

# Leitlinienstandards

Am Beispiel der S3 Leitlinie zur Neuroborreliose

# Leitlinien Entwicklung (wiki)

Nach dem System der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. ) werden Leitlinien in vier Entwicklungsstufen von S1 bis S3 entwickelt und klassifiziert (...).

- ▶ **S1:** Die Leitlinie wurde von einer Expertengruppe im informellen Konsens erarbeitet.
- ▶ **S2k:** Eine formale Konsensfindung hat stattgefunden.
- ▶ **S2e:** Eine systematische Evidenz-Recherche hat stattgefunden.
- ▶ **S3:** Die Leitlinie hat alle Elemente einer systematischen Entwicklung durchlaufen (**Logik-, Entscheidungs- und Outcome-Analyse, Bewertung der klinischen Relevanz wissenschaftlicher Studien und regelmäßige Überprüfung**).

# Klassifikation S3-Leitlinien (AWMF) 1

Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung

<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-stufenklassifikation/klassifikation-s3.html>

Handelt es sich um eine **S3-Leitlinie**,

- ▶ sollte die Leitliniengruppe repräsentativ für den Adressatenkreis sein und Vertreter der entsprechend zu beteiligenden Fachgesellschaft/en und/oder Organisation/en in die Leitlinienentwicklung frühzeitig eingebunden werden (s. DELBI-Kriterien 4 und 5, Antwortkategorie mindestens 3 bzw. 4)
- ▶ ist eine systematische Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege ('E v i d e n z') zu den relevanten klinischen F r a g e s t e l l u n g e n erforderlich:
- ▶ <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-formulierung-fragestellungen.html>

# Klassifikation S3-Leitlinien (AWMF) 2

Dabei

- ▶ **erfolgt als Erstes eine systematische Suche nach Leitlinien zum gleichen Thema (...)**
- ▶ erfolgt danach eine eigene Literaturrecherche nach einer weitgehend standardisierten Methodik (s. DELBI-Kriterium 8, Antwortkategorie mindestens 3 bzw. 4).
- ▶ **werden zur Suche nach der 'Evidenz' systematische Methoden angewandt, d.h. die Suchstrategie sollte detailliert beschrieben sein (...)**
- ▶ werden die **Auswahlkriterien für die 'Evidenz' explizit dargelegt**, insbesondere die Ausschlussgründe (s. DELBI-Kriterium 9, Antwortkategorie mindestens 3 bzw. 4).

# Klassifikation S3-Leitlinien (AWMF) 3

- ▶ wird die nach a priori festgelegten Kriterien recherchierte und ausgewählte 'Evidenz' hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet und die Ergebnisse in einer '**Evidenz**'-Tabelle zusammengefasst.
- ▶ **führt das Ergebnis der Bewertung zur Feststellung der Stärke der 'Evidenz' (Evidenzgrad).**
- ▶ sind die Methoden zur Formulierung der Empfehlungen klar beschrieben, dazu sind formale Konsensustechniken erforderlich (z.B. Konsensuskonferenz, Nominaler Gruppenprozess oder Delphi-Verfahren (s. DELBI-Kriterium 10, Antwortkategorie mindestens 3 bzw. 4)

# Klassifikation S3-Leitlinien (AWMF) 4

- ▶ wird jede Empfehlung im Rahmen einer **strukturierten Konsensfindung** unter neutraler Moderation diskutiert und abgestimmt, deren Ziele die Lösung noch offener Entscheidungsprobleme, eine abschließende Bewertung der Empfehlungen und die Messung der Konsensstärke sind.

- ▶ führt das Ergebnis der strukturierten Konsensfindung zur Festlegung der Empfehlungsgrade A (starke Empfehlung), B (Empfehlung) oder 0 (offene Empfehlung), werden in der fertigen Leitlinie zu jeder Empfehlung 'Evidenz'- und Empfehlungsgrad angegeben (s. DELBI-Kriterium 12, Antwortkategorie mindestens 3 bzw.4).

- ▶ ist der Leitlinie eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinien-Report) hinterlegt (s. DELBI-Kriterium 29, Antwortkategorie mindestens 3 bzw.4)

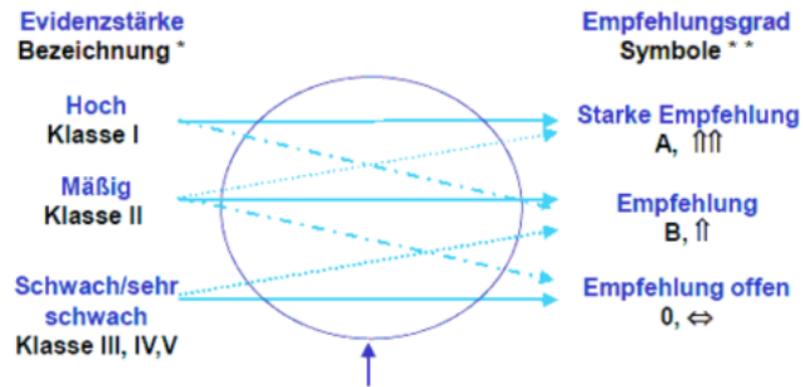
# Klassifikation S3-Leitlinien (AWMF) 5

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht
B	Empfehlung	sollte / sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann erwogen werden / kann verzichtet werden

Die Empfehlungen sollen die zugrundeliegende Evidenzklasse enthalten

(...) Somit können Evidenz- und Empfehlungsstärken in begründeten Fällen voneinander abweichen. Eine Begründung anhand der genannten Kriterien der Wertung sollte in einem Kommentar bzw. Hintergrundtext zur Empfehlung dokumentiert werden. (...)

Von der Evidenz zur Empfehlung: Visualisierung der klinischen Beurteilung als Prozess der Kriteriengestützten Konsensusentscheidung



Kriterien für die Graduierung (Konsensusaspekte):

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/ll-entwicklung-graduierung-der-empfehlungen.html>

# Leitlinie Neuroborreliose

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-071.html>

enthält

**Leitlinie** [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-071l\\_S3\\_Neuroborreliose\\_2018-4.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-071l_S3_Neuroborreliose_2018-4.pdf)

und

**Leitlinienreport** [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-071m\\_S3\\_Neuroborreliose\\_2018-4.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-071m_S3_Neuroborreliose_2018-4.pdf)

# Was gehört zu einer S3 Leitlinie AWMF? (Auswahl)

1. Relevante klinische Fragestellungen
  - ▶ Die **Formulierung von klinisch relevanten Fragestellungen zu einem frühen Zeitpunkt** ist für die Planung von Literaturrecherchen unerlässlich (...).  
Dabei ist im Hinblick auf die **Zielorientierung der Leitlinie** zu entscheiden, welche Fragen bzw. Empfehlungen im Mittelpunkt stehen sollen (stehen werden).
  - ▶ Gleichzeitig ist festzulegen, nach welcher **methodischen Strategie** die Fragestellungen beantwortet werden sollen <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-formulierung-fragestellungen.html>.
2. Suche nach vergleichbaren Leitlinien.
3. Bewertung der Evidenz auf der Grundlage der Fragestellungen und Recherchen.
4. **Werden in der fertigen Leitlinie zu jeder Empfehlung 'Evidenz'- und Empfehlungsgrad angegeben** (s. DELBI-Kriterium 12, Antwortkategorie mindestens 3 bzw.4).

# Ad 1) Relevante klinische Fragestellungen

Quelle: Leitlinienreport, S. 5 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-071m\\_S3\\_Neuroborreliose\\_2018-4.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-071m_S3_Neuroborreliose_2018-4.pdf)

## Formulierung von Schlüsselfragen

- a) Leitlinienreport: **Definition der Neuroborreliose** (PICO **P=Patientencharakteristika**, klinisches Problem; **I=Intervention**; **C=Comparison** [Vergleich mit Alternative]; **O=Outcome** [Zielkriterien])

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

# Ad 1) Relevante klinische Fragestellungen

Quelle: Leitlinienreport, S. 5 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-071m\\_S3\\_Neuroborreliose\\_2018-4.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-071m_S3_Neuroborreliose_2018-4.pdf)

## ► **Diskussion** zu o.g. Vorgehen:

- Bei klinischen Definitionen werden (kontrovers diskutierte) „**seronegative Fälle**“ nicht berücksichtigt: Beschluss: Diese sollen im deskriptiven Review berücksichtigt werden und bei den Empfehlungen im Sinne der Frage nach einer Übertragbarkeit auf erweiterte Patientengruppen diskutiert werden.
- **Serologische Tests nicht einheitlich validiert**: Beschluss: Bei Studienextraktionen soll die Art des serologischen Testes mit erfasst werden (Validität)
- „**NB ohne Liquorpleozytose**“ vor dem Hintergrund möglicher Biomarker (z.B. Zytokine wie CXCL13): Beschluss: im deskriptiven Review berücksichtigen Starker Konsens: 13/13

# Ad 1) Relevante klinische Fragestellungen

Quelle: Leitlinienreport, S. 5 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-071m\\_S3\\_Neuroborreliose\\_2018-4.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-071m_S3_Neuroborreliose_2018-4.pdf)

## Leitlinienreport: Formulierung von Schlüsselfragen

- a) Definition der Neuroborreliose (PICO)
- b) **Intervention, Vergleich mit Alternative (PICO)**
  - ▶ Antibiotikabehandlung vs. Placebo
  - ▶ Antibiotikabehandlungen miteinander vergleichen in Bezug auf: Klassen/Substanz, Applikationsform, Dosierung, Dauer, Wirkspiegel
  - ▶ folgende Antibiotika sollen untersucht/verglichen werden: Amoxicillin, Azithromycin, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Clarithromycin, Doxycyclin, Penicilline, Metronidazol, Minocyclin, Bactrim, Erythromycin, Chinolone, Hydroxychloroquin
  - ▶ nichtsteroidale Antiphlogistika im Vergleich zu Placebo oder keine nichtsteroidale Antiphlogistika
  - ▶ Steroide im Vergleich zu Placebo oder keine Steroide
  - ▶ Phytotherapeutika im deskriptiven Review berücksichtigen (Weihrauch, Curcumin, Artemisia annua, Samento, Banderol) Starker Konsens: 13/13

# Ad 1) Relevante klinische Fragestellungen

Quelle: Leitlinienreport, S. 5 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-071m\\_S3\\_Neuroborreliose\\_2018-4.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-071m_S3_Neuroborreliose_2018-4.pdf)

## Leitlinienreport: Formulierung von Schlüsselfragen

- a) Definition der Neuroborreliose (PICO)
- b) Intervention, Vergleich mit Alternative (PICO)
- c) Patientenrelevante Endpunkte (Outcomes) (PICO)
  - ▶ Neurologischer Status (allgemein)
  - ▶ Neurologischer Status (speziell) - Fazialisparese - Hörstörung - Sehstörung - Paresen der Extremitäten - spinale Symptome - Dysästhesien/Parästhesien - Schwindel
  - ▶ Skalen - Lebensqualität (SF36) Kognition (CVLT, TMT) - Depression (BDI) - Schmerz (SF36) - Fatigue (SF36) - Schlafstörungen - Arbeitsfähigkeit/Erwerbsfähigkeit % - GdB
  - ▶ Erfassung der Endpunkte generell mit validierten Skalen (obige Skalen sind als Beispiele zu verstehen) Starker Konsens: 13/13

# Ad 1)

Quelle: Leitlinienreport, S. 5 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-071m\\_S3\\_Neuroborreliose\\_2018-4.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-071m_S3_Neuroborreliose_2018-4.pdf)

LEITLINIE - ZIELE		LL-REPORT - ZIELE
Krankheitsdefinition	(X)	.. Unter Fragestellungen
Absicherung der klinischen Diagnose		Empfehlungen zur Absicherung der klinischen Diagnosen; insbesondere bei welcher klinischen Konstellation eine Liquoruntersuchung erfolgen soll
Abgrenzung unspezifischer Beschwerden	(X)	Empfehlungen zum Vorgehen bei anhaltenden untypischen bzw. unspezifischen Beschwerden nach antibiotischer Behandlung
Antikörper-Diagnostik im Serum		Empfehlungen zur stadiengerechten Labordiagnostik: serologischer Nachweis von IgM- und IgG-Borrelienantikörpern mit dem 2-Stufen-Verfahren ELISA/Immunoblot
Liquordiagnostik inklusive Antikörpernachweis im Liquor		Empfehlungen zur Bestimmung der borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese (borrelienspezifischer Liquor-/Serum-Antikörper-Index)
sinnvoller Einsatz molekulardiagnostischer und kultureller Verfahren		sinnvoller Einsatz molekulardiagnostischer und kultureller Verfahren

# Ad 1)

Quelle: Leitlinienreport, S. 5 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-071m\\_S3\\_Neuroborreliose\\_2018-4.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-071m_S3_Neuroborreliose_2018-4.pdf)

LEITLINIE - ZIELE		LL-REPORT - ZIELE
Therapie		Therapie der Neuroborreliose im frühen und späten Stadium
	X	Empfehlungen zu Therapiekontrolle
Differenzialdiagnostik	X	
	X	Empfehlungen zur diagnostischen Sicherheit (mögliche, wahrscheinliche, sichere Neuroborreliose)
Prävention		Prävention der Lyme-Borreliose
Nachbeobachtung eines Zeckenstiches		Empfehlungen zur Nachbeobachtung eines Zeckenstiches
Informationsblatt für Patienten		Bereitstellung von Informationen für Patienten
Erkrankungen, die durch Rückfallfieber-Borrelien ( <i>Borrelia recurrentis</i> ) verursacht werden, sind nicht Gegenstand der Leitlinie		Die Leitlinie beschäftigt sich nicht mit Erkrankungen, die durch <i>Borrelia recurrentis</i> (Rückfallfieber) verursacht werden.
Fragen bezüglich Co-Infektionen im Zusammenhang mit durch Zecken übertragenen Erkrankungen sind nicht Gegenstand der Leitlinie		Fragen bezüglich Co-Infektionen im Zusammenhang mit durch Zecken übertragenen Erkrankungen sind nicht Gegenstand der Leitlinie

# Ad 2) Suche nach vergleichbaren Leitlinien

[https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2014/03/AGREE\\_II\\_German-Version.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2014/03/AGREE_II_German-Version.pdf)

**Tabelle 1: Leitlinienbewertungen nach AGREE II**

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

- Bewertungsmaßstab und Legende der Leitlinien nicht vorhanden.
- Leitlinien z. T. im Literaturverzeichnis schwer oder gar nicht zu finden.
- Die Tabelle ist nicht selbsterklärend.

DGN: aktualisiert  
EFNS: Im Verzeichnis ohne Fundstelle  
DGPI: Nicht zu finden  
IDSA: Nicht mehr gültig  
ILADS: 2014  
AAN: Keine Guideline gefunden.  
An IDSA gekoppelt?

# Ad 3) Bewertung der Evidenz: Therapie der Neuroborreliose bei Erwachsenen

**Tabelle 2:** Studiencharakteristika

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

# Ad 3) Bewertung der Evidenz: Therapie der Neuroborreliose bei Erwachsenen

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

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

Qualitätsbewertung							Patientenanzahl		Effektschätzer	Qualität
Studienanzahl	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Ungenauigkeit	Andere	Beta-Laktame	Doxycyclin	Relatives Risiko (95% CI)	
Neurologische Restsymptome (nach 4–12 Monaten)										
3	RCTs	schwer <sup>1</sup>	gering	gering	schwer <sup>2</sup>	keine	59/105 (56,2%)	53/124 (42,7%)	<b>RR 1,27</b> (0,98 – 1,63)	⊕⊕○○ NIEDRIG
Neurologische Restsymptome (nach 12 oder mehr Monaten)										
3	RCTs	schwer <sup>1</sup>	gering	gering	schwer <sup>3</sup>	keine	33/98 (33,7%)	37/113 (32,7%)	<b>RR 0,98</b> (0,68 – 1,42)	⊕⊕○○ NIEDRIG
Nebenwirkungen										
3	RCTs	schwer <sup>1</sup>	gering	gering	schwer <sup>3</sup>	keine	24/80 (30,0%)	30/87 (34,5%)	<b>RR 0,82</b> (0,54 – 1,25)	⊕⊕○○ NIEDRIG
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zwei unverblindete Studien, Bedenken bzgl. der Allokation und selektiven Berichtens</li> <li>2. Kleine Gruppengröße; die „optimal information size“ wird nicht erreicht, breites Konfidenzintervall</li> <li>3. Die „optimal information size“ wird nicht erreicht, breites Konfidenzintervall</li> </ol>										

RCT: randomisierte kontrollierte Studien

# Ad 3) Bewertung der Evidenz: Therapie der Neuroborreliose bei Erwachsenen

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

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

# Ad 3) Bewertung der Evidenz: Therapie der Neuroborreliose bei Erwachsenen

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

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

# Ad 3) Bewertung der Evidenz: Therapie der Neuroborreliose bei Kindern

Tabelle 6: Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Teilnehmer	Falldefinition	Intervention	Therapiedauer
<b>RCTs</b>				
Millner 1995 (16)	41	möglich	Penicillin G 300000–375000 IE/kg  Ceftriaxon 100mg/kg  Gruppengröße nicht berichtet	14 Tage
Müllegger 1991 (17)	23	möglich	Penicillin G 400000–500000 IE/kg (n=11)  Ceftriaxon 75–93 mg/kg (n=12)	14 Tage

# Ad 3) Bewertung der Evidenz: Therapie der Neuroborreliose bei Kindern

Prospektive Kohortenstudien				
Jörbeck 1987 (18)	9	möglich	Penicillin G 150 mg/kg (n=8) Cefuroxim 4,5g (n=1)	10–19 Tage
Retrospektive Kohortenstudien				
Thorstrand 2002 (19)	203	wahrscheinlich	Ceftriaxon 100mg/kg, Maximum 2g (n=109)  Penicillin 100mg/kg (n=53)  Doxycyclin 4mg/kg, Maximum 200mg (n=22)  Cefotaxim 100mg/kg (n=19)	10 Tage
Bingham 1995 (20)	19	möglich	Ceftriaxon, Amoxicillin, Erythromycin, Penicillin, Doxycycline, Steroide, Aciclovir oder keine Behandlung. Dosierungen nicht berichtet.	14–30 Tage
Skowronek- Bala 2008 (21)	9	möglich	Ceftazidim + Doxycyclin (n=5), Amoxicillin + Doxy- cyclin (n=1), Ceftazidim + Amoxicillin (n=1), Doxycyclin (n=1), Ceftazidim (n=1)	3-6 Wochen

# Ad 3) Bewertung der Evidenz: Therapie der Neuroborreliose bei Kindern

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

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

# Ad 3) Bewertung der Evidenz: Therapie der Neuroborreliose bei Kindern

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

Qualitätsbewertung						Patientenanzahl		Effektschätzer	Qualität
Studienanzahl	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Ungenauigkeit	Penicillin	Ceftriaxon	Relatives Risiko (95% CI)	
Neurologische Restsymptome am letzten berichteten Zeitpunkt									
1	RCTs	schwer <sup>4</sup>	gering	gering	sehr schwer <sup>5</sup>	0/11 (0,0%)	0/12 (0,0%)	nicht bestimmbar	⊕○○○ SEHR NIEDRIG
Neurologische Restsymptome am letzten berichteten Zeitpunkt									
2	Beobachtungsstudien	sehr schwer <sup>1</sup>	gering	schwer <sup>2</sup>	schwer <sup>3</sup>	2/55 (3,6%)	4/28 (14,3%)	Keine Meta-Analyse	⊕○○○ SEHR NIEDRIG

1. Baseline Confounding, selektierte Patienten, keine Verblindung, Interventionen unzureichend beschrieben
2. Heterogene Interventionen, Interventionen nicht klar beschrieben
3. Kleine Gruppengröße, die „optimal information size“ wird nicht erreicht
4. Keine Verblindung, Randomisierung und Allokation nicht klar beschrieben, selektives Berichten kleiner Gruppen
5. sehr kleine Gruppengröße, die „optimal information size“ wird nicht erreicht

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

Qualitätsbewertung						Patientenanzahl		Effektschätzer	Qualität
Studienanzahl	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Ungenauigkeit	Kombination	Monotherapie	Relatives Risiko (95% CI)	
Neurologische Restsymptome am letzten berichteten Zeitpunkt									
1	Beobachtungsstudien	sehr schwer <sup>1</sup>	gering	schwer <sup>3</sup>	schwer <sup>2</sup>	1/7 (14,3%)	2/2 (100,0%)	<b>RR 4,44</b> (0,96 – 20,50)	⊕○○○ SEHR NIEDRIG

1. kritisches Risiko für Bias, Baseline Confounding, selektierte Patienten, fehlende Verblindung, Interventionen ungenau beschrieben
2. kleine Gruppengröße, die „optimal information size“ wird nicht erreicht
3. Interventionen heterogen

## Ad 3) Bewertung der Evidenz:

Anhang 8 (Leitlinie)

Tabelle 12

GRADE-Bewertung der Antibiotika-Studien  
(modifiziert nach Dersch et al., 2015a):

Für Spätmanifestationen durchweg sehr niedrige Qualität der Studien

# Ad 4) Empfehlungsgrade

[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-071l\\_S3\\_Neuroborreliose\\_2018-4.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-071l_S3_Neuroborreliose_2018-4.pdf)

Zur Standardisierung der Empfehlungen der Leitlinie-Neuroborreliose werden einheitliche Formulierungen verwendet.

Es gelten hierbei folgende Abstufungen:

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

# Was steht in der Leitlinie?

- ▶ **Die klinische Verdachtsdiagnose einer Neuroborreliose** (Hirnnervenausfälle, Meningitis/Meningoradikulitis, Enzephalomyelitis) **lässt sich durch den Nachweis entzündlicher Liquorveränderungen in Verbindung mit einer borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese bestätigen.** Die serologische Diagnostik soll nur bei ausreichendem klinischem Verdacht angefordert werden. ↑↑ (Konsens 10/13)
- ▶ **Die Antibiotikabehandlung der frühen und späten Neuroborreliose soll mit einer der folgenden Substanzen erfolgen:** Doxycyclin, Ceftriaxon, Cefotaxim, Penizillin G. ↑↑ (Konsens 9/13)

# Was steht in der Leitlinie?

- ▶ **Die Antibiotikabehandlung sollte über einen Zeitraum von 14 Tagen** (frühe Neuroborreliose) **bzw. 14-21 Tagen** (späte Neuroborreliose) **erfolgen**. ↑↑ (starker Konsens 13/13)
- ▶ Der Therapieerfolg soll anhand der klinischen Symptomatik beurteilt werden. ↑↑ (starker Konsens 12/12)
- ▶ **Bei PTLDS-artigen Beschwerden sollen eine symptombezogene Differenzialdiagnostik und Therapie erfolgen** ↑↑ (Konsens 11/13)
- ▶ **Bei Annahme eines sogenannten PTLDS soll keine Antibiotikatherapie erfolgen** ↓↓ (Konsens 11/12)

# Zusammenfassung: Leitlinie / LL-Report: was haben wir?

- ▶ Formulierungen zu Schlüsselfragen
  - Ziele der LL NLB
- ▶ Liste der vorhandenen Leitlinien
- ▶ Evidenzgrade zur Behandlung bei Erwachsenen und bei Kindern
- ▶ Empfehlungen mit Empfehlungsgraden

# Was fällt auf ? (1)

1. Keine strukturierten Fragen mit nachfolgender Festlegung der methodischen Strategie zur Beantwortung der Fragen, Ergebnis und Evidenzbeurteilung.
2. Bewertung der Evidenz
  - ▶ Durchweg niedrige oder sehr niedrige Evidenz bei den untersuchten Studien
  - ▶ 2 Evidenztabelle: Behandlung bei Kindern und bei Erwachsenen, Fragen hierzu wurden nicht formuliert.
3. Ziele der Leitlinie
  - ▶ Ziele in Leitlinie und im Report sind nicht kongruent
4. Suche nach vergleichbaren Leitlinien
  - ▶ Es gibt keine IDSA-Leitlinie mehr, die LL ist aus dem LL-Register genommen worden.

## Was fällt auf ? (2)

### 5. Empfehlungsgrade

- ▶ Weichen vom Muster der AWMF ab,
- ▶ Sind nicht an die Evidenz gekoppelt
- ▶ Keine Erklärung für die Diskrepanz von Empfehlungsgrad und Evidenz.

6. Es gibt keine Frage mit Recherche und Evidenzbeurteilung zur Labor-Diagnostik, zum klinischen Bild, zur Erregerpersistenz und zum Post-Lyme-Syndrom.

7. Andere Vektoren als Zecken sind ausgeklammert.

8. Die Leitlinie greift auf andere Quellen zurück als der Leitlinienreport.

# Ist die Leitlinie zur Neuroborreliose eine S3- Leitlinie?

- ▶ Die Empfehlungen werden **n i c h t** mit den Evidenzgraden unterlegt.
- ▶ Die Evidenz im Hintergrund ist niedrig bis sehr niedrig
- ▶ ZT Empfehlungen in der Leitlinie mit anderen Quellen als den im LL-Report genannten.
- ▶ Es wurde so weit vom Schema der AWMF abgewichen (Frage- Suchstrategie- Evidenzbeurteilung- Empfehlung mit Evidenzangabe), dass das Prozedere nicht mehr einer S3-Leitlinie entspricht.

# Welchen Entwicklungsgrad hat die Leitlinie zur Neuroborreliose?

- ▶ In der Leitlinie fehlt eine Entwicklung von den Fragen über die Suchkriterien zur Evidenz.
- ▶ Es fehlt auch eine systematische Unterlegung der Empfehlungen mit Evidenzgraden.
- ▶ Eine formale Konsensbildung hat stattgefunden.
- ▶ Die Leitlinie hat einen S2k Charakter, evtl auch einen S2e Charakter, wenn es nicht auf den Evidenzgrad ankommt.

# Was kann verbessert werden?

- ▶ Evidenzanalyse zu allen gestellten Fragen (Recherche-Ergebnissen).
- ▶ Berücksichtigung / Focus auf Labordiagnostik und Persistenz.
  - ▶ Auch hierzu systematische Recherchen und Evidenzanalyse.
- ▶ Dann Erstellung einer Leitlinie, die auch offene Fragen zulässt und der schwierigen diagnostischen und therapeutischen Lage gerecht wird.

# Warum ist das so wichtig ?

- ▶ „ (...) die vorliegenden epidemiologischen Daten nicht für eine abschließende Klärung ausreichen. (...) Inzidenz der Lyme-Borreliose im Bereich von 60 000 bis >200 000 Erkrankungen/Jahr (...).“
- ▶ „Die akute Neuroborreliose (3,3%) war nach dem Erythema migrans (95,4%) die zweithäufigste klinische Manifestation (Wilking & Stark, 2014).“
- ▶ Bisher wird kein offizieller Therapieansatz dem Leidensdruck der Betroffenen gerecht.  
Wir haben eine lückenhafte Diagnostik, halbherzige Behandlungsansätze und häufig Therapieversager (PTLDS).

# Ausblick

- ▶ Wir benötigen eine Re-Evaluation der diagnostischen Möglichkeiten,
- ▶ Eine Sicht auf das Krankheitsbild unter Berücksichtigung der Pathomechanismen und
- ▶ Eine konsequente Behandlung.