

Vertaling ILADS richtlijnen 2014

Disclaimer Stichting Tekenbeetziekten

Dit document is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid vertaald en bedoeld om slechts te informeren, Stichting Tekenbeetziekten aanvaardt geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in de vertaling noch voor problemen als gevolg van het gebruik of verspreiden van dit document.

Deze vertaling beperkt zich tot de inleiding en uitvoerende samenvatting van de aanbevelingen uit de ILADS richtlijnen. Voor de complete discussie: een gedetailleerde bespreking van elke vraag, inclusief de volledige GRADE-analyse en de risico-baten evaluatie, ga naar het hoofdstuk "The complete discussion of the individual clinical questions" in de richtlijnen: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14787210.2014.940900> (engels). Daar is ook de volledige lijst van referenties na te lezen.

Inhoudsopgave

Disclaimer Stichting Tekenbeetziekten	1
Beoordeling van bewijs en richtlijn aanbevelingen voor de ziekte van Lyme: het klinisch management van bekende tekenbeten, erythema migrans en aanhoudende ziekte.	2
Omvang van het probleem	5
Samenvatting van de aanbevelingen	7
Vraag 1. Biedt een eenmalige dosis van 200 mg doxycycline na een tekenbeet een effectieve profylaxe voor de ziekte van Lyme?	7
Vraag 2. Moet de behandeling van een EM huiduitslag worden beperkt tot 20 dagen of minder met oraal azitromycine, cefuroxim, doxycycline en fenoxymethylpenicilline / amoxicilline?	8
Vraag 3. Moeten patiënten met aanhoudende manifestaties van de ziekte van Lyme opnieuw worden behandeld met antibiotica?	11
Belangrijkste punten	14



Beoordeling van bewijs en richtlijn aanbevelingen voor de ziekte van Lyme: het klinisch management van bekende tekenbeten, erythema migrans en aanhoudende ziekte.

Daniel J Cameron, Lorraine B Johnson & Elizabeth L Maloney

<https://doi.org/10.1586/14787210.2014.940900>

Journal [Expert Review of Anti-infective Therapy](#)

Volume 12, 2014 - [Issue 9](#) Pages 1103-1135 | Published online: 30 Jul 2014

Abstract

De International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) heeft evidence-based richtlijnen ontwikkeld voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Lyme. De richtlijnen behandelen drie klinische vragen: het nut van antibiotische profylaxe voor bekende tekenbeten, de effectiviteit van de behandeling van erythema migrans en de rol van herbehandeling met antibiotica bij patiënten met aanhoudende manifestaties van de ziekte van Lyme. Zorgverleners die patiënten met de ziekte van Lyme evalueren en behandelen, zijn de beoogde gebruikers van de nieuwe ILADS-richtlijnen, die de richtlijnen uit 2004 vervangen (Exp Rev Anti-infect Ther 2004; 2: S1–13). Deze richtlijnen voor de klinische praktijk zijn bedoeld om artsen te helpen door evidence-based behandelaanbevelingen voor te leggen, die in overeenstemming zijn met het Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) systeem. De ILADS-richtlijnen zijn niet bedoeld als de enige bron van begeleiding bij het behandelen van de ziekte van Lyme en mogen niet worden gezien als vervanging voor klinische beoordeling, noch worden gebruikt om behandelingsprotocollen vast te stellen.

Sleutelwoorden: antibioticaprofylaxe, antibiotica, erythema migrans, GRADE, ziekte van Lyme, aanhoudende ziekte, behandeling

Evidence-based geneeskunde is de integratie van het beste wetenschappelijke bewijs met klinische expertise en patiëntwaarden [1]. De International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) heeft het Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) systeem genomen als basis voor de beoordeling van bewijsmateriaal en de ontwikkeling van aanbevelingen om een transparant en betrouwbaar richtlijnproces te waarborgen [2–5].

Deze richtlijnen adresseren drie fundamentele behandelingsvragen: het nut van antibiotische profylaxe bij bekende tekenbeten, de effectiviteit van de behandeling van erythema migrans (EM) en de rol van herbehandeling met antibiotica bij patiënten met aanhoudende manifestaties van de ziekte van Lyme. De ILADS verwacht in de toekomst GRADE-beoordelingen uit te voeren voor aanvullende onderwerpen met betrekking tot de diagnose en behandeling van door teken overgedragen ziekten.



Het GRADE-schema classificeert de kwaliteit van het bewijs als hoog, matig, laag of zeer laag. De kwaliteit van het bewijs uit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) wordt aanvankelijk als hoog beoordeeld, maar kan worden verlaagd op basis van vijf beperkingen: studie bias, publicatie bias, indirectheid (generaliseerbaarheid), onnauwkeurigheid en inconsistentie. De kwaliteit van het bewijs uit observationele studies is over het algemeen laag, maar kan worden verhoogd op basis van een groot effect of dosis-respons gradiënt [6]. In plaats van aanbevelingen als sterk of zwak te bestempelen, gebruiken deze richtlijnen de termen 'aanbeveling' of 'sterke aanbeveling' voor of tegen een medische interventie. Het GRADE-schema zelf is een systeem dat voortdurend in ontwikkeling is. Deze richtlijnen proberen de huidige staat van GRADE te integreren.

Hoewel de ziekte van Lyme niet zeldzaam is, heeft de behandeling ervan geen farmaceutische interesse gewekt en de bewijsbasis voor de behandeling van de ziekte van Lyme kan het best worden omschreven als schaars, tegenstrijdig en in opkomst. Hayes en Mead van de CDC voerden bijvoorbeeld een

systematische review uit van het bewijs met betrekking tot de behandeling van de late neurologische ziekte van Lyme en hun op GRADE gebaseerde evaluatie beoordeelde de kwaliteit van het bewijs als zeer laag [7]. De ILADS-richtlijnen werkgroep kwam tot een vergelijkbare conclusie na beoordeling van het wetenschappelijke bewijs met betrekking tot de drie klinische vragen, waarbij de kwaliteit van het bewijs als zeer laag werd beoordeeld. De lage kwaliteit van het bewijs dat wordt gezien bij de ziekte van Lyme is consistent met de bewijsbasis voor het veld als geheel. De meeste aanbevelingen in de geneeskunde voor infectieziekten zijn over het algemeen gebaseerd op bewijs van lage kwaliteit [8].

Als er geen bewijs van hoge kwaliteit beschikbaar is, worden richtlijnpanels geconfronteerd met het doen van aanbevelingen op basis van bewijs van lage of zeer lage kwaliteit. Hoewel bewijs alleen nooit voldoende is om aanbevelingen voor richtlijnen te bepalen [2], kunnen wanneer het bewijs zwak is de waarden van de deelnemers aan het panel, met inbegrip van perspectieven van verschillende specialiteiten, zwaarder wegen [8]. Een van de doelen van de GRADE-regeling is om de waardeoordelen die ten grondslag liggen aan aanbevelingen transparant te maken.

Wanneer het bewijsmateriaal van lage of zeer lage kwaliteit is, moeten richtlijnpanels voorzichtig zijn met het doen van sterke aanbevelingen om te voorkomen dat uniforme toepassingen worden aangemoedigd die niet in het belang van de patiënt zijn, en om ervoor te zorgen dat onderzoek naar voordelen en risico's niet wordt onderdrukt [8]. Richtlijnpanels dienen ook de rol van hun waarden en die van patiënten in de aanbevelingen duidelijk te maken en dienen te stimuleren dat patiënten worden geïnformeerd en in staat worden gesteld deel te nemen aan gedeelde besluitvorming [8].

Dit panel hecht veel waarde aan het vermogen van de arts om een klinisch oordeel te vormen. Volgens het panel mogen richtlijnen de behandelend arts er niet van weerhouden een klinisch oordeel te vormen als er geen sterk en overtuigend bewijs is van het tegendeel [9].

Bovendien is dit panel van mening dat de medische zorg bij de ziekte van Lyme tot doel heeft de ziekte waar mogelijk te voorkomen en de ziekte te genezen wanneer het zich voordoet. Wanneer dit niet mogelijk is, vindt het panel dat de nadruk bij de behandeling moet liggen op het verminderen van de morbiditeit van de patiënt. Daarom hechtte het panel veel waarde aan het verminderen van het risico voor de patiënt op het ontwikkelen van de chronische vorm van



de ziekte en aan het verminderen van de ernstige morbiditeit die met deze ziektevormen gepaard gaat. De waarden van het panel komen dus overeen met het doel van het Institute of Medicine (IOM) om de impact van chronische ziekten op individueel en nationaal niveau te verminderen door onder meer het behandelbare te behandelen [10]. Om dit te bereiken, hechtte het panel waarde aan primaire preventie (door een tekenbeet effectief te behandelen), secundaire preventie (door een EM-huiduitslag voldoende te behandelen om de gezondheid te herstellen en ziekteprogressie te voorkomen) en tertiaire preventie (door patiënten te behandelen bij wie de ziekte kan reageren op aanvullende behandeling, waardoor de morbiditeit die verband houdt met de chronische vormen van de ziekte wordt verminderd).

De ILADS is zich bewust van de rol van de voorkeuren en waarden van de patiënt in GRADE, evenals de oproep van de IOM voor patiëntgerichte zorg die inspeelt op de behoeften, waarden en geuite voorkeuren van individuele patiënten [11]. Patiëntgerichte zorg focust op het behalen van behandelresultaten die belangrijk zijn voor patiënten [11], zoals gezondheidsherstel, het voorkomen van gezondheidsverslechtering en het aanbieden van behandelingen die de kwaliteit van leven (QoL) kunnen verbeteren. Om de ontwikkeling van behandelplannen te vergemakkelijken die ingaan op de unieke omstandigheden en waarden van individuele patiënten, moedigt patiëntgerichte zorg gedeelde medische besluitvorming aan.

Bij gedeelde besluitvorming wordt rekening gehouden met het beste beschikbare wetenschappelijke bewijs, klinische expertise en de rol van de waarden en voorkeuren van de patiënt bij het kiezen tussen de beschikbare

behandelingsopties [12,13]. Ondanks de terminologie wordt de besluitvorming niet daadwerkelijk gedeeld tussen arts en patiënt; de verantwoordelijkheid voor het kiezen tussen opties blijft bij de arts.

Om effectief deel te nemen aan gedeelde besluitvorming, moeten patiënten de implicaties van hun keuzes begrijpen. Artsen mogen er niet van uitgaan dat patiënten dezelfde waarden als hen hebben bij het maken van risico-batenbeslissingen. Studies hebben aangetoond dat de beoordeling van voorkeuren en risicotolerantie erg kan verschillen tussen patiënten en artsen [8]. Bovendien is er een aanzienlijke variatie tussen individuele patiënten in hun risicotolerantie en in wat zij als een waardevol voordeel beschouwen. Patiënten kunnen ook mogelijk meer risico verdragen wanneer ze ernstige ziekteverschijnselen hebben of wanneer er geen andere behandelingsopties beschikbaar zijn [14].

In het GRADE-systeem houden aanbevelingen niet alleen rekening met de kwaliteit van het bewijs, maar ook met de balans tussen voor- en nadelen en de waarden en voorkeuren van de patiënt [5]. In gevallen waarin een GRADE-evaluatie concludeert dat de bewijskwaliteit laag of zeer laag is of dat er afwegingen zijn tussen risico's en voordelen die afhangen van de waarden van het individu, adviseert het GRADE-systeem dat aanbevelingen een reeks behandelingsopties bevatten en dat erkend wordt dat verschillende keuzes geschikt kunnen zijn voor verschillende patiënten.

Bij het beoordelen van de balans tussen de risico's en voordelen van antibioticabehandelingen voor de ziekte van Lyme, maakte het panel afwegingen betreffende: de ziektelast, de omvang en het relatieve belang van patiëntgerichte uitkomsten evenals behandelingsgerelateerde risico's en de risico's die gepaard gaan met niet-behandelen. Het panel erkende dat de gezondheidsgerelateerde en economische gevolgen van chronische ziekte enorm zijn voor



individuen, gezinnen, gemeenschappen, de gezondheidszorg en het land, en dat ze een impact hebben op het welzijn van individuen, het functioneren van gezinnen en de economische productiviteit [15–18]. Daarom

adviseert het panel om patiënten te informeren over de risico's en voordelen van wel en niet behandelen, met inbegrip van de risico's van het blijven lijden aan aanzienlijke morbiditeit of het laten voortschrijden van een ernstige systemische infectie.

Het panel beoordeelde de risico's en voordelen van behandeling op een gegeneraliseerde basis. Bovendien erkent het panel dat het nodig is dat artsen, in de context van gedeelde medische besluitvorming, een risico-baten analyse uitvoeren die de individuele waarden van de betreffende patiënt weerspiegelt.

Richtlijnen voor de diagnose en behandeling van de ziekte van Lyme zijn tegenstrijdig (aanvullende bijlage I [Aanvullend materiaal is online te vinden op <https://www.tandfonline.com/doi/suppl/10.1586/14787210.2014.940900>]). De IOM heeft onlangs de tegenstrijdige Lyme-richtlijnen van de ILADS en de Infectious Diseases Society of America (IDSA) benadrukt, en merkte op dat de National Guidelines Clearinghouse ten minste 25 verschillende aandoeningen heeft geïdentificeerd waarin sprake is van tegenstrijdige richtlijnen [19]. Volgens de IOM ontstaan tegenstrijdige richtlijnen vooral wanneer het bewijs zwak is, organisaties verschillende beoordelingsschema's gebruiken of wanneer richtlijnontwikkelaars verschillende waarden hechten aan de voor- en nadelen van interventies [20].

De aanneming van GRADE door de ILADS is gedeeltelijk een poging om hetzelfde beoordelingsschema te gebruiken als de IDSA, hoewel moet worden opgemerkt dat de IDSA-richtlijnen voor de ziekte van Lyme die zijn vermeld in de National Guidelines Clearinghouse oorspronkelijk in 2006 werden gepubliceerd, en geen weerspiegeling zijn van de aanneming van GRADE voor richtlijn-herzieningen na 2008. Bovendien is het gebruik van GRADE één onderdeel van de naleving door de ILADS van de acht normen die vastgesteld zijn door de IOM als een integraal onderdeel van het creëren van betrouwbare behandelrichtlijnen (aanvullende bijlage II [Aanvullend materiaal is online te vinden op <https://www.tandfonline.com/doi/suppl/10.1586/14787210.2014.940900>]).

De richtlijnen zijn in fasen ontwikkeld. Een werkgroep stelde drie vragen vast die moesten worden beantwoord, voerde een literatuuronderzoek uit, beoordeelde vervolgens de bewijskwaliteit en evalueerde de rol van de voorkeuren en waarden van de patiënt voor elke vraag. Een concept van de richtlijnen werd voor beoordeling en commentaar naar het volledige richtlijnenpanel gestuurd en vervolgens naar externe beoordelaars, waarna het document verder werd verfijnd. De leden van het panel en de werkgroep waren verplicht om mogelijke financiële belangenconflicten te melden. Het volledige panel, dat bestond uit de raad van bestuur van de ILADS, bepaalde dat fee-for-service betalingen inherent zijn aan het verlenen van gezondheidszorg en diskwalificeerden ervaren artsen niet om deel uit te maken van het richtlijnenpanel en evenmin van de besturen van non-profitorganisaties gerelateerd aan de ziekte van Lyme. Financiële relaties ter waarde van meer dan \$ 10.000 per jaar die niet intrinsiek waren aan de medische praktijk, werden beschouwd als potentiële conflicten; geen van de leden van het panel of van de werkgroep had dergelijke financiële belangenconflicten.



Omvang van het probleem

De last die de ziekte van Lyme met zich meedraagt voor individuen en de samenleving blijft hoog. Ondanks de beschikbaarheid van talloze preventieve maatregelen [21,22], komt de acute ziekte van Lyme significant veel voor. De CDC schat momenteel dat het jaarlijkse aantal nieuwe gevallen van de ziekte van Lyme in de VS meer dan 300.000 bedraagt [23]; het welzijn van deze individuele patiënten is een belangrijk aandachtspunt en de ILADS is voornamelijk geïnteresseerd in het voorkomen en verminderen van de morbiditeit die gepaard gaat met chronische ziekte. Hoewel uit sommige prospectieve onderzoeken bleek dat de resultaten op lange termijn goed waren, hadden veel onderzoeken aanzienlijke beperkingen [24–26]. Er is substantieel bewijs van wisselende kwaliteit dat aantoont dat de ernst [16–18,27–29], de duur [16,18,27,29,30] en de kosten [15,31] van aanhoudende manifestaties van de ziekte van Lyme enorm kunnen zijn.

Hoewel de oorzaak van deze manifestaties onzeker is, is hun impact duidelijk. Twee retrospectieve cohorten [27,30], twee casus reeksen [32,33], een meta-analyse [34], twee prospectieve Europese onderzoeken en vier door de NIH gesponsorde klinische onderzoeken [16–18] beschrijven significante langetermijngevolgen van Lymeziekte. Bevindingen zijn onder meer:

- Vierendertig procent van een populatie-gebaseerd, retrospectief cohort was gemiddeld 6,2 jaar na antibioticabehandeling ziek [27];
- Tweeënzestig procent van een retrospectieve evaluatie van 215 patiënten met de ziekte van Lyme uit Westchester County, NY, bleef gemiddeld 3,2 jaar ziek na antibioticabehandeling [30];
- Een meta-analyse van 504 patiënten die behandeld waren voor de ziekte van Lyme wees uit dat deze groep meer vermoeidheid, musculoskeletale pijn en neurocognitieve problemen had dan de controlegroep van 530 personen [34]. Bovendien toonde dit onderzoek aan dat aanhoudende symptomen van de ziekte van Lyme een aparte reeks symptomen waren, die verschilden van die van fibromyalgie, chronisch vermoeidheidssyndroom en depressie [34];
- Van de 23 Europese pediatrie patiënten met objectieve bevindingen van restletsel van Lyme-neuroborreliose, werden dagelijkse activiteiten of schoolprestaties negatief beïnvloed bij 10 (43%) [28];
- Een Europese studie onder volwassenen die waren behandeld voor neuroborreliose wees uit dat 30 maanden na de behandeling 16% cognitief beperkt was [29];
- De patiënten die deelnamen aan de vier door de NIH gesponsorde klinische onderzoeken naar herbehandeling met antibiotica hadden bij binnenkomst slechte langetermijnresultaten ondervonden van hun eerdere behandeling. Deelnemers aan de twee onderzoeken door Klempner *et al.* hadden aanhoudende symptomen die zodanig ernstig waren dat het dagelijks functioneren werd verstoord. [18];
- Gebruikmakend van in totaal 22 gestandaardiseerde metingen van kwaliteit van leven, vermoeidheid, pijn en cognitie [16–18], documenteerden de onderzoekers van de vier door de NIH gesponsorde herbehandelingsonderzoeken dat de kwaliteit van leven van patiënten consistent slechter was dan die van controlepopulaties [16–18] en equivalent aan die van patiënten met congestief hartfalen [18]; pijnniveaus waren vergelijkbaar met die van



postoperatieve patiënten en vermoeidheid was vergelijkbaar met dat gezien bij multiple sclerose [16,18]. Tabel 1 vergelijkt de QoL-scores van de NIH deelnemers met de ziekte van Lyme op het moment van hun aanmelding voor het onderzoek, met die van patiënten met andere chronische ziekten, waaronder diabetes, hartaandoeningen, depressie, osteoartritis, reumatoïde artritis, lupus, fibromyalgie en epilepsie [35-40]. (Tabel 1 is online te bekijken op <https://www.tandfonline.com/doi/figure/10.1586/14787210.2014.940900>)

Samenvatting van de aanbevelingen

Om evidence-based, patiëntgerichte zorg voor patiënten met de ziekte van Lyme te bevorderen, voerde het panel een doelbewuste GRADE-beoordeling uit van het relevante bewijs uit wetenschappelijk onderzoek met betrekking tot drie fundamentele behandelingsvragen, en beoordeelde het panel de risico's en voordelen van antibioticabehandelingen die worden gebruikt bij de behandeling van de ziekte van Lyme. Het panel hield ook rekening met de gevolgen van het onthouden van antibiotische behandelingen of het gebruik van niet-genezende regimes en erkende dat beide kunnen leiden tot een aanzienlijke ziektelast. Na afronding van deze activiteiten heeft het panel een aantal conclusies getrokken over de behandeling van de ziekte van Lyme.

Op basis van deze conclusies formuleerde het panel aanbevelingen die de waarden van de ILADS en de voorkeuren van de patiënt weerspiegelen. Aanbevelingen voor de individuele uitgangsvragen worden hier samengevat. Een gedetailleerde bespreking van elke vraag, inclusief de volledige GRADE-analyse, de risico-baten evaluatie, verklaring van de ILADS-waarden en de daaropvolgende individuele behandelingsaanbevelingen, volgt na deze samenvatting.

Vraag 1. Biedt een eenmalige dosis van 200 mg doxycycline na een tekenbeet een effectieve profylaxe voor de ziekte van Lyme?

Waarden van de organisatie

Het panel hechtte veel waarde aan het voorkomen van ziekte, waardoor zowel de onnodige progressie van een mogelijk te voorkomen infectie naar een chronische infectie geassocieerd met aanzienlijke morbiditeit wordt vermeden, als kosten. Het panel hechtte veel waarde aan het niet veroorzaken van het uitblijven van een immuunrespons (seronegatieve ziekte-toestand). Het panel hechtte ook veel waarde aan het vermogen van de arts om een klinisch oordeel te vormen. Volgens het panel mogen richtlijnen de behandelend arts er niet van weerhouden om een klinisch oordeel te vormen als er geen sterk en overtuigend bewijs is van het tegendeel.

Aanbeveling 1a

Artsen mogen niet een eenmalige dosis van 200 mg doxycycline gebruiken voor de profylaxe van de ziekte van Lyme. (Aanbeveling, bewijs van zeer lage kwaliteit)



Rol van de voorkeuren van de patiënt

Laag: De relatieve afwegingen tussen risico's en voordelen zijn duidelijk genoeg, waardoor de meeste patiënten veel waarde zullen hechten aan het vermijden van seronegativiteit en de daarmee gepaard gaande vertragingen in diagnose en behandeling.

Aanbeveling 1b

Artsen moeten direct antibiotische profylaxe aanbieden voor bekende Ixodes-tekenbeten waarbij er aanwijzingen zijn dat de teek zich gevoed heeft, ongeacht de mate waarin de teek zich heeft volgezogen of de infectiegraad in de lokale tekenpopulatie. Het voorkeursregime is 100-200 mg doxycycline, tweemaal daags gedurende 20 dagen. Andere behandelingsopties kunnen geschikt zijn op een individuele basis. (Aanbeveling, bewijs van zeer lage kwaliteit)

Rol van de voorkeuren van de patiënt

Matig: De meeste patiënten zullen veel waarde hechten aan het voorkomen van chronische ziekte. Daarentegen zullen sommige patiënten er waarde aan hechten om onnodige antibiotica te vermijden en er de voorkeur aan geven om een tekenbeet niet profylactisch te behandelen. Daarom moeten de behandelingsrisico's, voordelen en opties met de patiënt worden besproken in de context van gedeelde medische besluitvorming.

Aanbeveling 1c

Tijdens het eerste bezoek moeten artsen patiënten voorlichten over het voorkomen van toekomstige tekenbeten, de mogelijke manifestaties van zowel vroege als late ziekte van Lyme en de manifestaties van de andere door teken overdraagbare ziekten die mogelijk zijn opgelopen als gevolg van de recente beet. Patiënten die behandeld worden met antibiotische profylaxe, moeten ook informatie krijgen over de symptomen en tekenen van een Clostridium difficile-infectie en over het preventieve effect van probiotica. Patiënten moeten worden aangemoedigd om het optreden van alle tekenbeetziekte-manifestaties en manifestaties die wijzen op een C. difficile-infectie onmiddellijk te melden. (Aanbeveling, bewijs van zeer lage kwaliteit)

Rol van de voorkeuren van de patiënt

Laag: De voordelen van het voorlichten van patiënten over mogelijke ziekteverschijnselen wegen duidelijk op tegen de risico's die aan voorlichting zijn verbonden.

Vraag 2. Moet de behandeling van een EM huiduitslag worden beperkt tot 20 dagen of minder met oraal azitromycine, cefuroxim, doxycycline en fenoxymethylpenicilline / amoxicilline?

Waarden van de organisatie

Het panel hechtte veel waarde aan het vermijden van zowel de onnodige progressie van een mogelijk geneesbare infectie naar een chronische infectie als de morbiditeit en kosten die gepaard gaan met chronische ziekte. Het panel hechtte ook veel waarde aan het vermogen



van de arts om een klinisch oordeel te vormen. Volgens het panel mogen richtlijnen de behandelend arts er niet van weerhouden om een klinisch oordeel te vormen als er geen sterk en overtuigend bewijs is van het tegendeel.

Aanbeveling 2a

Behandelregimes bestaande uit 20 dagen of minder fenoxymethylpenicilline, amoxicilline, cefuroxim of doxycycline en 10 dagen of minder azitromycine worden niet aanbevolen voor patiënten met EM huiduitslag omdat het percentage patiënten waarbij de behandeling faalde in de klinische onderzoeken onaanvaardbaar hoog was. Als de infectie niet volledig wordt bestreden, kan dit leiden tot de ontwikkeling van een chronische vorm van de ziekte van Lyme, waardoor patiënten worden blootgesteld aan de daarmee gepaard gaande morbiditeit en kosten, die zeer significant kunnen zijn. (Aanbeveling, bewijs van zeer lage kwaliteit)

Rol van de voorkeuren van de patiënt

Matig: Hoewel veel patiënten meer waarde zullen hechten aan het vermijden van het risico van falen van de behandeling dan aan een mogelijk lichte verhoging van het risico op significante bijwerkingen die gepaard kunnen gaan met een langere behandelingsduur, kunnen anderen er de voorkeur aan geven de extra risico's van een langere behandeling te vermijden. Artsen dienen de patiënten te informeren dat: het gezamenlijk faalpercentage voor de afzonderlijke middelen die in de eerder besproken EM-studies zijn onderzocht door dit panel als onaanvaardbaar hoog werd beoordeeld wanneer de antibioticabehandeling beperkt was tot 20 of minder dagen (geef voor elk antibioticum de juiste waarde); het bewijs dat het gebruik van een langere behandelingsduur ondersteunt beperkt is en van lage kwaliteit [41-43], en een verlenging van de antibioticaduur het risico op antibiotica-gerelateerde bijwerkingen kan verhogen, hoewel de risico's van orale antibiotica laag zijn en een deel van dit risico kan worden beperkt door het gelijktijdige gebruik van probiotica [44,45]. Behandelingsrisico's, voordelen en opties moeten met de patiënt worden besproken in de context van gedeelde medische besluitvorming.

Aanbeveling 2b

Artsen dienen amoxicilline, cefuroxim of doxycycline voor te schrijven als eerstelijnsmiddelen voor de behandeling van EM. Azithromycine is ook een acceptabel middel, vooral in Europa, waar uit onderzoeken is gebleken dat het ofwel beter presteerde dan of even effectief was als de andere eerstelijnsmiddelen [46-49]. De initiële antibioticabehandeling moet bestaan uit 4-6 weken met amoxicilline 1500-2000 mg per dag in verdeelde doses, cefuroxim 500 mg tweemaal daags of doxycycline 100 mg tweemaal daags of minimaal 21 dagen met azithromycine 250-500 mg per dag. De dosering voor kinderen voor de afzonderlijke middelen is als volgt: amoxicilline 50 mg/kg/dag in drie verdeelde doses, met een maximale dagelijkse dosis van 1500 mg; cefuroxim 20-30 mg/kg/dag in twee verdeelde doses, met een maximale dagelijkse dosis van 1000 mg en azitromycine 10 mg/kg op dag 1 en vervolgens 5-10 mg/kg per dag, met een maximale dagelijkse dosis van 500 mg. Voor kinderen van 8 jaar en ouder is doxycycline een extra optie. Doxycycline wordt gedoseerd in een dosis van 4 mg/kg/dag in twee verdeelde doses, met een maximale dagelijkse dosis van 200 mg. Bij adolescenten kunnen hogere dagelijkse doses van de afzonderlijke middelen geschikt zijn.

Bij de keuze van het antibioticum en de dosis voor een individuele patiënt moet rekening worden gehouden met verschillende factoren. Bij afwezigheid van contra-indicaties heeft



doxycycline de voorkeur wanneer gelijktijdige Anaplasma- of Ehrlichia-infecties mogelijk zijn. Andere overwegingen zijn onder meer de duur [27,32,50] en de ernst [50-53] van de symptomen, medicatie tolerantie, leeftijd van de patiënt, zwangerschap, comorbiditeiten, recent of huidig gebruik van corticosteroiden [54,55], de kosten, de noodzaak van leefstijlaanpassingen om bepaalde antibiotica te kunnen gebruiken en patiëntvoorkeuren. Variaties in patiënt-specifieke details en de beperkingen van het bewijs impliceren dat artsen, in verschillende omstandigheden, mogelijk therapeutische regimes moeten kiezen waarbij hogere doses, langere duur of combinaties van eerstelijnsmiddelen worden gebruikt. (Aanbeveling, bewijs van zeer lage kwaliteit)

Rol van de voorkeuren van de patiënt

Matig: Zie aanbeveling 2a.

Aanbeveling 2c

Artsen moeten de patiënt regelmatig beoordelen om bewijs van persistentie, progressie of terugval van ziekte of de aanwezigheid van andere door teken overgedragen ziekten op te sporen. Vanwege gebrek aan een test voor genezing, zijn voortdurende beoordelingen cruciaal om te bepalen of de behandeling klinisch effectief is geweest. De eerste beoordeling moet direct volgen op de voltooiing van de behandeling en daaropvolgende evaluaties moeten plaatsvinden wanneer hier behoefte aan is. (Aanbeveling, bewijs van zeer lage kwaliteit)

Rol van de voorkeuren van de patiënt

Laag: De voordelen van het monitoren van de respons op de behandeling wegen duidelijk zwaarder dan de eventuele risico's die aan monitoring zijn verbonden.

Aanbeveling 2d

Artsen dienen de antibioticabehandeling voort te zetten bij patiënten die niet volledig hersteld zijn na voltooiing van de actieve behandeling. De aanwezigheid van aanhoudende symptomen na voltooiing van de actieve behandeling was in sommige onderzoeken geassocieerd met een verhoogd risico op falen op de lange termijn; daarom mogen artsen er niet vanuit gaan dat met alleen tijd de symptomen zullen verdwijnen. Er is een breed scala aan opties en keuzes moeten worden geïndividualiseerd, op basis van de intensiteit van de eerste respons van de patiënt.

Bij sterke tot matige respons heeft een verlenging van de behandelingsduur van het oorspronkelijke middel de voorkeur; bescheiden reacties kunnen aanleiding geven tot een verhoging van de dosis van het oorspronkelijke antibioticum of een overschakeling naar een ander eerstelijns antibioticum of tetracycline. Minimale of afwezige reacties suggereren een behoefte aan een combinatie van eerstelijnsmiddelen, waaronder ten minste één die effectief intracellulaire compartimenten kan bereiken; andere opties zijn injecteerbare penicilline G benzathine (Bicillin LA) of intraveneuze (i.v.) ceftriaxon. Ziekteprogressie of terugkeer suggereert dat de i.v. antibiotica of injecteerbare penicilline G benzathine, zoals eerder besproken, nodig zou kunnen zijn. Voor patiënten die antibiotische behandeling nodig hebben na de initiële behandelingsperiode, moeten daaropvolgende beslissingen over de aanpassing of stopzetting van de behandeling worden gebaseerd op de respons op behandeling en de behandeldoelen. Verder vereisen minimale of afwezige reacties en ziekteprogressie een her-



evaluatie van de oorspronkelijke diagnose (zie opmerkingen na aanbeveling 2f). (Aanbeveling, bewijs van zeer lage kwaliteit)

Rol van de voorkeuren van de patiënt

Matig: Hoewel de meeste patiënten veel waarde zullen hechten aan de mogelijkheid om hun oorspronkelijke gezondheidstoestand te herstellen en aan het voorkomen van chronische ziekte door de behandeling voort te zetten, zou een aanzienlijk deel ook waarde kunnen hechten aan het vermijden van onnodige antibiotica. Daarom moeten de behandelingsrisico's, voordelen en opties met de patiënt worden besproken in de context van gedeelde medische besluitvorming.

Aanbeveling 2e

Artsen dienen patiënten die aanvankelijk met succes zijn behandeld, maar vervolgens terugvallen of die bewijs van ziekteprogressie hebben, opnieuw te behandelen. Behandelingsopties omvatten het herhalen van het oorspronkelijke middel, het overschakelen op een ander oraal middel of het instellen van injecteerbare penicilline G benzathine of i.v. ceftriaxon behandeling. De keuzes moeten worden geïndividualiseerd en gebaseerd op verschillende factoren, waaronder: de eerste respons op de behandeling; de tijd tot terugval of progressie; de huidige ernst van de ziekte en het niveau van beperkingen in de kwaliteit van leven (QoL).

Voordat aanvullende antibioticabehandeling wordt ingesteld, moet de oorspronkelijke diagnose opnieuw worden beoordeeld en moeten artsen patiënten beoordelen op andere mogelijke oorzaken voor de terugval of progressie van symptomen en/of bevindingen (zie opmerkingen na aanbeveling 2f). Met name de aanwezigheid van andere door teken overgedragen ziekten zou moeten worden onderzocht als dat nog niet was gebeurd.

Na een lange periode waarin de ziekte latent aanwezig was, heeft bij minimale manifestaties die weinig verslechtering van de QoL van de patiënt veroorzaken voortdurende observatie of herhaalde behandeling met het oorspronkelijke middel de voorkeur; milde manifestaties of QoL-beperkingen kunnen aanleiding geven tot een overschakeling naar een ander eerstelijnsmiddel, tetracycline, of het gebruik van een combinatie van eerstelijnsmiddelen. Terugval of progressie van de ziekte met milde manifestaties of QoL-beperkingen die optreden binnen een paar maanden van behandeling suggereert een behoefte aan langere regimes met gebruik van ofwel tetracycline, een combinatie van orale eerstelijnsmiddelen, injecteerbare penicilline G-benzathine of i.v. ceftriaxon. Ongeacht hoe lang de ziekte latent aanwezig was, wanneer ziekteverschijnselen of QoL-beperkingen significant of snel progressief zijn, kan injecteerbare penicilline G benzathine of i.v. ceftriaxon nodig zijn. Daaropvolgende beslissingen met betrekking tot de wijziging of stopzetting van de behandeling van een patiënt moeten gebaseerd zijn op de individuele respons op behandeling en voorkeuren. (Aanbeveling, bewijs van zeer lage kwaliteit).

Rol van de voorkeuren van de patiënt

Hoog: Hoewel de meeste patiënten veel waarde zullen hechten aan de mogelijkheid om hun oorspronkelijke gezondheidstoestand te herstellen en hun QoL te verbeteren en chronische ziekte te voorkomen door antibioticabehandeling voort te zetten, zal een aanzienlijk deel ook waarde hechten aan het vermijden van mogelijk onnodige antibiotica. Daarom moeten de



behandelingsrisico's, voordelen en opties met de patiënt worden besproken in de context van gedeelde medische besluitvorming.

Aanbeveling 2f

Artsen moeten patiënten voorlichten over de mogelijke manifestaties van de ziekte van Lyme en zorgvuldig uitleggen dat de ziekte langdurig latent aanwezig kan zijn. Voorlichting moet ook informatie bevatten over het voorkomen van toekomstige tekenbeten, de manifestaties van de andere door teken overdraagbare ziekten die ze mogelijk hebben opgelopen, evenals de symptomen en tekenen van een *C. difficile*-infectie en het preventieve effect van probiotica. Patiënten moeten worden aangemoedigd om onmiddellijk het optreden van elke terugkerende of nieuw ontwikkelende manifestatie van de ziekte van Lyme te melden, evenals manifestaties die kunnen wijzen op andere door teken overgedragen ziekten of een *C. difficile*-infectie. Artsen moeten benadrukken dat de noodzaak om manifestaties van door teken overgedragen ziekten te melden nooit vervalt. (Aanbeveling, bewijs van zeer lage kwaliteit)

Rol van de voorkeuren van de patiënt

Laag: De voordelen van het voorlichten van patiënten over mogelijke ziekteverschijnselen wegen duidelijk op tegen eventuele risico's die aan voorlichting zijn verbonden.

Vraag 3. Moeten patiënten met aanhoudende manifestaties van de ziekte van Lyme opnieuw worden behandeld met antibiotica?

Waarden van de organisatie

Het panel hechtte veel waarde aan het verminderen van de mate van blijvende invaliditeit die gepaard gaat met de chronische ziekte van Lyme en het verbeteren van de kwaliteit van leven van de patiënt, evenals aan de behoefte aan een geïndividualiseerde risico-baten analyse en geïnformeerde gedeelde besluitvorming. Het panel hechtte ook veel waarde aan het vermogen van de arts om een klinisch oordeel te vormen. Volgens het panel mogen richtlijnen de behandelend arts er niet van weerhouden om een klinisch oordeel te vormen als er geen sterk en overtuigend bewijs is van het tegendeel.

Aanbeveling 3a

Artsen moeten het opnieuw behandelen met antibiotica bespreken met alle patiënten met aanhoudende manifestaties van de ziekte van Lyme. Deze besprekingen moeten zorgen voor patiënt-specifieke risico-baten analyses voor elke behandelingsoptie en informatie bevatten over *C. difficile*-infectie en het preventieve effect van probiotica (hoewel geen van de proefpersonen in de onderzoeken naar opnieuw behandelen een *C. difficile*-infectie ontwikkelde). (Sterke aanbeveling, bewijs van zeer lage kwaliteit. *Opmerking:* In GRADE kan een sterke aanbeveling worden gedaan in aanwezigheid van bewijs van zeer lage kwaliteit, wanneer de risico-baten analyse een bepaalde interventie begunstigt, zozeer dat de meeste patiënten dezelfde keuze zouden maken.)

Rol van de voorkeuren van de patiënt

Laag: De voordelen van het voorlichten van patiënten over de mogelijke voordelen van het opnieuw behandelen en de risico's die zijn verbonden aan verschillende behandelingsopties,



waaronder het niet behandelen, wegen duidelijk zwaarder dan eventuele bijkomende risico's die aan voorlichting zijn verbonden.

Aanbeveling 3b

Hoewel voortdurende observatie een optie is voor patiënten met weinig manifestaties, minimale QoL-beperkingen en geen bewijs van ziekteprogressie, zal naar het oordeel van het panel, blijken dat opnieuw behandelen met antibiotica geschikt is voor de meerderheid van de patiënten die ziek blijven. Voordat de herbehandeling met antibiotica wordt ingesteld, moet de oorspronkelijke diagnose van de ziekte van Lyme opnieuw worden beoordeeld en moeten artsen de patiënt beoordelen op andere mogelijke oorzaken van aanhoudende ziekteverschijnselen. De aanwezigheid van andere door teken overdraagbare ziekten moet worden onderzocht als dat nog niet is gebeurd. Bovendien moeten artsen en hun patiënten gezamenlijk bepalen wat een adequate behandelingsproef is voor deze specifieke omstandigheden.

Wanneer opnieuw behandelen met antibiotica wordt uitgevoerd, dienen artsen de behandeling te starten met 4-6 weken van het geselecteerde antibioticum; deze tijdspanne valt ruim binnen de behandelingsduur-parameters van de klinische studies naar opnieuw behandelen. Variaties in patiënt-specifieke details en de beperkingen van het bewijs impliceren dat de voorgestelde duur een uitgangspunt is en dat artsen in verschillende omstandigheden mogelijk langere behandelingsregimes moeten selecteren.

Er zijn uitgebreide behandelingsopties en keuzes moeten worden geïndividualiseerd. Elk van deze opties zou gebaat zijn bij verder onderzoek, gevolgd door een GRADE-beoordeling van het bewijs en de afweging van de bijbehorende risico's en voordelen, maar totdat deze informatie beschikbaar is, kunnen artsen handelen op basis van het momenteel beschikbare bewijs.

Bij het kiezen tussen behandelingen, dienen artsen rekening te houden met: de respons van de patiënt op eerdere behandeling voor de ziekte van Lyme, of de ziekte verergert en de snelheid van deze progressie; of er onbehandelde co-infecties aanwezig zijn; of de patiënt een verminderde werking van het immuunsysteem heeft of immunosuppressieve corticosteroiden heeft gekregen, en of andere comorbiditeiten of aandoeningen de selectie of werkzaamheid van antibiotica zouden beïnvloeden. Artsen moeten ook afwegen in hoeverre de ziekte de kwaliteit van leven van de patiënt verstoort, inclusief hun vermogen om volledig deel te nemen aan werk-, school-, sociale en gezinsgerelateerde activiteiten en de sterkte van hun eerste respons op de risico's die samenhangen met de verschillende behandelingsopties. Bij de keuze van antibiotica moet ook rekening worden gehouden met de verdraagbaarheid van de medicatie, de kosten, de noodzaak tot aanpassingen in de levensstijl om de medicatie te kunnen gebruiken en de voorkeuren van de patiënt.

Voor patiënten met milde beperkingen die een sterke tot matige respons hadden op het oorspronkelijke antibioticum, heeft herhaling van dat middel de voorkeur. Patiënten met matige beperkingen of met een bescheiden respons op het oorspronkelijke antibioticum kunnen baat hebben bij overschakeling op een ander middel of een combinatie van middelen. Voor patiënten met significante beperkingen en/of een minimale of afwezige respons op behandeling, heeft een combinatie van orale antibiotica, injecteerbare penicilline G benzathine of i.v. ceftriaxon (waarbij de laatste twee alleen of in combinatie met andere middelen worden gebruikt) de voorkeur. Voor patiënten die ondanks eerdere behandeling ziekteprogressie



vertoonden, is behandeling met injecteerbare penicilline G benzathine of i.v. ceftriaxon, alleen of in combinatie met andere antibiotica, raadzaam. Daarnaast vereisen minimale of afwezige reacties en ziekteprogressie, een herevaluatie van de oorspronkelijke diagnose. (Aanbeveling, bewijs van zeer lage kwaliteit)

Rol van de voorkeuren van de patiënt

Hoog: De heterogene aard van de patiëntenpopulatie die in de klinische praktijk wordt gezien, met name met betrekking tot variaties in de ernst van de ziekte, beperkingen in de levenskwaliteit en behandelings-gerelateerde risicovermijding, heeft waarschijnlijk invloed op de risico-baten analyse. Hoewel veel patiënten de mogelijkheid om hun individuele kwaliteit van leven te verbeteren door middel van behandeling met antibiotica belangrijker zullen vinden dan het risico op bijwerkingen, zullen anderen er misschien de voorkeur aan geven de risico's van de behandeling te vermijden. Daarom moeten behandelingsopties, inclusief de bijbehorende risico's en voordelen, met de patiënt worden besproken in de context van gedeelde medische besluitvorming.

Aanbeveling 3c

Artsen dienen patiënten direct na voltooiing van de initiële herbehandeling opnieuw te beoordelen om de effectiviteit van deze behandeling en de noodzaak van behandelingsaanpassingen te beoordelen. Bij patiënten die ernstig ziek zijn of wanneer de behandelingsinterventie substantiële risico's met zich meebrengt, moet mogelijk een herbeoordeling veel eerder en met nog nauwkeuriger onderzoek worden uitgevoerd.

Voor patiënten die verbeteren maar toch aanhoudende manifestaties en aanhoudende QoL-beperkingen blijven vertonen na 4-6 weken opnieuw behandeld te zijn met antibiotica, moeten beslissingen over voortzetting, wijziging of stopzetting van de herbehandeling op verschillende factoren worden gebaseerd. Naast de factoren die worden vermeld in aanbeveling 3b, kan de beslissing om de behandeling voort te zetten afhangen van: de tijdsduur tussen de eerste en daaropvolgende herbehandeling, de intensiteit van de repons van de patiënt op herbehandeling, de ernst van de huidige beperkingen van de patiënt, of diagnostische tests, symptomen of behandelingsrespons aanhoudende infectie suggereren, en of de patiënt terugvalt wanneer de behandeling wordt stopgezet.

In gevallen waarin de patiënt niet verbetert na 4-6 weken herbehandeling met antibiotica, dienen artsen de klinische diagnose en het verwachte profijt opnieuw te beoordelen. Ze moeten ook bevestigen dat andere mogelijke oorzaken van aanhoudende manifestaties adequaat zijn onderzocht voordat de herbehandeling met antibiotica wordt voortgezet. Beslissingen met betrekking tot voortzetting, wijziging of stopzetting van de behandeling moeten rekening houden met de bovengenoemde factoren, evenals met de definitie van een adequate behandelingsproef.

Telkens wanneer de herbehandeling wordt voortgezet, moet de timing van daaropvolgende follow-up consulten worden gebaseerd op het niveau van de behandelingsrespons, de ernst van de aanhoudende ziekte, de duur van de huidige behandeling en de noodzaak om te controleren op bijwerkingen. (Aanbeveling, bewijs van zeer lage kwaliteit)

Rol van de voorkeuren van de patiënt

Hoog: Zie aanbeveling 3b.



Disclaimer

De staat van het bewijs voor de diagnose en behandeling van de ziekte van Lyme is beperkt, tegenstrijdig en in ontwikkeling. Dienovereenkomstig weerspiegelen de aanbevelingen in deze richtlijnen een op bewijs gebaseerde, patiëntgerichte benadering die veel artsen nuttig zullen vinden; ze zijn niet bedoeld om te worden beschouwd als een mandaat of als een wettelijke zorgstandaard. Richtlijnen zijn geen vervanging voor een klinisch oordeel. De International Lyme and Associated Diseases Society moedigt artsen aan om bij het bepalen van een passend behandelplan rekening te houden met de specifieke details van de situatie van een individuele patiënt.

Belangrijkste punten

- De ziekte van Lyme is een complexe ziekte en patiënten kunnen zowel acute als aanhoudende manifestaties ervaren.
- Aanhoudende manifestaties kunnen ernstige beperkingen in de kwaliteit van leven veroorzaken, maar de mechanismen die aanhoudende manifestaties veroorzaken, worden slecht begrepen.
- Het beschikbare bewijs met betrekking tot de behandeling van bekende tekenbeten, erythema migrans (EM) huiduitslag en aanhoudende ziekte is beperkt.
- GRADE analyses toonden aan dat het bewijs met betrekking tot deze scenario's van zeer lage kwaliteit was vanwege beperkingen in de opzet van onderzoeken, onnauwkeurige bevindingen, inconsistenties in de uitkomsten en niet-generaliseerbaarheid van onderzoeksresultaten.
 - Het is onmogelijk om een betekenisvol slagingspercentage te noemen voor de preventie van de ziekte van Lyme door een enkele dosis van 200 mg doxycycline, omdat de enige studie met dat regime een ontoereikende observatieperiode en een niet gevalideerd surrogaat eindpunt gebruikte.
 - De slagingspercentages voor de behandeling van EM-huiduitslag waren onaanvaardbaar laag, variërend van 52,2 tot 84,4% voor regimes bestaande uit 20 of minder dagen azitromycine, cefuroxim, doxycycline of amoxicilline / fenoxymethylpenicilline (de percentages waren gebaseerd op patiëntgerichte uitkomstdefinities en conservatieve longitudinale gegevensmethodologie).
 - In een goed opgezette studie naar herbehandeling met antibiotica bij patiënten met ernstige vermoeidheid, behaalde 64% van de behandelarm een klinisch significant en aanhoudend voordeel van aanvullende antibioticabehandeling.
- Het optimale behandelingsregime voor de behandeling van bekende tekenbeten, EM-huiduitslag en aanhoudende ziekte is nog niet vastgesteld. Daarom is het te vroeg om beperkende protocollen te standaardiseren.



- Gezien het aantal klinische variabelen dat moet worden gemanaged en de heterogeniteit binnen de patiëntenpopulatie, is klinisch oordeel cruciaal voor het verlenen van patiëntgerichte zorg.
 - Op basis van het GRADE model van de beoordeling van aanbevelingen, adviseert de ILADS om de doelen en waarden van de patiënt met betrekking tot behandelingsopties te identificeren en sterk in overweging te nemen tijdens een gezamenlijk besluitvormingsproces.
 - Er is onderzoek nodig om het ziekteproces beter te definiëren, om variabelen te identificeren die verband houden met slechte resultaten en om zeer effectieve behandelingsregimes vast te stellen voor bekende tekenbeten, EM-huiduitslag en aanhoudende ziekte.
-

Referenties

1. Sackett D, Straus S, Richardson W, et al. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. Churchill Livingstone; Edinburgh, London: 2000 [[Google Scholar](#)]
2. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. Chest 2006;129(1):174-81 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
3. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
4. Schunemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. Cmaj 2003;169(7):677-80 [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
6. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64(4):401-6 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
7. Hayes E. Lyme disease. Clin Evid 2003(10):887-99 [[PubMed](#)], [[Google Scholar](#)]
8. Scott IA, Guyatt GH. Suggestions for improving guideline utility and trustworthiness. Evid Based Med 2013;19:41-6 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Google Scholar](#)]
9. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. Pediatrics 2004;114(3):874-7 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
10. Living well with chronic illness: a call for public health action. Available from: www.iom.edu/Reports/2012/Living-Well-with-Chronic-Illness.aspx [Last accessed 1 March 2014] [[Google Scholar](#)]
11. Institute of Medicine (Committee on Quality of Health Care in America). Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. National Academies Press; Washington, DC, USA: 2001. p. 360 [[Google Scholar](#)]
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336(7652):1049-51 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
13. What is shared decision making? Available from: www.informedmedicaldecisions.org/what-is-shared-decision-making/ [Last accessed 1 March 2014] [[Google Scholar](#)]



14. FDA. Factors to consider when making benefit-risk determinations in medical device premarket approval and de novo classifications. Available from: www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCgQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fdownloads%2FMedicalDevices%2FDeviceRegulationandGuidance%2FGuidanceDocuments%2FCM296379.pdf&ei=hCY4U-mGLoSyrAeGz4DYAQ&usg=AFQjCNFD3hnFwqqa990lfPMUWg4dD22TYA&sig2=Ihrt0xGS-c-764Rqe41Vqg&bvm=bv.63808443,d.bmk [Last accessed 1 March 2014] [Google Scholar]
15. Zhang X, Meltzer MI, Pena CA, et al. Economic impact of Lyme disease. *Emerg Infect Dis* 2006;12(4):653-60 [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
16. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008;70(13):992-1003 [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
17. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60(12):1923-30 [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
18. Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345(2):85-92 [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
19. Clinical Practice Guidelines we can trust. Available from: www.nap.edu/catalog.php?record_id=13058 [Last accessed 1 March 2014] [Google Scholar]
20. Institute of Medicine (US) Committee on Lyme Disease and Other Tick-Borne Diseases: The State of the Science. In: *Critical needs and gaps in understanding prevention, amelioration, and resolution of Lyme and other tick-borne diseases: the short-term and long-term outcomes: workshop report*. National Academies Press; Washington, DC, USA: 2011 [Google Scholar]
21. Corapi KM, White MI, Phillips CB, et al. Strategies for primary and secondary prevention of Lyme disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(1):20-5 [Crossref], [PubMed], [Google Scholar]
22. Clark RP, Hu LT. Prevention of Lyme disease and other tick-borne infections. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22(3):381-96; vii [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
23. Reported cases of Lyme disease by year, United States, 1995-2009. Available from: www.cdc.gov/lyme/stats/chartstables/casesbyyear.html [Last accessed 1 March 2014] [Google Scholar]
24. Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. *Pediatrics* 2003;112(2):e93-7 [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
25. Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *JAMA* 2000;283(5):609-16 [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
26. Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED. Lyme arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes. *Pediatrics* 1998;102(4 Pt 1):905-8 [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
27. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 1994;121(8):560-7 [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
28. Skogman BH, Glimaker K, Nordwall M, et al. Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood. *Pediatrics* 2012;130(2):262-9 [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
29. Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Ljostad U. European neuroborreliosis: quality of life 30 months after treatment. *Acta Neurol Scand* 2011;124(5):349-54 [Crossref], [Google Scholar]
30. Asch ES, Bujak DI, Weiss M, et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* 1994;21(3):454-61 [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]



31. Meltzer MI, Dennis DT, Orloski KA. The cost effectiveness of vaccinating against Lyme disease. *Emerg Infect Dis* 1999;5(3):321-8 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
32. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990;323(21):1438-44 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
33. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis* 1999;180(2):377-83 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
34. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol* 2005;34(6):1340-5 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
35. Jones KD, Burckhardt CS, Deodhar AA, et al. A six-month randomized controlled trial of exercise and pyridostigmine in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2008;58(2):612-22 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
36. Schaefer C, Chandran A, Hufstader M, et al. The comparative burden of mild, moderate and severe fibromyalgia: results from a cross-sectional survey in the United States. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9(1):71 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
37. Tang S, Calkins H, Petri M. Neurally mediated hypotension in systemic lupus erythematosus patients with fibromyalgia. *Rheumatology* 2004;43(5):609-14 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
38. Ware JE, Kosinski M. SF-36 physical & mental health summary scores: a manual for users of version 1. 2nd edition; 1994. p. 1-238 [\[Google Scholar\]](#)
39. Calandre EP, Morillas-Arques P, Molina-Barea R, et al. Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:95 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
40. Burckhardt CS, Jones KD. Effects of chronic widespread pain on the health status and quality of life of women after breast cancer surgery. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:30 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
41. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(8):571-81 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
42. Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(10):715-19 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
43. Liegner KB, Shapiro JR, Ramsay D, et al. Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic treatment with minocycline in a patient with persisting *Borrelia burgdorferi* infection. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(2 Pt 2):312-14 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
44. McFarland LV. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe* 2009;15(6):274-80 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
45. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, et al. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol* 2010;105(7):1636-41 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
46. Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. *J Antimicrob Chemother* 1992;30(4):543-50 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
47. Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993;21(2):83-8 [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)



48. Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, Thurmayer R. Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 1993;21(6):367-72 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
49. Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. *Infection* 2000;28(3):153-6 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
50. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983;99(1):22-6 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
51. Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:346-51 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
52. Luger SW, Papparone P, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(3):661-7 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
53. Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, et al. Treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 1992;92(4):396-403 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
54. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis--randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988;1(8596):1191-4 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
55. Cameron DJ. Consequences of treatment delay in Lyme disease. *J Eval Clin Pract* 2007;13(3):470-2 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]