

# Analyse herziening IDSA-richtlijnen door de ILADS

In het vorige nummer van de LJNL hebben wij de discussie over de herziening van de IDSA-richtlijnen voor de diagnose en behandeling van de ziekte van Lyme in de VS beschreven. De herziening heeft in de VS voor een stroom van kritiek en protest gezorgd. De IDSA-richtlijn is vergelijkbaar met de CBO-richtlijn in Nederland. Hoewel Amerika Europa niet is, heeft de Nederlandse CBO-richtlijn zich wel laten inspireren door de eerste uitgave van de IDSA-richtlijn.

De 20 conclusies van de CBO-richtlijn worden grotendeels onderbouwd met literatuur van de hand van een auteur, die lid is van de IDSA-commissie of daar sterke banden mee heeft. De oude IDSA-richtlijn blijkt dus van zeer grote invloed geweest bij de totstandkoming van de CBO-richtlijn.

De kritiek van ILADS op de IDSA-richtlijn is daarom, ondanks verschillen tussen Europa en de VS, grotendeels ook van toepassing op de huidige Nederlandse CBO-richtlijn. Nu ook een herziening van de CBO-richtlijn wordt voorbereid, is het van belang dat deze kritiek in Nederland serieus wordt genomen en bij de herziening wordt betrokken.

## Analyse herziening IDSA-richtlijnen (Opgesteld door ILADS):

### IDSA claim:

De ziekte van Lyme is zeldzaam en makkelijk te genezen.

- *"Lymeziekte is zeldzaam en komt op beperkte plaatsen voor."*
- *"De ziekte is makkelijk te diagnosticeren."*
- *"Lymetesten zijn betrouwbaar."*
- *"Behandeling faalt zelden."*
- *"Chronische lymeziekte bestaat niet."*

### Feit:

De ziekte van Lyme en co-infecties resulteren in een complexe ziekte die klinische beoordeling vereist om de ziekte te diagnosticeren en te behandelen.

Lymeziekte en andere tekenbeet co-infecties verspreiden zich. Tekendeet co-infecties maken behandeling van lymeziekte moeilijker. Lymetesten zijn onbetrouwbaar.

*Borrelia burgdorferi* is moeilijk uit te roeien en het falen van behandeling is meer algemeen dan wij denken.

Verlengde antibiotische therapie blijkt nuttig te zijn en aangewezen bij persisterende lymeziekte.

De 'een maat past allen'-benadering van de IDSA voor de Lyme diagnose en behandeling zal resulteren in de misdiagnose en de ontkenning van zorg voor vele duizenden patiënten per jaar. Het zal een volksgezondheidslast creëren, omdat veel van deze patiënten chronisch ziek en gehandicapt worden.

### IDSA claim:

De Lyme EM-huiduitslag is de belangrijkste verschijningsvorm.

- *"De grote meerderheid van personen met een B. burgdorferi besmetting krijgt een erythema migrans."*
- *"Manifestaties zonder huiduitslag worden slechts zelden gezien."*
- *"De chronische vormen van neurologische lymeziekte zijn vrij zeldzaam."*

### Feit:

Lymeziekte is vaak een neurologische ziekte, niet een huidziekte.

Slechts 35-68% van de lymepatiënten presenteren zich met een EM <sup>[1]</sup> <sup>[2]</sup>, maar ongeveer 40% ontwikkelen neurologische betrokkenheid van het perifere of het centrale zenuwstelsel. <sup>[3]</sup> De te sterke nadruk van IDSA op de EM-huiduitslag en de ontkenning van vaak voorkomende neuropsychiatrische symptomen, zal in gemiste diagnoses en een toekomstige epidemie van late stadiumziekte resulteren.

Vele door IDSA aangehaalde studies vertonen een leemte wegens eenzijdige selectie van patiënten die een EM-huiduitslag hadden. De uitsluiting van lymeziektepatiënten zonder EM-huiduitslag leidt tot een kunstmatig hoge schatting van het voorkomen van de huiduitslag onder patiënten besmet met *B. burgdorferi*. Ook geven de IDSA-richtlijnen geen verwijzing naar de grote hoeveelheid op Lyme betrekking hebbende psychiatrische literatuur en zaten er geen psychiaters in de richtlijnencommissie.

**IDSA claim:****Testen is betrouwbaar en verplicht.**

- *"Klinische bevindingen alleen volstaan niet voor de diagnose van manifestaties van Lymeziekte zonder huidverschijnselen..."*
- *"Diagnostische testen... ...zijn vereist voor bevestiging."*

**Feit:**

Het klinische oordeel is essentieel, omdat de testen meer dan de helft van de positieve gevallen missen.

Wanneer de laboratoriumtesten geen 'gouden standaard' hebben (minstens 95% gevoelig), is de klinische beoordeling essentieel. In het geval van de ziekte van Lyme hebben de FDA- goedgekeurde testkits een gevoeligheid van 36-70%.<sup>[7]</sup> De diagnose zou op klinische tekens, symptomen, geschiedenis, blootstellingsrisico en ziekteverloop gebaseerd moeten zijn, waarbij de testen een ondersteunende rol hebben. Aangezien vroege behandeling voor een gunstig resultaat essentieel is, steunt de IDSA een overdreven beperkend diagnoseprotocol, dat resulteert in een hoog percentage van patiënten zonder huiduitslag, die chronisch ziek worden.

NIH: "tot er betere testen beschikbaar zijn, moet de diagnose van de ziekte van Lyme op kenmerkende klinische bevindingen worden gebaseerd waar de resultaten van laboratoriumtesten een ondersteunende rol spelen."<sup>[4]</sup>

FDA: "een patiënt met actieve Lymeziekte kan een negatief testresultaat hebben."<sup>[5]</sup>

De gevoeligheid en de specificiteit van de momenteel gebruikte testen voor de ziekte van Lyme zijn niet adequaat om de twee-stappen testbenadering te gebruiken, die wordt geadviseerd. Ideaal gezien, zou een onderzoekstest een hoge graad van gevoeligheid (95%) moeten hebben.<sup>[6]</sup>

ELISA: Gevoeligheden van 3 commerciële ELISA's strekten zich uit van 36.8% tot 70.5%.<sup>[7]</sup>

Western Blot: De gevoeligheden van IgM en IgG immunoblot voor het opsporen van patiënten die seropositief waren tijdens dit onderzoek, was 58.5 en 54.6%.<sup>[8]</sup> Luger en Krause vonden een vals-negatief percentage van 56%.<sup>[9]</sup> IDSA-geadviseerde testen zijn antilichamentesten en slechts 70% van de gedocumenteerde Lyme patiënten in deze 2 studies had een veelbetekenende antilichamenreactie.<sup>[10][11]</sup>

*Noot: vergelijkbare percentages zijn gevonden in Europese studies. Ook de ervaringen van een gespecialiseerd lab in Nederland, dat verschillende testen gebruikt, wijzen in dezelfde richting.*

**IDSA claim:**

**CDC 'toezichtscriteria' zouden moeten worden gebruikt voor de diagnose.**

- *"Serum monsters zouden getest moeten worden volgens het twee-stappen testprotocol, geadviseerd door het Centrum voor de Controle en Preventie van Ziekte."*

**Feit:**

Het gebruik van de overdreven strikte CDC-criteria mist tot wel 75% van de positieve gevallen.

De CDC verklaart uitdrukkelijk dat deze definitie slechts voor epidemiologische toezichtdoeleinden bedoeld is en "niet is bedoeld om in klinische diagnose te worden gebruikt."<sup>[12][13]</sup>

Universiteit van Amerikaanse Pathologen (GLB): ELISA-analyses voor Lymeziekte hebben geen adequate gevoeligheid om deel van de twee-stappen benadering uit te maken van de CDC/ASPHLD.<sup>[6]</sup>

Johns Hopkins 2-jarige studie (2005): CDC twee-stappen testprocedure mist 75% van de positieve Lymegevallen.<sup>[14]</sup> Brief van Dienst van de Gezondheid NY (1996): CDC's twee-stappen testprocedure mist 81% van de positieve gevallen van Lyme.<sup>[15]</sup>

*Noot: De Amerikaanse criteria voor de klinische labdiagnostiek zijn klakkeloos overgenomen van de 'toezichtscriteria' van CDC, ondanks het feit dat deze criteria voor epidemiologisch onderzoek en niet voor klinische diagnostiek zijn opgesteld. Europese criteria verschillen weliswaar iets van de Amerikaanse, maar het gebruikte twee-stappenprotocol en de opvattingen over de betrouwbaarheid van testen zijn in de CBO-richtlijn, evenals elders in Europa, kritiekloos overgenomen uit de VS. De bovenstaande kritiek is dus ook op de Nederlandse situatie van toepassing.*

**IDSA claim:**

14-28 dagen antibiotica zal Lymeziekte genezen.

- *“Er is geen overtuigend biologisch bewijsmateriaal voor het bestaan van symptomatisch chronische B. burgdorferi-infectie onder patiënten, na het krijgen van behandeling volgens geadviseerde behandelprotocollen voor de ziekte van Lyme.”*

**Feit:**

Deze traag delende, ontwijkende spirocheet vereist vaak langere antibioticakuren.

Een aanzienlijke hoeveelheid behandelingen mislukt bij gebruikmaking van de standaardprotocollen.

Langere termijn behandeling kan noodzakelijk zijn. B. burgdorferi kan in mensen en dieren maanden of jaren persisteren, ondanks een krachtige immuunreactie en een standaard antibioticabehandeling. In het bijzonder wanneer de behandeling pas later in het ziekteverloop start en uitzaaiing van de bacterie vergesloven is. Talrijke studies hebben persistentie van infectie aangetoond ondanks antibioticatherapie.

Als de IDSA-behandelgrenzen automatisch door verzekeringsmaatschappijen worden overgenomen zoals gebeurde in het verleden, zullen duizenden chronisch zieke Lyme-patiënten worden gedwongen om dure, misschien levens reddende behandelingen uit eigen zak te betalen, met het risico van het verlies van al hun spaargeld en hun goede gezondheid. De kwaliteit van zorg zal onder druk komen te staan, omdat de meest behoeftige patiënten zorg zal worden ontzegd, die op deze IDSA ‘één maat past allen’-richtlijnen wordt gebaseerd.

Behandeling van 14-21 dagen resulteert in een 26-50% misluktingspercentage.<sup>[16]</sup>

Persistentie van B. burgdorferi ondanks antibioticabehandeling is aangetoond door isolatie van de bacteriën na de behandeling.<sup>[17]</sup>

**IDSA claim:**

Antibiotica helpt chronische Lyme-patiënten niet.

- *“Antibioticatherapie is niet nuttig gebleken en niet aan te bevelen voor patiënten met chronische (6 maanden) subjectieve symptomen na geadviseerde behandelregimes voor de ziekte van Lyme.”*

- *“Bij veel patiënten schijnen symptomen na de behandeling meer betrekking te hebben op de pijntjes van het dagelijkse leven, eerder dan op Lymeziekte of een tekenbeet co-infectie.”*

**Feit:**

De meeste chronische Lyme-patiënten verbeteren met behandeling.

Klinisch en onderzoeksbewijsmateriaal tonen aan dat antibioticatherapie op lange termijn de levenskwaliteit voor patiënten met chronische Lymeziekte veelbetekenend kunnen verbeteren. De potentiële schade van een voortdurende infectie onbehandeld laten, weegt veel zwaarder dan de potentiële bijwerkingen van antibioticagebruik op lange termijn. Als orale antibioticatherapie op lange termijn voor acne-patiënten veilig wordt beschouwd, is het gebruik zeker meer dan genoeg gerechtvaardigd voor chronische Lyme-patiënten. De intraveneuze therapie is gerechtvaardigd voor ernstige, moeilijke gevallen of die met duidelijke betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel. De risico's worden geminimaliseerd door deskundige medewerkers in de gezondheidszorg, die aangewezen voorzorgsmaatregelen nemen.

Twee door de NIH gefinancierde dubbelblinde studies steunen herbehandeling bij falende kortetermijnbehandeling. De onlangs voltooide (nog niet) gepubliceerde proef bij de Universiteit van Columbia toonde de doeltreffendheid van minstens 10 weken van IV behandeling aan.<sup>[18]</sup> Krupp toonde doeltreffendheid aan van herbehandeling bij moeheid.<sup>[19]</sup> Vijf ongecontroleerde studies steunen langere behandelingsbenaderingen.<sup>[20-24]</sup>

**IDSA claim:**

Zwangere vrouwen zouden zich geen zorgen hoeven maken wanneer ze Lymeziekte hebben.

- *“Er is weinig bewijsmateriaal dat aan-geboren Lymeziekte voorkomt.”*

**Feit:**

Zwangere vrouwen zouden volledig moeten worden geïnformeerd over de risico's van tekenbeetziekten.

Lymeziekte evenals andere tekenbeetinfecties kan door een besmette moeder aan de foetus worden overgebracht, via de placenta tijdens de zwangerschap en mogelijk resulteren in complicaties of doodgeboorte.<sup>[25-26]</sup>

"46 ongunstige resultaten van Lyme-borreliose tijdens de zwangerschap werden gevonden, met inbegrip van miskraam, doodgeboorte, perinatale dood, aangeboren afwijkingen, systemische ziekte, vroeg-beginnende bevalling of milde bloedvergiftiging en later-beginnende chronische progressieve besmetting." [27] In ratenmodellen aangetoonde overdracht aan de foetus. [28] B burgdorferi DNA is ontdekt in menselijke moedermelk. [29]



**Vertaald: Miranka Mud**

**Bewerkt: Redactie**

#### Bronnen

1. Stricker RB et al: Lyme disease without erythema migrans: cause for concern? *Am J Med* 2003; 115:72.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease – USA, 2001–2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53(17):365–369.
3. Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1994;151:1571-1583.
4. National Institute of Allergies and Infectious Diseases (National Institute of Health). How Lyme Disease Is Diagnosed. 1999. Available from: <http://www.niaid.nih.gov/dmid/lyme/diagnosis.htm>.
5. Food & Drug Administration. Lyme disease test kits: potential for misdiagnosis. *FDA Medical Bulletin*, 1999, Summer, Final Issue. <http://www.fda.gov/medbull/summer99/Lyme.html>.
6. Bakken LL, Callister SM, Wand PJ, Schell RF. Interlaboratory comparison of test results for detection of Lyme disease by 516 participants in the Wisconsin State Laboratory of Hygiene/College of American Pathologists Proficiency Testing Program. *J Clin Microbiol* 1997; 35(3):537-43.
7. Marangoni A, Sparacino M, Cavrini F, Storni E, Mondardini V, Sambri V, Cevenini R. Comparative evaluation of three different ELISA methods for the diagnosis of early culture-confirmed Lyme disease in Italy. *J Med Microbiol* 2005;54: 361-367.
8. Luger SW, Krauss PJ. Serologic tests for Lyme disease: interlaboratory variability. *Arch Intern Med* 1990;150:761-763.
9. Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1995;33(2):419-27.
10. Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, McKenna DF, Carbonaro CA, Wormser GP. Serodiagnosis in early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1993;31:3090-3095.
11. Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, McKenna DF, Carbonaro CA, Wormser GP. Evolution of the serologic response to *Borrelia burgdorferi* in treated patients with culture-confirmed erythema migrans. *J Clin Microbiol* 1996;34:1-9.
12. Lyme Disease (*Borrelia burgdorferi*): 1996 Case Definition. CDC Case Definitions for Infectious Conditions under Public Health Surveillance.
13. CDC Testimony before the Connecticut Department of Health and Attorney General's Office. CDC's Lyme Prevention and Control Activities. <http://www.hhs.gov/asl/testify/t040129.html>.
14. Coulter P, Lema C, Flayhart D, Linhardt AS, Aucott JN, Auwaerter PG, Dumler JS. Two-Year Evaluation of *Borrelia burgdorferi* Culture and Supplemental Tests for Definitive Diagnosis of Lyme Disease. *J Clin. Microbiol* 2005;43:5080-5084.
15. Letter from B. DeBuono of NY Dept. of Health to C. Fritz of CDC. April 15, 1996.
16. Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I. Treatment of late Lyme borreliosis. *J Infect* 1994;29(3): 255-61.
17. Oksi J, Marjamaki M, Nikoskelainen J, Viljanen M. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med* 1999; 31(3): 225-32.
18. Fallon BA. Laboratory findings in chronic Lyme disease and results of the controlled treatment study. *Lyme & Other Tick-Borne Diseases: Technology Leading the Way Conference*; 2004 October 22, 2004; Rye Town, NY.
19. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, Dattwyler R, Chandler B. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003; 60(12):1923-30.
20. Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. *Med Sci Monit* 2003;9(11):136-42. PMID 14586290.
21. Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis* 1997;25(Suppl 1):S52-6. PMID 9233665.
22. Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I. Treatment of late Lyme borreliosis. *J Infect* 1994;29(3): 255-61. PMID 7884218.
23. Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17 (10):715-9. PMID 9865985.
24. Fallon BA, Tager F, Fein L, Liegner K, Keilp J, Weiss N, Liebowitz M. Repeated antibiotic treatment in chronic Lyme disease. *J Spirochet Tick-Borne Dis* 1999;6(3):94-102.
25. MacDonald AB. Gestational Lyme borreliosis. Implications for the fetus. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15(4): 657-77.
26. Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA, Steere AC, Stillman MT. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Ann Intern Med* 1985;103 (1): 67-8.
27. Gardner T. Lyme disease. In: Remington JS and Klein JO, editor(s). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 447-528.
28. Silver RM, Yang L, Daynes RA, Branch DW, Salafia CM, Weis JJ. Fetal outcome in murine Lyme disease. *Infect Immun* 1995;63(1):66-72.
29. Schmidt BL, Aberer E, Stockenhuber C, Klade H, Breier F, Luger A. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in the urine and breast milk of patients with Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 21(3):121-8.