

Patiënten met aanhoudende symptomen van de ziekte van Lyme: langer behandelen met antibiotica?

Referentie

Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med* 2016;374:1209-20. DOI: 10.1056/NEJMoal1505425

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is bij volwassenen met aanhoudende symptomen gerelateerd aan de ziekte van Lyme de relatieve werkzaamheid van 12 weken orale behandeling met doxycycline, clarithromycine + hydroxychloroquine of placebo (na een intraveneuze toediening van ceftriaxon gedurende 2 weken bij alle deelnemers) op het vlak van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven?

Achtergrond

De ziekte van Lyme is een infectieziekte die in Europa wordt overgedragen op de mens door de beet van een teek besmet met de *Borrelia*-bacterie. Typische manifestaties zijn huidreacties (erythema migrans bij een vroeg gelokaliseerde infectie), neurologische of cardiale symptomen, en pauci-artriculaire artritis (in een later stadium of op lange termijn) (1). Met de termen ‘chronische ziekte van Lyme’ of ‘Post Lyme Syndroom’ verwijzen sommige experts in dit domein naar patiënten met aanhoudende klachten toe te schrijven aan de ziekte van Lyme: musculoskeletale pijn, neurocognitieve stoornissen, vermoeidheid of een combinatie van deze symptomen (1). Een adequate behandeling met antibiotica is effectief bij een vroeg gelokaliseerde infectie, maar het nut van een langer durende behandeling met antibiotica om aanhoudende symptomen te behandelen blijft controversieel (2).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 281 volwassenen (gemiddelde leeftijd van 48 tot 50 jaar, 40 tot 47% vrouwen naargelang de studie-arm, gerekruteerd in 2 Nederlandse centra) met musculoskeletale pijn, artritis, artralgie, neuralgie, gevoelsstoornissen (zoals paresthesieën of dysesthesieën), neuropsychologische klachten of cognitieve klachten, met of zonder aanhoudende vermoeidheid:
 - tijdelijk gerelateerd aan een episode van erythema migrans of aan een ander gedocumenteerd symptoom of teken van borreliose in de 4 voorafgaande maanden
 - of met een positieve IgG- of IgM-test voor *Borrelia burgdorferi*
- bij de geïncludeerde patiënten duurden de symptomen mediaan 2,1 tot 2,7 jaar en alle patiënten hadden voordien gedurende gemiddeld 30 tot 40 dagen een antibioticum toegediend gekregen
- exclusiecriteria: o.a. actieve behandeling met antibiotica gedurende 5 dagen in de 4 voorafgaande weken; neuroborreliose; patiënten met HIV of een andere immunologische aandoening, syfilis, matig tot ernstig leverlijden of met een gelijktijdige behandeling met cisapride, astemizol, terfenadine, barbituraten, fenytoïne of carbamazepine; patiënten met ernstige fysieke of psychiatrische comorbiditeit of met comorbiditeit die (gedeeltelijk) de symptomen kan veroorzaken; patiënten met een allergie voor tetracyclines, macroliden, hydroxychloroquine of ceftriaxon.

Onderzoeksoopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie met **minimisatie** in functie van leeftijd (< of ≥40 jaar), geslacht, duur van de symptomen (<1 of ≥1 jaar) en initiële RAND-SF-36-score
- interventie: alle patiënten kregen gedurende 14 dagen een intraveneuze behandeling met ceftriaxon (2 000 mg per dag), door de onderzoekers toegediend tijdens de eerste 2 dagen en nadien door gespecialiseerde thuisverpleging; gevolgd door orale behandeling gedurende 12 weken met doxycycline (tweemaal 100 mg per dag) + tweemaal 1 placebogelule (n=86) of clarithromycine (tweemaal 500 mg per dag) + hydroxychloroquine (tweemaal 200 mg per dag) (n=96), of placebo (2 verschillende placebogelules tweemaal per dag) (n=98)
- modified-intention-to-treat-analyse: inclusie in de analyse van alle gerandomiseerde patiënten (n=281) die minstens 1 dosis van het te evalueren geneesmiddel hadden gekregen.

Uitkomstmeting

- vragenlijst door de patiënt in te vullen (na 14, 26, 40 en 52 weken)
- primaire uitkomstmaat: evolutie van de gepoolde score voor de fysieke aspecten van de RAND-SF-36 (fysieke capaciteiten, pijn, beperkingen in het dagelijkse leven door gezondheidsproblemen, algemene perceptie van de gezondheid)
- secundaire uitkomstmaten: fysieke en mentale aspecten van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven volgens de RAND-SF-36, ernst van de vermoeidheid (volgens de Checklist Individual Strength).

Resultaten

- therapietrouw: in de 3 onderzoeksgroepen namen ongeveer evenveel patiënten minstens 75% van het toegewezen geneesmiddel in (van 81,3 tot 87,2%)
- primaire uitkomstmaat: geen statistisch significant verschil tussen de 3 onderzoeksgroepen
- secundaire uitkomstmaten:
 - RAND-SF-36: klinisch relevante verbetering in de 3 onderzoeksgroepen voor de fysieke items; de verbetering bleef behouden na 26, 40 en 52 weken
 - vermoeidheid: geen verschil tussen de 3 onderzoeksgroepen
- veiligheid: geen statistisch significant verschil tussen de 3 onderzoeksgroepen; fotosensibilisatie en nausea kwamen frequenter voor in de doxycyclinegroep en nausea, diarree en rash meer in de clarithromycine/hydroxychloroquinegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met aanhoudende symptomen van de ziekte van Lyme, een langer durende behandeling met antibiotica geen bijkomend gunstig effect heeft op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in vergelijking met een kortdurende behandeling.

Financiering van de studie

ZonMw (Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie).

Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur verklaart voor deze publicatie vergoedingen te hebben ontvangen van de sponsor van het onderzoek; de overige 9 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is correct opgezet. De randomisatie gebeurde op toevallige wijze volgens de klassieke criteria: correcte **sequentie van toewijzing** met minimalisatie voor belangrijke variabelen (*zie samenvatting van de studie*) en **geheimhouding van de toewijzing**. De dubbele blindering lijkt

gegarandeerd onder andere door toediening van geneesmiddelen met hetzelfde uitzicht in de 3 onderzoeksgroepen.

In een pilootonderzoek bevestigden de auteurs het minimale klinisch relevante verschil (2 tot 5 punten) op de fysieke component van de SF-36 en op basis hiervan berekenden ze de power van hun onderzoek. De zelfrapportering van de primaire uitkomstmaat door de patiënt is zowel een sterkte als een zwakte. De auteurs vermelden niet in welke mate de patiënten konden raden tot welke onderzoeksgroep ze behoorden. Dat zou interessant geweest zijn om na te gaan in hoeverre het op de hoogte zijn van de behandeling de patiënt beïnvloed heeft bij de beoordeling van het effect. De auteurs voerden verschillende sensitiviteitsanalyses uit, onder andere alternatieve imputatietechnieken voor ontbrekende gegevens en een per protocolanalyse met exclusie van de patiënten die minder dan 75% van de studiemedicatie hadden ingenomen (controle met een microprocessor de aangaf hoe dikwijls de medicatieblistert geopend werd) of van patiënten die medicatie hadden genomen die volgens het protocol niet toegelaten was. Deze analyses wijzigden de resultaten niet.

De auteurs geven echter geen informatie over de onevenredige verdeling van de deelnemers over de verschillende onderzoeksgroepen (86 versus 96 en 98).

Interpretatie van de resultaten

Het grootste probleem bij de interpretatie van de resultaten van deze studie is het ziektebeeld zelf: chronische ziekte of chronisch syndroom van Lyme, ook wel 'Post Lyme Syndroom' genoemd. Hoewel de auteurs probeerden om de inclusiecriteria zo precies mogelijk te houden, gaf dit toch aanleiding tot verschillende kritische opmerkingen en vragen op hun artikel (3). Als antwoord gaven de auteurs toe dat 9% van de patiënten alleen geïncludeerd was op basis van een positieve IgM-test (3), maar dat deze test bij minder dan 10% van de gezonde personen kan leiden tot een vals-positief resultaat (4).

Resultaten in perspectief

Deze studie toont aan dat, na een initiële intraveneuze toediening van ceftriaxon gedurende 14 dagen, een verdere orale behandeling met antibiotica geen effect heeft op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij patiënten met aanhoudende symptomen van de ziekte van Lyme. De studie laat niet toe om conclusies te trekken over het effect van de initiële intraveneuze behandeling met ceftriaxon tijdens de inloophase (3), omdat in deze fase alle deelnemers ceftriaxon toegediend kregen en er geen placebogroep voorzien was. Het effect van een minder of meer langdurige behandeling met antibiotica op de verbetering van symptomen bij patiënten met aanhoudende klachten van ziekte van Lyme, is onderzocht in verschillende studies. Het effect was beperkt of afwezig. Dezelfde onderzoeksgroep publiceerde 2 RCT's (78 en 51 patiënten) waarin geen gunstig effect aangetoond is van een intraveneuze toediening van ceftriaxon 2 gram per dag gedurende 30 dagen, gevolgd door een orale behandeling met doxycycline 200 mg per dag gedurende 60 dagen (5). In een andere RCT met 55 patiënten had de intraveneuze toediening van ceftriaxon gedurende 28 dagen een gunstig effect op aanhoudende vermoeidheid maar niet op cognitieve functies (6). De auteurs van een RCT bij 37 patiënten met cognitieve stoornissen gerelateerd aan de ziekte van Lyme (versus 20 patiënten zonder cognitieve stoornissen) stelden een tijdelijke verbetering vast met een intraveneuze toediening van ceftriaxon gedurende 10 weken in week 12, maar nadien verdween het effect (7). Ten slotte konden de auteurs van een RCT bij 84 volwassenen een statistisch significant effect vaststellen op de kwaliteit van leven (op basis van de SF-36) bij orale behandeling met amoxicilline 3 gram per dag gedurende 3 maanden (8).

In hun biostatistisch onderzoek van alle verschenen RCT's over behandeling of herbehandeling met antibiotica van patiënten met aanhoudende klachten van de ziekte van Lyme, wijzen Delong et al. op de beperkte power van de RCT's (2). Ze vermelden dat ceftriaxon een gunstig effect kan hebben, maar verder onderzoek moet dit bevestigen.

Besluit van Minerva

Deze RCT is methodologisch correct opgezet en toont aan dat een langer durende behandeling met antibiotica geen effect heeft op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij patiënten met aanhoudende klachten (mediaan 2 tot 3 jaar) gerelateerd aan de ziekte van Lyme waarvoor ze initieel de aanbevolen behandeling met antibiotica hadden gekregen.

Voor de praktijk

De Infectious Diseases Society of America publiceerde in 2006 een evidence-based richtlijn over de ziekte van Lyme (9). Daarin stellen de auteurs dat er geen goed aanvaarde definitie bestaat van het Post Lyme Syndroom en dat er tot op heden geen overtuigend biologisch bewijs is voor een symptomatische, chronische infectie met *B. burgdorferi* bij patiënten die de aanbevolen behandeling voor de ziekte van Lyme kregen. Ten slotte besluit deze richtlijn dat een behandeling met antibiotica niet nuttig is bij patiënten met chronische symptomen (≥ 6 maanden) na toediening van de aanbevolen behandeling voor de ziekte van Lyme.

De hier besproken RCT toont aan dat er geen bewijs is voor het nut van een langer durende behandeling met antibiotica bij patiënten met aanhoudende klachten gerelateerd aan de ziekte van Lyme.

Referenties

1. Feder HM Jr, Johnson BJ, O'Connell S, et al; Ad Hoc International Lyme Disease Group. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med* 2007;357:1422-30. DOI: 10.1056/NEJMr072023
2. DeLong AK, Blossom B, Maloney EL, Phillips SE. Antibiotic retreatment of Lyme disease in patients with persistent symptoms: a biostatistical review of randomized, placebo-controlled, clinical trials. *Contemp Clin Trials* 2012;33:1132-42. DOI: 10.1016/j.cct.2012.08.009
3. Kullberg BJ, Berende A, Evers AW. Longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med* 2016;375:997-8. DOI: 10.1056/NEJMc1608044
4. Ang CW, Brandenburg AH, van Burgel ND, et al. A Dutch nationwide evaluation of serological assays for detection of *Borrelia* antibodies in clinically well-defined patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;83:222-8. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.07.007
5. Klemperer MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85-92. DOI: 10.1056/NEJM200107123450202
6. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60:1923-30. DOI: 10.1212/01.WNL.0000071227.23769.9E
7. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008;70:992-1003. DOI: 10.1212/01.WNL.0000284604.61160.2d
8. Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Minerva Med* 2008;99:489-96.
9. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089-134. DOI: 10.1086/508667