihr Krankheitsstadium betrachtet wird). Die Suche verwendet diese Strategie: chronische Lyme-Krankheit ODER Lyme-Enzephalopathie ODER anhaltende Lyme-Borreliose UND antibakterielle Mittel/Verabreichung & Dosierung und diesen Filter: klinische Studie.

Fünf RCTs, die in den USA durchgeführt wurden, konnten gefunden werden. Vier erfüllten die Einschlusskriterien für diese Analyse [16–18]. Eine fünfte Studie wies eine Nicht-Abschlussquote von über 20% [87] auf und wurde auf dieser Basis aus der Analyse ausgeschlossen. Eine schwedische Studie wurde ebenfalls ausgeschlossen, wegen zu vieler unvollständiger Daten [125].

Die vier Studien hatten einzigartige Designs. In einer Studie (Klempner et al.) wurden ausschließlich seropositive Probanden eingeschrieben; die Behandlung bestand aus 30 Tagen iv. Ceftriaxon, gefolgt von 60 Tagen oralem Doxycyclin oder einer identischen Placebo-Therapie [18]. Eine zweite Studie derselben Gruppe verwendete ein identisches Design außer, dass die eingeschriebenen Probanden ausschließlich seronegativ [18] waren. Krupp et al. schrieben seropositive Patienten mit schwerer Erschöpfung ein; die Teilnehmer erhielten entweder 30 Tage iv. Ceftriaxon oder ein identisches Placebo [17]. Fallon et al. schrieben seropositive Patienten mit Lyme-Enzephalopathie ein; die Behandlung bestand entweder aus 10 Wochen iv. Ceftriaxon oder einem identischen Placebo [16].

#### Befangenheit/Bias/Verzerrung

Das Studiendesign bei drei der vier Studien zeigte ein Potenzial für Typ-II-Fehler [126,127], was zu einem Bias gegen die antibiotische Nachbehandlung führte. Typ-II-Fehler treten auf, wenn der Fehler gemacht wird, eine falsche Nullhypothese abzulehnen. Im Hinblick auf Therapiestudien, würden Typ-II-Fehler fälschlicherweise eine wirksame Behandlung als unwirksam kennzeichnen. Typ-II-Fehler können auftreten, wenn die vorgeschriebenen Behandlungseffekte für eine Studie zu groß sind. Der primäre Endpunkt in den Studien von Klempner et al. war die Verbesserung der Lebensqualität, gemessen durch Zuwächse bei der Zusammenfassung von psychischen und physischen Komponenten [18].

Eine biostatistische Überprüfung dieser Studien stellte fest, dass der minimal-klinisch-wichtige Unterschied (MCID) in SF-36-Skalen nicht für die Lyme-Borreliose eingeführt worden war, und das zeigte, dass die vorgeschriebenen Therapieeffekt-Größen für die Kategorisierung von Probanden wie

"verbessert" wahrscheinlich die MCIDs der SF-36-Skalen um das Mehrfache überschritt [\[126\]](#).

Die Aufnahmekriterien und die anschließende Datenanalyse der Klempner et al.-Studien, erhöhten ebenfalls die Möglichkeit eines Typ-II-Fehlers [\[127\]](#). Probanden mussten keinen bestimmten/spezifischen Grad der Schwere der Symptome nachweisen (das war nicht erforderlich), was die Rekrutierung von Probandengruppen mit einer Basis-Heterogenität am ersten Endpunkt erfüllt hätte. Durch die Mittelung des Outcomes/Ergebnisses neigen Studien, die nicht eine solche Messbasisgrundlinien-Heterogenität in ihrer Stichprobenpopulation berechnen dazu, keine Wirkung der Behandlung zu berichten. Von den vier Studien hat nur die Studie von Klempner et al. es versäumt, die Probleme der Messbasisgrundlinien-Heterogenität anzugehen und diese waren die einzigen Studien, die keinen Behandlungseffekt bei jedem Endpunkt finden konnten. Im Gegensatz dazu waren die Probanden in der Studie von Krupp et al. homogen in Bezug auf Erschöpfung und die Post-hoc-Analyse von Fallon et al. adressierte die Messgrundlinien- Heterogenität ebenfalls bei diesem Endpunkt; in beiden Studien konnte ein positiver Behandlungseffekt gegen die Erschöpfung festgestellt werden [\[16,17\]](#).

Verzögerte Verarbeitungsgeschwindigkeit war kein Einschlusskriterium für die Studie von Krupp et al. und die Probanden hatten minimale Grundlinien-Defizite bei diesem Endpunkt. Die vorgesehene Wirkung der Behandlung, die auf früheren Studien von LB-Patienten [\[128\]](#) basiert, erforderte eine Erhöhung der Verarbeitungsgeschwindigkeit, die für diese Gruppe von Probanden in dieser Sitzung unrealistisch hoch war; die vorgesehenen Behandlungseffekte bei der Verarbeitungsgeschwindigkeit hätten bei den Patienten die Normen der gesunden Population übertreffen müssen [\[126\]](#). So ist diese Studie am Endpunkt verzerrt (bias) [\[126\]](#).

Bei allen vier Studien blieben die eingeschriebenen Probanden, die zuvor eine umfangreiche Antibiotika-Behandlung gegen LB erhalten hatten, krank. Die Existenz therapierefraktärer Patienten verzerrte (biased) die Studien im Hinblick auf Ergebnisse für eine wirksame Behandlung. Krupp et al. untersuchten auch einen experimentellen biologischen Marker der aktuellen Krankheit, nämlich das Vorhandensein von äußerem Oberflächenprotein A (OspA) in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit LB. Obwohl der Versuch mit dem Verschwinden von OspA aus dem Liquor als primärer Endpunkt [\[17\]](#) konzipiert war, wiesen nur 16% der Probanden OspA in ihrem Ausgangsliquor [\[17\]](#) auf. So ist es unmöglich, eine Wirkung der Behandlung bei 84% der Probanden zu demonstrieren. Dementsprechend scheiterte dieser Versuch, die Verwendung von OspA als Surrogat-Marker zu validieren und die Studie war verzerrt im Hinblick auf das Ergebnis, eine Behandlung sei zu diesem Endpunkt wirksam.

Ergebnisse können bias-verzerrt sein, wenn eine Entblindung passiert. Obwohl es keinen direkten Beweis dafür gibt, dass dies geschah, gaben Krupp et al. zu bedenken, dass die Verblindung eventuell in ihrer Studie gefährdet war, weil Probanden im Ceftriaxon-Arm mit größerer Wahrscheinlichkeit ihre Behandlungsgruppe richtig errieten, als die Placebo-Gruppe. In zwei Reviews der NIH-geförderten Nachbehandlungsstudien wurde jedoch festgestellt, dass die richtigen Vermutungen bei den Probanden des Ceftriaxon-Arms ihre Besserung reflektierte, und sie deshalb diese Veränderung genau auf die aktive Therapie zurückführten [\[126,127\]](#).

### **Präzisierung**

Die Stichprobengrößen waren in den einzelnen Studien klein, sie reichen von 37-78 [\[16–18\]](#). Kleine Probengrößen sind anfällig für Zufallsfehler und den „Kleine Studie-Bias“ [\[97–99\]](#).

Bei der Studie von Fallon et al. war die statistische Power unzureichend. Es schrieben sich 37 Patienten ein, obwohl das Studiendesign 45 Probanden benötigte, um mindestens 80% (statistische) Power zu erreichen, um eine Effektstärke von 1,1 mit einem zweiseitigen Test mit  $\alpha < 0,05$  [16] zu entdecken. Die mentale Verarbeitungsgeschwindigkeit am Endpunkt der Studie von Krupp et al. wurde mit nur 74% Leistung [17] konzipiert.

Obwohl die Studien von Klempner et al. ausreichend mit (statistischer) Power versorgt waren, wurde in den Studien eine unrealistisch große Wirkung der Behandlung gefordert, die über dem MCID für Änderungen in den SF-36-Skalen der Lyme-Borreliose-Patienten [126] liegen sollte. Die Auswahl einer kleineren und besser geeigneten Effektgröße hätte eine erheblich größere Stichprobe erfordert, um eine ausreichende statistische Aussagekraft [126] zu erreichen.

### **Konsistenz**

Krupp et al. fanden, dass eine Nachbehandlung eine klinisch bedeutsame Reduktion bei schwerer Erschöpfung zeigte und die Post-hoc-Analyse von Fallon et al. bestätigt diese Feststellung [16,17]. In den Therapie-Ansprechraten der Studie von Krupp et al. verbesserten sich 64% in der Behandlungsgruppe gegenüber 18,5% im Placebo-Arm ( $p < 0,001$ ), ähnlich wie bei den Response-Raten von Fallon et al., wo 66,7% der behandelten Probanden Besserung erfuhren, gegenüber 25% der Placebo-Gruppe ( $p < 0,05$ ) [16,17].

Kognitive Leistungen wurden von Krupp et al. und Fallon et al. [16,17] ausgewertet, aber die Konsistenz kann nicht beurteilt werden, da die Studie von Krupp et al. nicht ausreichend für diesen Endpunkt entworfen wurde (siehe Bias und Präzisionsabschnitte oben).

Die Studien von Klempner et al. berichten, dass eine Antibiotika-Nachbehandlung [18] keinen Nutzen gezeigt habe, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Krupp et al. und Fallon et al. Wie oben diskutiert, sind die Studien von Klempner et al. nicht ausreichend designed und forderten eine Wirkung der Behandlung, die wahrscheinlich über dem MCID [126] liegt. Als solches ist das Fehlen eines Behandlungsnutzens in diesen Studien nicht informativ.

### **Generalisierbarkeit**

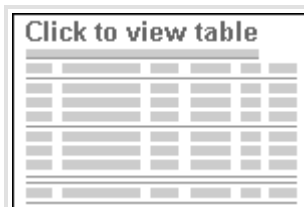
Die Generalisierbarkeit der Beweise ist begrenzt, weil die Studieneintrittskriterien zur Anmeldung von Probanden führten, die nicht repräsentativ sind für das gesamte klinische Spektrum der Patienten mit anhaltenden Beschwerden. Die Versuchspersonen waren seit längerer Zeit krank gewesen und hatten vor der Einschreibung umfangreiche Antibiotika-Behandlungen erhalten [16–18]. Probanden in den Antibiotika-Armen der Studien von Klempner et al. und Fallon et al. waren im Durchschnitt 4,7 und 9,0 Jahren bzw. krank gewesen [16,18]. Dreiunddreißig Prozent der Probanden in den Studien von Klempner et al. wurden mit 30 Tagen iv Ceftriaxon behandelt. und Probanden in der Studie von Krupp et al. erhielten im Durchschnitt für 7,2 Wochen eine Antibiotika-Therapie, 47,3% waren zuvor mit einem Minimum von 2 Wochen mit iv Ceftriaxon behandelt worden [17,18]. Vorherige Antibiotika-Behandlung bei den Probanden von Fallon et al. war signifikant höher. Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 9,5 Monate, einschließlich 2,3 Monate iv Ceftriaxon [16].

Die Studien schlossen Patienten mit Eigenschaften, die häufig in der klinischen Praxis zu sehen sind, aus. Alle vier Studien schlossen Patienten mit Co-Infektionen oder mit

verwirrenden/verwechselbaren Krankheiten/Zuständen aus [16–18]. Fallon schloss Patienten, die negativ in den gegenwärtigen ELISA und Western-Blot-Tests waren, aus und Krupp et al. schlossen diejenigen aus, die kein von einem Arzt dokumentiertes EM und keine serologische Bestätigung der Spätmanifestationen [16,17] aufweisen konnten. Allerdings hielt Seronegativität die Ärzte nicht unbedingt von der Antibiotika-Therapie ab [87,75]. Wenn die Probanden eingeschrieben waren, wurden die Forscher durch das Studien-Design beim Verschreiben einer nicht-antibiotischen Therapie beschränkt, was aber eine übliche klinische Praxis ist. Zum Beispiel führte die Notwendigkeit für Schmerzmittel in der Studie von Fallon et al. dazu, dass ein Proband aus der Studie fiel [16]. Die Hauptverantwortung der Forscher liegt bei ihrer Studie und nicht bei den potenziellen Teilnehmern, während Ärzte hauptsächlich mit der Betreuung kranker Patienten befasst sind und damit können sie breitere Behandlungskriterien wählen. Hochselektive Forschungseintrittskriterien und Behandlungsbeschränkungen, wie sie in den vier Nachbehandlungsstudien eingesetzt wurden, dienen der Gewährleistung der internen Validität, können aber auf Kosten der externen Validität gehen und die Verallgemeinerung/Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die Bevölkerung bzw. die Patienten untergraben, die Ärzte in der Praxis sehen.

### Evidenzqualität, insgesamt

Die Evidenzqualität für die Wirksamkeit antibiotischer Nachbehandlung bei Patienten mit persistierenden Symptomen nach Standard und entsprechender antibiotischer Therapie gegen Lyme-Borreliose ist sehr gering (Tabelle 6) was bedeutet, dass sich die wahre Wirksamkeit der Nachbehandlung wahrscheinlich wesentlich von den Wirksamkeitsraten, die in den vier NIH-geförderten Nachbehandlungsstudien beobachtet wurden, unterscheidet.

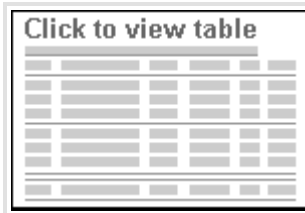


**Tabelle 6.** Evidenzqualität insgesamt, die die antibiotische Nachbehandlung bei Patienten mit persistierenden LB-Symptomen stützt.

### Vorteile/Nutzen

Nachbehandlung mit Ceftriaxon war in zwei der vier Studien (Tabelle 7) wirksam. Krupp et al. stellten fest, dass 28 Tage Ceftriaxon wirksamer waren als Placebo (64 vs 18,5%,  $p < 0,001$ ) um eine klinisch signifikante Verringerung der starken Erschöpfung als primäres Ergebnis/Outcome zu erreichen [17]. Die Effektgröße war mäßig bis groß [127]. Fallon et al. stellten fest, dass Probanden, die für 70 Tage mit iv Ceftriaxon behandelt wurden, eine moderate Verbesserung (Effektstärke = 0,81) bei der allgemeinen kognitiven Funktion erreichten, 2 Wochen nach der Therapie, im Vergleich zu den Patienten im Placebo-Arm (Effektstärke = 0,30) ( $p = 0,053$ ), obwohl die günstige Wirkung von Medikament im Vergleich zu Placebo 14 Wochen nach der Therapie [16] nicht von Dauer war. Die Mechanismen, die zu dem nachfolgenden Verlust der kognitiven Verbesserungen führen, sind unbekannt; jedoch könnte dieses Langzeitergebnis zeigen, dass die angebotene Therapie unvollständig war. Eine geplante Sekundäranalyse zeigte einen Interaktionseffekt zwischen den Ausgangs(Baseline)-Beeinträchtigungen und Behandlung, so dass sich der Effekt des Ceftriaxons mit dem Ausgangsschweregrad erhöht. Dies wurde durch Maßnahmen gegen Schmerzen und körperliche Funktionsstörungen in Woche 12 gezeigt und hielt in Woche 24 [16] an. In der Post-hoc-Analyse zeigten Fallon et al. auch einen positiven Behandlungseffekt gegen die starke Erschöpfung. Bei den Probanden in der Studie von Fallon et al., die Erschöpfungseingangskriterien der Studie von Krupp et

al. erfüllten, erlebten diejenigen, die Ceftriaxon erhielten, im Vergleich zu den Placebo-Probanden, signifikante Reduktionen bei der Schwere ihrer Erschöpfung (66.0 vs 25.0%;  $p < 0.05$ ).



**Tabelle 7.** Zusammenfassung der Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit antibiotischer Nachbehandlung bei Patienten mit persistierenden Manifestationen von LB.

### Schaden

Die NIH-geförderten Nachbehandlungsstudien beschrieben 15 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter den 221 Probanden (6,8%) [16–18]. Jedes Ereignis war mit Ceftriaxon selbst oder mit der Notwendigkeit des venösen Zugangs verbunden; die 60 Tage orale Doxycyclin-Therapie wurde nicht mit erheblichen nachteiligen Ereignissen verbunden. Sechs Personen erlebten allergische Reaktionen [16–18], darunter ein Fall von Anaphylaxie [17]. Sieben Ereignisse waren mit dem iv-Zugang verbunden [16–18], vier Fälle waren infusionsbedingte Infektionen (alle mit Placebo) [16–18], zwei Fälle mit Thromben [16] und ein Proband entwickelte eine Lungenembolie [18]. Zusätzlich gab es einen Fall von Cholezystitis [16] und einen Fall mit Magen-Darm-Blutungen, Fieber und Anämie [18].

### Risiko-Nutzen-Bewertung

Die klinische Population von Patienten mit anhaltenden Manifestationen der Lyme-Borreliose ist heterogen; deshalb muss die Risiko-Nutzen-Bewertung individualisiert erfolgen, unter Berücksichtigung der Schwere der anhaltenden Erkrankung des jeweiligen Individuums, ihrer Reaktion auf die Behandlung, ihrer Fähigkeit, die Nebenwirkungen, die mit einer zusätzlichen und potenziell langfristigen Behandlung verbunden sind, zu tolerieren sowie ihre Bereitschaft, das Risiko einer Antibiotika-Behandlung zu akzeptieren oder umgekehrt, das Niveau ihres Wunschs, ein behandlungsassoziiertes Risiko zu vermeiden.

Die wissenschaftliche Evidenz über mögliche ursächliche Mechanismen für die Entwicklung der anhaltenden Manifestationen einer Lyme-Borreliose entwickelt sich ständig weiter. Zu den vorgeschlagenen Mechanismen gehören Immundysregulation verschiedener Arten, Gewebeschäden, infektionsinduzierte sekundäre Zustände, nicht erkannte oder unterbehandelte Co-Infektionen und persistierende Infektion [129,130]. Von diesen Mechanismen denken wir, liegt das Gewicht der Evidenz unterstützend auf der persistierenden Infektion, obwohl auch andere Mechanismen nebeneinander existieren können und die genaue Ätiologie für persistente Symptome von Patient zu Patient variieren kann. Angesichts dieser Unsicherheit kam das Gremium zu dem Schluss, dass die zur Verfügung stehende Evidenz bezüglich persistierender Infektion und die potenziellen Vorteile der Nachbehandlung ausreichend sind, um diejenigen, die behandeln wollen, zu unterstützen, aber nicht überwältigend genug, um die Behandlung anzuordnen.

Das Gremium stellte ebenfalls fest, dass es keine überzeugende Evidenz dafür gibt, routinemäßig kranken Patienten Antibiotika für die Nachbehandlung vorzuenthalten. Während Antibiotika nicht immer effektiv sind, kommt durch den Mangel an anderen wirksamen Behandlungsansätzen, die Versorgung des Patienten mit der Möglichkeit, einen adäquaten Versuch mit einer antibiotischen Therapie durchzuführen, eine erhöhte Bedeutung zu. Palliativmedizin kann bei der Bewältigung einiger Symptome in einigen Fällen hilfreich sein, aber es ist wichtig zu bedenken, dass palliative Interventionen auch Risiken beinhalten. Darüber hinaus müssen Ärzte nicht davon ausgehen, dass die palliativen Interventionen eine angemessene Behandlung angesichts einer zugrunde liegenden



persistierenden Infektion bieten. Daher wird, nach dem Urteil des Gremiums, sich die antibiotische Wieder-Behandlung bei einer Mehrheit der Patienten, die krank bleiben, als angemessen erweisen und so ist es unangebracht, Ärzte in der Ausübung ihrer klinischen Beurteilung zu beschränken.

Bei diesen Festlegungen, hat das Gremium die Stärke der Evidenz zur Wirksamkeit von antibiotischen Nachbehandlungen, die Krankheitslast und die Risiken, die mit verschiedenen Antibiotika-Optionen verbunden sind, berücksichtigt. Das Gremium gewichtete jede im Licht der markierten Heterogenität innerhalb dieser Patientenpopulation.

Potenzielle Vorteile beinhalten die Wiederherstellung der Gesundheit, verbesserte Lebensqualität und die Vermeidung einer weiteren Verringerung des Gesundheitszustands. Während die vollständige gesundheitliche Wiederherstellung der Gesundheit in keiner der vier Studien identifiziert wurde, zeigen die moderaten bis großen Behandlungseffekte auf die starke Erschöpfung in der Studie von Krupp et al. sowie die anhaltenden Interaktionseffekte zwischen dem Ausgangsschweregrad und Verbesserungen hinsichtlich Schmerz und körperlicher Funktionsfähigkeit in der Studie von Fallon et al. dem Gremium, dass die Nachbehandlung die Lebensqualität von einigen Patienten verbessern kann.

Andere sind zu einer ähnlichen Schlussfolgerung gekommen. In einer aktuellen Bewertung der vier Nachbehandlungsstudien, argumentieren Fallon et al., dass Leitlinien, die die Anwendung von Antibiotika bei Patienten mit persistierender Manifestation der Lyme-Borreliose einschränken, auf der fehlerhaften Ablehnung der Behandlungswirksamkeit basieren, die in zwei Studien [\[127\]](#) berichtet wurde. Die Autoren stellen fest, dass solche Leitlinien „nicht hilfreich für Ärzte und Patienten“ sind [\[127\]](#).

Ergänzend zu den NIH-geförderten Nachbehandlungsstudien konnte auch gezeigt werden, dass die Nachbehandlung in klinischen Studien zur EM-Behandlung und in einer Fallserie - Behandlung einer spätneurologischen Erkrankung -vorteilhaft war. Forscher behandelten in sieben der neun eingangs diskutierten EM-Studien die Probanden, bei denen die initiale Therapie [\[47,48,53,74,88,91,92\]](#) fehlgeschlagen war, erneut. Die Entscheidungen, erneut zu behandeln, basierten oft allein aufgrund der Symptome und Forscher berichteten häufig über den Erfolg der Nachbehandlung. In drei Studien waren Biopsieproben aus dem EM-nahen Bereich 1-3 Monate nach der Behandlung positiv auf *B. burgdorferi* [\[47,48,92\]](#). In zwei davon wurden die Probanden mithilfe oraler Antibiotika nachbehandelt; die Folgekulturen waren 3 [\[47\]](#) oder 4 Monate später [\[92\]](#) negativ. So demonstrierten diese Studien gleichzeitig eine persistierende Infektion nach der Standardtherapie und den Wert der Nachbehandlung.

In einer Studie von Logigian et al. erlitt ein Proband 8 Monate nach der Behandlung einen Rückfall, er wurde noch einmal behandelt, es ging ihm wieder gut und das blieb so für den Rest der Studie [\[33\]](#). Mehrere Beobachtungsstudien zeigten ebenfalls den Nutzen einer antibiotischen Nachbehandlung [\[87,109,110,131\]](#).

Das Gremium berücksichtigte auch das Risiko des Zurückhaltens der Antibiotika bei Patienten mit einer potentiell behandelbaren *B. burgdorferi*-Infektion. Derzeit verfügbare Labortests sind nicht in der Lage routinemäßig eine persistierende Infektion zu bestätigen oder zu verneinen; eine persistierende Infektion wurde bei Patienten mit Lyme-Borreliose durch PCR und Kultur [\[47,113,132–136\]](#) nachgewiesen. Eine kürzlich veröffentlichte Xenodiagnostik- Studie im Menschen wies positive Ergebnisse bei einem von acht Patienten mit Nachbehandlungsmanifestationen der Lyme-Borreliose nach. Eine nachfolgende xenodiagnostische Probe des gleichen Probanden 8 Monate später war ebenfalls positiv [\[137\]](#). Tierstudien haben die Ergebnisse beim Menschen bestätigt, bakterielle Persistenz dokumentiert durch Kultur, PCR und histopathologische Tests der

Nachbehandlungsobduktionsproben und durch Xenodiagnostik [76,138,139]. Angesichts dieser Realität, riskiert man mit dem Zurückhalten einer antibiotischen Nachbehandlung weiterhin eine unkontrollierte Infektion.

Das Gremium wog die Last der chronischen Krankheit, die Lyme-Borreliose den Patienten auferlegt, ab. In den vier Nachbehandlungsstudien, die hier analysiert wurden, war die Lebensqualität bei den Probanden konsequent schlechter als die der Kontrollpopulationen und Reduzierung der Arbeitsbeschäftigung oder Bildungsaktivität waren verbreitet [16–18]. In einer gemeinde-basierten Studie über antibiotische Nachbehandlung kam man zu dem Ergebnis, dass die Lebensqualität der Probanden die gleiche oder schlechter war, als bei Personen mit Depressionen, Diabetes, Herzkrankheiten, Arthrose und rheumatoider Arthritis [87]. Ferner dokumentieren Umfragen bei Borreliose-Patienten die negativen Auswirkungen der anhaltenden Manifestationen. Eine Befragung von offen rekrutierten Borreliose-Patienten identifizierte 2.424 Patienten, deren erste klinische Diagnose Lyme-Borreliose war, bestätigt mit positiver Serologie und sie litten unter persistierenden Manifestationen der Lyme-Borreliose trotz Antibiotika-Behandlung [140]. Von dieser Kohorte erhielten 25% staatliche Unterstützung oder Invalidenleistungen, und die Mehrheit der Befragten in dieser Untergruppe erhielt diese Zahlungen seit 2 oder mehr Jahren. Eine zweite Online-Umfrage identifizierte 1.087 Antwortende mit Lyme-Borreliose (basierend auf dem Vorhandensein eines EM oder positiver zweistufiger Tests, die die CDC Interpretationskriterien verwendeten), sie litten unter anhaltenden Manifestationen der Lyme-Borreliose für 6 oder mehr Monaten [119]. Mit Hilfe der CDC-Metrik über die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab die Umfrage, dass diese Gruppe im Durchschnitt 19,6 und 15,5 Tage/Monat unter schlechter körperlicher und geistiger Gesundheit leidet. Nicht überraschend bewerteten 71,6% ihren Gesundheitszustand als mittelmäßig oder schlecht. Diese Rate ist höher als bei anderen chronischen Krankheiten wie Herzinsuffizienz, Fibromyalgie, oder dem Zustand nach einem Schlaganfall und Myokardinfarkt, Diabetes und Multiple Sklerose; die Umfrageergebnisse bestätigen die Ergebnisse der oben genannten gemeinde-basierten Nachbehandlungsstudie. Zum Vergleich, in einer allgemeinen Bevölkerung, mit einem Durchschnittsalter von 46, bewerteten nur 16% ihre Gesundheit als mittelmäßig oder schlecht [119]. Die Befragten, die antworteten, berichteten auch über erhebliche wirtschaftliche Auswirkungen: 39,4% mussten aufhören zu arbeiten und zusätzliche 28,3% mussten ihre Arbeitszeiten reduzieren; 37,3% mussten aus eigener Tasche mindestens 5.000 US-Dollar für ihre LB ausgeben.

Angesichts der Schwere der Beeinträchtigungen bei der Lebensqualität, sieht das Gremium eine hohe Notwendigkeit für eine klinische Intervention.

Zusätzlich geht das Gremium davon aus, dass das Antibiotika-Risiko je nach Mittel und Art der Verabreichung variiert. Obwohl alle Therapien in den NIH-geförderten Nachbehandlungsstudien iv.-Ceftriaxon nutzten, ist die Verwendung von iv-Antibiotika Ermessenssache und sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Beurteilung basieren. Die Risiken, die mit iv-Antibiotika verbunden sind, haben zwei Ursprünge: Der erste ist das Medikament selbst und beinhaltet u. a. allergische Reaktionen und andere Nebenwirkungen wie Cholezystitis bei Ceftriaxon. Die zweite Gefahrenquelle ist der iv-Zugang.

Die Risiken, die mit dem iv-Zugang verbunden sind, sind bekannt. Eine Meta-Analyse der Risiken, die mit dem iv-Zugang im Allgemeinen verbunden ist, ergab, dass die Risiken beim Zugangstyp variieren: Periphere iv.-Katheter verursachen 0,5 Infektionen der Blutbahn pro 1000 intravaskuläre

Zugangstage, während chirurgisch implantierte langfristige zentrale Venenzugänge (mit Manschette und getunneltem Katheter) 1,6 Infektionen pro 1000 intravaskuläre Zugangstage verursachen [141].

Insgesamt gab es sieben zugangsbezogene unerwünschte Ereignisse bei den vier Nachbehandlungsstudien und etwa 8110 Tage iv-Zugang, was 0,86 zugangsbezogenen unerwünschten Ereignissen pro 1000 intravaskuläre Zugangstage entspricht, das ist niedriger als die Rate in der Meta-Analyse. Obwohl das mit iv-Antibiotika verbundene Risiko signifikant ist – in Situationen in denen die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt ist, kann eine iv-Antibiotikabehandlung sinnvoll sein.

Es gibt deutliche Evidenz für die klinische Sicherheit von Amoxicillin, Cefuroximaxetil, Doxycyclin und Azithromycin, die häufig verwendet werden, um die Lyme-Borreliose [105,106] zu behandeln. In einer gemeinde-basierten Studie litt keiner der randomisierten Probanden bei Amoxicillin an einer schweren Nebenwirkung [87]. Ebenso bestätigten die Studien von Klempner et al. die Sicherheit von oralem Doxycyclin für die längerfristige Nutzung [18]. Unabhängig vom Therapiemedikament und der Verabreichungsart ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Probiotika das Risiko einer *C. difficile*-Colitis und antibiotika-assoziierten Diarrhoe [44,45] reduziert.

### **Werte**

Das Gremium legte sowohl hohen Wert auf die Verringerung der Morbidität, die mit der chronischen Lyme-Borreliose verbunden ist und eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten, als auch auf die Notwendigkeit einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung sowie einer informierten gemeinsamen Entscheidungsfindung. Das Gremium legte ebenfalls großen Wert auf die Fähigkeit des Arztes zum klinischen Urteilsvermögen. Nach Ansicht des Gremiums sollten Leitlinien den behandelnden Arzt nicht bei der Ausübung des klinischen Urteils einschränken, wenn starke überzeugende Beweise für das Gegenteil fehlen.

### **Empfehlung 3a**

Ärzte sollten mit allen Patienten, die an anhaltenden Manifestationen der Lyme-Borreliose leiden, über eine antibiotische Nachbehandlung diskutieren. Diese Diskussionen sollten eine patientenspezifische-Risiko-Nutzen-Bewertung für jede Behandlungsoption sowie Angaben in Bezug auf *C. difficile*-Infektionen und die präventive Wirkung von Probiotika beinhalten (obwohl keiner der Probanden in den Nachbehandlungsstudien eine *C. difficile*-Infektion entwickelte). (Starke Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität. Hinweis: Im GRADE-System kann eine starke Empfehlung angesichts sehr niedriger Evidenzqualität gegeben werden, wenn die Risiko-Nutzen-Analyse eine bestimmte Intervention favorisiert, so dass die meisten Patienten die gleiche Wahl treffen würden.)

### **Rolle der Patientenpräferenzen:**

Niedrig. Die Vorteile der Aufklärung von Patienten über die möglichen Vorteile der Nachbehandlung und die Risiken, die mit verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten, einschließlich der Nicht-Behandlung überwiegen deutlich die Risiken der Aufklärung.

### **Empfehlung 3b**

Während die alleinige fortlaufende Beobachtung eine Option bei Patienten mit wenigen Manifestationen, minimalen Beeinträchtigungen der Lebensqualität und ohne Anzeichen einer Progression der Erkrankung, ist, wird sich nach dem Urteil des Gremiums eine antibiotische

Nachbehandlung für die Mehrheit der Patienten, die krank bleiben, als angemessen erweisen. Vor Beginn einer antibiotischen Nachbehandlung sollte die ursprüngliche Diagnose Lyme-Borreliose neu bewertet werden und Ärzte sollten den Patienten auf andere mögliche Ursachen für die anhaltenden Krankheitserscheinungen untersuchen. Das Vorhandensein anderer durch Zecken übertragener Krankheiten sollte untersucht werden, falls das nicht schon geschehen ist. Darüber hinaus sollten Ärzte und Patienten gemeinsam definieren, was ein angemessener Therapieversuch für diese Umstände sein könnte.

Wenn man eine antibiotische Nachbehandlung vornimmt, sollten Ärzte die Behandlung mit einem ausgewählten Antibiotikum für 4-6 Wochen initiieren. Diese Zeitspanne ist auch innerhalb der Nachbehandlungsstudien der Behandlungsdauer-Parameter. Variationen bei patienten-spezifischen Details und die Einschränkung der Evidenzen bedeuten, dass die geplante Dauer den Ausgangspunkt bildet und Ärzte wg. einer Vielzahl von Umständen Therapieschemata von längerer Dauer wählen müssen.

Die Behandlungsmöglichkeiten sind umfangreich und die Entscheidungen müssen individuell angepasst werden. Jede dieser Optionen würde von einer weiteren Studie, gefolgt von einer GRADE-Bewertung der Evidenzen sowie der Berücksichtigung der damit verbundenen Risiken und des Nutzens profitieren. Aber, bis diese Informationen vorliegen, sollten Ärzte auf Basis der aktuell verfügbaren Erkenntnisse handeln.

Bei der Wahl zwischen Behandlungen sollten Ärzte die Reaktionsfähigkeit des Patienten auf eine vorhergehende Therapie gegen die LB berücksichtigen und ob die Krankheit fortschreitet, mit welcher Geschwindigkeit, ob die Funktion des Immunsystems beim Patienten gestört ist oder ob der Patient immunsuppressive Kortiko-Steroide erhalten hat [\[54,114\]](#) und ob andere Begleiterkrankungen oder Zustände die Wahl der Antibiotika oder die Wirksamkeit beeinträchtigen. Die Möglichkeit von Co-Infektionen sollte untersucht werden (siehe Empfehlung 2e für die Diskussion über Co-Infektionen, die die Diagnose und Behandlung der Lyme-Borreliose erschweren).

Ärzte sollten auch das Ausmaß berücksichtigen, mit dem die Krankheit die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigt, einschließlich ihrer Fähigkeit, voll an Arbeit, Schule, sozialen und familienbezogenen Aktivitäten teilnehmen zu können und die Stärke ihrer ersten Reaktion gegen die Risiken, die mit den verschiedenen therapeutischen Optionen verbunden sind abwägen. Die Wahl des Antibiotikums sollte die Medikamentenverträglichkeit, Kosten, die Notwendigkeit der Lebensstil-Anpassungen (Berücksichtigung der Medikation und Patientenpräferenzen) berücksichtigen.

Bei Patienten mit leichten Beeinträchtigungen, die eine starke bis mäßige Reaktion auf die initiale Antibiotikatherapie hatten, wird eine wiederholte Verwendung dieses Mittels favorisiert. Patienten mit mittleren Beeinträchtigungen oder einer nur bescheidenen Reaktion auf das ursprüngliche Antibiotikum können von einem anderen Mittel oder einer Kombination von Wirkstoffen profitieren; letzteres sollte zumindest ein Mittel enthalten, das in der Lage ist, effektiv intrazelluläre Kompartimenten zu erreichen [\[109,110\]](#). Injizierbares Penicillin G Benzathin- oder ein iv. Mittel wie Ceftriaxon sind weitere Optionen.

Bei Patienten mit signifikanten Beeinträchtigungen und / oder einer minimalen oder keiner therapeutischen Reaktion sollte eine Kombination von oralen Antibiotika oder injizierbares Penicillin G Benzathin- oder iv. Ceftriaxon allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen bevorzugt werden. Bei Patienten, bei denen trotz früherer Therapie die Krankheit fortschreitet, ist eine Behandlung mit injizierbarem Penicillin G Benzathin- oder ein Mittel wie Ceftriaxon, allein oder in Kombination mit anderen Antibiotika, empfehlenswert. Darüber hinaus erfordern eine fehlende

Reaktion und fortschreitender Krankheitsverlauf eine Neubewertung der ursprünglichen Diagnose. (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

### **Rolle der Patientenpräferenzen**

**Hoch:** Die Heterogenität der Patientenpopulation, die man in der klinischen Praxis sieht, insbesondere im Hinblick auf Unterschiede bei der Schwere der Erkrankung, Beeinträchtigung der Lebensqualität und Abneigung gegen behandlungsbedingte Risiken dürfte sich auf die Risiko-Nutzen-Bewertung auswirken. Obwohl viele Patienten die Möglichkeit, ihre individuelle Lebensqualität durch eine Antibiotika-Behandlung zu verbessern gegenüber dem Risiko von Nebenwirkungen höher schätzen, können andere es vorziehen, die Risiken, die mit der Behandlung verbunden sind, zu vermeiden. Daher sollten Behandlungsmöglichkeiten, einschließlich ihrer Risiken und Nutzen, mit dem Patienten im Rahmen der gemeinsamen medizinischen Entscheidungsfindung diskutiert werden.

### **Empfehlung 3c**

Ärzte sollten Patienten unmittelbar nach dem Abschluss der ersten Nachbehandlung neu beurteilen, um die Wirksamkeit der Nachbehandlung und die Notwendigkeit für therapeutische Anpassungen zu bewerten. Eine Neubeurteilung muss möglicherweise viel früher und mit größerer Kontrolle bei Patienten mit schwerer Krankheit erfolgen oder wenn die therapeutische Intervention erhebliche Gefahren birgt.

Bei Patienten, denen es nach einer 4-6-wöchigen antibiotischen Nachbehandlung besser geht, die jedoch noch unter weiter anhaltenden Manifestationen und Beeinträchtigungen der Lebensqualität leiden, sollten Entscheidungen über die Weiterführung, Änderung oder Beendigung der Behandlung auf verschiedenen Faktoren beruhen. Zusätzlich zu den in der Empfehlung 3b genannten Faktoren kann die Entscheidung, ob die Behandlung fortgesetzt wird, von der Länge der Zeit zwischen der anfänglichen und der nachfolgenden Nachbehandlung abhängen und von der Stärke der Reaktion des Patienten auf die erneute Behandlung, von der Schwere der gegenwärtigen Beeinträchtigungen des Patienten, davon ob Diagnosetests, Symptome oder Ansprechen auf die Behandlung für eine persistierende Infektion sprechen und ob der Patient einen Rückfall erleidet, wenn die Behandlung gestoppt wird.

In Fällen, in denen der Patient nach der 4-6-wöchigen antibiotischen Nachbehandlung keine Verbesserung erfährt, sollten Ärzte die klinische Diagnose sowie den zu erwartenden Nutzen überdenken. Sie sollten auch bestätigen, dass andere mögliche Ursachen für die anhaltenden Manifestationen ausreichend vor der Fortsetzung der antibiotischen Nachbehandlung untersucht wurden. Entscheidungen über die Fortsetzung, Änderung oder Beendigung der Behandlung sollten die oben genannten Faktoren sowie die Definition eines angemessenen Therapieversuchs berücksichtigen.

Wann immer Nachbehandlung fortgesetzt wird, sollte der Zeitplan für die nachfolgenden Follow-up-Besuche auf dem Maß der therapeutischen Reaktion, der Schwere der fortlaufenden Erkrankung, der Dauer der aktuellen Therapie und die Notwendigkeit, Nebenwirkungen (siehe Anmerkungen unten) zu überwachen, beruhen. (Empfehlung, sehr geringe Evidenzqualität).

### **Rolle der Patientenpräferenzen**

**Hoch:** Siehe Empfehlung 3b.

### **Anmerkungen**

Das Fehlen des pharmazeutischen Interesses und die damit einhergehende fehlende Finanzierung fördert nicht die innovative Forschung, die für die Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Lyme-Borreliose essentiell ist. Wenn pharmazeutisches Interesse fehlt, ist oft eher die klinische Praxis die Quelle für therapeutische vorausgehende Innovation als nachfolgende klinische Studien.

Die FDA in den USA erkennt die wichtige Rolle, die die klinische Innovation in der Patientenversorgung spielt und stellt fest: "Gültige neue Anwendungen für bereits auf dem Markt befindliche Medikamente werden oft erst durch glückliche Beobachtungen und therapeutische Innovationen entdeckt, die anschließend durch gut geplante und durchgeführte klinische Studien bestätigt werden [142]. Indem Ärzten die therapeutische Flexibilität gegeben wird, gibt die Behörde Ärzten Raum für eine patientenorientierte Medizin, mit Behandlungsentscheidungen, die durch die besonderen Umstände der individuellen Krankheit getrieben werden. Die Vorteile einer therapeutischen Flexibilität sind bei seltenen Krankheiten ganz offensichtlich, wo schätzungsweise 90% aller verordneten Medikamente einen off-label use repräsentieren, falls nicht, hätten die Ärzte oft keine wirksamen einsetzbaren Therapien [143]. In dieser Hinsicht gleicht die Patientenversorgung bei Lyme-Borreliose jener mit anderen forschungsverwaisten Krankheiten (seltene Krankheiten), die stark von innovativen Ärzten abhängen, um Therapien zu entwickeln, die die Gesundheit verbessern und Morbidität reduzieren.

Innovative Therapien können unkonventionelle Dosierungen von Standard-Medikamenten enthalten, neue Kombinationen von derzeit anerkannten Vorgehensweisen, neue Anwendungen der Standard-Interventionen oder verwenden eine akzeptierte Therapie oder zugelassene Medikamente für nicht-zugelassene Indikationen [144]. Im Gegensatz zur Forschung ist der primäre Zweck der innovativen Medizin, dass es dem einzelnen Patient nutzt (dass er davon profitiert) [144]. Ärzte, die innovative Therapien anwenden, müssen prüfen, ob die Innovation im besten Interesse des Patienten sein wird und sie sollten erkennen, dass es für eine informierte Einwilligung erforderlich ist, dass die Patienten verstehen, dass die empfohlene Therapie keine Standard-Behandlung [144] darstellt. In diesem Zusammenhang kam das Gremium zu dem Schluss, dass es für Ärzte notwendig ist, Patienten Behandlungsmöglichkeiten anzubieten und sich an der gemeinsamen medizinischen Entscheidungsfindung zu beteiligen.

Diese Festlegung steht im Einklang mit dem Ansatz, den andere arzt-entwickelte Leitlinien verwenden. Die Leitlinien der *American Academy of Pediatrics* erkennt an, dass angesichts niedriger Evidenzqualität oder wo das Risiko-Nutzen-Gleichgewicht ausgewogen ist, „Leitlinienentwickler in der Regel nicht das Ermessen des Arztes einschränken sollten“ [9]. Leitlinienentwickler betrachten häufig nicht nur RCTs, sondern auch Beobachtungsstudien, Tiermodellstudien, Gutachten, klinische Erfahrung, Patientenwerte und Urteile über potenziellen Schäden einer Intervention sowie die möglichen Schäden der Untätigkeit [19]. Außerdem, wenn der Zustand eine große Gefahr oder Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellt, können Leitlinien-Gremien eine Intervention empfehlen, auch wenn die Evidenzgrundlage unsicher, vermischt oder unvollständig entwickelt ist [19].

Das Gremium teilt die Auffassung, dass die informierte Wahl das ethische Ideal in Fällen wissenschaftlicher Unsicherheit ist, weil es das Recht des Patienten auf Selbstbestimmung anerkennt [19]. Patienten mit erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität oder Funktionsstörungen sind unter Umständen bereit, ein weit höheres Risiko einzugehen, als diejenigen, die von anhaltenden Krankheitserscheinungen relativ unberührt sind. Weil der Grad der relativen Risiko-Aversion bei den Patienten sehr unterschiedlich ist, ist es jedoch wichtig, dass den Patienten ausreichend Informationen gegeben werden, um eine sinnvolle Wahl in Bezug auf Behandlungsmöglichkeiten zu treffen.

Die gezeigte Persistenz von *B. burgdorferi* bei bestimmten Individuen [42,47,48,133–135,145,146] und Tiermodellen [76,138,139,147] legt die Notwendigkeit für Behandlungsschemata nah, die sich an die zugrunde liegenden Mechanismen bakterieller Persistenz richten; noch sind diese Mechanismen nicht vollständig identifiziert worden und jene, die identifiziert wurden, sind noch nicht vollständig verstanden. Aufkommende Nachweise unterstützen potenzielle Rollen für diese Mechanismen: Immunevasion über physikalische Abgeschiedenheit von *Bb* innerhalb immunologisch

geschützter Gewebestellen wie ZNS, Gelenke und Augen [147–149], kollagenreiches Gewebe [150], Zellen [151–154] und Biofilme [155]; Veränderungen in den Osp-Profilen durch Antigenvariation [156–159], Phasenvariation [160] und Veränderung der *Bb*-Morphologie (einschließlich zellwandfreier Formen, Kugelzellen und "Zysten"-Formen) [161–166]; Immunmodulation über Änderungen im Komplement [167–169], neutrophile und dendritische Zellfunktionen [170,171] und Änderungen der Cytokin- und Chemokin Level [129,172,173] sowie innate Antibiotikum-Toleranz bei einigen Populationen von *B. burgdorferi* [174].

In Ermangelung eines klaren wissenschaftlichen Verständnisses persistierender Infektion entwickelten sich unterschiedliche Ansichten darüber, ob und wie man mögliche Mechanismen angehen könne [175,176]. Während einige Ärzte entscheiden mögen, noch auf endgültige Antworten zu warten, bieten andere Ärzte, angesichts der Einschränkung der Lebensqualität unter der einige Patienten leiden, innovative Versorgung auf Basis der greifbaren Informationen. Antibiotika-Alternativen für die Behandlung von persistierenden Symptomen umfassen alle bekannten Mittel gegen *B. burgdorferi* [87,54,75,109,110,112]. Während die Verwendung von Mitteln, die sich in klinischen Forschungsstudien als wirksam erwiesen haben, bevorzugt werden könnten, können Ärzte Antibiotika auf der Grundlage ihrer klinischen Erfahrungen und die anderer [177–181] auswählen. Während Wirkstoffe bei günstigen In-vitro-Ergebnissen auch in Betracht kommen können, sollten Antibiotika, die in klinischen Studien unwirksam waren am besten vermieden werden.

Behandlungsschemata können entweder Monotherapie oder Kombinationen von Antibiotika verwenden, je nachdem, welche Persistenz-Mechanismen der Arzt zu stören versucht. Die Methoden, oral, iv, im ist abhängig von den ausgewählten Mitteln, der Schwere der Erkrankung und den Patientenpräferenzen. Es ist vernünftig, mit Dosierungen zu starten, die in klinischen Studien untersucht wurden, aber Ärzte können entscheiden, Dosierungen bei einzelnen Patienten anzupassen, mit dem Ziel der Ergebnisverbesserung durch Erzielung eines ausreichenden Wirkstoffspiegels in allen infizierten Geweben.

Orale Antibiotika, deren Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen wurden, beinhalten die Zellwand-Mittel Amoxicillin [74,91], Phenoxymethylpenicillin [46,48] und Cefuroximaxetil [88,91,92]. Andere Zellwandmittel können klinisch ebenfalls nützlich sein; jedoch werden Cephalosporine der 1. Generation bekanntermaßen zuerst unwirksam [182]. Orale Mittel innerhalb der Tetracyclin- und Makrolid-Gruppen, die die ribosomale Funktion stören und in der Lage sind in zelluläre Kompartimente einzudringen sind ebenfalls bei LB wirksam. Einzelne Mittel beinhalten Doxycyclin [53,183–190], Tetracyclin [109], Azithromycin [49,74,190,191] und Clarithromycin [110,192]. Erythromycin, das *in vitro* gute Ergebnisse zeigte, erwies sich *in vivo* jedoch als unwirksam [50,193], und das Makrolid Telithromycin wurde mit einer arzneimittelinduzierten Leberschädigung [194] in Verbindung gebracht. Mehrere der am Anfang in diesem Dokument untersuchten EM-Studien nutzten höhere antibiotische Dosierungen als vom Gremium in der Empfehlung 2b [47–49,74,88] vorgeschlagen. Beispielsweise verschrieben Luft et al. und Weber et al. Azithromycin 500 mg / Tag [74,191]. Strle et al. und Barsic et al. verschrieben Azithromycin 500 b.i.d. am Tag 1 gefolgt von 500 mg täglich [47,49]. Nadelman verschrieb Doxycyclin 100 mg t.i.d. [88]. Unter bestimmten Umständen könnte der behandelnde Arzt entscheiden, dass höhere Dosen erforderlich sind.

Metronidazol und Tinidazol töten effektiv zellwandfreie (CWD) Formen von *B. burgdorferi* *in vitro* [195,196], aber ihre Wirksamkeit *in vivo*, ob in oraler oder iv-Form wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Ceftriaxon 2 g iv. pro Tag ist als wirksam bekannt [16,17,32,33,54,112] und iv. Cefotaxim [113], ein anderes Cephalosporin, wurde ebenfalls empfohlen. Intravenös verabreichtes Penicillin ist weniger effektiv und erfordert eine häufigere Dosierung [114]. Zusätzliche iv-Zellwand-Mittel der Carbapenem- und Monobactam-Gruppen waren *in vitro* wirksam, sind aber noch nicht klinisch [115] untersucht.

Benzathin-Penicillin (im) ist ein weiteres nützliches Zellwand-Mittel und vermeidet die mit iv-Zugängen verbundenen Risiken. Ein Fallbericht weist auf seine Wirksamkeit bei der antibiotika-resistenten Lyme-Arthritis hin [111].

Wenn der anfängliche Verlauf der Antibiotika-Nachbehandlung kein vollständiges Ansprechen produziert, sollten Ärzte verschiedene Optionen prüfen. Patienten, die eine unvollständige Reaktion mit einem Mittel zeigen, könnten auf ein anders Mittel reagieren, daher kann sich der Wechsel der Präparate als erfolgreich erweisen. Alternativ kann eine Kombinationstherapie bei ausgewählten Patienten angemessen sein. Beispiele hierfür sind die bekannten oder vermuteten Co-Infektionen und Patienten, die unvollständige Reaktionen auf die Monotherapie zeigten.

Abgesehen von Antibiotika wurden nur wenige therapeutische Strategien gegen nicht-infektiöse Mechanismen der persistierenden Krankheit beim einzelnen Patienten eingesetzt, jedoch profitieren Einzelne von nicht-antibiotischen Therapien. Beispielsweise profitieren einige Patienten mit "antibiotika-resistenter" Lyme-Arthritis von einer lokalisierten (gelenkspezifischen) Synovektomie [197,198]. Das Grundprinzip ist dabei, dass die laufende Synovitis einen Autoimmunprozess reflektiert [198]. Darüber hinaus wurde eine autoimmunvermittelte Polyneuropathie (sekundär nach einer geprüften *B. burgdorferi*-Infektion des ZNS) mittels folgender IVIG-Therapie verbessert, während die vorherigen Antibiotika-Interventionen das Fortschreiten der Polyneuropathie [199] nicht aufhalten konnten. Andere Methoden zur Immunmodulation könnten sich künftig als nützlich erweisen, vor allem, wenn nachgewiesen werden kann, dass eine Immundysregulation der spezifische Mechanismus ist, der bei einem Patienten einer persistierenden Krankheit zugrunde liegt. Allerdings, solange eine laufende Infektion nicht definitiv ausgeschlossen werden kann, ist Vorsicht geboten, weil die Immunmodulation dazu führen könnte, eine okkulte Infektion aufflammen zu lassen.

### **Vereinbarkeit von divergierenden Richtlinien**

Die ILADS-Empfehlungen unterscheiden sich von denen der IDSA. Verschiedene Leitlinien-Gremien, die die gleichen Evidenzen überprüfen, können unterschiedliche Empfehlungen entwickeln, die die zugrunde liegenden Werte der Gremium-Mitglieder wiedergeben; dies kann zu widersprüchlichen Leitlinien [200,201] führen. Die IOM erklärt, dass es am häufigsten zu widersprüchlichen Leitlinien kommt, „wenn die Evidenz schwach ist, die Entwickler einen unterschiedliche Ansatz zur Evidenz-Bewertung (systematisch vs nicht-systematisch), zur Evidenzsynthese oder Auslegung haben und / oder die Entwickler unterschiedliche Annahmen über Nutzen und Schaden der Intervention vertreten“ [200]. Widersprüchliche Leitlinien gibt es bei über 25 Zuständen und es gibt kein aktuelles System zur Vereinbarkeit widersprüchlicher Leitlinien [200]. Der [ergänzende Anhang I](#) vergleicht die Unterschiede zwischen den ILADS und IDSA-Behandlungsempfehlungen durch die klinische Situation.



## Expertenkommentare und Fünf-Jahres-Sicht

Lyme-Borreliose ist eine komplexe Krankheit und die Patienten können akute und persistierende Manifestationen erleben. Die Wissenschaft in Bezug auf die Krankheitsmechanismen ist begrenzt, unsicher und entwickelt sich weiter. Allerdings sind die tief greifenden negativen Auswirkungen, die persistierende Manifestationen auf das Wohl der Patienten haben, mit validierten Lebensqualitätsbewertungsinstrumenten gemessen und dokumentiert worden. Daher enthalten kritische Behandlungsziele Folgendes: Prävention, kurative Behandlung, soweit möglich und ansonsten die Verbesserung der Patientenlebensqualität und Verhinderung der Krankheitsprogression. Nach dem GRADE-Modell empfiehlt ILADS, dass die Ziele und Werte des Patienten in Bezug auf Behandlungsoptionen ermittelt und während eines gemeinsamen Entscheidungsprozesses stark berücksichtigt werden. Weil das GRADE-Verfahren zur Formulierung evidenzbasierter Behandlungsempfehlungen Transparenz fördert und anerkennt, dass die Patientenwerte eine entscheidende Rolle spielen können, ist GRADE besonders nützlich, wenn es um Fragen geht, die durch erhebliche wissenschaftliche Unsicherheit gekennzeichnet sind.

Blicken wir auf die nächsten 5 Jahre, so ist mit bedeutenden Fortschritten in der Technologie und der klinischen Forschung zu rechnen, die erheblich die Qualität der Patientenversorgung bei LB-Patienten beeinflussen können. Seit der Entdeckung der Lyme-Borreliose im Jahr 1981 haben die Forscher mehr als 15 neue, durch Zecken übertragene Krankheitserreger identifiziert. Fortschritte bei der Identifizierung neuer zeckenübertragener Krankheitserreger sowie das Verständnis der klinischen Auswirkungen der simultan von Zecken übertragenen Krankheiten können dazu beitragen, sowohl die Diagnose als auch die Behandlung von zeckenübertragenen Krankheiten zu verbessern.

Fortschritte in der Genomik und Proteomik sollten es Forschern erlauben, Unterschiede bei *B. burgdorferi*-Spezies und -Stämmen zu identifizieren und ihre klinischen Implikationen zu erforschen. Signifikante Fortschritte in der Test-Diagnostik könnte es Ärzten ermöglichen, die Infizierten von den Nicht-Infizierten und Geheilten zu unterscheiden sowie Ärzte mit einem Labormaß für therapeutischen Erfolg auszustatten. Schlussendlich werden Fortschritte in der Informationstechnologie und in der Methodik für die Durchführung großer klinisch-relevanter Studien Hinweise auf Themen geben, die Ärzte und Patienten für sinnvoll zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten halten. Diese grundlegenden Änderungen werden die klinische Landschaft verändern und optimale Versorgungs- und Behandlungsschemata ermöglichen.

### **Disclaimer**

*Die Evidenz in der Diagnose und Behandlung der Lyme-Borreliose ist begrenzt, widersprüchlich und entwickelt sich weiter. Dementsprechend spiegeln die Empfehlungen in diesen Leitlinien einen evidenzbasierten, patientenzentrierten Ansatz, der vielen Ärzten hilft. Die Empfehlungen sollen nicht als Mandat oder als rechtsverbindliche Versorgung angesehen werden. Leitlinien sind kein Ersatz für die klinische Beurteilung. Die ILADS bestärkt Ärzte darin, bei der Festlegung einer angemessenen Behandlung die spezifischen Details der Situation des einzelnen Patienten zu berücksichtigen.*

### **Finanzielle & konkurrierende Interessenoffenlegung**

*D.J. Cameron ist der Vorsitzende der ILADS. L.B. Johnson ist Geschäftsführerin von LymeDisease.org. E.L. Maloney ist Anbieter von Fortbildungskursen zu zeckenübertragenen Krankheiten. Die Autoren gehören zu keiner anderen Organisation oder Person oder haben keine diesbezüglichen finanziellen Beteiligungen oder finanzielle Interessenskonflikte mit den hier im Manuskript diskutierten Themen abgesehen von denen, die offen gelegt wurden. A. Delong unterstützte schreibend die Produktion dieses Manuskripts.*

## Schlüsselfragen

- Lyme-Borreliose ist eine komplexe Krankheit und Patienten können unter akuten und persistierenden Erscheinungsformen leiden.
- Persistierende Symptome können tiefgreifend die Lebensqualität beeinträchtigen, doch die Mechanismen, die die anhaltenden Manifestationen hervorrufen, sind kaum verstanden.
- Die verfügbare Evidenz zur Behandlung von bekannten/erinnerlichen Zeckenstichen, *Erythema migrans (EM)* und persistierender Erkrankung ist begrenzt.
- Die Einstufung von Empfehlungen, Bewertung, Entwicklung sowie evaluationsbasierte Analysen ergaben, dass die Evidenz für diese Szenarien wegen der Limitationen in den Studiendesigns, der ungenauen Ergebnisse, Ergebnis-Inkonsistenzen und fehlender Generalisierungsmöglichkeit der Studienergebnisse von sehr schlechter Qualität ist.
  - o Es ist nicht möglich, eine aussagekräftige Erfolgsrate für die Prävention der Lyme-Borreliose durch eine einzelne Dosis von 200 mg Doxycyclin festzulegen, weil der einzige Versuch mit dieser Therapie einen unzureichenden Beobachtungszeitraums und einen nicht validierten Surrogat-Endpunkt verwendete.
  - o Die Erfolgsraten für die Behandlung eines *EM* waren unannehmbar niedrig und reichten von 52,2 bis 84,4% für Therapien, die für 20 oder weniger Tage Azithromycin, Cefuroxim, Doxycyclin oder Amoxicillin / Phenoxymethylpenicillin verwendeten (Raten basierten auf patientenzentrierten Ergebnisdefinitionen und konservativer Längsschnittdaten-Methodik).
  - o In einer gut konzipierten Studie über die antibiotische Nachbehandlung bei Patienten mit schwerer Erschöpfung, hatten 64% in der Behandlungsgruppe einen klinisch signifikanten und nachhaltigen Nutzen von der zusätzlichen Antibiotika-Therapie.
- Die optimale Behandlung für das Management von bekannten Zeckenstichen, *EM* und persistierender Krankheit ist noch nicht bestimmt worden. Dementsprechend ist es zu früh, um restriktive Protokolle zu standardisieren.
- Angesichts der Anzahl klinischer Variablen, die verarbeitet werden müssen und der Heterogenität innerhalb der Patientenpopulation ist die klinische Beurteilung von entscheidender Bedeutung für die Bereitstellung patientenorientierter Versorgung.
- Auf der Grundlage der Einstufung von Empfehlungsbewertung, Entwicklung und Evaluationsmodell empfiehlt ILADS, dass die Ziele und Werte der Patienten bezüglich der Behandlungsoptionen ermittelt und im gemeinsamen Entscheidungsprozess stark berücksichtigt werden.
- Forschung ist notwendig, um den Krankheitsprozess besser zu definieren, um Variablen mit schlechten Ergebnissen zu identifizieren und hochwirksame Therapieschemata bei bekannten Zeckenstichen, *EM* und persistierender Erkrankung zu etablieren.

Die Übernahme/Anwendung des GRADE-Systems durch ILADS ist zum Teil ein Versuch, das gleiche Bewertungsschema wie die IDSA zu verwenden, obwohl zu beachten ist, dass die Lyme-Borreliose-Empfehlungen der IDSA, die im Clearinghouse gelistet sind, im Jahr 2006 veröffentlicht wurden und nicht die Übernahme des GRADE-Systems für die Leitlinien-Revision nach 2008 widerspiegeln. Zusätzlich ist die Verwendung des GRADE-Systems ein Element der Compliance von ILADS an die

acht Standards, die von der IOM als wesentlich für die Schaffung vertrauenswürdiger Behandlungsleitlinien ([ergänzender Anhang II](#)) identifiziert wurden.

Die Leitlinien wurden in Phasen entwickelt. Eine Arbeitsgruppe identifizierte drei richtungsweisende Fragen, führte eine Literaturrecherche durch, nahm die anschließende Beurteilung der Evidenzqualität vor und bewertete die Rolle der Patientenpräferenzen und -werte für jede Frage. Ein vorläufiger Entwurf der Leitlinien wurde an das gesamte Leitlinien-Gremium gesendet und anschließend außenstehenden Gutachtern zur Prüfung und Stellungnahme gegeben, die das Dokument weiter verfeinerten. Das Gremium und die Mitglieder der Arbeitsgruppe waren aufgefordert, mögliche finanzielle Interessenkonflikte offen zu legen. Das gesamte Gremium, bestehend aus dem Vorstand der ILADS, hat festgelegt, dass Gebühren für Dienstleistungszahlungen grundlegend wichtig in der Bereitstellung der Gesundheitsversorgung sind. Weder diese Gebühren, noch die Mitgliedschaft im Vorstand einer gemeinnützigen Borreliose-Organisation würde erfahrene Kliniker von der Teilnahme in der Leitlinienkommission disqualifizieren.

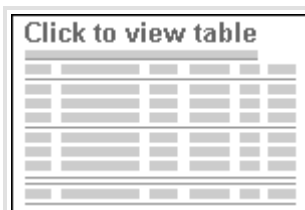
Finanzbeziehungen, die nicht wesentlich für die medizinische Praxis sind und mehr als 10.000 US-Dollar pro Jahr umfassen, wurden als potenzielle Konflikte betrachtet; kein Mitglied des Gremiums oder Mitglieder der Arbeitsgruppe haben solche finanziellen Interessenkonflikte.

### **Umfang des Problems**

Die Last der Lyme-Borreliose für den Einzelnen und die Gesellschaft ist nach wie vor hoch. Trotz der Verfügbarkeit zahlreicher präventiver Maßnahmen [\[21,22\]](#), ist die Inzidenz der akuten Lyme-Borreliose signifikant. Die CDC schätzt derzeit, dass die jährliche Zahl der neuen Fälle von Lyme-Borreliose in den USA mehr als 300.000 [\[23\]](#) beträgt; wie es diesen einzelnen Patienten ergeht, ist eine wichtige Überlegung und ILADS ist in erster Linie daran interessiert, die Morbidität, die mit chronischer Erkrankung verbunden ist, zu verhüten und zu verringern. Obwohl einige prospektive Studien zu dem Ergebnis kamen, dass die langfristigen Ergebnisse (Outcome) gut waren, zeigten viele erhebliche Einschränkungen [\[24–26\]](#). Es gibt deutliche Hinweise von unterschiedlicher Qualität, die zeigen, dass der Schweregrad [\[16–18,27–29\]](#) die Dauer [\[16,18,27,29,30\]](#) und Kosten [\[15,31\]](#) der anhaltenden Manifestationen der Lyme-Borreliose tiefgreifend sein können. Während die Ätiologie dieser Erscheinungen ungewiss ist, sind ihre Auswirkungen klar. Zwei retrospektive Kohorten [\[27,30\]](#), zwei Fallserien [\[32,33\]](#), eine Meta-Analyse [\[34\]](#), zwei prospektive europäische Studien und vier NIH-geförderte klinische Studien [\[16–18\]](#) beschreiben signifikante langfristige Folgen der Lyme-Borreliose. Die Ergebnisse umfassen:

- 34 Prozent der populationsbasierten, retrospektiven Kohorte war durchschnittlich 6,2 Jahre krank nach der Antibiotika-Behandlung [\[27\]](#)
- 62 Prozent einer retrospektiven Auswertung von 215 Borreliose-Patienten in Westchester County, NY, blieben durchschnittlich 3,2 Jahre krank nach der Antibiotika-Behandlung [\[30\]](#)
- Eine Meta-Analyse von 504 Patienten, die gegen Lyme-Borreliose behandelt wurden, ergab, dass diese Gruppe stärker unter Erschöpfung, Muskel-Skelett-Schmerzen und neurokognitiven Schwierigkeiten litt als 530 der Kontrollgruppen [\[34\]](#). Darüber hinaus wurde demonstriert, dass anhaltende Lyme-Borreliose-Symptome eine ausgeprägte (unterschiedliche) Reihe von Symptomen umfasst, die sich von denen der Fibromyalgie, chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS) und Depression [\[34\]](#) unterscheidet

- Unter 23 europäischen pädiatrischen Patienten mit objektiven Feststellungen von Lyme-Neuroborreliose-Folgeerscheinungen waren die täglichen Aktivitäten oder Schulleistungen bei 10 (43%) negativ betroffen [28]
- Eine europäische Studie mit Erwachsenen, die gegen Neuroborreliose behandelt worden waren, ergab, dass 16% 30 Monate nach der Behandlung kognitiv beeinträchtigt waren [29]
- Zu Beginn der Einschreibung in den vier NIH-geförderten klinischen Studien zur Antibiotika-Nachbehandlung litten die Patienten unter schlechten Langzeit-Ergebnissen (Outcome) aus ihrer vorherigen Therapie. Teilnehmer der beiden Studien, die von Klempner et al. durchgeführt wurden, litten unter persistierenden Symptomen, die so gravierend waren, dass sie das tägliche Funktionieren störten [18]
- Mit einem kombinierten Gesamtergebnis von 22 standardisierten Lebensqualitäts-Messungen, Erschöpfung, Schmerz und Kognition [16–18] dokumentierten die Forscher der vier NIH-geförderten Nachbehandlungsstudien, dass die Lebensqualität der Patienten durchweg schlechter war als die der Kontrollpopulationen [16–18]; sie war vergleichbar schlecht mit der von Patienten mit Herzinsuffizienz [18]. Die Schmerzwerte waren denen der postoperativen Patienten ähnlich und die Erschöpfung entsprach jener, die wir bei Multiple Sklerose sehen [16,18].  
[Tabelle 1](#) vergleicht die Lebensqualität-Scores der NIH-Borreliose-Teilnehmer zum Zeitpunkt ihrer Aufnahme in die Studie mit denen von Patienten mit anderen chronischen Krankheiten, wie Diabetes, Herzkrankheiten, Depressionen, Arthrose, rheumatoider Arthritis, Lupus, Fibromyalgie und Epilepsie [35–40].



**Tabelle 1.** Langzeit-Konsequenzen oder (Beeinträchtigungen) durch Lyme-Borreliose.

### Zusammenfassung der Behandlungsempfehlungen

Mit dem Ziel evidenzbasierte, patientenzentrierte Versorgung von Patienten mit Lyme-Borreliose zu fördern, hat das Gremium eine bewusste GRADE-Beurteilung der einschlägigen Studien-Evidenz für drei grundlegende Fragen der Behandlung durchgeführt und die Risiken sowie Vorteile von verwendeten Antibiotika-Therapien in der Behandlung der Lyme-Borreliose bewertet. Das Gremium berücksichtigte dabei auch die Auswirkungen des Vorenthaltens einer antibiotischen Behandlung oder die Verwendung nicht-heilender Therapien und räumte ein, dass beides zu einer signifikanten Krankheitslast führt. Nach Abschluss dieser Tätigkeiten zog das Gremium mehrere Schlussfolgerungen bezüglich der Lyme-Borreliose-Behandlung.

Basierend auf diesen Schlussfolgerungen hat das Gremium Behandlungsempfehlungen formuliert, die die ILADS-Werte und Präferenzen der Patienten reflektieren. Empfehlungen für die einzelnen klinischen Fragen werden hier zusammengefasst. Eine detaillierte Diskussion der einzelnen Fragen, einschließlich der kompletten GRADE-Analyse der Nutzen-Risiko-Bewertung, der ILADS-Werte-Erklärung und den anschließenden individuellen Behandlungsempfehlungen in vollem Umfang, folgt in dieser Zusammenfassung.

## Referenzen

1. [Sackett D, Straus S, Richardson W](#), et al. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. Churchill Livingstone; Edinburgh, London: 2000
2. [Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH](#), et al. [Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force](#). Chest 2006;129(1):174-81
3. [Atkins D, Best D, Briss PA](#), et al. [Grading quality of evidence and strength of recommendations](#). BMJ 2004;328(7454):1490
4. [Schunemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD](#). [Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations](#). Cmaj 2003;169(7):677-80
5. [Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE](#), et al. [GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations](#). BMJ 2008;336(7650):924-6
6. [Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ](#), et al. [GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence](#). J Clin Epidemiol 2011;64(4):401-6
7. [Hayes E](#). [Lyme disease](#). Clin Evid 2003(10):887-99
8. [Scott IA, Guyatt GH](#). Suggestions for improving guideline utility and trustworthiness. Evid Based Med 2013;19:41-6
9. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. Pediatrics 2004;114(3):874-7
10. Living well with chronic illness: a call for public health action. Available from: [www.iom.edu/Reports/2012/Living-Well-with-Chronic-Illness.aspx](http://www.iom.edu/Reports/2012/Living-Well-with-Chronic-Illness.aspx) [Last accessed 1 March 2014]
11. [Institute of Medicine \(Committee on Quality of Health Care in America\)](#). Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. National Academies Press; Washington, DC, USA: 2001. p. 360
12. [Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R](#), et al. [Going from evidence to recommendations](#). BMJ 2008;336(7652):1049-51
13. What is shared decision making? Available from: [www.informedmedicaldecisions.org/what-is-shared-decision-making/](http://www.informedmedicaldecisions.org/what-is-shared-decision-making/) [Last accessed 1 March 2014]
14. [FDA](#). Factors to consider when making benefit-risk determinations in medical device premarket approval and de novo classifications. Available from: [www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCgQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fdownloads%2FMedicalDevices%2FDeviceRegulationandGuidance%2FGuidanceDocuments%2FUCM296379.pdf&ei=hCY4U-mGLoSrAeGz4DYAQ&usq=AFQjCNFD3hnFwqaq990lfPMUWg4dD22TYA&sig2=Ihrt0xGS-c-764Rqe41Vqg&bvm=bv.63808443,d.bmk](http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCgQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fdownloads%2FMedicalDevices%2FDeviceRegulationandGuidance%2FGuidanceDocuments%2FUCM296379.pdf&ei=hCY4U-mGLoSrAeGz4DYAQ&usq=AFQjCNFD3hnFwqaq990lfPMUWg4dD22TYA&sig2=Ihrt0xGS-c-764Rqe41Vqg&bvm=bv.63808443,d.bmk) [Last accessed 1 March 2014]
15. [Zhang X, Meltzer MI, Pena CA](#), et al. [Economic impact of Lyme disease](#). Emerg Infect Dis 2006;12(4):653-60
16. [Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM](#), et al. [A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy](#). Neurology 2008;70(13):992-1003
17. [Krupp LB, Hyman LG, Grimson R](#), et al. [Study and treatment of post Lyme disease \(STOP-LD\): a randomized double masked clinical trial](#). Neurology 2003;60(12):1923-30
18. [Klempner MS, Hu LT, Evans J](#), et al. [Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease](#). N Engl J Med 2001;345(2):85-92
19. Clinical Practice Guidelines we can trust. Available from: [www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=13058](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13058) [Last accessed 1 March 2014]
20. [Institute of Medicine \(US\) Committee on Lyme Disease and Other Tick-Borne Diseases: The State of the Science](#). In: Critical needs and gaps in understanding prevention, amelioration, and resolution of lyme and other tick-borne diseases: the short-term and long-term outcomes: workshop report. National Academies Press; Washington, DC, USA: 2011
21. [Corapi KM, White MI, Phillips CB](#), et al. [Strategies for primary and secondary prevention of Lyme disease](#). Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3(1):20-5
22. [Clark RP, Hu LT](#). Prevention of lyme disease and other tick-borne infections. Infect Dis Clin North Am 2008;22(3):381-96; vii

23. Reported cases of Lyme disease by year, United States, 1995-2009. Available from: [www.cdc.gov/lyme/stats/chartstables/casesbyyear.html](http://www.cdc.gov/lyme/stats/chartstables/casesbyyear.html) [Last accessed 1 March 2014]
24. [Vazquez M](#), [Sparrow SS](#), [Shapiro ED](#). Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. *Pediatrics* 2003;112(2):e93-7
25. [Seltzer EG](#), [Gerber MA](#), [Cartter ML](#), et al. [Long-term outcomes of persons with Lyme disease](#). *JAMA* 2000;283(5):609-16
26. [Gerber MA](#), [Zemel LS](#), [Shapiro ED](#). Lyme arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes. *Pediatrics* 1998;102(4 Pt 1):905-8
27. [Shadick NA](#), [Phillips CB](#), [Logigian EL](#), et al. [The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study](#). *Ann Intern Med* 1994;121(8):560-7
28. [Skogman BH](#), [Glimaker K](#), [Nordwall M](#), et al. [Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood](#). *Pediatrics* 2012;130(2):262-9
29. [Eikeland R](#), [Mygland A](#), [Herlofson K](#), [Ljostad U](#). European neuroborreliosis: quality of life 30 months after treatment. *Acta Neurol Scand* 2011;124(5):349-54
30. [Asch ES](#), [Bujak DJ](#), [Weiss M](#), et al. [Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome](#). *J Rheumatol* 1994;21(3):454-61
31. [Meltzer MI](#), [Dennis DT](#), [Orloski KA](#). [The cost effectiveness of vaccinating against Lyme disease](#). *Emerg Infect Dis* 1999;5(3):321-8
32. [Logigian EL](#), [Kaplan RF](#), [Steere AC](#). [Chronic neurologic manifestations of Lyme disease](#). *N Engl J Med* 1990;323(21):1438-44
33. [Logigian EL](#), [Kaplan RF](#), [Steere AC](#). [Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone](#). *J Infect Dis* 1999;180(2):377-83
34. [Cairns V](#), [Godwin J](#). [Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms](#). *Int J Epidemiol* 2005;34(6):1340-5
35. [Jones KD](#), [Burckhardt CS](#), [Deodhar AA](#), et al. [A six-month randomized controlled trial of exercise and pyridostigmine in the treatment of fibromyalgia](#). *Arthritis Rheum* 2008;58(2):612-22
36. [Schaefer C](#), [Chandran A](#), [Hufstader M](#), et al. [The comparative burden of mild, moderate and severe fibromyalgia: results from a cross-sectional survey in the United States](#). *Health Qual Life Outcomes* 2011;9(1):71
37. [Tang S](#), [Calkins H](#), [Petri M](#). [Neurally mediated hypotension in systemic lupus erythematosus patients with fibromyalgia](#). *Rheumatology* 2004;43(5):609-14
38. [Ware JE](#), [Kosinski M](#). SF-36 physical & mental health summary scores: a manual for users of version 1. 2nd edition; 1994. p. 1-238
39. [Calandre EP](#), [Morillas-Arques P](#), [Molina-Barea R](#), et al. Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:95
40. [Burckhardt CS](#), [Jones KD](#). Effects of chronic widespread pain on the health status and quality of life of women after breast cancer surgery. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:30
41. [Oksi J](#), [Nikoskelainen J](#), [Hiekkanen H](#), et al. [Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study](#). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(8):571-81
42. [Oksi J](#), [Nikoskelainen J](#), [Viljanen MK](#). [Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis](#). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(10):715-19
43. [Liegner KB](#), [Shapiro JR](#), [Ramsay D](#), et al. Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic treatment with minocycline in a patient with persisting *Borrelia burgdorferi* infection. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(2 Pt 2):312-14
44. [McFarland LV](#). [Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and \*Clostridium difficile\* infections](#). *Anaerobe* 2009;15(6):274-80
45. [Gao XW](#), [Mubasher M](#), [Fang CY](#), et al. [Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of \*Lactobacillus acidophilus\* CL1285 and \*Lactobacillus casei\* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and \*Clostridium difficile\*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients](#). *Am J Gastroenterol* 2010;105(7):1636-41
46. [Strle F](#), [Ruzic E](#), [Cimperman J](#). [Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin](#). *J Antimicrob Chemother* 1992;30(4):543-50
47. [Strle F](#), [Preac-Mursic V](#), [Cimperman J](#), et al. [Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings](#). *Infection* 1993;21(2):83-8
48. [Weber K](#), [Wilske B](#), [Preac-Mursic V](#), [Thurmayer R](#). [Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis](#). *Infection* 1993;21(6):367-72

49. [Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans.](#) Infection 2000;28(3):153-6
50. [Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW,](#) et al. [Treatment of the early manifestations of Lyme disease.](#) Ann Intern Med 1983;99(1):22-6
51. [Berger BW.](#) [Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease.](#) Ann N Y Acad Sci 1988;539:346-51
52. [Luger SW, Paparone P, Wormser GP,](#) et al. [Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans.](#) Antimicrob Agents Chemother 1995;39(3):661-7
53. [Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW,](#) et al. [Treatment of early Lyme disease.](#) Am J Med 1992;92(4):396-403
54. [Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ.](#) [Treatment of late Lyme borreliosis--randomised comparison of ceftriaxone and penicillin.](#) Lancet 1988;1(8596):1191-4
55. [Cameron DJ.](#) [Consequences of treatment delay in Lyme disease.](#) J Eval Clin Pract 2007;13(3):470-2
56. [Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM Jr.](#) [A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease.](#) J Infect Dis 1989;159(1):136-9
57. [Agre F, Schwartz R.](#) [The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease.](#) Am J Dis Child 1993;147(9):945-7
58. [Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB,](#) et al. [A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites.](#) N Engl J Med 1992;327(25):1769-73
59. [Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D,](#) et al. [Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite.](#) N Engl J Med 2001;345(2):79-84
60. [Warshafsky S, Lee DH, Francois LK,](#) et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2010;65(6):1137-44
61. [Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB,](#) et al. [Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease.](#) J Gen Intern Med 1996;11(6):329-33
62. [Maloney EL.](#) The management of Ixodes scapularis bites in the upper Midwest. WMJ:2011;110(2):78-81.quiz 85
63. [Bacon RM, Kugeler KJ, Mead PS.](#) Surveillance for Lyme disease--United States, 1992-2006. MMWR Surveill Summ 2008;57(10):1-9
64. [Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE,](#) et al. [The early clinical manifestations of Lyme disease.](#) Ann Intern Med 1983;99(1):76-82
65. [Duray PH.](#) Clinical pathologic correlations of Lyme disease. Rev Infect Dis 1989;11(Suppl 6):S1487-93
66. [Coyle PK, Schutzer SE.](#) Neurologic presentations in Lyme disease. Hosp Pract (Off Ed) 1991;26(11):55-66.discussion 66, 69-70
67. [Lo R, Menzies DJ, Archer H, Cohen TJ.](#) [Complete heart block due to Lyme carditis.](#) J Invasive Cardiol 2003;15(6):367-9
68. [Albert S, Schulze J, Riegel H, Brade V.](#) Lyme arthritis in a 12-year-old patient after a latency period of 5 years. Infection 1999;27(4-5):286-8
69. [Zeidner NS, Brandt KS, Dadey E,](#) et al. [Sustained-release formulation of doxycycline hyclate for prophylaxis of tick bite infection in a murine model of Lyme borreliosis.](#) Antimicrob Agents Chemother 2004;48(7):2697-9
70. [Zeidner NS, Massung RF, Dolan MC,](#) et al. A sustained-release formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi transmitted by tick bite. J Med Microbiol 2008;57(Pt 4):463-8
71. [Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED,](#) et al. [The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America.](#) Clin Infect Dis 2006;43(9):1089-134
72. [Lee J, Wormser GP.](#) Pharmacodynamics of doxycycline for chemoprophylaxis of Lyme disease: preliminary findings and possible implications for other antimicrobials. Int J Antimicrob Agents 2008;31(3):235-9
73. [Volkman D.](#) Chemoprophylaxis against Lyme disease. Lancet Infect Dis 2008;8(3):145; author reply 146-147
74. [Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC,](#) et al. [Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial.](#) Ann Intern Med 1996;124(9):785-91
75. [Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK.](#) [Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis.](#) Eur Neurol 1995;35(2):113-17

76. [Embers ME, Barthold SW, Borda JT](#), et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Rhesus Macaques following antibiotic treatment of disseminated infection. *PLoS One* 2012;7(1):e29914
77. [Thompson GR 3rd, Lunetta JM, Johnson SM](#), et al. Early treatment with fluconazole may abrogate the development of IgG antibodies in coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2011;53(6):e20-4
78. [Talwar S, Tutakne MA, Tiwari VD](#). [VDRL titres in early syphilis before and after treatment](#). *Genitourin Med* 1992;68(2):120-2
79. [Karthikeyan G, Mayosi BM](#). [Is primary prevention of rheumatic fever the missing link in the control of rheumatic heart disease in Africa?](#) *Circulation* 2009;120(8):709-13
80. [Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ](#), et al. [Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to \*Borrelia burgdorferi\*](#). *N Engl J Med* 1988;319(22):1441-6
81. [Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, Bittker S](#), et al. [Evolution of the serologic response to \*Borrelia burgdorferi\* in treated patients with culture-confirmed erythema migrans](#). *J Clin Microbiol* 1996;34(1):1-9
82. [Weder B, Wiedersheim P, Matter L](#), et al. [Chronic progressive neurological involvement in \*Borrelia burgdorferi\* infection](#). *J Neurol* 1987;234(1):40-3
83. [Aucott J, Morrison C, Munoz B](#), et al. Diagnostic challenges of early Lyme disease: lessons from a community case series. *BMC Infect Dis* 2009;9:79
84. [Berger BW](#). Dermatologic manifestations of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 6):S1475-81
85. [Piesman J, Hojgaard A](#). Protective value of prophylactic antibiotic treatment of tick bite for Lyme disease prevention: an animal model. *Ticks Tick Borne Dis* 2012;3(3):193-6
86. [Dotevall L, Hagberg L](#). [Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis](#). *Clin Infect Dis* 1999;28(3):569-74
87. [Cameron D](#). [Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial](#). *Minerva Med* 2008;99(5):489-96
88. [Nadelman RB, Luger SW, Frank E](#), et al. [Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease](#). *Ann Intern Med* 1992;117(4):273-80
89. [Borg R, Dotevall L, Hagberg L](#), et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2005;37(6-7):449-54

#### [Abstract](#)

90. [Frank C, Fix AD, Pena CA, Strickland GT](#). [Mapping Lyme disease incidence for diagnostic and preventive decisions, Maryland](#). *Emerg Infect Dis* 2002;8(4):427-9
91. [Eppes SC, Childs JA](#). [Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease](#). *Pediatrics* 2002;109(6):1173-7
92. [Cerar D, Cerar T, Ruzic-Sabljić E](#), et al. [Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease](#). *Am J Med* 2010;123(1):79-86
93. [Thaisethawatkul P, Logigian EL](#). [Peripheral nervous system manifestations of lyme borreliosis](#). *J Clin Neuromuscul Dis* 2002;3(4):165-71
94. [Altman DG](#). Missing outcomes in randomized trials: addressing the dilemma. *Open Med* 2009;3(2):e51-3
95. [Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH](#). *Applied longitudinal analysis*. Wiley-Interscience; Hoboken, NJ, USA: 2004
96. [Hollis S, Campbell F](#). [What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials](#). *BMJ* 1999;319(7211):670-4
97. [Carneiro AV](#). [Estimating sample size in clinical studies: basic methodological principles](#). *Rev Port Cardiol* 2003;22(12):1513-21
98. [Chu R, Walter SD, Guyatt G](#), et al. Assessment and implication of prognostic imbalance in randomized controlled trials with a binary outcome - a simulation study. *PLoS One* 2012;7(5):e36677
99. [Tarnow-Mordi WO](#). What have we learned about randomized, controlled trials in neonatal sepsis? *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(3 Suppl):S146-9
100. [Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S](#), et al. [Azithromycin and doxycycline for treatment of \*Borrelia\* culture-positive erythema migrans](#). *Infection* 1996;24(1):64-8
101. [Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J](#), et al. Erythema migrans in the immunocompromised host. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111(22-23):923-32
102. [Stanek G, Reiter M](#). [The expanding Lyme \*Borrelia\* complex--clinical significance of genomic species?](#) *Clin Microbiol Infect* 2011;17(4):487-93



103. [Logar M](#), [Ruzic-Sabljić E](#), [Maraspin V](#), et al. [Comparison of erythema migrans caused by Borrelia afzelii and Borrelia garinii](#). Infection 2004;32(1):15-19
104. [Strle F](#), [Nadelman RB](#), [Cimperman J](#), et al. [Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by Borrelia burgdorferi sensu stricto in New York State and by Borrelia afzelii in Slovenia](#). Ann Intern Med 1999;130(1):32-6
105. [Cooper C](#). Safety of long-term therapy with penicillin and penicillin derivatives. Center for Drug Evaluation and Research. Available from: [www.fda.gov/Drugs/EmergencyPreparedness/BioterrorismandDrugPreparedness/ucm072755.htm](http://www.fda.gov/Drugs/EmergencyPreparedness/BioterrorismandDrugPreparedness/ucm072755.htm) [Last accessed 3 January 2014]
106. [Smith K](#), [Leyden JJ](#). [Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review](#). Clin Ther 2005;27(9):1329-42
107. [Maes E](#), [Lecomte P](#), [Ray N](#). A cost-of-illness study of Lyme disease in the United States. Clin Ther 1998;20(5):993-1008. Discussion 1992
108. [Pattani R](#), [Palda VA](#), [Hwang SW](#), [Shah PS](#). Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. Open Med 2013;7(2):e56-67
109. [Donta ST](#). Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997;25(Suppl 1):S52-6
110. [Donta ST](#). Macrolide therapy of chronic Lyme disease. Med Sci Monit 2003;9(11):PI136-42
111. [Cimmino MA](#), [Moggiana GL](#), [Parisi M](#), [Accardo S](#). [Treatment of Lyme arthritis](#). Infection 1996;24(1):91-3
112. [Dattwyler RJ](#), [Halperin JJ](#), [Pass H](#), [Luft BJ](#). [Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease](#). J Infect Dis 1987;155(6):1322-5
113. [Pfister HW](#), [Preac-Mursic V](#), [Wilske B](#), et al. [Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis](#). J Infect Dis 1991;163(2):311-18
114. [Steere AC](#), [Green J](#), [Schoen RT](#), et al. [Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis](#). N Engl J Med 1985;312(14):869-74
115. [Hunfeldt KP](#), [Weigand J](#), [Wichelhaus TA](#), et al. [In vitro activity of mezlocillin, meropenem, aztreonam, vancomycin, teicoplanin, ribostamycin and fusidic acid against Borrelia burgdorferi](#). Int J Antimicrob Agents 2001;17(3):203-8
116. [Swanson SJ](#), [Neitzel D](#), [Reed KD](#), [Belongia EA](#). [Coinfections acquired from ixodes ticks](#). Clin Microbiol Rev 2006;19(4):708-27
117. [Krause PJ](#), [Telford SR 3rd](#), [Spielman A](#), et al. [Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness](#). JAMA 1996;275(21):1657-60
118. [Sperling J](#), [Middelvee M](#), [Klein D](#), [Sperling F](#). Evolving perspectives on Lyme borreliosis in Canada. Open Neurol J 2013;6:94-103
119. [Johnson L](#), [Wilcox S](#), [Mankoff J](#), [Stricker RB](#). Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey. Peer J 2014;2:e322
120. [Donta ST](#). [Issues in the diagnosis and treatment of Lyme disease](#). Open Neurol J 2012;6:140-5
121. [Aucott JN](#), [Rebman AW](#), [Crowder LA](#), [Kortte KB](#). [Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: is there something here?](#) Qual Life Res 2013;22(1):75-84
122. [Wormser GP](#), [Ramanathan R](#), [Nowakowski J](#), et al. [Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial](#). Ann Intern Med 2003;138(9):697-704
123. [Piesman J](#), [Dolan MC](#), [Happ CM](#), et al. [Duration of immunity to reinfection with tick-transmitted Borrelia burgdorferi in naturally infected mice](#). Infect Immun 1997;65(10):4043-7
124. [Nadelman RB](#), [Hanincova K](#), [Mukherjee P](#), et al. [Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease](#). N Engl J Med 2012;367(20):1883-90
125. [Sjowall J](#), [Ledel A](#), [Ernerudh J](#), et al. Doxycycline-mediated effects on persistent symptoms and systemic cytokine responses post-neuroborreliosis: a randomized, prospective, cross-over study. BMC Infect Dis 2012;12:186
126. [DeLong AK](#), [Blossom B](#), [Maloney EL](#), [Phillips SE](#). [Antibiotic retreatment of Lyme disease in patients with persistent symptoms: a biostatistical review of randomized, placebo-controlled, clinical trials](#). Contemp Clin Trials 2012;33(6):1132-42
127. [Fallon BA](#), [Petkova E](#), [Keilp JG](#), [Britton CB](#). [A reappraisal of the U.S. clinical trials of post-treatment Lyme disease syndrome](#). Open Neurol J 2012;6:79-87
128. [Pollina DA](#), [Sliwinski M](#), [Squires NK](#), [Krupp LB](#). [Cognitive processing speed in Lyme disease](#). Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 1999;12(1):72-8

129. [Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. Inflammation and central nervous system Lyme disease.](#) Neurobiol Dis 2010;37(3):534-41
130. [Stricker RB, Johnson L. Lyme disease: a turning point.](#) Expert Rev Anti Infect Ther 2007;5(5):759-62

#### Abstract

131. [Stricker RB, Green CL, Savely VR, et al. Safety of intravenous antibiotic therapy in patients referred for treatment of neurologic Lyme disease.](#) Minerva Med 2010;101(1):1-7
132. [Haupt T, Hahn G, Rittig M, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis.](#) Arthritis Rheum 1993;36(11):1621-6
133. [Schmidli J, Hunziker T, Moesli P, Schaad UB. Cultivation of Borrelia burgdorferi from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis.](#) J Infect Dis 1988;158(4):905-6
134. [Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, et al. First isolation of Borrelia burgdorferi from an iris biopsy.](#) J Clin Neuroophthalmol 1993;13(3):155-61.discussion 162
135. [Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis.](#) Infection 1989;17(6):355-9
136. [Bradley JF, Johnson RC, Goodman JL. The persistence of spirochetal nucleic acids in active Lyme arthritis.](#) Ann Intern Med 1994;120(6):487-9
137. [Marques A, Telford SR 3rd, Turk SP, et al. Xenodiagnosis to detect Borrelia burgdorferi infection: a first-in-human study.](#) Clin Infect Dis 2014;58(7):937-45
138. [Hodzic E, Feng S, Holden K, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi following antibiotic treatment in mice.](#) Antimicrob Agents Chemother 2008;52(5):1728-36
139. [Barthold SW, Hodzic E, Imai DM, et al. Ineffectiveness of tigecycline against persistent Borrelia burgdorferi.](#) Antimicrob Agents Chemother 2010;54(2):643-51
140. [Johnson L, Aylward A, Stricker RB. Healthcare access and burden of care for patients with Lyme disease: a large United States survey.](#) Health Policy 2011;102(1):64-71
141. [Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies.](#) Mayo Clin Proc 2006;81(9):1159-71
142. [FDA Drug Bulletin.](#) Use of approved drugs for unlabeled indications. FDA Drug Bulletin 1982; 12(1):4-5. Available from: [www.circare.org/fda/fdadrugbulletin\\_041982.pdf](http://www.circare.org/fda/fdadrugbulletin_041982.pdf) [Last accessed 3 January 14]
143. [Fugh-Berman A, Melnick D.](#) Off-label promotion, on-target sales. PLoS Med 2008;5(10):e210
144. [Snyder L, Leffler C. Ethics manual: fifth edition.](#) Ann Intern Med 2005;142(7):560-82
145. [Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, et al. Detection of Borrelia burgdorferi DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis.](#) N Engl J Med 1994;330(4):229-34
146. [Oksi J, Marjamaki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Borrelia burgdorferi detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis.](#) Ann Med 1999;31(3):225-32

#### Abstract

147. [Embers ME, Ramamoorthy R, Philipp MT. Survival strategies of Borrelia burgdorferi, the etiologic agent of Lyme disease.](#) Microbes Infect 2004;6(3):312-18
148. [Cabello FC, Godfrey HP, Newman SA. Hidden in plain sight: borrelia burgdorferi and the extracellular matrix.](#) Trends Microbiol 2007;15(8):350-4
149. [Szczepanski A, Benach JL. Lyme borreliosis: host responses to Borrelia burgdorferi.](#) Microbiol Rev 1991;55(1):21-34
150. [Hodzic E, Feng S, Freet KJ, Barthold SW. Borrelia burgdorferi population dynamics and prototype gene expression during infection of immunocompetent and immunodeficient mice.](#) Infect Immun 2003;71(9):5042-55
151. [Mahmoud AA. The challenge of intracellular pathogens.](#) N Engl J Med 1992;326(11):761-2
152. [Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eucaryotic cells protect Borrelia burgdorferi from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin.](#) Antimicrob Agents Chemother 1996;40(6):1552-4
153. [Klempner MS, Noring R, Rogers RA. Invasion of human skin fibroblasts by the Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi.](#) J Infect Dis 1993;167(5):1074-81
154. [Livengood JA, Gilmore RD Jr. Invasion of human neuronal and glial cells by an infectious strain of Borrelia burgdorferi.](#) Microbes Infect 2006;8(14-15):2832-40

155. [Sapi E, Bastian SL, Mpooy CM](#), et al. Characterization of biofilm formation by *Borrelia burgdorferi* in vitro. *PLoS One* 2012;7(10):e48277
156. [Zhang JR, Hardham JM, Barbour AG, Norris SJ](#). Antigenic variation in Lyme disease borreliae by promiscuous recombination of VMP-like sequence cassettes. *Cell* 1997;89(2):275-85
157. [Coutte L, Botkin DJ, Gao L, Norris SJ](#). Detailed analysis of sequence changes occurring during VlsE antigenic variation in the mouse model of *Borrelia burgdorferi* infection. *PLoS Pathog* 2009;5(2):e1000293
158. [Liang FT, Jacobs MB, Bowers LC, Philipp MT](#). An immune evasion mechanism for spirochetal persistence in Lyme borreliosis. *J Exp Med* 2002;195(4):415-22
159. [Barbour AG, Restrepo BI](#). Antigenic variation in vector-borne pathogens. *Emerg Infect Dis* 2000;6(5):449-57
160. [Schwan TG, Piesman J](#). Temporal changes in outer surface proteins A and C of the Lyme disease-associated spirochete, *Borrelia burgdorferi*, during the chain of infection in ticks and mice. *J Clin Microbiol* 2000;38(1):382-8
161. [Mursic VP, Wanner G, Reinhardt S](#), et al. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 1996;24(3):218-26
162. [Al-Robaigy S, Dihazi H, Kacza J](#), et al. Metamorphosis of *Borrelia burgdorferi* organisms - RNA, lipid and protein composition in context with the spirochetes' shape. *J Basic Microbiol* 2010;50(Suppl 1):S5-17
163. [Duray PH, Yin SR, Ito Y](#), et al. Invasion of human tissue ex vivo by *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis* 2005;191(10):1747-54
164. [Kersten A, Poitschek C, Rauch S, Aberer E](#). Effects of penicillin, ceftriaxone, and doxycycline on morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(5):1127-33
165. [Alban PS, Johnson PW, Nelson DR](#). Serum-starvation-induced changes in protein synthesis and morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Microbiology* 2000;146(Pt 1):119-27
166. [Brorson O, Brorson SH](#). In vitro conversion of *Borrelia burgdorferi* to cystic forms in spinal fluid, and transformation to mobile spirochetes by incubation in BSK-H medium. *Infection* 1998;26(3):144-50
167. [Kraiczy P, Hellwege J, Skerka C](#), et al. Complement resistance of *Borrelia burgdorferi* correlates with the expression of BbCRASP-1, a novel linear plasmid-encoded surface protein that interacts with human factor H and FHL-1 and is unrelated to Erp proteins. *J Biol Chem* 2004;279(4):2421-9
168. [Pausa M, Pellis V, Cincio M](#), et al. Serum-resistant strains of *Borrelia burgdorferi* evade complement-mediated killing by expressing a CD59-like complement inhibitory molecule. *J Immunol* 2003;170(6):3214-22
169. [Kraiczy P, Skerka C, Kirschfink M](#), et al. Immune evasion of *Borrelia burgdorferi*: insufficient killing of the pathogens by complement and antibody. *Int J Med Microbiol* 2002;291(Suppl 33):141-6
170. [Hartiala P, Hytonen J, Suhonen J](#), et al. *Borrelia burgdorferi* inhibits human neutrophil functions. *Microbes Infect* 2008;10(1):60-8
171. [Hartiala P, Hytonen J, Pelkonen J](#), et al. Transcriptional response of human dendritic cells to *Borrelia garinii*--defective CD38 and CCR7 expression detected. *J Leukoc Biol* 2007;82(1):33-43
172. [Lazarus JJ, Kay MA, McCarter AL, Wooten RM](#). Viable *Borrelia burgdorferi* enhances interleukin-10 production and suppresses activation of murine macrophages. *Infect Immun* 2008;76(3):1153-62
173. [Giambartolomei GH, Dennis VA, Philipp MT](#). *Borrelia burgdorferi* stimulates the production of interleukin-10 in peripheral blood mononuclear cells from uninfected humans and rhesus monkeys. *Infect Immun* 1998;66(6):2691-7
174. [Sartakova ML, Dobrikova EY, Terekhova DA](#), et al. Novel antibiotic-resistance markers in pGK12-derived vectors for *Borrelia burgdorferi*. *Gene* 2003;303:131-7
175. [Stricker RB](#). Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2007;45(2):149-57
176. [Auwaerter PG](#). Point: antibiotic therapy is not the answer for patients with persisting symptoms attributable to Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2007;45(2):143-8
177. [Cimmino MA, Accardo S](#). Long term treatment of chronic Lyme arthritis with benzathine penicillin. *Ann Rheum Dis* 1992;51(8):1007-8
178. [Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD](#). Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children – a prospective study. *Infection* 1991;19(4):279-83
179. [Alder J, Mitten M, Jarvis K](#), et al. Efficacy of clarithromycin for treatment of experimental Lyme disease in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(6):1329-33
180. [Cunha BA](#). Minocycline versus doxycycline in the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):237-8

181. [Kraiczy P, Weigand J, Wichelhaus TA](#), et al. [In vitro activities of fluoroquinolones against the spirochete \*Borrelia burgdorferi\*](#). Antimicrob Agents Chemother 2001;45(9):2486-94
182. [Nowakowski J, McKenna D, Nadelman RB](#), et al. [Failure of treatment with cephalexin for Lyme disease](#). Arch Fam Med 2000;9(6):563-7
183. [Johnson RC, Kodner CB, Jurkovich PJ, Collins JJ](#). [Comparative in vitro and in vivo susceptibilities of the Lyme disease spirochete \*Borrelia burgdorferi\* to cefuroxime and other antimicrobial agents](#). Antimicrob Agents Chemother 1990;34(11):2133-6
184. [Rahn DW](#). [Lyme disease: clinical manifestations, diagnosis, and treatment](#). Semin Arthritis Rheum 1991;20(4):201-18
185. [Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM](#), et al. [Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis](#). Lancet 1990;336(8728):1404-6
186. [Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ](#), et al. [Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease](#). N Engl J Med 1997;337(5):289-94
187. [Agger WA, Callister SM, Jobe DA](#). [In vitro susceptibilities of \*Borrelia burgdorferi\* to five oral cephalosporins and ceftriaxone](#). Antimicrob Agents Chemother 1992;36(8):1788-90
188. [Dever LL, Jorgensen JH, Barbour AG](#). [In vitro antimicrobial susceptibility testing of \*Borrelia burgdorferi\*: a microdilution MIC method and time-kill studies](#). J Clin Microbiol 1992;30(10):2692-7
189. [Johnson RC](#). Isolation techniques for spirochetes and their sensitivity to antibiotics in vitro and in vivo. Rev Infect Dis 1989;11(Suppl 6):S1505-10
190. [Preac-Mursic V, Wilske B, Schierz G](#), et al. [Comparative antimicrobial activity of the new macrolides against \*Borrelia burgdorferi\*](#). Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989;8(7):651-3
191. [Weber K, Neubert U, Thurmayer R](#). [Antibiotic therapy in early erythema migrans disease and related disorders](#). Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A 1987;263(3):377-88
192. [Dattwyler RJ, Grunwaldt E, Luft BJ](#). [Clarithromycin in treatment of early Lyme disease: a pilot study](#). Antimicrob Agents Chemother 1996;40(2):468-9
193. [Steere AC, Malawista SE, Newman JH](#), et al. [Antibiotic therapy in Lyme disease](#). Ann Intern Med 1980;93(1):1-8
194. [Robles M, Toscano E, Cotta J](#), et al. [Antibiotic-induced liver toxicity: mechanisms, clinical features and causality assessment](#). Curr Drug Saf 2010;5(3):212-22
195. [Brorson O, Brorson SH](#). [An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of \*Borrelia burgdorferi\* to tinidazole](#). Int Microbiol 2004;7(2):139-42
196. [Brorson O, Brorson SH](#). [An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of \*Borrelia burgdorferi\* to metronidazole](#). APMIS 1999;107(6):566-76
197. [Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, Steere AC](#). [Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy](#). Arthritis Rheum 1991;34(8):1056-60
198. [Smith BG, Cruz AI Jr, Milewski MD, Shapiro ED](#). [Lyme disease and the orthopaedic implications of Lyme arthritis](#). J Am Acad Orthop Surg 2011;19(2):91-100
199. [Rupprecht TA, Elstner M, Weil S, Pfister HW](#). [Autoimmune-mediated polyneuropathy triggered by borrelial infection?](#) Muscle Nerve 2008;37(6):781-5
200. [Institute of Medicine](#). Clinical practice guidelines we can trust. National Academies Press; Washington, DC, USA: 2011
201. [Shaneyfelt T](#). In guidelines we cannot trust: comment on "failure of clinical practice guidelines to meet Institute of Medicine Standards". Arch Intern Med 2012;1-2
202. [Kushida C, Martin M, Nikam P](#), et al. [Burden of restless legs syndrome on health-related quality of life](#). Qual Life Res 2007;16(4):617-24
203. [Lo Coco D, La Bella V](#). Fatigue, sleep, and nocturnal complaints in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol 2012;19(5):760-3
204. [Kaminska M, Kimoff R, Benedetti A](#), et al. Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. Mult Scler 2012;18(8):1159-69
205. [Duncan B, White A, Rahman A](#). [Acupuncture in the treatment of fibromyalgia in tertiary care--a case series](#). Acupunct Med 2007;25(4):137-47
206. [White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T](#). [Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London Fibromyalgia Epidemiology Study](#). Arthritis Rheum 1999;42(1):76-83
207. [Ndao-Brumblay SK, Green CR](#). [Racial differences in the physical and psychosocial health among black and white women with chronic pain](#). J Natl Med Assoc 2005;97(10):1369-77
208. [Derogatis LR, Lipman RS, Covi L](#). [SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale – preliminary report](#). Psychopharmacol Bull 1973;9(1):13-28

209. [Ware JE Jr.](#) SF-36 health survey update. Spine (Phila Pa 1976) 2000;25(24):3130-9
210. [Krupp LB](#), [LaRocca NG](#), [Muir-Nash J](#), [Steinberg AD](#). [The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus.](#) Arch Neurol 1989;46(10):1121-3
211. [Burckhardt CS](#), [Clark SR](#), [Bennett RM](#). [The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation.](#) J Rheumatol 1991;18(5):728-33
212. [Fallon J](#), [Bujak DJ](#), [Guardino S](#), [Weinstein A](#). [The Fibromyalgia Impact Questionnaire: a useful tool in evaluating patients with post-Lyme disease syndrome.](#) Arthritis Care Res 1999;12(1):42-7
213. [Melzack R](#). [The short-form McGill Pain Questionnaire.](#) Pain 1987;30(2):191-7

## Supplementary Material

[Supplementary Material](#)     [10.2014.940900.suppl](#)