

Treatment for Erythema Migrans With Doxycycline for 10 Days Versus 15 Days

Daša Stupica¹, Lara Lusa², Eva Ružič-Sabljic³, Tjaša Cerar³, and Franc Strle¹

¹Department of Infectious Diseases, University Medical Center Ljubljana, ²Institute for Biostatistics and Medical Informatics, Ljubljana, and ³Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine Ljubljana, Slovenia

Clinical Infectious Diseases 2012; 55 (3): 343-50

Hintergrund

- Der klinische Verlauf eines Erythema chronicum migrans unterscheidet sich in den USA und in Europa
- Ursprünglich wurde für das Erythema chronicum migrans eine Therapiedauer von 14-21 Tagen empfohlen. Im Verlauf konnte in den USA gezeigt werden, dass die Wirksamkeit einer 10-tägigen peroralen Therapie vergleichbar zur 21-tägigen ist
- Ob das auch für eine europäische Population gilt, ist bis anhin nicht untersucht worden
- Eine Problematik der Borreliose ist, dass über die Signifikanz von Post-Borreliose-Symptomen Uneinigkeit herrscht

Studienziele

- Noninferiorität einer 10-tägigen peroralen Doxycyclin-Therapie im Vergleich zur 15-tägigen peroralen Doxycyclin-Therapie in europäischen Patienten mit Erythema chronicum migrans:
 - Primärer Endpunkt: vollständiges Ansprechen 12 Monate nach Studienbeginn
 - Sekundäre Endpunkte: vollständiges Ansprechen nach 14 Tagen, 2 und 6 Monaten sowie bei der letzten Konsultation
- Vergleich bezüglich Vorliegen von unspezifischen Symptomen bei Borreliosepatienten und einer Kontrollgruppe 6 Monate nach Studienbeginn

Methoden

- Unizentrische Studie mit Einschluss von Patienten zwischen Juni und Oktober 2009 (ambulante Lyme Borreliose Klinik, medizinische Universität in Ljubljana, Slowenien)
- Doxycyclin 100mg po alle 12h für 10 oder für 15 Tage; Wechsel der Dauer abhängig von der Einschlusswoche (Woche 1: 10d, Woche 2: 15d, Woche 3: 10d etc.)
- Einschlusskriterien: Patienten ≥ 15 Jahre mit typischem solitärem Erythema migrans gemäss Definition des CDC; bei Läsionen < 5 cm Durchmesser zusätzlich erinnerlicher Zeckenstich in diesem Gebiet, anschliessend symptomfreies Intervall, dann grössenprogrediente Hautveränderung
- Kontrollgruppe: Ehepartner, Familienangehöriger oder Freund der Patienten mit ungefähr gleichem Alter (± 5 Jahre) ohne Borreliosevorgeschichte
- Ausschlusskriterien: vorgängige AB-Therapie, St.n. Borreliose, multiple Erythema migrans, Immunsuppression, Schwangerschaft, Stillperiode, Meningitis, schwere UAW auf Tetracycline
- Evaluierung zu Beginn, nach 14 Tagen, 2, 6 und 12 Monaten: klinische Untersuchung, Frage nach neuen/zunehmenden Gesundheitsproblemen, schriftlicher Fragebogen nach unspezifischen Symptomen (z.B. Müdigkeit, Malaise, Parästhesien, Schwindel etc.) ohne anderer medizinischer Erklärung in der letzten Woche, Frage nach Medikamentencompliance und UAW
- Evaluierung der Kontrollgruppe nach 6 Monaten mittels des gleichen Fragebogens wie die Patienten
- Definition komplettes Ansprechen: vollständiges Verschwinden des Erythema migrans, Erreichen eines „Prä-Borreliose-Gesundheitszustandes“. Definition partielles Ansprechen: unvollständiges Verschwinden des Erythema migrans und/oder Vorliegen unspezifischer Symptome

Resultate

- 539 Patienten untersucht, 225 eingeschlossen: 117 in 15d-Gruppe versus 106 in 10d-Gruppe, beide Gruppen balanciert bezüglich demographischen und klinischen Charakteristika (Figur 1: Flussdiagramm über Einschluss, Tabelle 1: Charakteristika der 2 Gruppen)
- Mediane Dauer der Hautveränderung: 7 Tage in beiden Gruppen; Dauer der Hautveränderung >14 Tage bei 26% (33 Personen in 15d-Gruppe, 26 Personen in 10d-Gruppe)
- UAW: Photosensitivität signifikant häufiger in der 15d-Gruppe, ansonsten ausgeglichen

- Klinischer Outcome:
 - komplettes Ansprechen nach 12 Monaten 93.4% in 15d-Gruppe, 91.9% in 10d-Gruppe, komplettes Ansprechen in beiden Gruppen von ca. 85% schon nach 2 Mt erreicht (Tabelle 2)
 - kein Patient mit objektiver Manifestation einer Lymeborreliose nach Therapieende
 - in beiden Gruppen abnehmende Zahl von Patienten mit unspezifischen Symptomen, am Ende der Studie noch 13 Patienten; davon qualifizierte keiner als „Post-Borreliose-Syndrom“, da die Symptomschwere nicht ausreichend war (Figur 2)
 - Interkurrente AB-Therapie wegen anderen Gründen: keine signifikante Assoziation zwischen komplettem Ansprechen und Einnahme von zusätzlichen Antibiotika
 - Vergleich mit der Kontrollgruppe: 6 Monate nach Therapiebeginn sowohl in der Kontrollgruppe als auch in beiden Therapiegruppen vergleichbare Zahl und Schwere unspezifischer Symptome (Tabelle 4)

Diskussion

- Die durch Antibiotika erreichte Eradikation von Bakterien ist häufig schneller erreicht, als der Rückgang der klinischen Symptome; durch eine Verlängerung der antibiotischen Therapie kann dies nicht beschleunigt werden
- Doxycyclin ist effektiv in der Behandlung von europäischen Patienten mit solitärem Erythema chronicum migrans, die Wirksamkeit einer 10-tägigen Therapie ist nicht inferior zur 15-tägigen Therapie, dafür weniger Photosensitivität
- Die Frequenz unspezifischer Symptome war bei Patienten beider Therapiearme und in der Kontrollgruppe vergleichbar
- Studienresultate dieser Studie vereinbar mit den Resultaten früherer Studien (z.B. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003 May 6;138(9):697-704: Verlängerung der Doxycyclintherapie von 10 auf 20 Tage oder zusätzliche initiale Einmalgabe von Ceftriaxon verbessert die Therapieeffizienz nicht, Therapieversagen ist extrem selten)
- Limitationen:
 - Nur Patienten mit solitärem Erythema chronicum migrans eingeschlossen, schwererer Verlauf bei multiplem Erythema chronicum migrans?
 - In Slowenien V.a. *Borrelia afzelii*, sind Resultate auf Gebiete mit anderen Borrelien-Spezies übertragbar? (Wobei: Studien in USA zeigen vergleichbare Resultate)
 - Kontrollgruppe: das Fehlen einer Borreliose-Vorgeschichte wurde nur durch eine negative diesbezügliche Anamnese erhoben. Inzidenz der Borreliose in Slowenien sehr hoch (knapp 3x so hoch wie in CH) – ist die Kontrollgruppe wirklich Borreliose-frei?