

The International Lyme and Associated Diseases Society

Evidence-based richtlijnen voor het management van Lyme-borreliose

The ILADS Working Group,
ILADS, P.O. Box 341461
Bethesda, MD 20827-1461, USA
www.ILADS.org

Bron:

Expert Review of Anti-infective Therapy 2(1), Supplement (2004)
Future Drugs Ltd.,
Unitec House,
3rd Floor,
2 Albert Place,
Finchley Central,
London N3 1QB, UK
Tel: +44(0)20 8349 2033; Fax: +44(0)20 8343 2313
All rights reserved ISSN 1478-7210
www.future-drugs.com
Reprint purchase enquiries: reprints@future-drugs.com

Originele tekst; "Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease"

Keywords: antibiotics, Babesia, Bartonella, Borrelia burgdorferi, Ehrlichia, guidelines, Lyme disease, tickborne diseases

Vertaling;

Robert F. Bolderdijk, met officiële toestemming van ILADS and Future Drugs Ltd.
Een letterlijke vertaling van de tekst is soms niet mogelijk, daarom wordt verwezen naar de Engelse tekst in geval van onduidelijkheid.
www.borreliose.nl

The ILADS Working Group

Daniel Cameron, MD, MPH Internal Medicine and Epidemiology,
Mt. Kisco, New York

Andrea Gaito, MD Rheumatology,
Basking Ridge, New Jersey

Nick Harris, PhD Immunology,
Palo Alto, California

Gregory Bach, DO Family and Integrative Medicine,
Colmar, Pennsylvania

Sabra Bellovin, MD Family Practice,
Portsmouth, Virginia

Kenneth Bock, MD Family Practice,
Rhinebeck, New York

Steven Bock, MD Family Practice
Rhinebeck, New York

Joseph Burrascano, MD Internal Medicine
East Hampton, New York

Constance Dickey, RN Registered Nurse
Hampden, Maine

Richard Horowitz, MD Internal Medicine
Hyde Park, New York

Steven Phillips, MD Internal Medicine
Ridgefield, Connecticut

Laurence Meer-Scherrer, MD Internal Medicine
Flamatt, Switzerland

Bernard Raxlen, MD Psychiatry
Greenwich, Connecticut

Virginia Sherr, MD Psychiatry
Holland, Pennsylvania

Harold Smith, MD Emergency Medicine
Danville, Pennsylvania

Pat Smith President, Lyme Disease Association, Inc.
Jackson, New Jersey

Raphael Stricker, MD Hematology and Immunotherapy
San Francisco, California

Samenvatting en “disclaimer”

Deze richtlijnen vertegenwoordigen een “evidence-based review” van de International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) van Lyme-borreliose en de door teken overgebrachte geassocieerde ziekten. Hoewel de richtlijnen een evidence-based benadering bieden voor de diagnose en de behandeling van Lyme-borreliose en de door teken overgebrachte geassocieerde ziekten, zijn zij niet bedoeld als een standaard voor de medische zorg. Artsen moeten hun eigen beoordeling maken, gebruikmakend van een grondig overzicht van alle beschikbare klinische informatie en literatuur over de ziekte van Lyme, om te beslissen wat de beste behandelingskuur is voor elke individuele patiënt.

Erkentelijkheid

Ilads wil de “Turn the Corner Foundation”, New York, NY, bedanken voor de financiële ondersteuning bij het tot stand komen van de richtlijnen; “Medallion Media”, Novato, CA voor de redactionele ondersteuning bij de ontwikkeling van de richtlijnen; en de Lyme Diseases Association Inc, Jackson, NJ, voor de financiële ondersteuning van de publicatie van de richtlijnen.

Inhoudsopgave

I Introductie van de richtlijnen

1. International Lyme and Associated Diseases Society
2. Chronische Lyme-borreliose; een groeiende epidemie
3. De noodzaak voor nieuwe richtlijnen
4. Het probleem van definities
5. Bekwaamheid en training
6. De rol van de eerstelijns zorg
7. De voornaamste punten van de richtlijnen

II Nieuwe ziekteverschijnselen

8. Symptomatische ziekteverschijnselen
9. Symptomen van Lyme-borreliose
10. Toenemend bewijs van persisterende infecties
11. Teleurstellende resultaten van symptomatische behandeling
12. De ernst van chronische Lyme-borreliose

III Diagnostische aandachtspunten

13. Atypische vroege ziekteverschijnselen
14. Chronische ziekteverschijnselen van de ziekte van Lyme
15. De beperkingen van fysische bevindingen
16. Beperkingen m.b.t. de sensitiviteit van de testen
17. Seronegatieve Lyme-borreliose
18. Belangrijkheid van de differentiaal diagnose
19. Klinische beoordeling
20. Het testen op co-infecties

IV Overwegingen m.b.t. behandeling

21. Direct gebruik van antibiotica
22. Het kiezen van het antibioticum
23. Orale antibiotica opties
24. Intraveneuze opties
25. Intramusculaire opties
26. Behandeling met een combinatie van antibiotica
27. Vervolg behandeling
28. Dosering
29. Duur van de therapie
30. Empirische behandeling
31. Persisterende Lyme-borreliose
32. Recurrerende Lyme-borreliose
33. Refractaire Lyme-borreliose
34. Mislukking m.b.t. behandeling
35. Symptomatische behandeling
36. Fibromyalgie
37. De beslissing om met antibiotica te stoppen
38. Alternatieve antibiotica
39. Therapie voor co-infecties

V Research behoeften

- 40. Voortdurende herziening van de richtlijnen
- 41. Validatie van de richtlijnen
- 42. Vergelijkende studies

VI Periodieke herziening van de richtlijnen

- 43. Beoordelingssysteem voor evidence-based richtlijnen
- 44. Tabel 1: Vergelijking van de hoofdzaken van IDSA en ILADS richtlijnen
- 45. Criteria voor evidence-based richtlijnen

Sectie I: Introductie van de richtlijnen

Dit rapport, voltooid in november 2003, is bedoeld om als bron te dienen voor artsen, GGD medewerkers en organisaties die zich bezig houden met de evaluatie en de behandeling van de ziekte van Lyme.

1. International Lyme and Associated Diseases Society

ILADS is een interdisciplinaire organisatie van gezondheidswetenschappers die in 1999 is opgericht om de volgende doelstellingen te verwezenlijken:

- Analyseren van de medische literatuur, positie verklaringen en praktijk parameters, m.b.t. de ziekte van Lyme en de daarmee geassocieerde ziekten.
- Verbeteren van het management van deze ziekte door evaluatie van bestaande en innovatieve therapieën.
- Training van een brede groep van gezondheidszorgverleners en het effectief ondersteunen van klinici die een kost effectieve “state of the art” behandelingsregime zoeken

ILADS identificeerde de noodzaak voor nieuwe en uitgebreide richtlijnen voor de diagnose en behandeling van de ziekte van Lyme en daaraan geassocieerde ziekten. In 2001 werd een werkgroep gevormd om een evaluatie te maken van bestaande praktijken en om nieuwe standaarden van zorg te bevorderen.

Dit rapport, voltooid in november 2003, dient als een informatiebron voor artsen, GGD medewerkers en organisaties die betrokken zijn bij de evaluatie en de behandeling van de ziekte van Lyme.

2. Chronische Lyme-borreliose: een groeiende epidemie

The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) beschouwt de ziekte van Lyme als de snelst groeiende vector ziekte in de VS. Volgens een voorzichtige schatting zou het aantal nieuwe gevallen per jaar van Lyme-borreliose tien keer hoger zijn dan de 17 730 door de CDC gerapporteerde gevallen over 2000.[1,2]

De prevalentie van chronische Lyme-borreliose varieert van 34% in een retrospectieve cohort studie [3] tot 62% in een groep in een speciale kliniek in een endemische omgeving voor de ziekte van Lyme.[4]

Klinische patiënten vertoonden arthralgie, arthritis, cardiale en neurologische symptomen. Een groter wordend aantal van chronische gevallen wordt geassocieerd met de Lyme spirocheet, *Borrelia burgdorferi*. Er ligt wereldwijd een grote uitdaging om optimale kosteneffectieve middelen te bepalen voor zowel de diagnosestelling als voor beleids- en volksgezondheidsaspecten van de ziekte van Lyme. Daarbij komen de problemen m.b.t. de identificatie en het management van de door teken overgebrachte co-infecties inclusief *Ehrlichia*, *Babesia* en *Bartonella* soorten.[5]

3. De noodzaak van nieuwe richtlijnen

Richtlijnen van de Infectious Disease Society of America (IDSA) schieten te kort in de behoefte m.b.t. diagnose en behandeling van personen met chronische Lyme-borreliose. De laatste IDSA richtlijnen (2000) houden geen rekening met het overtuigende peer-reviewed en gepubliceerde bewijs, dat persisterende, recurrerende en refractaire Lyme-borreliose bevestigt. In feite ontkennen de IDSA richtlijnen het bestaan hiervan[6.].

De IDSA symptomatische benaderingen van Lyme-borreliose zijn beperkt en sluiten vele personen uit met een persisterend klinisch- en laboratoriumbewijs van een actieve *B. burgdorferi* infectie.

Bovendien herkennen de artsen die personen met Lyme-borreliose en andere teken-infecties behandelen, de noodzaak van nieuwe richtlijnen zodat ze de patiëntengroep beter kunnen helpen.[6]

Eerdere richtlijnen voor het management van Lyme-borreliose zijn door Ray gepubliceerd in the New England Journal of Medicine in 1990[7]; in Conn's Current Therapy in 1997 door Burrascano en in 1998 door Steere.[8,9]; in Burrascano's Guidelines op de ILADS website (www.ilads.org); en in the Journal of Infectious Diseases door Wormser en collega's in 2000[6].

De ILADS richtlijnen zijn uitgebreider dan deze protocollen omdat gebruik gemaakt wordt van de evidence-based benadering en de Cochrane methode zoals aangewend bij de IDSA.[6,10]

Ons doel is om praktiserende artsen uitvoerbare en verdedigbare richtlijnen aan te bieden voor de behandeling van alle personen met Lyme-borreliose, ook degenen met persisterende, recurrerende en recidieve symptomen van de B. burgdorferi infectie.

De ILADS richtlijnen concentreren zich op het volgende:

- welke patiënten geëvalueerd moeten worden
- welke test voorgeschreven moet worden
- welke antibiotica te gebruiken
- welke stappen te nemen om zeker te zijn dat rekening wordt gehouden met de algemene terughoudendheid t.a.v. antibioticagebruik.

De ILADS werkgroep die de richtlijnen formuleerde, bestond uit primaire zorg klinici, wetenschappers, mensen uit de maatschappelijke gezondheidszorg en patiënten vertegenwoordigers. Bij de totstandkoming van deze behandelingsrichtlijnen, heeft de werkgroep factoren overwogen zoals; de voorkomende gevallen van Lyme-borreliose, de ernst van de ziekte in termen van morbiditeit, comorbiditen en factoren wanneer Lyme-borreliose hoogst waarschijnlijk chronisch wordt, haalbaarheid, efficiëntie en kosten van antibiotica behandeling, de impact van de antibioticabehandeling op de kwaliteit van het leven, alsmede bijwerkingen en de mogelijkheid op de ontwikkeling van medicijnen resistentie.

Vanwege de complexiteit en veranderlijkheid van de symptomen van de ziekte van Lyme zijn de richtlijnen flexibel. De behandeling hangt af van de ernst van elk geval, de reactie van de patiënt op de behandeling en de eigen klinische beoordeling van de arts.

4. Het probleem van definities

Lyme-borreliose werd aanvankelijk onderzocht door de epidemiologen van de CDC en was gericht op het erythema migrans, hartblok, meningitis en arthritis. De ELISA test en later de western blot werden ingevoerd t.b.v. seroepidemiologische studies. Chronische, persisterende, recurrerende en refractaire Lyme-borreliose werden niet in deze studies opgenomen met als gevolg dat chronische Lyme-borreliose nog steeds niet als zodanig herkend wordt

Voor het doel van de ILADS richtlijnen is "chronische Lyme-borreliose" gedefinieerd, met inbegrip van de persisterende symptomalogie, inclusief vermoeidheid, cognitieve dysfunctie, hoofdpijn, slaapstoornis en andere neurologische eigenschappen, zoals demyelinisatieziekten, perifere neuropathie soms motor neuron ziekten, neuropsychiatrische gevallen, cardiale verschijnselen inclusief vertraagde elektrische voortgeleiding en dilaterende cardiomyopathie en musculoskeletale problemen. De symptomen kunnen voortduren ondanks een behandeling van 30 dagen (persisterende Lyme-borreliose). De patiënt kan terugvallen zonder een nieuwe tekenbeet of EM (recurrerende Lyme-borreliose), of reageert slecht op de antibiotica behandeling (refractaire Lyme-borreliose).

Volgens deze definities had bijna tweederde van de 215 Lyme patiënten, in een recente uitgevoerde retrospectieve cohort studie in een endemische regio, chronische Lyme-borreliose. Case definities van Lyme-borreliose zijn geëvolueerd en zullen zich voortdurend ontwikkelen naar mate er beter begrip voor Lyme-borreliose komt, hetgeen zal resulteren in een algemeen lexicon.

5. Bekwaamheid en training

De geschiktheid van de behandeling hangt sterk af van de expertise van de arts bij de behandeling van de ziekte van Lyme. Bekwaamheid in deze vereist diagnostische en behandelingsvaardigheden die tot op heden noch in de medische opleiding noch in nascholing worden aangeboden.

Clinici die meer ervaring hebben in de behandeling van Lyme-borreliose tonen betere resultaten en ondervinden minder problemen vanwege een grotere bekwaamheid om klinische data te interpreteren, het onmiddellijk voorschrijven van antibiotica en het gebruik van maatregelen die bijwerkingen verminderen zoals, het gebruik van acidophilus om de normale darmflora te vervangen welke verminderd is door antibiotica.

6. De toenemende rol van de eerstelijns zorg

De eerstelijns arts heeft een belangrijke rol, omdat hij de eerste en vaak het voornaamste medische contact is voor de personen met de ziekte van Lyme.

Eerstelijns artsen concentreren zich op symptoombehandeling, het volgen van bijeffecten, het handhaven of verbeteren van de functionele status en het verhinderen van recurrerende symptomen.

Deze hier beschreven richtlijnen omvatten de resultaten, die door de eerstelijns artsen van patiënten met Lyme-borreliose zijn behaald.

7. De voornaamste punten van de richtlijnen

- Omdat er op dit moment geen definitieve test is voor Lyme-borreliose, moeten laboratoriumresultaten niet gebruikt worden om personen uit te sluiten van een behandeling.
- Lyme-borreliose is een klinische diagnose en testresultaten moeten gebruikt worden om de beoordeling van de arts eerder te ondersteunen, dan de beoordeling te niet te doen.
- Het vroege gebruik van antibiotica kan persisterende, recurrerende en refractaire Lyme-borreliose voorkomen.
- De duur van de behandeling moet bepaald worden door de klinische respons, in plaats van een willekeurige (b.v. 30 dagen) behandelingskuur.
- De praktijk om te stoppen met antibiotica teneinde een vertraagd herstel de kans te geven wordt niet aanbevolen bij persistente Lyme-borreliose. In deze gevallen is het redelijk om de behandeling voort te zetten gedurende enkele maanden, nadat klinische en laboratorium afwijkingen een verbetering laten zien en de symptomen verdwenen zijn.

Sectie II: Nieuwe ziekteverschijnselen

Lyme-borreliose werd voor het eerst beschreven in 1977 als “Lyme arthritis” onder patiënten waarvan men eerst dacht dat ze arthritis of juveniele reumatoïde arthritis hadden[11]. Het werd later omgedoopt tot “Lyme disease” (Lyme-borreliose) voortvloeiend uit herkenning van een combinatie van cardiale, neurologische en reumatologische verschijnselen, inclusief hartblok, meningitis en Bell’s palsy. Gedurende meer dan 10 jaar zijn veranderlijke symptomatische condities herkend inclusief encefalopathie en neuropsychiatrische gevallen.

8. Symptomatische ziekteverschijnselen

Veranderlijke symptomatische verschijnselen van Lyme-borreliose zijn in toenemende mate gedocumenteerd, waarvan het beste voorbeeld encefalopathie[12]. Verschijnselen van encefalopathie werden beschreven in een eerste cohort studie van 27 patiënten met een complex aan symptomen als; geheugenverlies(81%), vermoeidheid(74%), hoofdpijn(48%), depressie(37%), slaapstoornis(30%) en prikkelbaarheid(26%), dikwijls zonder objectief aantoonbare afwijkingen[12]. Slechts twee van de 27 patiënten hadden objectieve resultaten van een lumbaalpunctie: één had pleocytose(7 cellen) en de tweede had een antibody-index van groter dan één[12]

Neuropsychiatrische verschijnselen in acute en chronische Lyme-borreliose worden in toenemende mate herkend en kunnen omvatten, depressie, angst en woede[13]. Deze zijn vermoedelijk gerelateerd aan persisterende infecties en zijn potentieel reversibel met antibiotica. Neuropsychiatrische symptomen kunnen bijkomende psychosociale processen oproepen inclusief de stress om met de chronische ziekte om te gaan.

Asch en collega's vonden dat meer dan de helft van de 215 patiënten in een Lyme endemische regio symptomatische verschijnselen hadden van chronische Lyme-borreliose[4]. De patiënten hadden in deze retrospectieve cohort studie chronische vermoeidheid, hoofdpijn en gewrichtspijn (maar niet hoofdpijn alleen).

9. Symptomen van Lyme-borreliose

- Vermoeidheid
- Lage koorts, plotseling opkomende “ opvliegers” en koude rillingen
- Nachtelijk zweten
- Pijnlijke keel
- Gezwollen klieren
- Stijve nek
- Uitstralende arthralgie (gewrichtspijnen), stijfheid en, minder algemeen, echte arthritis
- Myalgie
- Pijn op de borst en palpitation
- Buikpijn, nausea misselijkheid)
- Diarree
- Slaapstoornis
- Slechte concentratie en geheugenverlies
- Prikkelbaarheid en stemmingswisseling
- Depressie
- Rugpijn
- Wazig zicht en oogpijn
- Kaakpijn
- Testikel/bekkenpijn
- Tinnitus
- Vertigo
- Craniale zenuwstoornis (faciale gevoelloosheid, pijn, tinteling, palsy of optische neuritis
- Hoofdpijnen
- “Licht in het hoofd”
- Duizeligheid

10. Toenemend bewijs van persisterende Lyme-borreliose

Persisterende, recurrerende en refractaire verschijnselen van voortgaande infecties zijn de meest gevreesde lange termijn complicaties van de ziekte van Lyme.

Een laboratorium kweek van *B. burgdorferi* heeft de persisterende infectie in chronische Lyme-patiënten aangetoond, maar het rendement is tamelijk laag met de huidige methoden.[4]. In feite is er geen betrouwbare, commercieel verkrijgbare cultuurmethode die de uitroeiing van het organisme kan bevestigen. Door echter gebruik te maken van experimentele technieken, is *B. burgdorferi* aangetoond in bijna elk orgaan in het lichaam. De spirocheet heeft een sterke voorkeur voor het centrale zenuwstelsel. Orale antibiotica concentraties in het centrale zenuwstelsel zijn laag en dit feit kan de toevoeging van geneesmiddelen met een goede penetratie van de bloed hersens barrière noodzakelijk maken, zoals intraveneuze ceftriaxone of cefotaxime.

De meeste studies tonen een nuttig effect van antibiotica in het management van Lyme-borreliose, maar het is nog steeds onzeker wat de omvang van een optimale behandeling is.[4,12,13,16-22]. Recente klinische proeven, die de voordelen van antibiotica betwijfelen zijn bekritiseerd, omdat men heeft vertrouwd op slechts één behandelingsprotocol (1 maand I.V. ceftriaxone gevolgd door 2 maanden lage dosis doxycycline) en omdat de patiënten die deelnamen een refractaire Lyme-borreliose hadden met een gemiddelde duur van 4,7 jaar ondanks een gemiddelde van drie antibioticakuren.[23].

Gezien deze methodische problemen zullen persisterende infecties een continue bezorgdheid van artsen blijven.

11. Teleurstellende resultaten van symptomatische behandeling

Een theoretisch immuun mechanisme is voorgesteld om de persisterende symptomen in chronische Lyme-borreliose te verklaren, maar geen klinische of laboratoriumtest kan dit bevestigen. De immuniteitstheorie is gebaseerd op fysiologische gebeurtenissen (dikwijls in de vorm van cascaden) die niet teruggedrongen kunnen worden door simpel de infectieuze organismen te doden.

De uiting van chronische Lyme-borreliose kan identiek zijn aan die van andere multisysteem stoornissen, inclusief systemische lupus erythematosus, reumatoïde arthritis en fibromyalgie. In een invloedrijk artikel dat fibromyalgie beschrijft in een bevolking met Lyme-borreliose, werd de mislukking van de antibiotica behandeling en het terugkeren van de symptomen beschouwd als het bewijs voor de afwezigheid van *B. burgdorferi*, waarbij de persisterende symptomen werden toegeschreven als het gevolg van een postinfectie[24]. Maar de mislukking van een korte (2-4 weken) behandelingskuur met antibiotica bij 14 (94%) van de 15 fibromyalgie patiënten, komt overeen met een persisterende, onvoldoende behandelde infectie met *B. burgdorferi* [24].

De toenemende successen van een herhaalde en verlengde behandeling met antibiotica in chronische Lyme-borreliose zijn meer in overeenstemming met een persisterend infectie mechanisme.

12. De ernst van chronische Lyme-borreliose

In een klinische test, gesponsord door het “National Institute of Health” (NIH), is de kwaliteit van leven van patiënten met chronische Lyme-borreliose geëvalueerd, waarbij gebruik gemaakt werd van een standaard vragenlijst[23].De levenskwaliteit van 107 individuen met chronische Lyme-borreliose was slechter dan van patiënten met een Type 2 diabetes, of van patiënten met een recente hartaanval en gelijk aan patiënten met een congestieve hartstoornis of osteoarthritis. Bovendien benadrukt de gemiddelde duur van de ziekte van Lyme van 4,7 jaar van de patiënten in de studie, het chronische karakter van deze kwaal. Ten slotte, de mislukking van 1 maand I.V. ceftriaxone gevolgd door 2 maanden orale doxycycline is tekenend voor het potentieel van een slecht resultaat in chronische Lyme-borreliose[25].

Sectie III: Diagnostische aandachtspunten

De meest belangrijke methode om chronische Lyme-borreliose te voorkomen is herkenning van de vroege verschijnselen van de ziekte.

13. Atypische vroege verschijnselen

Vroege Lyme-borreliose uit zich op klassieke wijze met een enkele erythema migrans (EM of “bullseye”) huiduitslag. De EM huiduitslag kan echter afwezig zijn in meer dan 50% van de gevallen van de ziekte van Lyme[25]. De patiënten moeten op de hoogte gebracht worden van de betekenis van een reeks van huiduitslagen naast de klassieke EM, inclusief multipel, plat, verhoogde of huiduitslag met blaren. Een centrale opheldering was afwezig in meer dan de helft van een serie van huiduitslagen[26]. Huiduitslagen kunnen ook andere gewone verschijnselen nabootsen inclusief een spinnenbeet, ringworm of cellulitis.

Eén serie van 11 EM huiduitslagen werd verkeerd gediagnosticeerd en behandeld als cellulitis, waarbij alle 11 patiënten een klinisch bewijs lieten zien van een progressieve Lyme-borreliose[27]

Artsen moeten weten dat minder dan 50% van alle Lymepatiënten zich een tekenbeet herinneren[28]. Vroege Lyme-borreliose dient ook overwogen te worden buiten het seizoen, zoals in de zomer of herfst, als zich griepachtige symptomen, koorts en koude rillingen voor doen. Een vroege herkenning van atypische vroege verschijnselen van de ziekte van Lyme zal zeker plaatsvinden als de patiënt over dit onderwerp is onderricht.

14. Nieuwe ziekteverschijnselen van chronische Lyme-borreliose

Een gedetailleerde geschiedenis kan behulpzaam zijn als gedacht wordt aan de diagnose van chronische Lyme-borreliose. Hoofdpijn, stijve nek, slaapstoornis, en problemen met geheugen en concentratie zijn verschijnselen die frequent met neurologische Lyme-borreliose geassocieerd worden. Andere aanwijzingen zijn in verband gebracht met Lyme-borreliose, hoewel deze niet altijd aanwezig zijn bij iedere patiënt zoals, gevoelloosheid en tinteling, spier samentrekkingen, lichtgevoeligheid, hyperacusis, tinnitus, een licht in het hoofd gevoel en depressie.

De meeste patiënten met de diagnose van de ziekte van Lyme hebben een indolent begin en een wisselend verloop van de ziekte. Neurologische en reumatologische symptomen zijn karakteristiek en een toenemende ernst van de symptomen bij het ontwaken is algemeen. Neuropsychiatrische symptomen alleen ziet men vaker in chronische dan in acute Lyme-borreliose. Hoewel vele studies hebben aangetoond dat zulke klinische kenmerken vaak niet uniek zijn voor de ziekte van Lyme, kan de veranderlijkheid van deze symptomen en hun recurrerende karakter de diagnose van de ziekte ondersteunen.

15. De beperkingen van fysische bevindingen

Een uitgebreid fysisch onderzoek moet verricht worden met speciale aandacht voor neurologische, reumatologische en cardiale symptomen geassocieerd met Lyme-borreliose. Fysische bevindingen zijn niet specifiek en dikwijls normaal, maar arthritis, meningitis en Bell's palsy kan soms opgemerkt worden. Beschikbare data suggereren dat objectief bewijs alléén onvoldoende is om een behandelingbeslissing te maken, omdat een aanmerkelijk aantal chronische gevallen van de ziekte van Lyme plaats vindt bij symptomatische patiënten zonder objectieve kenmerken van onderzoek of bevestigende laboratoriumtests.

Andere factoren dan de fysische bevindingen zoals de geschiedenis van potentiële blootstelling, gekende tekenbeet, huiduitslag of symptomen overeenstemmend met typische multisysteem verschijnselen van Lyme-borreliose, moeten altijd overwogen worden in de bepaling of een individuele patiënt een kandidaat is voor behandeling.

16. Beperkingen m.b.t. de sensitiviteit van de testen.

De beslissing voor behandeling moet niet routinematig of uitsluitend op laboratoriumresultaten gebaseerd worden.[2,25]. De diagnostische criteria van het 2-testprotocol, welke zowel een positieve ELISA als western blot vereist, schieten tekort in sensitiviteit en laat een aanmerkelijk aantal individuen met Lyme-borreliose zonder diagnose en onbehandeld[29,30]. Deze diagnostische criteria waren bedoeld om de specificiteit van de testen te verbeteren teneinde goed gedefinieerde gevallen van de ziekte van Lyme te helpen identificeren t.b.v. research studies[31]. Hoewel willekeurig gekozen zijn deze criteria gebruikt als een strak diagnostische maatstaf, met als gevolg dat individuen met Lyme-borreliose verstoken bleven van een behandeling. De diagnose van Lyme-borreliose op basis van een bevestiging van het 2-testprotocol faalt in de opsporing van tot wel 90% van de gevallen en maakt geen onderscheid tussen een acute, een chronische of een verdwenen infectie[21].

De CDC beschouwt een western blot positief als tenminste 5 van de 10 IgG banden of 2 van de 3 IgM banden positief zijn[31]. Hoewel er andere definities van de western blot bevestigingstest voorgesteld zijn om de testsensitiviteit te verbeteren[30,32-36]. In feite, lieten verscheidene studies zien dat de sensitiviteit en de specificiteit voor zowel de western blot IgM als IgG reikt van 92 tot 96% als slechts twee specifieke banden positief zijn[34-36]. De lumbale punctie is eveneens teleurstellend als diagnostische test om een begeleidend centrale zenuwstelsel infectie uit te sluiten. Bij Lyme-borreliose is een evaluatie van CSF onbetrouwbaar voor de diagnose van encefalopathie en neuropathie vanwege de geringe sensitiviteit.(zie SectieII.8). Er was bijvoorbeeld slechts één patiënt met pleiocytose van de 27 patiënten (sensitiviteit3%) en met slechts zeven cellen[12]. De antibody-index(>1) was positief in slechts één geval van 27 patiënten (sensitiviteit 3%)[12]. Een index is de ratio van de ELISA antilichamen in CSF en Lyme ELISA antilichamen in het serum. Bij een voorgestelde index van 1.3 kan er zelfs op een nog slechtere sensitiviteit gerekend worden. Verscheidene toegevoegde testen voor Lyme-borreliose zijn geëvalueerd. Deze omvatten antigeen capture, urine antigeen polymerase chain reaction. Elk heeft voor- en nadelen m.b.t. geschiktheid, kosten, test standaardisatie, verkrijgbaarheid en betrouwbaarheid. Deze testen blijven een optie om mensen te identificeren met een hoog risico van persisterende, recurrerende en refractaire Lyme-borreliose, maar zijn niet gestandaardiseerd .

17. Seronegatieve Lyme-borreliose

Een patiënt die seronegatief getest is kan klinische verschijnselen vertonen die overeenkomen met de ziekte van Lyme, in het bijzonder als er geen bewijs is om een andere ziekte te indiceren.

Hoewel vele individuen geen bevestigende serologische test hebben, laten surveillance studies zien dat een patiënt gelijke kansen heeft om persisterende, recurrerende en refractaire Lyme-borreliose te ontwikkelen vergeleken met de seropositieve populatie. Een prospectieve waarnemingsstudie met 1094 patiënten [21] en de klinische proeven van Klempner tonen geen verschil in uitkomst (b.v. succes van herbehandeling) onder seropositieve of seronegatieve Lyme-patiënten.

18. Het voortdurende belang van differentiaal diagnose

De differentiaal diagnose van Lyme-borreliose vereist een overweging van zowel infectieuze als niet-infectieuze etiologie. Tot de niet-infectieuze gevallen behoren thyroïde ziekten, degeneratieve arthritis, metabolische stoornissen(vitamine B12 deficiëntie, diabetes), zware metalen toxiciteit, vasculitis en primaire psychiatrische stoornissen.

Infectieuze gevallen kunnen sommige aspecten nabootsen van de typische multisysteem ziekte zoals gezien in de ziekte van Lyme.

Dit omvat virale syndromen zoals parvovirus B19 of West Nijl virus infecties, en bacteriologische nabootsingen zoals relapsing fever, syfilis, leptospirose en mycoplasma. De klinische kenmerken van chronische Lyme-borreliose zijn soms niet te onderscheiden van fibromyalgie en het chronisch vermoeidheid syndroom. Deze ziekten moeten zeer nauwkeurig onderzocht worden op de mogelijkheid van een etiologische B. burgdorferi infectie.

19. Klinische beoordeling

De klinische beoordeling blijft noodzakelijk in de diagnose van late Lyme-borreliose. Een probleem in sommige studies die vertrouwen op objectieve bewijzen was, dat de behandeling te laat plaats vond, waardoor de patiënt een risico liep op persisterende en refractaire Lyme-borreliose.

Zoals opgemerkt, heeft een nauwkeurig onderzoek de traditionele overtuiging in objectieve bevindingen en de serologische testen op basis van het 2-testprotocol onderuit gehaald.[21,30,34,37]. De ziekte van Lyme zou men kunnen vermoeden bij patiënten met nieuw verkregen of chronische symptomen (hoofdpijn, geheugen en concentratie problemen gewrichtspijn). Het management van patiënten, die gediagnosticeerd zijn op basis van klinische beoordeling, moet verder getest worden in prospectieve studies en de diagnostische reproduceerbaarheid moet hierbij geverifieerd worden.

20. Het testen op co-infecties

Een nieuwe bezorgdheid betreft de polymicrobiologische infecties bij ernstig zieke patiënten met de ziekte van Lyme, waarbij co-infecties steeds vaker worden gerapporteerd[25,28].

Hoewel B. burgdorferi de meest voorkomende pathogeen blijft in tekenziekten, worden co-infecties inclusief Ehrlichia en Babesia stammen steeds meer waargenomen in patiënten met de ziekte van Lyme. Bartonella is een ander organisme dat in dezelfde teken voorkomt, die met B. burgdorferi besmet zijn en bewijsmateriaal doet vermoeden dat het een potentiële co-infectie oorzaak is in Lyme-borreliose[25].

Recente studies bij mensen en dieren veronderstellen dat de ziekte van Lyme ernstiger is en resistent is voor therapie, in patiënten met co-infecties[25,38]. Dus, gelijktijdig onderzoek en behandeling van co-infecties is verplicht bij Lyme-patiënten.

Sectie IV: Overwegingen m.b.t. behandeling

Aangezien de ziekte van Lyme persisterend, recurrerend en refractair kan worden, zelfs ondanks een antibiotica behandeling, moet diagnose en behandeling snel en adequaat geschieden.

21. Het onmiddellijke gebruik van antibiotica

Hoewel er geen goed opgezette studies zijn verricht, ondersteunen de beschikbare data het onmiddellijke gebruik van antibiotica om chronische Lyme-borreliose te voorkomen. De antibiotica therapie zou begonnen kunnen worden bij vermoeden van de diagnose, zelfs zonder definitief bewijs. Noch de optimale antibioticum-dosering noch de duur van de therapie zijn gestandaardiseerd, maar beperkte data veronderstellen een voordeel van een verhoogde dosering en een langere behandeling, vergelijkbaar met de gegevens van tuberculosis en lepra, welke veroorzaakt worden door gelijksoortige langzaam-groeiende pathogenen[25].

22. Het kiezen van het antibioticum

Bij acute Lyme-borreliose moet de keuze van antibiotica aangepast worden aan het individu en er moet tevens rekening worden gehouden met de ernst van de ziekte, de leeftijd van de patiënt, het allergie profiel, de comorbiditeit, een eerdere blootstelling, de epidemiologische achtergrond en kosten.

Omgekeerd is het aannemelijker, dat bij persisterende en refractaire Lyme-borreliose een behandeling intramusculaire en/of intraveneuze antibiotica omvat. De keuze hangt gedeeltelijk af van de respons van de patiënt op de behandeling met antibiotica en van het succes van antibiotica in de behandeling van andere Lyme-patiënten (zie beneden)

Een therapie start gebruikelijk met orale antibiotica en sommige experts raden een hoge dosering aan. Bij de keuze van de antibioticatherapie wordt tegen elkaar afgewogen, de grotere activiteit van de intraveneuze antibiotica in het CZS t.o.v. de lagere kosten en de eenvoudige manier van toediening van orale antibiotica voor *B. burgdorferi*.

23. Opties met orale antibiotica

Voor vele Lyme-patiënten is er geen duidelijk voordeel van een parenterale therapie. Mede door de kostenoverweging en de druk om een Lyme-patiënt met zo min mogelijk ingrepen te behandelen, is er een groeiende interesse in het gebruik van orale therapie.

De behandeling van de ziekte van Lyme in de eerste lijn kan de volgende medicijnen omvatten (in alfabetische volgorde), orale amoxicilline, azithromycin[39-41], cefuroxime[42], clarithromycin[43], doxycycline en tetracycline. Deze antibiotica geven een overeenkomstig gunstig resultaat in vergelijkende proeven bij vroege Lyme-borreliose. In één studie gaf azithromycin een iets minder resultaat dan met amoxicilline en doxycycline. De effectiviteit van azithromycin werd echter onderschat, omdat het antibioticum slechts voor 10 dagen werd gegeven[39].

Eén studie suggereert dat orale doxycycline (100mg tweemaal daags gedurende 30dagen) even effectief is als intraveneuze ceftriaxone (2g gedurende 30dagen) in vroege gedissemineerde Lyme-borreliose[40]. Twee Europese studies hebben een gelijke effectiviteit aangetoond in vroege Lyme-borreliose van orale doxycycline en parenterale penicilline en ceftriaxone[44,45]. Er zijn geen studies die orale met intraveneuze antibiotica vergelijken in persisterende, recurrerende en refractaire Lyme-borreliose.

24. Opties met intraveneuze antibiotica

Het is gebruikelijk om intraveneuze antibiotica te overwegen na het mislukken van orale medicatie bij persisterende, recurrerende en refractaire Lyme-borreliose en als eerste lijn therapie in bepaalde omstandigheden (b.v. encephalitis, meningitis, optische neuritis, gewrichteffusies en hartblok).

De ideale keuze van het intraveneuze antibioticum, zou op basis van klinische ervaring van *in vitro* testen moeten geschieden[10]. Intraveneuze antibiotica zijn ook gerechtvaardigd bij bezorgdheid voor penetratie in het CZS[15].

Tot voor kort waren ceftriaxone, cefotaxime en penicilline de enige intraveneuze antibiotica die routinematig bestudeerd werden voor het gebruik bij Lyme-borreliose. Intraveneuze imipenem, azithromycin en doxycycline hebben een geschikt antispirocheten effectiviteitspectrum en kunnen een bruikbaar therapeutisch alternatief zijn. Echter, de twee laatste medicijnen komen dikwijls alleen voor intraveneus gebruik in aanmerking, in geval ze niet oraal worden getolereerd.

Er is een gebrek aan gegevens over alternatieve intraveneuze antibiotica en het succes ervan is minder voorspelbaar bij chronische Lyme-borreliose.

25. Opties met intramusculaire antibiotica

Intramusculaire benzathine penicilline (1,2 tot 2,4 miljoen eenheden per week) is soms effectief bij patiënten die niet reageren op orale en intraveneuze antibiotica. Als intramusculaire benzathine penicilline wordt gebruikt, dan kan een lange termijn therapie noodzakelijk zijn vanwege de lage serum concentraties van deze vorm van penicilline[46]. Luft en collegae beschrijven, “Er werd aangetoond, dat hoewel *B. burgdorferi* gevoelig is voor relatief kleine concentraties van penicilline en ceftriaxone, de organismen langzaam gedood worden. Dit houdt in dat, zoals bij syfilis, langdurige concentraties van deze medicijnen in het bloed nodig zijn om herstel te verzekeren”[46]

Eén derde van een groep van chronische Lyme-patiënten reageerde op intramusculaire benzathine penicilline(1,2 tot 2,4 miljoen eenheden per week) [16-18]. Benzathine penicilline wordt hoofdzakelijk gebruikt bij patiënten die meerdere terugvallen hebben gehad terwijl ze een orale of intraveneuze antibiotica behandeling kregen of bij patiënten die een intolerantie vertonen voor orale of intraveneuze antibiotica.

26. Een behandeling met een combinatie van antibiotica

Een combinatie therapie met twee of meer antibiotica wordt nu in toenemende mate gebruikt bij refractaire Lyme-borreliose[11,41,45,46-49] en wordt ook gegeven als eerste therapie bij sommige chronische verschijnselen.

Deze aanpak wordt al gebruikt voor een andere tekeninfectie, babesiosis[50]. Orale amoxicilline, cefuroxime of (meer recentelijk) cefdinir gecombineerd met een macrolide (azithromycine of clarithromycin) zijn voorbeelden van combinatie regimen die succesvol bewezen zijn in klinische onderzoeken, hoewel gecontroleerde klinische onderzoeken ontbreken bij persisterende, recurrerende en refractaire Lyme-borreliose.

Een combinatie therapie bij patiënten met de ziekte van Lyme verhoogt de kans op nadelige bijverschijnselen. Dit risico moet afgewogen worden tegenover de verbeterde respons van de combinatie therapie bij Lyme-borreliose t.o.v. het falen met één enkel middel[47-49].

27. Vervolgbehandeling

Clinici gebruiken in toenemende mate de volgorde van eerst intraveneuze antibiotica gevolgd door orale of intramusculaire antibiotica[19,37,47,48,101]. In twee recente patiëntenonderzoeken, die gebruik maakten van een combinatie therapie en een sequentiële therapie, werden de meeste patiënten succesvol behandeld[19,47]. Een logische en attractieve volgorde zou zijn; eerst het gebruik van een intraveneuze behandeling (b.v. intraveneuze ceftriaxone) op zijn minst totdat de progressie van de ziekte tot staan is gebracht en dan gevolgd door een orale therapie voor persisterende en recurrerende Lyme-borreliose.

28. Dosering

In toenemende mate adviseren klinici dat bij bepaalde medicijnen die gebruikt worden voor Lyme-borreliose een hogere dagelijkse dosering gegeven moet worden; bijvoorbeeld 3000-6000mg amoxicilline, 300-400mg doxycycline en 500-600mg azithromycine. Sommige klinici die antibiotica voorschrijven gebruiken bloedconcentraties om zo hogere doseringen te behalen. Een nauwkeurige monitoring van complete bloedtellingen en chemie zijn eveneens vereist bij deze benadering

Met hogere doseringen kunnen er vermeerderd nadelige bijverschijnselen in het algemeen ontstaan en in het bijzonder gastro-intestinale problemen. *Acidophilus* heeft volgens meldingen de incidenten teruggedrongen van *C.difficile* colitis en niet-*C.difficile* antibiotica gerelateerde diarree.

Ernstige nadelige effecten van antibiotica waren echter minder algemeen dan vroeger werd geschat. In een recente klinische proef van chronische Lyme-borreliose was het totale aantal ernstige nadelige effecten 3%, na drie maanden van antibiotica inclusief 1 maand van intraveneuze antibiotica[23]. Clinici die experimenteerden met hogere antibiotica doseringen moeten het evenwicht zoeken tussen de voordelen van hogere medicijnen concentraties die met deze therapie worden bereikt en het bescheiden effect van gastro-intestinale en andere neveneffecten.

Er is research nodig om de toegevoegde voordelen te bepalen van hogere antibiotica doseringen in chronische Lyme-borreliose.

29. Duur van de therapie

Vanwege de teleurstellende lange termijn resultaten met kortere antibiotica kuren is de praktijk om te stoppen met antibiotica, om een vertraagd herstel toe te staan, niet langer aanbevolen voor patiënten met persisterende, recurrerende en refractaire Lyme-borreliose. De rapporten laten cijfers van mislukking zien van 30-62% binnen 3 jaar na een korte antibiotica behandeling, waarvan men dacht dat het effectief was voor de ziekte van Lyme[3,4,12].

Omgekeerd is bij neurologische complicaties bij de ziekte van Lyme, bij een verdubbeling van de lengte van de intraveneuze behandeling van 2 naar 4 weken, een verbetering van het succes van 66 naar 80% te zien[12,51].

Het management van chronische Lyme-borreliose moet individueel zijn aangepast, omdat de patiënten dienovereenkomstig zullen variëren in de ernst van de verschijnselen en de respons op een vorige behandeling.

Gelijktijdig optredende risicofactoren (b.v. co-infecties, vorige behandeling mislukking, frequente terugvallen, neurologische betrokkenheid of eerder gebruik van corticosteroiden) of een bewijs van buitengewoon ernstige Lyme-borreliose moet leiden tot een begin van een verlengde en/of intraveneuze antibiotica behandeling. Artsen moeten altijd de respons van de patiënt op de behandeling inschatten, voordat besloten wordt wat een doelmatige duur van de therapie (b.v. weken versus maanden) is.

30. Empirische behandeling

Het belang van het vaststellen van de diagnose van de ziekte van Lyme wordt nog eens benadrukt in het licht van de bezorgdheid van het teveel aan antibiotica gebruik. Na een juiste voorgeschiedenis en nadat fysische onderzoeken en laboratorium testen afgesloten zijn, moet een empirische therapie gestart worden op basis van klinische aanwijzingen zoals, de ernst van de acute ziekte bij de patiënt, de onderliggende aandoening en de mogelijkheid van een B. burgdorferi infectie. De ILADS werkgroep adviseert om een empirische behandeling als routine te overwegen bij een waarschijnlijke diagnose van Lyme-borreliose.

31. Persisterende Lyme-borreliose

Persisterende Lyme-borreliose is meer immuun voor behandeling en produceert waarschijnlijk meer terugvallen. Hoewel persisterende Lyme-borreliose kan verdwijnen zonder additionele therapie geloven veel experts dat deze toestand behandeld zou moeten worden met een herhaalde en een verlengde antibioticakuur. Artsen moeten de duur van de antibioticakuur verlengen om recurrerende en refractaire Lyme-borreliose te verhinderen of te vertragen.

32. Recurrerende Lyme-borreliose

Ondanks eerdere antibiotica behandeling heeft Lyme-borreliose de neiging om een terugval te produceren en deze vereist zorgvuldige follow-up voor jaren.

De gegevens veronderstellen dat het mislukken van de eradicatie van het organisme de reden kan zijn voor het terugkeren van de symptomen[12]. Een vroege en agressieve behandeling is op zijn plaats bij recurrerende Lyme-borreliose. De uiteindelijke impact van het opnieuw behandelen van elke episode bij recurrerende Lyme-borreliose is op het moment onduidelijk.

33. Refractaire Lyme-borreliose

Refractaire Lyme-borreliose is een vernietigende toestand, die normaliter patiënten treft met een persisterende symptomalogie en een langdurige invaliditeit. Een directe en agressieve therapie met antibiotica kan essentieel zijn om refractaire Lyme-borreliose te voorkomen. Toenemend bewijs laat zien dat antibiotica een gunstig effect heeft op het verloop van refractaire Lyme-borreliose zelfs wanneer een patiënt intolerant is voor antibiotica of wanneer de vorige regimien faalden. Verscheidene maanden van therapie zijn dikwijls nodig om een duidelijk bewijs van verbetering te laten zien. Gedurende deze tijd, kan een symptomatische behandeling gecombineerd worden met de antibiotica behandeling.

34. Mislukking bij de behandeling

Wanneer er geen respons is bij de patiënt of zijn toestand verslechtert nadat een empirische antibiotica behandeling begonnen is, moet een aantal andere mogelijkheden dan de Jarisch-Herxheimer reactie overwogen worden. Deze omvatten de nadelige gevolgen die de behandeling beperken zoals, een allergische geschiedenis voor de medicatie, een onjuiste of een ontoereikende dosering-regime, compliantie problemen, een incorrecte medicatie, immuunsequelen en afzondering van het organisme (b.v. in het CZS). Een alternatieve diagnose of een co-infectie moet eveneens in overweging genomen worden.

35. Symptomatische behandeling

Al hoewel er een potentiële rol kan zijn voor symptomatische behandeling in chronische Lyme-borreliose heeft deze aanpak weinig ondersteuning vanwege de ernstige mogelijkheid van een persisterende infectie. Steroïde therapie wordt niet aanbevolen, omdat zij schuld zijn aan het potentiële gevaar van immunosuppressie en het povere resultaat in één studie[52]. Chirurgische synoviëctomie wordt geassocieerd met duidelijke morbiditeit en pakt geen neurologische verschijnselen aan; het moet dan ook voorbehouden blijven bij kniepijn na een mislukte antibiotica behandeling[53]. Intra-articulaire steroïde injecties kunnen nuttig zijn als een temporiserende procedure bij patiënten met persisterende kniepijn, maar men loopt de kans om een persisterende infectie te maskeren. Een symptomatische therapie (in het bijzonder anti-inflammatoire medicatie, tricyclische antidepressiva, selectieve serotonine-heropname-remmers en hydroxychloroquine) kunnen nuttig zijn in samenwerking met antibiotica en bij individuen waar antibiotica te kort schieten. Hyperbarische zuurstof therapie (HBOT) wordt bestudeerd, maar wordt niet aanbevolen voor routine therapeutisch gebruik[25,54]. Andere behandelingen, inclusief cholestyramine (CSM), antifungale therapieën en antivirale middelen vereisen verdere studie. Aangezien patiënten meer geïnteresseerd raken in alternatieve therapieën (b.v. traditionele Chinese medicijnen, anti-oxidanten, hyperthermie, bee venom, natuurgeneeskunde en homeopathie), moeten artsen voorbereid zijn om antwoord te geven op vragen m.b.t. deze onderwerpen.

36. Fibromyalgie

Het resultaat van de behandeling van fibromyalgie, secundair aan de ziekte van Lyme, met niet-antibiotica regimien is slecht geweest. Het meest hoopvolle onderzoek liet slechts een succes zien bij één van de 15 patiënten en slechts bescheiden verbeteringen in 6 van de 15 individuen met fibromyalgie ondanks een behandeling van 2 jaar[24].

Een antibiotica therapie is veel effectiever geweest dan een ondersteunende therapie in symptomatische patiënten met fibromyalgie secundair aan de ziekte van Lyme. De behandeling van fibromyalgie zonder antibiotica bevordert het risico van conversie naar refractaire chronische Lyme-borreliose en/of exacerbatie van een niet-gediagnosticeerde persisterende infectie en wordt niet aanbevolen. In toenemende mate voelen artsen zich niet gerust om fibromyalgie in de ziekte van Lyme te behandelen zonder antibiotica.

37. De beslissing om met antibiotica te stoppen

In verscheidene studies van patiënten met de ziekte van Lyme werd aanbevolen om na 30 dagen antibiotica de behandeling te stoppen. De beslissing om te stoppen met antibiotica is ingewikkeld, vanwege het feit dat sommige patiënten een recurrens laten zien nadat de eerste symptomen van Lyme-borreliose waren verdwenen. Dit is in overeenstemming met een onvolledige antibiotica therapie. Hoewel de ideale tijd om met een antibiotica behandeling op te houden onbekend is, blijkt, dat het afhangt van de omvang van de symptomalogie, de respons van de patiënt op voorgaande antibiotica behandeling en de complete respons op de therapie(zie beneden).

Liever dan een willekeurige 30-dagen behandelingskuur, moet de klinische respons van de patiënt de duur van de therapie bepalen. Patiënten moeten daarom voorzichtig worden beoordeeld op een persisterende infectie voordat de beslissing wordt gemaakt om hen verdere therapie te onthouden.

De beslissing om de therapie niet voort te zetten moet gemaakt worden in overleg met de patiënt en er moet rekening worden gehouden met factoren zoals, het herhaalde voorkomen en de duur van een persisterende infecties, het herhaalde voorkomen van recurrens, de waarschijnlijkheid van refractaire Lyme-borreliose, het rendement met antibiotica en de belangrijkheid voor de patiënt om de antibioticabehandeling te staken en een eventuele zorgvuldige voortzetting. De ideale aanpak zou zijn, om de therapie voor Lyme-borreliose voort te zetten tot dat eradicatie van de spirocheet heeft plaats gevonden. Helaas is er op het moment geen test om dit aan te tonen[25]. Daarom moet de arts vertrouwen op de factoren zoals hierboven beschreven bij de beslissing over de duur van de antibiotica therapie bij Lyme-borreliose.

38. Alternatieve antibiotica

Er is ondersteunend bewijs dat Lyme-borreliose kan resulteren in een serieuze en mogelijk refractaire ziekte. Het gebruik van alternatieve antibiotica om vroege Lyme-borreliose met erythema migrans te behandelen is in het algemeen niet van toepassing, tenzij er co-infecties vermoed worden.

De ILADS werkgroep gelooft dat het risico van alternatieve antibiotica acceptabel is bij geselecteerde Lyme-patiënten die chronische Lyme-borreliose hebben. Alternatieve antibiotica omvatten de minder vaak oraal gebruikte antibiotica (cefixime, cefdinir, metranidazol) en intraveneuze antibiotica (imipenem, azithromycine). De rol van alternatieve antibiotica bij patiënten met een laag risico is minder zeker en er is minder consensus in de Werkgroep in hoeverre de mogelijke voordelen opwegen tegen de risico's.

39. Therapie voor co-infectie

De therapie bij polymicrobiologische infecties is een snel veranderend gebied in de klinische praktijk[25]. Ongecompliceerde Lyme-borreliose zal gemanaged worden zonder zich te richten op co-infecties door middel van een orale of parenterale antibiotica behandeling. Er zijn experts die een behandeling adviseren van een subklinische of een chronische co-infectie met Ehrlichia, Babesia, Bartonella op basis van hun overtuiging, dat de respons met deze aanpak directer is.

De dosering, duur en het type van behandeling voor co-infecties is niet gedefinieerd. Gepubliceerde rapporten van co-infecties zijn gelimiteerd tot een klein aantal van patiënten die behandeld zijn in open-label, niet gerandomizeerde studies. Doxycycline wordt aangewezen voor Ehrlichia. Een recent gepubliceerde gerandomizeerde test heeft aangetoond, dat de behandeling van ernstige Babesia microti met een combinatie van atovaquone en azithromycin even effectief was als het gebruik van de orale standaard therapie met clindamycin en quinine[55].

De beslissing om alternatieve andere antibiotica te gebruiken moet gebaseerd worden op ieder individueel geval, inclusief een voorzichtige inschatting van de risicofactoren van de patiënt en de persoonlijke voorkeuren. Patiënten die op deze manier gemanaged worden, moeten voorzichtig geselecteerd worden en beschouwd worden als voldoende betrouwbaar voor een vervolg. Er zijn meer gecontroleerde studies nodig om aan te geven wat de optimale antimicrobiologische middelen zijn voor co-infecties en wat de optimale duur is van de therapie.

Extra onderzoek is noodzakelijk om vast te stellen welke antibiotica het beste werken voor Bartonella, hoewel fluorquinolonen, azithromycine, doxycycline en rifampine goede activiteit *in vitro* hebben.

Sectie V: Research behoeften

De ILADS werkgroep moedigt centra aan die grote aantallen Lyme patiënten symptomatisch behandelen met gebruikmaking van de IDSA richtlijnen, om een formele evaluatie te houden van hun eigen programma's. Dit zal wetenschappers de gelegenheid geven om een vergelijking te maken van de behandelingsrichtlijnen die meer antibiotica gebruiken met degene die dat niet doen.

40. Voortdurende herziening van de richtlijnen

De IDSA richtlijnen adviseren een eenmalige antibioticabehandeling van korte duur. Deze waren niet succesvol. De verzoeken van artsen voor een beter resultaat hebben geleid tot de ontwikkeling van de ILADS richtlijnen. Een voortdurende evaluatie van een evidence-based overzicht is essentieel voor de behandeling van persisterende, recurrerende en refractaire Lyme-borreliose.

41. Validatie van de richtlijnen

De meeste studies van de ziekte van Lyme waren retrospectief, niet-blind en ongecontroleerd. Verder waren de antibiotica dosering en de duur van de therapie niet gestandaardiseerd. In het eerste dubbelblind klinisch onderzoek met Lyme arthritis werd aangetoond, dat benzathine penicilline gedurende 3 weken effectiever was dan het placebo[56]. Aan het andere einde van het spectrum mislukte een recent voltooid random doorgevoerd klinisch onderzoek in het aantonen van enige efficiëntie van 90 dagen antibiotica therapie in eerder behandelde patiënten met neurologische Lyme-borreliose[23].

Twee extra random uitgevoerde onderzoeken bekijken de toepassing van het opnieuw behandelen van chronische Lyme patiënten met antibiotica en deze gegevens zullen op korte termijn beschikbaar zijn[57,58]. De aanpak van het opnieuw behandelen wordt gevalideerd met gebruikmaking van de prospectieve surveillance database van één centrum.

42. Vergelijkende studies

De IDSA en de ILADS richtlijnen verschillen in hoofdzaken en brengen zo het grote verschil aan het licht in de diagnose en de behandeling (Tabel 1) (59,60). Dit verschil veronderstelt dat de artsen geen uniforme strategie gebruiken voor de diagnose en behandeling van Lyme-

borreliose. Artsen behandelen dikwijls de ziekte van Lyme langer dan 4 weken en doen ook aan opnieuw behandelen[8,19,47,48,57-62]. Deze beslissing worden genomen ondanks de waarschuwingen van overdiagnose en te veel behandelen[63-65].

Huisartsenpraktijken en academische centra hebben vaak verschillende criteria voor de diagnose en hebben uiteenlopende doelen m.b.t. de zorg[8]. De richtlijnen en toegepaste standaarden voor het stellen van de diagnose Lyme-borreliose op academisch niveau, kunnen niet toegepast worden op het niveau van de huisartsenpraktijk. Bovendien zijn bij de laatste de klinische verschijnselen van Lyme-borreliose meestal subtiel of atypisch.

Omdat het panel van deskundigen van de IDSA met belangrijke gegevens m.b.t. de behandeling van Lyme-borreliose geen rekening heeft gehouden, heeft de ILADS een evidence-based overzicht geïntroduceerd om te onderzoeken welke aanbevelingen een herziening rechtvaardigen. Dit evidence-based overzicht gaf aanleiding voor de huidige richtlijnen.

Sectie VI: Periodieke herziening van de richtlijnen

Er komen nieuwe gegevens over de behandeling van Lyme-borreliose naar buiten. Random gecontroleerde onderzoeken, die zich bezig houden met niet opgeloste onderwerpen bij de ziekte van Lyme, zijn lopende. The ILADS werkgroep heeft daarom een mechanisme ontworpen voor een routinematige en periodieke herziening van deze informatie en de actualisering van de richtlijnen op regelmatige basis. De meest actuele informatie zal beschikbaar zijn op de website van de ILADS op www.ilads.org

43. Beoordelingssysteem voor evidence-based richtlijnen

Het ILADS systeem voor het beoordelen van aanbevelingen is gelijk aan dat wat wordt gebruikt door het panel van deskundigen van de IDSA. Echter, het ILADS panel bestaat uit eerstelijns klinici, wetenschappers en internationale leiders in de behandeling van Lyme-borreliose. Daarom is het ILADS panel uitgebreider en meer klinisch georiënteerd dan het IDSA panel en de ILADS richtlijnen weerspiegelen dit verschil.

44. Tabel 1. Vergelijking van hoofdzaken van de IDSA en ILADS richtlijnen

Conditie	IDSA	ILADS
Lyme arthritis	B-II	A-II
Encefalopathie	A-II	A-II
Opnieuw behandelen	geen	A-II
Verlengde antibiotica behandeling	geen	A-II
Benzathine penicilline	D-III	B-III
Intra-articulaire steroïde	B-III	D-III
Arthroscopische synoviëctomie	B-II	D-II
Co-infecties	B-III	B-III
Seronegatieve Lyme-borreliose	geen	A-III
Combinatie behandeling	geen	B-III
Empirische behandeling	geen	B-III

45. Criteria voor evidence-based richtlijnen

De ILADS richtlijnen zijn gebaseerd op twee criteria[10];

- De sterkte van het bewijs (aangeduid met categorie A-E)
- De kwaliteit van de gegevens (aangeduid met Romeinse cijfers I-III)

Aanbevelingen gewaardeerd als 'A' worden als goed bewijs beschouwd om een aanbeveling te ondersteunen. Degene gewaardeerd met 'B' hebben een matig bewijs om een aanbeveling te ondersteunen. Die met 'C' worden beschouwd als keuze. Waardering 'D' moet in het algemeen niet meegenomen worden; degene gewaardeerd met 'E' zijn een contra-indicatie. Een waardering van I geeft aan dat tenminste één random gecontroleerd uitgevoerd onderzoek de aanbevelingen ondersteunt; II een bewijs van ten minste één goed opgezet klinisch onderzoek zonder random uitvoering die de aanbeveling ondersteunt en III is een opinie van deskundigen.

Bronnen

Onze gegevensbronnen zijn Engelstalige artikelen gepubliceerd van 1975 tot 2003. Het selectie-panel heeft de aanbevelingen samengesteld op basis van gepubliceerde en deskundige opvattingen.

Humane studies over Lyme-borreliose werden geïdentificeerd van MEDLINE (1975 tot 2003) en van referenties van toepasselijke artikelen en overzichten. Eveneens zijn opgenomen, samenvattingen en materiaal dat gepresenteerd is op professionele bijeenkomsten en de collectieve ervaring van de ILADS werkgroepleden, die samen tienduizenden Lyme patiënten hebben behandeld.

Referenties

- 1 Goldoft MJ, Schulze TL, Parkin WE, Gunn RA. Lyme disease in New Jersey. *NJ Med.* 87, 579–584 (1990).
- 2 CDC. Lyme disease-United States, 2000. *MMWR* 51, 29–31 (2002).
- 3 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.* 121, 560–567 (1994).
- 4 Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MGE, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J. Rheumatol.* 21, 454–456 (1994).
- 5 Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin. Infect. Dis.* 32, 897–928 (2001).
- 6 Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ *et al.* Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 31(Suppl. 1), 1–14 (2000).
- 7 Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment. *Ann. Intern. Med.* 114, 472–481 (1991).
- 8 Feder HM Jr. Differences are voiced by two Lyme camps at a Connecticut public hearing on insurance coverage of Lyme disease. *Pediatrics* 105(4 Pt 1), 855–857 (2000).
- 9 Burrascano JJ. Lyme disease. In: *Conn's Current Therapy*. WB Saunders Company, PA, USA 140–143 (1997).
- 10 Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 32, 851–854 (2001).
- 11 Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 20, 7–17 (1977).
- 12 Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* 323, 1438–1444 (1990).
- 13 Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *Am. J. Psychiatry* 151, 1571–1583 (1994).
- 14 Tylewska-Wierzbanowska S, Chmielewski T. Limitation of serological testing for Lyme borreliosis: evaluation of ELISA and western blot in comparison with PCR and culture methods. *Wien Klin Wochenschr.* 114, 601–605 (2002).
- 15 Halperin JJ. Neuroborreliosis. *Am. J. Med.* 98(4A), 52S–59S (1995).
- 16 Battaglia HR, Alvarez G, Mercau A, Fay M, Campodónico M. Psychiatric symptomatology associated with presumptive Lyme disease: Clinical evidence. *J. Spiro Tick Dis.* 7, 22–25 (2000).
- 17 Corsaro L. Intramuscular Bicillin for persistent pediatric Lyme disease. Proceedings of the 9th International Conference on Lyme Borreliosis & Other Tick-borne Disorders (1999).
- 18 Cimmino MA, Accardo S. Long-term treatment of chronic Lyme arthritis with benzathine penicillin. *Ann. Rheum. Dis.* 51, 1007–1008 (1992).
- 19 Fallon BA, Tager F, Keilp J, Weiss N, Liebowitz MR, Fein L, Liegner K. Repeated antibiotic treatment in chronic Lyme disease. *J. Spiro Tick Dis.* 6, 94–102 (1999).
- 20 Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur. Neurol.* 35, 113–117 (1995).
- 21 Cameron DJ. Monitoring Lyme disease in the community – First surveillance database sentinel health site. Proceedings of the 12th Annual International Scientific Conference on Lyme Disease and Other Spirochetal and Tick-Borne Disorders (1999).
- 22 Fallon BA, Kochevar JM, Gaito A, Nields JA. The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. *Psychiatr. Clin. North Am.* 21, 693–703 (1998).
- 23 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.* 345, 85–92 (2001).
- 24 Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann. Intern. Med.* 117, 281–285 (1992).

- 25 Stricker RB, Lautin A. The Lyme wars: time to listen. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1609–1614 (2003).
- 26 Nadelman RB, Wormser GP. Erythema migrans and early Lyme disease. *Am. J. Med.* 98(4A), S15–S24 (1995).
- 27 Nowakowski J, McKenna D, Nadelman RB et al. Failure of treatment with cephalexin for Lyme disease. *Arch. Fam. Med.* 9, 563–567 (2000).
- 28 Steere AC, Broderick TF, Malawista SE. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: epidemiologic evidence for a tick vector. *Am. J. Epidemiol.* 108, 312–321 (1978).
- 29 Petrovic M, Vogelaers D, Van Renterghem L, Carton D, De Reuck J, Afschrift M. Lyme borreliosis – a review of the late stages and treatment of four cases. *Acta Clin. Belg.* 53, 178–183 (1998).
- 30 Tilton RC, Sand MN, Manak M. The Western immunoblot for Lyme disease: determination of sensitivity, specificity and interpretive criteria with use of commercially available performance panels. *Clin. Infect. Dis.* 25(Suppl. 1), S31–S34 (1997).
- 31 CDC. Recommendations for test performance and interpretation from the second national conference on serologic diagnosis of Lyme disease. *MMWR* 44, 590–591 (1995).
- 32 Trevejo RT, Krause PJ, Sikand VK, Schriefer ME, Ryan R, Lepore T, Porter W, Dennis DT. Evaluation of two-test serodiagnostic method for early Lyme disease in clinical practice. *J. Infect. Dis.* 179, 931–938 (1999).
- 33 Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, McKenna DF, Carbonaro CA, Wormser GP. Serodiagnosis in early Lyme disease. *J. Clin. Microbiol.* 31, 3090–3095 (1993).
- 34 Harris N. An understanding of laboratory testing for Lyme disease. *J. Spiro Tick Dis.* 5, 16–26 (1998).
- 35 Ma B, Christen B, Leung D, Vigo-Pelfrey C. Serodiagnosis of Lyme borreliosis by Western immunoblot: reactivity of various significant antibodies against *Borrelia burgdorferi*. *J. Clin. Microbiol.* 30, 370–376 (1992).
- 36 Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J. Clin. Microbiol.* 33, 419–427 (1995).
- 37 Magnarelli LA. Laboratory analyses for Lyme disease. *Conn. Med.* 53, 331–334 (1989).
- 38 Krause PJ, Telford S, Spielman A, Sikand VJ, Ryan R, Christianson D, Burke G, Brassard P, Pollack R, Peck J, Persing DH. Concurrent Lyme disease and Babesiosis: Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 275, 1657–1660 (1996).
- 39 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.* 124, 785–791 (1996).
- 40 Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel M et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* 337, 289–294 (1997).
- 41 Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. *Infection* 28, 153–156 (2000).
- 42 Scott LJ, Ormrod D, Goa KL. Cefuroxime axetil: an updated review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 61, 1455–1500 (2001).
- 43 Dattwyler RJ, Grunwaldt E, Luft BJ. Clarithromycin in treatment of early Lyme disease: a pilot study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 468–469 (1996).
- 44 Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L et al. Comparison of iv. penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 44, 1203–1207 (1994).
- 45 Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 28, 569–574 (1999).
- 46 Luft BJ, Volkman DJ, Halperin JJ, Dattwyler RJ. New chemotherapeutic approaches in the treatment of Lyme borreliosis. *Ann. NY Acad. Sci.* 539, 352–361 (1988).

- 47 Battaglia HR, Alvarez G, Mercau A, Fay M, Campodónico M. Psychiatric symptomatology associated with presumptive Lyme disease: clinical evidence. *J. Spirol. Tick Dis.* 7, 22–25 (2000).
- 48 Ziska MH, Donta ST, Demarest FC. Physician preferences in the diagnosis and treatment of Lyme disease in the United States. *Infection* 24, 182–186 (1996).
- 49 Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS, Drummond DS, Christofersen MR, Goldsmith DP. Lyme arthritis in children. An orthopedic perspective. *J. Bone Joint Surg. Am.* 69, 96–99 (1987).
- 50 Weiss LM. Babesiosis in humans: a treatment review. *Expert Opin. Pharmacother.* 3, 1109–1115 (2002).
- 51 Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with iv. ceftriaxone. *J. Infect. Dis.* 180, 377–383 (1999).
- 52 Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis – randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1191–1194 (1988).
- 53 Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, Steere AC. Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy. *Arthritis Rheum.* 34, 1056–1060 (1991).
- 54 Pavia CS. Current and novel therapies for Lyme disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1003–1016 (2003).
- 55 Krause PJ, Lepore T, Sikand VK *et al.* Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *N. Engl. J. Med.* 343, 1454–1458 (2000).
- 56 Steere AC, Green J, Schoen RT *et al.* Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. *N. Engl. J. Med.* 312, 869–874 (1985).
- 57 Fallon BA. Chronic Lyme Disease Research Study. A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial evaluating the efficacy of ten weeks of iv. ceftriaxone and effects on brain imaging. Enrollment since 2000.
- 58 Cameron DJ. Lyme Disease Retreatment Study. A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial evaluating the efficacy of oral amoxicillin for seropositive and seronegative Lyme disease. Enrollment since 2001.
- 59 Eppes SC, Klein JD, Caputo G, Rose CD. Physician beliefs, attitudes and approaches toward Lyme disease in an endemic area. *Clin. Pediatr.* 33, 130–134 (1994).
- 60 Peña CA, Mathews AA, Siddiqi NH, Strickland GT. Antibiotic therapy for Lyme disease in a population-based cohort. *Clin. Infect. Dis.* 29, 694–695 (1999).
- 61 Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I. Treatment of late Lyme borreliosis. *J. Infect.* 29, 255–261 (1994).
- 62 Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. *Clin. Infect. Dis.* 25(Suppl. 1), S52–S56 (1997).
- 63 Reid MC, Schoen RT, Evans J, Rosenberg JC, Horwitz RI. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. *Ann. Intern. Med.* 128, 354–362 (1998).
- 64 Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 269, 1812–1816 (1993).
- 65 Sigal LH. Anxiety and persistence of Lyme disease. *Am. J. Med.* 98(4A), 74S–78S (1995).

Website

- 101 Burrascano JJ Jr. Managing Lyme disease: diagnostic hints and treatment guidelines for Lyme borreliosis, 2003. Accessed at www.ILADS.org on November 1, 2003.