

Post-treatment Lyme disease syndrome (PTLDS)

Datum 26 oktober 2015
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2015123510 [zaaknummer 2015073254]
Contactpersoon	Mw. drs. M.J.A. van Eijndhoven, arts M&G
Sector	Zorg, programma Pakket

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Centrale Vraag—8

2 Wanneer valt een behandeling onder basisverzekering?—9

- 2.1 De criteria volgens de Zorgverzekeringswet—9
- 2.2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9
 - 2.2.1 Geneeskundige zorg—9
 - 2.2.2 Stand van de wetenschap en praktijk—9
 - 2.2.3 Beoordelingsproces—10
 - 2.2.4 Werkwijze beoordeling stand van de wetenschap en praktijk van in—11
 - 2.2.5 Actuele en eerdere ontwikkelingen in Nederland—11

3 Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk—13

- 3.1 Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet—13
 - 3.1.1 Begrippen In de CBO richtlijn¹ wordt onderscheid gemaakt in de volgende begrippen:—13
 - 3.1.1 (Patho)fysiologie⁶—14
 - 3.1.2 Prevalentie en incidentie—15
 - 3.1.3 Spontaan beloop—15
 - 3.2 Vraagstelling—15

4 Richtlijnen, zoekstrategie en selectie van geschikte studies—17

- 4.1 Werkwijze—17
- 4.2 Zoektermen aanvullende search—17
- 4.3 Databases & websites—17
- 4.4 Selectiecriteria—17

5 Resultaten—19

- 5.1 Internationale richtlijnen en standpunten—19
- 5.2 Methodologische kwaliteit van de geselecteerde richtlijnen—19
 - 5.2.1 Methodologische kwaliteit richtlijn CBO 2013—19
 - 5.2.2 Methodologische kwaliteit ILADS 2014—20
- 5.3 Overzicht van de conclusies en aanbevelingen—20
- 5.4 Resultaten aanvullende literatuursearch—23
- 5.5 Achtergrondstudie DCC¹⁸—24
- 5.6 Standpunten internationale verzekeraars—25

6 Bespreking—27

7 Beoordelingsproces en standpunt—29

- 7.1 Raadpleging en consultatie partijen—29
- 7.2 Reacties geconsulteerde partijen—29
 - 7.2.1 Reactie NIV—29
 - 7.2.2 Reactie NVMM—30
 - 7.2.3 Reactie NVDV—31
 - 7.2.4 Reactie NVK—31

7.2.5	Reactie NVN—31
7.2.6	Reactie NHG—31
7.2.7	Reactie NVLP en STZ—32
7.3	Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)—35
7.4	Standpunt Zorginstituut Nederland—35
8	Voorwaardelijke toelating tot het basispakket—37
8.1	Bevoegdheid minister—37
8.2	Komt de beoordeelde behandeling hiervoor in aanmerking?—37
9	Consequenties voor de praktijk—39
9.1	Ingangdatum standpunt—39
9.2	Zorgactiviteiten—39
9.3	Kostenconsequentieraming—39
10	Literatuurlijst—41
11	Bijlagen—43
	Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch—45
	Bijlage 2: Richtlijnen Gestandaardiseerde domeinscore (Agree II)—53
	Bijlage 3: Overzicht exclusie van richtlijnen—57

Samenvatting

De SKGZ heeft Zorginstituut Nederland geschillen voorgelegd waarbij het gemeenschappelijke aspect is de langdurige behandeling met (combinaties van) antibiotica bij personen waarbij in het verleden al dan niet sprake is geweest van een aangetoonde en behandelde primaire infectie met Lyme- Borreliose. De vraag die in geschil is of de langdurige behandeling met (combinaties van) antibiotica bij personen met aanhoudende niet specifieke klachten, waarbij al dan niet sprake is geweest van een aangetoonde en behandelde primaire infectie met Lyme Borreliose, zoals die wordt uitgevoerd door het Borreliose Centrum te Augsburg (BCA), voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee te verzekeren zorg is in het kader van de Zvw.

Zorginstituut Nederland beschrijft in dit rapport haar standpunt ten aanzien van langdurige behandeling met antibiotica bij eerder voor Lyme Borreliose conform de richtlijnen behandelde patiënten met persisterende niet specifieke klachten (PTLDS). De centrale vraag is of langdurige antibiotica behandeling bij PTLDS voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Deze beoordeling is uitgevoerd met behulp van de recentste richtlijnen van CBO(2013) en ILADS (2014). De richtlijnen zijn op kwaliteit beoordeeld met het AGREE II instrument. Daarnaast is de van toepassing zijnde evidence uit de kwalitatieve goede systematische review van DCC in opdracht van de Gezondheidsraad meegenomen. Uit de review van het DCC blijkt dat voor de langdurige behandeling bij patiënten met PTLDS de kwaliteit van het bewijs laag tot zeer laag is. Ook is aanvullend een update uitgevoerd naar studies die vanaf 2009 zijn gepubliceerd.

Sinds 2009 is er slechts een publicatie gevonden met het design van de Persistent Lyme Empiric Antibiotic Study Europe (PLEASE) studie, de eerste RCT in Europa waarin onderzocht wordt of langdurige antibioticabehandeling betere uitkomsten geeft dan standaardbehandeling bij patiënten met persisterende symptomen die toegeschreven worden aan Lyme Borreliose (post treatment Lyme disease syndroom of PTLDS)). Deze studie is nog niet gepubliceerd; de eerste resultaten zijn wel recent gepresenteerd op een congres in Kopenhagen. Uit de resultaten blijkt duidelijk dat langdurige antibiotica behandeling op zowel de primaire als secundaire uitkomstmaten geen effect laten zien. De behandeling blijkt dus bewezen niet effectief.

Zorginstituut Nederland concludeert dat ondanks de uiteenlopende aanbevelingen van beide richtlijnen, voor langdurige antibiotica bij patiënten met persisterende niet specifieke klachten (PTLDS), het niveau van de evidence waar beide richtlijnen zich op baseren overeenkomt en laag tot zeer laag is. Zorginstituut Nederland sluit zich in deze beoordeling aan bij de conclusies over de kwaliteit van het bewijs.

De betekenis uit bewijs dat van lage of zeer lage kwaliteit is dat de geloofwaardigheid van de resultaten beperkt tot zeer laag is. Het vertrouwen in de schattingen van de effecten van de gevonden resultaten is namelijk beperkt tot zeer gering. Dit betekent dat op dit moment de conclusie is dat langdurige behandeling met antibiotica bij patiënten met PTLDS niet effectief is en daarom niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Uit de PLEASE studie blijkt zelfs dat er geen effect is van de langdurige antibiotica behandelingen in vergelijking met placebo, dat wil zeggen de behandeling blijkt bewezen niet effectief.

Het standpunt is breed geconsulteerd. De relevante wetenschappelijke beroepsverenigingen zijn het eens met de gevolgde methodiek en de conclusies van het standpunt. De patiëntenverenigingen NVLP en STZ zijn het niet eens met het standpunt. In de Wetenschappelijke Advies Raad is het consultatiedocument besproken inclusief de reacties van partijen. De Wetenschappelijke Advies Raad is het eens met de werkwijze, onderbouwing en conclusies van het standpunt. Voor de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk staat de conclusie dat de evidence voor het effect van langdurige antibioticabehandeling ontbreekt centraal. De langdurige behandeling met antibiotica bij patiënten met PTLDS voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Langdurige behandeling bij patiënten met PTLDS kan niet als effectief worden beschouwd en maakt daardoor geen onderdeel uit van de verzekerde zorg in het kader van de Zvw.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Het Zorginstituut heeft twee SKGZ geschillen ontvangen waarbij het gemeenschappelijke aspect is de langdurige behandeling met (combinaties van) antibiotica bij personen waarbij in het dossier al dan niet sprake is geweest van een aangetoonde en behandelde primaire infectie met Lyme- Borreliose.

De vraag die in geschil is, is of de langdurige behandeling met (combinaties van) antibiotica bij personen met aanhoudende niet specifieke klachten waarbij al dan niet sprake is geweest van een aangetoonde en behandelde primaire infectie met Lyme Borreliose zoals die wordt uitgevoerd door het Borreliose Centrum te Augsburg (BCA), voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee te verzekeren zorg is in het kader van de Zvw. Het BCAS geeft op haar website en in het geschil aan dat zij patiënten behandelt overeenkomstig de richtlijn van de 'Deutsche Borreliose Gesellschaft' en de International Lyme And Associated Diseases Society (ILADS) richtlijn. Zij stellen op de eigen website dat de Borreliose een gecompliceerde multisysteemziekte is die internationaal in een richtingenstrijd verwickeld is. Zij willen op basis van de eigen ervaringen bij de behandeling van de multisysteemziekte actief de discussie voeren.

In een van de geschillen is het standpunt van de advocaat van verzekerde dat de ILADS richtlijn het meest recent is geüpdate en dat de langdurige antibioticabehandeling die volgens deze richtlijn gebeurt daarmee voldoet aan de meest actuele stand van de wetenschap en praktijk en daarmee verzekerde zorg in het kader van de Zvw is.

De betrokken verzekeraars hebben de behandeling niet vergoed omdat deze behandelwijze heel erg afwijkt van de geldende evidence based Nederlandse CBO richtlijn (2013) voor de ziekte van Lyme.

In de CBO richtlijn Lymeziekte 2013¹ is vermeld dat er zowel in Nederland als het buitenland over een aantal aspecten van de ziekte van Lyme verschil van inzicht en controverse bestaat. De beschikbare wetenschappelijke gegevens zijn niet altijd eenduidig en vertonen lacunes en tekortkomingen. Daardoor zijn er op basis van de literatuur over controversiële punten verschillende verhardende zwart-wit discussies waarbij partijen rigide vasthouden aan ingenomen standpunten en de neiging bestaat de literatuur selectief te citeren en te interpreteren. Het gevolg is dat er een impasse is ontstaan. De verschillen van inzicht richten zich op:

- Criteria op grond waarvan de diagnose is gesteld, vooral de betrouwbaarheid van serologische testen, is daarbij een discussiepunt.
- Het al dan niet voorkomen van een chronische vorm van Lymeziekte gekenmerkt door wisselende en moeilijk objectiveerbare algemene, neurologische en neuropsychiatrische klachten. De discussie is of "lyme-encefalopathie" een uiting is van chronische actieve Lymeziekte of een specifiek syndroom waarvan de pathogenese onbekend is en de oorzaak divers kan zijn.
- De vraag of persisterende of terugkerende klachten na een standaardbehandeling van maximaal 4 weken een uiting (kunnen) zijn van een persisterende infectie en daarom voortgezette antibiotische behandeling rechtvaardigen of dat deze berusten op een "postinfectieus syndroom" dan wel door de infectie geïnduceerde "auto-immunreactie".

De ILADS richtlijn (2014)² is opgesteld als reactie op de Infectious Diseases Society of America (IDSA)³ richtlijn. De ILADS richtlijn beschrijft de verschillen in inzichten op drie punten:

- Aanbevelingen voor behandeling na een tekenbeet (Ixodes)
- Aanbevelingen bij Erythema Migrans
- Aanbevelingen bij patiënten met persisterende "post-treatment manifestations".

1.2

Centrale Vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of langdurige behandeling met antibiotica bij Post-treatment Lyme disease syndrome (PTLDS) voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk', en daarmee of deze behandeling bij deze indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet valt.

2 Wanneer valt een behandeling onder basisverzekering?

2.1 De criteria volgens de Zorgverzekeringswet

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) – is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, indien deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving.

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de genoemde regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de interventie te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. Geneeskundige zorg wordt, voor zover in dit verband relevant, omschreven als: zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden (zie artikel 2.4, eerste lid Bzv). Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet het criterium de stand van de wetenschap en praktijk (artikel 2.1, tweede lid Bzv).

2.2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

2.2.1 *Geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden?'. Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg hij daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent hij die tot het deskundigheidsgebied van de beroepsgroep. Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk de stand van de wetenschap en praktijk.

Toetsing aan het plegen te bieden-criterium speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Bzv benoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij deze beoordeling is dat het geval.

2.2.2 *Stand van de wetenschap en praktijk*

Het draait daarom in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Wij gaan dan na of de interventie als effectief kan worden beschouwd.

Onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen is beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015)*.¹

De hoofdlijnen van ons beoordelingskader laten zich als volgt samenvatten. Voor het bepalen van 'de stand van de wetenschap en praktijk' gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Vaste werkwijze is dat wij voor het beantwoorden van de vraag of de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' de principes van evidence-based medicine (EBM) volgen. Voor het beoordelen van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs sluiten wij aan bij recente internationale ontwikkelingen en zijn wij ertoe overgegaan om de zogenoemde GRADE-methode te gebruiken. Naast wetenschappelijke inzichten nemen wij ook de in de praktijk gevormde expertise en ervaringen van zorgverleners en zorggebruikers bij de beoordeling in ogenschouw. Dit komt in onze werkwijze op verschillende manieren tot uiting. Zo maken wij bijvoorbeeld gebruik van bestaande (internationale) EBM-richtlijnen en sluiten daar, indien mogelijk, bij aan. Verder is het zo dat wij voor het bepalen van de zogenoemde PICO te rade gaan bij de wetenschappelijke verenigingen van professionals en patiëntenorganisaties. Vanuit hun praktische kennis en ervaring kunnen zij ons relevante informatie aanreiken over bijvoorbeeld de te kiezen uitkomstmaten. Ook bij het bepalen van het eindoordeel kunnen – afhankelijk van de kwaliteit van het gevonden bewijs en onder bepaalde voorwaarden – de in de praktijk opgedane inzichten en ervaringen van professionals en patiënten bijdragen aan een positief standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

2.2.3 *Beoordelingsproces*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. Zo worden in beginsel professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars door middel van raadpleging en consultatie van meet af aan bij een beoordeling betrokken.

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessmentvraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

¹ Dit rapport is beschikbaar via de website van het Zorginstituut www.zorginstituut.nl

2.2.4 *Werkwijze beoordeling stand van de wetenschap en praktijk van in richtlijnen beschreven interventies*

In het rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk"⁴ (januari 2015) heeft het zorginstituut haar werkwijze ten aanzien van in richtlijnen beschreven interventies als volgt beschreven.

Richtlijnen spelen een belangrijke rol in het (para)medisch handelen en zijn ook van groot belang voor het pakketbeheer. Vaste werkwijze is dat wij een pakketstandpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk', indien mogelijk laten aansluiten bij de conclusies en bij de aanbeveling(en) over de interventie in de richtlijn(en). Of dat mogelijk is hangt af van een aantal door ons te beoordelen aspecten. Zo zal de richtlijn actueel moeten zijn en volgens de regelen der kunst (met toepassing van de principes van EBM) tot stand moeten zijn gekomen. Verder gaan wij na –indien mogelijk aan de hand van de systematische literatuurreview die verricht is voor het opstellen van de richtlijn- of de gekozen methode van verzameling en selectie /weging van data en het afleiden van conclusies aansluit bij onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te bepalen². Is dat het geval en betreft het een sterke, d.w.z. op krachtig bewijs steunende en eenduidige (positieve/negatieve) aanbeveling betreffende de interventie waar het ons om gaat, dan zullen wij in beginsel ons pakketstandpunt daarbij laten aansluiten.

Richtlijnen kunnen echter ook positieve aanbevelingen voor de toepassing van interventies bevatten die op (zeer) weinig bewijs steunen. Het zal dan in de regel gaan om zwakke - in voorzichtige bewoordingen gestelde - aanbevelingen³. Het is niet zonder meer mogelijk om een pakketstandpunt, dat per definitie maar twee uitkomsten kan hebben (de zorg voldoet wel of voldoet niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'), te laten aansluiten bij dergelijke zwakke positieve aanbevelingen. In dat geval zal een nadere afweging volgen.

In dit rapport rapporteren beoordelen wij de langdurige behandeling met antibiotica bij eerder voor Lyme Borreliose conform de richtlijn behandelde patiënten met persisterende niet specifieke klachten. Deze beoordeling doen wij met behulp van de recentste richtlijnen. Daarbij zullen wij ook de van toepassing zijnde evidence uit de kwalitatieve goede systematische review van DCC meenemen. Tevens zullen wij een aanvullende/update search doen naar studies die vanaf 2009 zijn gepubliceerd.

2.2.5 *Actuele en eerdere ontwikkelingen in Nederland*

Naar aanleiding van een burgerinitiatief heeft de Tweede Kamer op 26 april 2011 de Gezondheidsraad gevraagd naar de stand van de wetenschap op het gebied van de diagnostiek en therapie van de ziekte van Lyme. De Gezondheidsraad heeft het Dutch Cochrane Centre (DCC) opdracht gegeven een onafhankelijke systematische review uit te voeren dat gericht is op de stand van de wetenschap met betrekking tot de effectiviteit en bijwerkingen van langdurige antibioticabehandeling bij de

² Naast de kwaliteit is ook de onafhankelijkheid van de richtlijn relevant. Een hulpmiddel om e.e.a. te beoordelen is het zogenoemde AGREE II-Instrument: AGREE Next Steps Consortium. AGREE II-Instrument: Appraisal Instrument for Guidelines, Research and Evaluation. Update 2013. Beschikbaar via www.agreerust.org. Dit is een internationale standaard voor het beoordelen van de kwaliteit en de onafhankelijkheid van een richtlijn. Zie voor verdere uitleg: Scholten RJPM, Offringa M, Assendelft WJJ van. Inleiding in evidence-based medicine. 4e druk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2014.

³ De formulering kan bijvoorbeeld zijn: te overwegen is of een optie is.

ziekte van Lyme. Door DCC zijn zowel de internationale richtlijnen als de beschikbare literatuur onderzocht tot augustus 2012. Op 25 maart 2013 is het DCC rapport gepubliceerd als achtergrondrapportage bij het rapport van de Gezondheidsraad "Lyme onder de loep".

In het DCC rapport is de GRADE methodiek gebruikt om een oordeel te geven over de resultaten en de kwaliteit van het bewijs. Ten tijde van het DCC rapport was de CBO richtlijn 2013 in concept beschikbaar en de update van de ILADS richtlijn nog niet beschikbaar. DCC vermeldt tevens de lopende Nederlandse PLEASE studie.

In juni 2015 is een brief van de minister naar de kamer gestuurd naar aanleiding van vragen over de stand van zaken met betrekking tot wanneer het plan van aanpak voor Lyme komt. In deze brief wordt de aanpak van Lyme in Nederland uiteengezet. Hierin wordt o.a. aangegeven dat er in april 2015 een nieuwe prospectieve klinische studie is gestart naar de lange termijn effecten van de ziekte van Lyme en het ontstaan van aanhoudende klachten. Deze studie wordt uitgevoerd door een consortium van RIVM, AMC en Radboud.

3 Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

3.1 Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet

3.1.1 Begrippen

In de CBO richtlijn¹ wordt onderscheid gemaakt in de volgende begrippen:

- *persisterende klachten bij Lymeziekte*; de aanwezigheid van klachten, levende *Borrelia burgdorferi* s.l.⁴ en weefselschade en ontsteking tengevolge van infectie na behandeling voor Lymeziekte
- *postlymeziektesyndroom*; de aanwezigheid van klachten zonder de aanwezigheid van levende bacteriën, weefselschade en ontsteking.
- *postinfectieus syndroom*: een infectieziekte wordt gezien als trigger voor de klachten maar er is geen sprake van een persisterende infectie. Dit is niet specifiek voor één micro-organisme.

De term postlymeziektesyndroom wordt door de richtlijncommissie NIET gebruikt omdat dit onder de term postinfectieus syndroom valt en omdat postlymeziektesyndroom in de literatuur door auteurs verschillend is gedefinieerd waardoor misverstanden ontstaan. De commissie hanteert de term *persisterende Lymegeassocieerde klachten*.

In de internationale literatuur wordt er momenteel gebruik gemaakt van de volgende definitie:

- *Post Treatment Lyme Disease Syndrom (PTLDS)*; PTLDS is gereserveerd voor die patiënten waarbij eerder een infectie met *Borrelia Burgdorfi* is vastgesteld en conform de richtlijn is behandeld maar waarbij niet-specifieke klachten zijn blijven bestaan. Bron CDC⁵.

In het rapport van de Gezondheidsraad wordt ten behoeve van de bespreking van de behandeling met antibiotica de groep patiënten onderverdeeld in 6 categorieën op basis van ziekteverschijnselen (kenmerkende en niet kenmerkende klachten), eerdere antibiotische behandeling en serologische diagnostiek. Op basis van deze indeling in groepen zijn behandeladviezen per groep geformuleerd. Allereerst zijn 3 groepen patiënten onderscheiden met kenmerkende symptomen (Erythema migrans, gewrichtsontstekingen, infectie zenuwstelsel, hartafwijkingen, acrodermatitis chronica atrophicans ACA) en 3 groepen patiënten met (langdurige) niet-kenmerkende klachten (pijn in spieren, hoofd en gewrichten, stijve nek, lusteloosheid, vermoeidheid, concentratieproblemen). De laatste 3 groepen zijn daarnaast onderverdeeld naar de aanwezigheid van een positieve serologische uitslag en eerdere antibioticabehandeling.

Voor de voorliggende vraagstelling, langdurige antibioticabehandeling bij persisterende Lyme disease syndrome, gaat het om hoofdgroep 4, patiënten met (langdurige) niet kenmerkende klachten die eerder (al dan niet) antibiotisch zijn behandeld voor Lyme. De Gezondheidsraad heeft zoals eerder aangegeven het DCC gevraagd het literatuur onderzoek naar de effectiviteit van het langdurig gebruik van antibiotica bij de behandeling van de ziekte van Lyme en het optreden van bijwerkingen uit te voeren.

Zowel voor klachten bij PTLDS als persisterende niet specifieke Lymegeassocieerde

⁴ S.l. betekent sensu lato, is een Latijnse term die in brede zin" betekent. Deze term wordt in de taxonomie gebruikt voor de ruimste vorm van een taxon (soort).

klachten geldt dat het de vraag is of deze klachten zijn gebaseerd op een persisterende infectie en daardoor voortgezette antibiotische behandeling rechtvaardigen of dat de klachten niet meer zijn gebaseerd op een actieve infectie maar eerder op een "post-infectieus syndroom" of een door de infectie geïnduceerde "auto-immunreactie". Bron CBO¹

Door de Gezondheidsraad wordt in het rapport 'Lyme onder de loep' over langer gebruik van antibiotica het volgende gezegd (hoofdstuk 6). Bij de huidige stand van wetenschap zijn er onvoldoende onderzoeksresultaten die pleiten voor een behandeling van patiënten met Lymeziekte met antibiotica gedurende een langere tijd dan in de richtlijn is vastgelegd; tien dagen bij EM tot dertig dagen in et geval van bijvoorbeeld Lyme-artritis. Behandeling kan verlengd worden met nog een tien of dertig dagen als er nog kenmerkende symptomen aanwezig zijn en de arts meent dat die veroorzaakt worden door een nog actieve infectie. Wanneer sprake is van restschade of alleen niet-kenmerkende klachten en zal verlengen van de behandeling niet helpen. Dit wordt dan ook afgeraden.

De Gezondheidsraad geeft in hoofdstuk 7 aan dat behandeling van patiënten met Lymeziekte met antibiotica niet altijd tot (snel) verdwijnen van de klachten leidt. Aanhoudende, niet-kenmerkende, klachten kunnen een somatische oorzaak hebben, maar kunnen ook samenhangen met psychische en sociale factoren. In de geneeskunde wordt bij de behandeling van patiënten met langdurige klachten steeds meer de nadruk gelegd op een integrale behandeling en minder op een aanpak gericht op alleen het lichaam of alleen de geest. De commissie adviseert deze behandeling ook toe te passen bij patiënten met langdurige klachten die Lymeziekte hebben gehad of bij wie de klachten aan Lymeziekte worden toegeschreven.

3.1.1

(Patho)fysiologie⁶

De ziekte van Lyme wordt veroorzaakt door de borreliabacterie. Daarom noemen we het ook wel Lymeborreliose. Lymeborreliose kun je alleen via de beet van een besmette teek oplopen. In West-Europa (waaronder Nederland) is dat bijna altijd de schapenteek *Ixodes ricinus*. De teek wordt besmet als hij bloed zuigt bij kleine (knaag)dieren of vogels die de bacterie bij zich kunnen dragen. Wanneer een teek later bloed van mensen zuigt, kan de bacterie op de mens overgedragen worden.

Lymeziekte is een infectieziekte die zich met vele verschijningsvormen en een wisselend beloop kan manifesteren in vrijwel alle orgaansystemen. Dermatologische, reumatologische, cardiologische, neurologische, psychiatrische-, oftalmologische en diverse internistische beelden zijn het best gedocumenteerd.

Tabel 1: Indeling Lymeziekte (Bron CBO richtlijn¹)

Vroege gelokaliseerde Lymeziekte:

- Erythema migrans (EM),
- Borrelia-lymfocytoom

Vroege gedissemineerde Lymeziekte:

- Multiple EM.
- Vroege neuroborreliose:
 - o (Meningo)radiculitis.
 - o Meningitis.
 - o Perifere facialisparesis.
 - o Uitval andere hersenzenuwen.
- Lyme carditis.

- Lyme-artritis.
- Andere manifestaties zoals uveïtis, panophthalmitis, hepatitis, myositis en orchitis.

Late lymeziekte:

- Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA).
- Chronische neuroborreliose
- Chronische artritis.

De indeling in stadia is enigszins arbitrair. Klinisch is het onderscheid tussen vroege en late lymeziekte niet scherp te maken.

Psychiatrische manifestaties:

Psychiatrische manifestaties zijn in vooral gevalsbeschrijvingen en in overzichtsartikelen vermeldt en in verband gebracht met diverse psychiatrische stoornissen zoals dementie, delirium, depressieve stoornis, waanstoornis etc.

3.1.2 *Prevalentie en incidentie*

Op de website van het RIVM wordt het volgende weergegeven. In 2009 liep naar schatting ruim 1 miljoen mensen een tekenbeet op. Huisartsen zagen zo'n 93.000 mensen met een tekenbeet waarvan ongeveer 22.000 mensen last kregen van de eerste verschijnselen van de ziekte van Lyme (Erythema migrans, een rode ring rond de beetplek). Ongeveer 20 % van de teken draagt de bacterie bij zich. Niet iedere beet van een besmette teek leidt tot de ziekte van Lyme. De kans op verschijnselen van de ziekte van Lyme bij een willekeurige tekenbeet is ongeveer 3%. Bij een tekenbeet wordt de bacterie niet direct overgedragen; hoe langer een teek vast zit, hoe groter deze kans wordt. Binnen 24 uur is de kans klein, maar na 24 uur begint deze kans sterk toe te nemen.

3.1.3 *Spontaan beloop*

Op de website van het RIVM wordt het volgende weergegeven. Besmetting met de borreliabacterie kan leiden tot de ziekte van Lyme. Het meest voorkomende signaal van de ziekte van Lyme is een rode, ringvormige uitslag rond de plaats van de tekenbeet (Erythema migrans (EM) genoemd). Soms is de uitslag een blauwachtige of roze vlek. De uitslag verschijnt meestal na enkele dagen tot twee weken na de beet, maar dat kan ook pas na 3 maanden zijn. De uitslag wordt binnen een paar dagen groter. De rode ring verdwijnt uiteindelijk vanzelf, maar de bacterie kan in het lichaam aanwezig blijven. Als de bacterie niet met antibiotica bestreden wordt, kan de infectie later tot schade en gezondheidsklachten leiden. Soms kunnen mensen besmet raken zonder dat ze een rode ring hebben gezien. Ook wordt een tekenbeet regelmatig over het hoofd gezien. Goed controleren op teken na bezoek aan het groen is daarom erg belangrijk.

3.2 **Vraagstelling**

Is langdurige antibiotica behandeling bij patiënten met PTLDS conform de stand van de wetenschap en praktijk?

Zoals eerder werd aangegeven sluit Zorginstituut Nederland bij een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk' indien mogelijk aan bij de conclusie en aanbevelingen over de interventie in de richtlijn(en).

Daarbij is wel de kwaliteit en de onafhankelijkheid van de richtlijn relevant. Een hulpmiddel om richtlijnen te beoordelen is het zogenoemde AGREE II-Instrument. Het Agree II-Instrument is een internationale geaccepteerde standaard voor het beoordelen van de kwaliteit en de onafhankelijkheid van een richtlijn.

4 Richtlijnen, zoekstrategie en selectie van geschikte studies

4.1 Werkwijze

Er werd gezocht naar bestaande richtlijnen over de langdurige behandeling met antibiotica van Post Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS)

Twee reviewers selecteerden de richtlijnen en beoordeelden ze met behulp van het AGREE II instrument (www.agreecollaboration.org). Indien geen consensus bereikt kon worden zou de mening van een derde beoordelaar de doorslag geven.

Aanvullend op de richtlijnen is nog gezocht naar nieuwe studies (systematic reviews RCT, en (controlled) clinical trials m.b.t. de behandeling van het PTLDS vanaf 2009, de einddatum van de search voor de CBO richtlijn.

4.2 Zoektermen aanvullende search

Aanvullend op de CBO richtlijn is vanaf 2009 gezocht naar systematische reviews, RCT's en (controlled) clinical trials in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library.

Zorginstituut Nederland heeft in 27-05-2015 een literatuur search verricht met de zoektermen (((persist*[tiab] OR post*[tiab]) AND (Borrel*[tiab] OR lyme[tiab])) OR (|Lyme disease/drug therapy"[mesh] AND persist*[tiab]) OR "Post-Treatment Lyme Disease Syndrome") AND (((|Anti-Bacterial Agents"[Pharmacological Action]) OR "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) OR antibiot*[tiab])

De exacte zoekstrategie en het resultaat is weergegeven in bijlage 1.

4.3 Databases & websites

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent: de behandeling van Post Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS): AETNA, CIGNA, Centers for Medicare and Medicaid Services, FDA, IQWiG, G-BA, Gezondheidsraad, GIN, NGC, Regence Group, KCE, NICE, en de HTA-database (CRD).

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor behandeling van PTBLS: CDC, RIVM, IDSA, Deutsche Dermatologische Gesellschaft, National Institute of Allergy and Infectious diseases, The Committee for Infectious Diseases and Vaccination, Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie, Lyme vereniging.

4.4 Selectiecriteria

In –en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Langdurige behandeling met antibiotica bij PTLDS
- systematic review, RCT, controlled clinical trial

5 Resultaten

5.1 Internationale richtlijnen en standpunten

Er zijn 12 richtlijnen en standpunten gevonden van nationale instituten en twee standpunten van verzekeraars, AETNA⁷ en CIGNA⁸. Bij nadere bestudering bleek dat veel richtlijnen evidence samenvattingen waren of korte overzichten/'statements' over de behandeling van Lyme, of waren gebaseerd op de IDSA of CBO richtlijn, of nog in ontwikkeling zijn. In bijlage 4 zijn de "richtlijnen" en standpunten weergegeven met de reden van exclusie. Twee richtlijnen worden op dit moment nog ontwikkeld en konden niet beoordeeld worden. De eerste is de richtlijn van de Deutsche Dermatologische Gesellschaft⁹, deze wordt door een breed samengestelde richtlijnwerkgroep opgesteld en wordt verwacht in juni 2015. De Deutsche Borreliose Gesellschaft is als een van de partijen betrokken. De tweede richtlijn is een nieuwe update van de richtlijn van de Infectious Diseases Society of America (IDSA) uit 2006³ en de update uit 2010. De IDSA werkt daarin samen met de American Academy of Neurology (AAN) en de American College of Rheumatology (ACR).

Voor dit rapport blijven de recente CBO richtlijn (2013)¹ en de recente ILADS richtlijn (2014)² beoordeeld. Opgemerkt kan worden dat de verschillen tussen de aanbevelingen in deze twee richtlijnen de basis vormen van de verschillen.

5.2 Methodologische kwaliteit van de geselecteerde richtlijnen

De richtlijn van het CBO 2013 en de ILADS 2014 zijn van goede respectievelijk matige kwaliteit, met een score van 88,5% respectievelijk 39,6% voor het methodologische domein. De volledige AGREE II scores zijn weergegeven in bijlage 2. Er was geen derde beoordelaar noodzakelijk vanwege consensus. De beoordelaars, auteurs van de achtergrondrapportage, hebben geen conflicterende belangen. Hieronder volgt de uitgebreide rapportering van de methodologische kwaliteit.

5.2.1 *Methodologische kwaliteit richtlijn CBO 2013*

De CBO richtlijn bevat een zeer goede beschrijving van de gebruikte methodologie. Er is systematisch gezocht met MESH termen naar wetenschappelijk bewijsmateriaal in de periode van 1980-2009. De search is niet zonder meer te reproduceren op basis van het richtlijndocument. De volledige zoekstrategie per uitgangsvraag is wel op te vragen bij het CBO. De bewijstabellen zijn op te vragen en op de website gepubliceerd. Er is geen tabel met literatuur die niet is opgenomen.

De criteria voor het selecteren van het wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn duidelijk beschreven. Er is gewerkt met subgroepen per onderzoeksvraag. Er is gezocht naar artikelen met hoge bewijskracht (meta-analyses, systematische reviews, RCT's en gecontroleerde studies). De kwaliteit werd beoordeeld met EBRO beoordelingsformulieren. De artikelen met matige en lage kwaliteit werden uitgesloten. Het niveau van bewijs (A1-D) is weergegeven bij iedere conclusie. De aanbevelingen zijn het resultaat van het niveau van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen. Beide zijn in de richtlijn weergegeven. De aanbevelingen worden vastgesteld in de multidisciplinaire werkgroep. Er is nog geen gebruik gemaakt van GRADE maar dat was destijds nog niet ingevoerd.

5.2.2 *Methodologische kwaliteit ILADS 2014*

De ILADS richtlijn bestaat uit de beantwoording van drie vragen waarover verschil van inzicht bestaat met de IDSA richtlijn. Er is per vraag een medline search gedaan op 5 maart 2013 naar RCT's en meta-analyses met Mesh termen. In de appendix is aangegeven dat gezocht is naar literatuur vanaf 1976 tot maart 2013. In vraag 2 en 3 is ook gezocht naar clinical trials en comparative studies. De searches zijn op basis van de informatie in de richtlijn niet te herhalen. De zoekstrategie, de uitgesloten literatuur evenmin als de uitsluitingsgronden zijn verantwoord of opvraagbaar. Er wordt gebruik gemaakt van GRADE methode maar er worden geen duidelijke cruciale of belangrijke uitkomstmaten benoemd. Deze zijn uiteindelijk wel uit de tekst op te maken. De criteria om te downgraden worden wel per item voldoende duidelijk beschreven. De gebruikte methode om aanbevelingen op te stellen zijn matig tot slecht beschreven. Wel is beschreven wat de uitgangspunten voor de weging van de literatuur is namelijk de mening van het panel. Toetsing van de uitgangspunten en conclusie aan de wetenschappelijke beroepsverenigingen is niet beschreven. Gezondheidswinst, bijwerkingen en risico's zijn beperkt meegenomen bij het opstellen van aanbevelingen. Er wordt duidelijk weergegeven dat de overall kwaliteit van de evidence beoordeling (langdurige) antibiotica bij patiënten met minder specifieke klachten die mogelijk zouden kunnen berusten op de ziekte van Lyme (GRADE) 'very low' is. De richtlijnwerkgroep bestaat uit drie leden, het richtlijnpanel bestaat uit de "board of directors of ILADS". Na afronding is de richtlijn voorgelegd aan externe reviewers, op persoonlijke titel. De richtlijn is gepubliceerd in een peer reviewed tijdschrift met hoge impactfactor.

5.3 **Overzicht van de conclusies en aanbevelingen**

Beide richtlijnen bevatten conclusies en aanbevelingen over de behandeling van PTLDS of persisterende Lymegeassocieerde klachten met langdurig antibiotica.

De CBO richtlijn beschrijft in hoofdstuk 4, de evaluatie van een patiënt met (mogelijke) Lymeziekte, in paragraaf 4.3.3. worden conclusies en aanbevelingen beschreven ten aanzien van de handelwijze bij patiënten met persisterende klachten bij Lymeziekte (eerste conclusie/aanbeveling in tabel 1). Er wordt geadviseerd een gesprek met de patiënt te voeren waarin uitgelegd wordt dat er geen organische oorzaak is gevonden, dat het onwaarschijnlijk is dat de klachten worden veroorzaakt door een actieve infectie met *Borrelia burgdorferi*, dat langdurige behandeling met antibiotica in deze situatie geen effect hebben laten zien en dat antibiotische behandeling daarom geen standaardbehandeling is. Daarnaast wordt geadviseerd na te gaan of verlichting mogelijk is door het aanpakken van psychologische en sociale factoren.

In hoofdstuk 5 wordt gesproken over de behandeling van Lymeziekte, in paragraaf 5.3 wordt de langdurige behandeling van Lymeziekte beschreven (niet zijnde behandeling van bevestigde neuroborreliose, artritis, acrodermatitis chronica atrophicans en neurologische aandoeningen als neuropathie en encefalopathie). Paragraaf 5.3 wordt beperkt tot de groep patiënten met minder specifieke klachten als spier- en gewrichtspijn, neuralgieën, paresthesieën en/of neuropsychiatrische symptomen als geheugen en concentratiestoornissen, woordvindingsproblemen, prikkelbaarheid, overgevoeligheid voor sensorische prikkels, slaapstoornissen, hoofdpijn en ernstige vermoeidheid. Het gaat hier om de groep met persisterende Lymegeassocieerde klachten. Hiermee wordt geen uitspraak gedaan over de pathogenese van de onderzochte patiënten en worden de uitkomsten van de studies objectief beoordeeld. De studies die hier worden beschreven en waarop de conclusies en aanbevelingen worden gebaseerd zijn Krupp¹⁰ et al, Fallon¹¹ et al., Klempner¹² et al, Donta 1997¹³ en Donta 2003¹⁴.

Krupp en Fallon onderzochten ceftriaxon respectievelijk 4 en 10 weken i.v. versus placebo in een dubbelblinde studie.

Klempner 2001 onderzocht 30 dagen ceftriaxon gevolgd door 60 dagen placebo of doxycycline in een dubbelblinde gerandomiseerde studie.

Krupp et al. beschreven een significante verbetering van vermoeidheid, maar niet van cognitieve functies na 4 weken ceftriaxon; Fallon et al. rapporteerden juist een kortdurende significante verbetering van cognitieve functies en vermoeidheid en alleen een mogelijk langer aanhoudende verbetering van pijn en lichamenlijk functioneren na 10 weken ceftriaxon maar niet van de cognitieve functies.

Donta 2003 en Donta 1997 onderzochten de combinatietherapie met een macrolide en hydroxychloroquine in een open, observationele studie bij patiënten die niet met zekerheid eerder een bevestigde Lymeziekte hebben doorgemaakt.

De ILADS richtlijn geeft aan dat 'guideline' panels ook ondanks 'low of very low' kwaliteit van de evidence aanbevelingen moeten doen.

Daarbij zijn zij van oordeel dat voor een aanbeveling bij zwakke evidence de waarde/het oordeel van het panel van veel meer belang is.

De GRADE methode zou volgens hen deze aanpak onderschrijven. Opgemerkt dient te worden dat in de GRADE methodiek ondanks lage kwaliteit evidence er toch een sterke aanbeveling kan volgen.

ILADS legt daarbij 'shared decision making' uit door te stellen dat artsen er niet vanuit moeten gaan dat patiënten per definitie een zelfde waarde oordeel hebben over de balans tussen gunstige effecten en of nadelen.

De ILADS richtlijn geeft daarbij dan ook zwaarwegend advies om de mogelijkheid van antibioticabehandeling te bespreken met alle patiënten, ook is geïndividualiseerd risico-assessment aangewezen waarbij de wens van de patiënt centraal staat. Daarnaast wordt geadviseerd antibiotica gerelateerde risico's als Clostridium Difficile infectie te bespreken.

Tabel 1 Overzicht van conclusies en aanbevelingen behandeling bij PTLDS bij CBO en ILADS

Richtlijn	Conclusie	Wetenschappelijke onderbouwing	Aanbeveling	AGREE II score methodologie
CBO ¹ 2013	Er is een aantal gevallen beschreven die wijzen op het bestaan van persisterende infectie weliswaar na veelal te korte behandeling voor Lymeziekte of behandeling in combinatie met corticosteroiden en zonder bewijs voor microbiologisch falen. In alle gevallen waren de klachten somatisch verklaard. Over het bestaan van persisterende infectie in de afwezigheid van somatische afwijkingen kan op grond van de literatuur geen uitspraak worden gedaan.	Niveau 3 level of evidence	Bespreek bij een patiënt met chronische Lymegeassocieerde klachten zonder aantoonbare organische afwijkingen dat: <ul style="list-style-type: none"> - er geen somatische verklaring is gevonden; - het zeer onwaarschijnlijk is dat de klachten worden veroorzaakt door een op dit moment actieve infectie met <i>Borrelia burgdorferi</i>; - onderzoeken naar langdurige behandeling met antibiotica in deze situatie geen effect hebben laten zien; -antibiotische behandeling daarom geen standaardbehandeling is; - het de moeite waard is om na te gaan of verlichting van de klachten mogelijk is door aanpakken van psychologische en sociale factoren. 	88,5%

CBO 2013	Behandeling van chronische Lymegeassocieerde klachten met ceftriaxon gedurende 4-10 weken lijkt beperkt en soms tijdelijk effect te hebben op enkele, doch niet alle ziekteverschijnselen. <i>B Krupp 2003, Fallon 2008</i>	Niveau 2 level of evidence	Geef een tweede behandeling die voldoet aan de aanbevelingen uit deze richtlijn, wanneer een patiënt na een eerste behandeling klachten houdt en de eerste behandeling niet voldeed aan de in de richtlijn beschreven standaardbehandelingen.	88,5%
CBO 2013	Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit en omvang die de effectiviteit van behandeling van chronische Lymegeassocieerde klachten met ceftriaxon gevolgd door doxycycline te verwerpen of ondersteunen <i>B Klempner 2001</i>	Niveau 3 level of evidence	Idem aanbeveling 1	88,5%
CBO 2013	Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit die de effectiviteit van behandeling van chronische Lymegeassocieerde klachten met tetracyclines of de combinatie van macroliden met hydroxychloroquine ondersteunen. <i>C Donta 1997, Donta 2003</i>	Niveau 3 Level of evidence	Idem aanbeveling 1	88,5%
ILADS ² 2014	Er zijn 4 studies geïncludeerd. Dit betreft twee studies van Klempner et al ¹² 2001, Krupp 2003 ¹⁰ en Fallon 2008 ¹¹ . Exclusie Sjowall 2012 ¹⁵ incomplete data en Cameron 2008 ¹⁶ vanwege uitval >20%.	Grade: very low	Strong recommendation: Strongly recommends discussing the possibility of antibiotic treatment with all patients and performing individualised risk-benefit assessments for patient-appropriate options. Information on reducing the risk of antibiotic-associated C.Difficile infections should be included in this discussions.	39,6%
ILADS 2014	Zie tabel 2	Grade: very low	Recommends 4-6 weeks of antibiotics when retreatment is undertaken, with antibiotic selection based on several factors.	39,6%
ILADS 2014	Zie tabel 2	Grade: very low	Recommends reassessment immediately following the initial course of retreatment and basing decisions regarding the subsequent modification or discontinuation of treatment on several factors.	39,6%

Tabel 2: Grade, geaggregeerde kwaliteit van het bewijs wat antibiotica herbehandeling bij patiënten met persisterende symptomen of Lyme Borreliose (ILADS richtlijn 2014)²

No. of studies	Limitations	Precision	Consistency	Indirectness	Evidence quality
4	Designated treatment effects were excessive [17,18] Unsupported design assumptions [17,18] Lack of pertinent Inclusion criteria [17] Enrollment of treatmentrefractory subjects	Small sample sizes (range 37–78) [16–18] Underpowered trial/endpoint [16,17]	Consistent finding of treatment effectiveness on fatigue in the trials by Krupp and Fallon.[16,17]. Inconsistent findings on treatment effectiveness between the trials by Krupp, Fallon and Klempner [16–18].	Subjects had prolonged illnesses [16,18] Subjects had a history of extensive antibiotic treatment [16–18] Excluded subjects with comorbidities and medication use commonly seen in practice [16–18] Restricted use of nonantibiotic medications, limiting practice	Very Low

Onafhankelijkheid van de geselecteerde richtlijnen

De richtlijn van het CBO scoort op het domein onafhankelijkheid van de opstellers van de richtlijn 75 % en de ILADS richtlijn scoort 33,3%.

De CBO richtlijn vermeldt duidelijk de financiering. De opvattingen van deze financier zijn niet apart weergegeven. Wel is duidelijk aangegeven dat er conflicterende belangen bestaan en dat daarom werkgroepleden zich hebben terug getrokken. Namelijk de Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten (NVL) en twee leden uit de voorbereidingscommissie.

De domeinscore van ILADS van 33,3% betekent dat het onduidelijk is of de opvattingen van de financierende instantie geen invloed hebben gehad op de richtlijn en dat de conflicterende belangen van leden van de werkgroep niet duidelijk zijn vastgelegd.

Het algemene oordeel over de kwaliteit van de richtlijnen, conform de beoordeelde items in AGREE II afgezet op een schaal van 1-7, voor CBO (2013) 6 en ILADS (2014) 4.

5.4 Resultaten aanvullende literatuursearch

Naast de richtlijnen is aanvullend gezocht naar nieuwe systematische reviews, RCT's, en (gecontroleerde) clinical trails vanaf 2009 met betrekking tot de langdurige behandeling met antibiotica van PTLDS. Er zijn twee RCT's gevonden^{15,17}, geen gecontroleerde clinical trials of systematische reviews naast de al eerder genoemde systematische review van het DCC.

Een RCT namelijk RCT van Sjowall et al¹⁵ wordt niet meegenomen omdat het gaat over een andere groep patiënten

De publicatie van Berende et al¹⁷. beschrijft het design voor de Persistent Lyme Empiric Antibiotic Study Europe (PLEASE) studie. Deze studie is nog niet gepubliceerd, de eerste resultaten zijn wel recent gepresenteerd op een congres in Kopenhagen. De PLEASE studie is de eerste RCT in Europa waarin onderzocht wordt of langdurige antibioticabehandeling betere uitkomsten geeft dan standaard behandeling bij patiënten met persisterende symptomen die toegeschreven worden aan Lyme Borreliose (post treatment Lyme disease syndroom of PTLDS)). Het is een

landelijke, dubbel blinde, gerandomiseerde en placebo gecontroleerde studie, bij patiënten met klachten (passend bij PTLDS) (pijn, sensorische of cognitieve klachten), klachten die of tijdelijk gerelateerd zijn aan een bewezen symptomatische borreliose infectie of gecombineerd zijn met een positieve B. Burgdorferi IgG of IgM immunoblot. Alle patiënten kregen ceftriaxon voor 2 weken en werden daarna gerandomiseerd voor of orale follow up behandeling met doxycycline, of clarithromycine gecombineerd met hydroxychloroquine, of placebo. Er is gecontroleerd voor leeftijd, geslacht, duur van symptomen, basale uitkomst RAND SF-36. Primaire uitkomsten zijn gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven aan het einde van de behandeling (week 14), de physical component summary score (PCS) van de RAND ST-36. Follow up op 26-40 en 52 weken. Secundaire uitkomstmaten lichamelijke en psychische aspecten van de RAND SF-35 subschalen, vermoeidheid, cognitief functioneren en lichamelijke activiteit. Van de 281 gerandomiseerde patiënten werden er 280 geïncludeerd, 86 gerandomiseerd voor doxycycline, 96, clarithromycine/hydroxychloroquine en 98 placebo. De mean PCS liet geen significant verschil zien tussen de drie behandelarmen en bleef gelijk tussen de groepen gedurende follow up tot week 52. Geen van de secundaire uitkomsten liet significante verschillen zien tussen de groepen. Bijwerkingen waren vergelijkbaar tussen de groepen, 4 serieuze bijwerkingen gedurende behandeling met ceftriaxone, en één gedurende behandeling met clarithromycine/hydroxychloroquine. De conclusie is dat lange termijn behandeling van 2 weken ceftriaxone gevolgd door 12 weken doxycycline of clarithromycine/hydroxychloroquine geen significante verbetering geeft van de kwaliteit van leven in vergelijking tot korte termijn behandeling bij patiënten met PTLDS.

Het Zorginstituut concludeert dat, hoewel de PLEASE studie nog niet gepubliceerd is, uit de resultaten duidelijk blijkt dat langdurige antibiotica behandeling op zowel de primaire als secundaire uitkomsten geen effect laten zien. De behandeling blijkt dus bewezen niet effectief.

5.5 Achtergrondstudie DCC¹⁸

Het DCC heeft een viertal onderzoeksvragen onderzocht waarvan er twee relevant zijn voor dit rapport.

- Wat is de bewijslast voor het voorschrijven van aanvullende antibiotica voor aanhoudende specifieke en niet-specifieke klachten bij patiënten na een eerdere aanbevolen antibioticabehandeling (van maximaal 4 weken) voor de ziekte van Lyme?
- Wat is de bewijslast voor het voorschrijven van (langdurige) antibiotica bij patiënten met minder specifieke klachten die mogelijk zouden kunnen berusten op de ziekte van Lyme?

DCC publiceert de volgende resultaten en conclusie in de samenvatting:

Resultaten:

In totaal werden vijf richtlijnen meegenomen in dit rapport. Daarnaast werden er 11 publicaties betreffende tien RCT's (publicatiedatum van 1990 tot 2008) en zes observationele onderzoeken (publicatiedatum van 1993 tot 2010) geïncludeerd. Er werden weliswaar vijf systematische reviews gevonden die de behandeling van patiënten met de ziekte van Lyme bestudeerden, maar geen van deze systematische reviews behandelde langdurige antibioticabehandeling bij de ziekte van Lyme.

De aparte zoekactie naar bijwerkingen van antibiotica bij de ziekte van Lyme leverde geen extra publicaties op. De methodologische kwaliteit van de studies was in het algemeen gering, waardoor de resultaten mogelijk vertekend zijn. De studies waren heterogeen wat betreft de patiëntenpopulatie, interventies, uitkomsten en meetmomenten waardoor geen meta-analyse uitgevoerd kon worden. In het algemeen kon een gunstig effect van langdurige antibioticabehandeling niet worden aangetoond of worden uitgesloten. De GRADE profielen laten zien dat de overall kwaliteit van het bewijs laag tot zeer laag is, met name door beperkingen in de studieopzet, niet-precieze resultaten en verschil in vergelijkingen en therapieduur.

Conclusie:

Op dit moment is er weinig tot geen evidence die langdurige antibioticabehandeling in een van de drie categorieën van de ziekte van Lyme ondersteunt. Wel zijn er verschillende onderzoeken en richtlijnen die, afhankelijk van het stadium van de ziekte van Lyme, antibioticabehandeling van kortdurende behandelingen (10-28 dagen) ondersteunen. Deze vallen echter buiten het huidige rapport en zijn o.a. beschreven in de herziene CBO richtlijn.

Er is aanvullend onderzoek van goede kwaliteit nodig om de effectiviteit van langdurige antibioticabehandeling bij de ziekte van Lyme vast te stellen of uit te sluiten. Hiervoor zijn goed gedefinieerde patiëntengroepen nodig bij wie de diagnose gesteld is aan de hand van betrouwbare criteria, en valide en klinisch relevante uitkomstmaten. Tevens dient langere behandeling te worden afgezet tegen standaardbehandeling en dient rekening te worden gehouden met een mogelijk placebo-effect. Wanneer bij individuele patiënten gekozen wordt voor aanvullende of langer durende antibioticabehandeling -bijvoorbeeld bij patiënten met persisterende klachten na antibioticatherapie met langdurige klachten alvorens start van de initiële antibioticatherapie – kan deze keuze niet gebaseerd worden op resultaten uit wetenschappelijk onderzoek. Bovendien is (langdurige) antibioticabehandeling niet zonder risico's.

5.6 Standpunten internationale verzekeraars

Het CDC formuleert het volgende:

"Although often called "chronic Lyme disease," this condition is properly known as "Post-treatment Lyme Disease Syndrome" (PTLDS). Regardless of the cause of PTLDS, studies have not shown that patients who received prolonged courses of antibiotics do better in the long run than patients treated with placebo. Furthermore, long-term antibiotic treatment for Lyme disease has been associated with serious complications. The good news is that patients with PTLDS almost always get better with time; the bad news is that it can take months to feel completely well."

De standpunten van Aetna en Cigna ten aanzien van langdurige antibioticabehandeling bij PTLDS sluiten aan bij het hierboven beschreven standpunt van het CDC. Langdurige antibioticabehandeling bij PTLDS wordt door Aetna en Cigna niet vergoed.

6 Bespreking

De centrale vraag is of langdurige antibiotica behandeling bij PTLDS voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

In juni 2013 is er een kwalitatieve goede systematische review van het DCC in opdracht van de Gezondheidsraad gepubliceerd over de bewijslast van de langdurige behandeling met antibiotica bij patiënten met de ziekte van Lyme met persisterende niet specifieke klachten. De overall kwaliteit van het bewijs bleek laag tot zeer laag. Het DCC komt op basis van de studies die later ook gebruikt zijn door ILADS en CBO tot de conclusie dat er op dit moment weinig tot geen evidence is die langdurige antibioticabehandeling bij PTLDS ondersteunt. Er is aanvullend onderzoek nodig van goede kwaliteit om de effectiviteit van langdurige antibioticabehandeling bij de ziekte van Lyme vast te stellen of uit te sluiten.

Lopende studies:

Er is sinds 2009 slechts een nieuwe RCT uitgevoerd in Nederland voor de beantwoording van de vraag of langdurige antibiotica behandeling effectief is bij patiënten met persisterende klachten bij Lyme (PTLDS). Dit is de PLEASE studie. De voorlopige resultaten zoals gepresenteerd als abstract en als presentatie op het microbiologencongres in Kopenhagen laten zien dat ook in deze goed opgezette RCT een lange termijn behandeling van 2 weken ceftriaxone gevolgd door 12 weken doxycycline of clarithromycine/hydroxychloroquine geen significante verbetering geeft van de kwaliteit van leven in vergelijking tot een korte termijn behandeling bij patiënten met PTLDS.

In april 2015 is een prospectieve klinische studie gestart naar de lange termijn effecten van de ziekte van Lyme en het ontstaan van aanhoudende klachten.

Er zijn twee recente richtlijnen gepubliceerd, de richtlijnen van het CBO 2013 en de ILADS 2014 die de basis zijn voor de beoordeling of langdurige antibiotica als behandeling bij PTLDS voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'. De beide richtlijnen komen op basis van dezelfde evidence tot afwijkende aanbevelingen met betrekking tot de langdurige behandeling met antibiotica bij PTLDS. Er zijn geen nieuwe studies systematische reviews, RCT's, of controlled clinical trials gepubliceerd die nieuwe evidence of feiten naar voren brengen.

Overwegingen:

Kwaliteit van de richtlijnen (AGREE II)

De richtlijnen van CBO en ILADS zijn beide actueel. Beide maken gebruik van een systematische literatuurreview. In paragrafen 3.2.1 en 3.2.2 is per richtlijn de beoordeling met het AGREE II beschreven. Uit deze beoordeling komt naar voren dat de methodologie die gebruikt is door het CBO goed scoort, 88,5 % en de ILADS matig 39,6 %. Er is één kanttekening te maken. Het AGREE instrument beoordeelt aanbevelingen op het expliciete verband met het onderliggende wetenschappelijke bewijsmateriaal. Dat is gedeeltelijk een verklaring van de lagere score van de ILADS richtlijn, immers in de ILADS richtlijn wordt een aanbeveling gedaan op andere argumenten dan het wetenschappelijke bewijs. Een ander relevant aspect wat leidt tot de lagere score is de gebruikte methode waarop de aanbevelingen zijn geformuleerd en door wie deze beoordeling is geaccordeerd. Hierop scoort de ILADS richtlijn ook laag.

Op het domein onafhankelijkheid van de opstellers heeft ILADS een veel slechtere score dan de CBO richtlijn namelijk 33,3% versus 75%.

Opvallend is dat beide richtlijnen op basis van dezelfde studies tot de conclusie komen dat de effecten niet eenduidig (Krupp 2003, Fallon 2008) zijn en dat het beschikbare bewijs vooral laag (EBRO niveau 3) of GRADE very low is. Echter de aanbevelingen die hieruit volgen zijn verschillend. Het CBO gebruikt voorzichtige bewoordingen bij de aanbevelingen om geen langdurig antibiotica te gebruiken. Hierbij vermelden zij dat er gezien de methodologische zwakheden van de studies discussie blijft bestaan en er daarmee geen consensus bestaat over de behandeling met antibiotica bij PTLDS.

De ILADS richtlijn constateert ook dat er sprake is van methodologische tekortkomingen en komt volgens Grade uit op "very low" kwaliteit evidence maar formuleert desondanks sterke aanbevelingen ten aanzien van (zo nodig) herhaalde langdurige behandeling met antibiotica. De ILADS richtlijn komt qua onafhankelijkheid van de opstellers niet goed uit de AGREE beoordeling.

Conclusie:

Uit de review van het DCC blijkt dat voor de langdurige behandeling bij patiënten met PTLDS de kwaliteit van het bewijs laag tot zeer laag is.

Geconcludeerd kan worden dat ondanks de uiteenlopende aanbevelingen van beide richtlijnen, het niveau van de evidence waar beide richtlijnen zich op baseren overeenkomt, en laag tot zeer laag is. Zorginstituut Nederland sluit zich in deze beoordeling aan bij de conclusies over de kwaliteit van het bewijs. De betekenis uit bewijs dat van lage of zeer lage kwaliteit is dat de geloofwaardigheid van de resultaten beperkt tot zeer laag is. Het vertrouwen in de schattingen van de effecten van de gevonden resultaten is namelijk beperkt tot zeer gering. Dit betekent dat op dit moment de conclusie is dat langdurige behandeling met antibiotica bij patiënten met PTLDS niet effectief is en daarom niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Uit de PLEASE studie blijkt zelfs dat er geen effect is van de langdurige antibiotica behandelingen in vergelijking met placebo, dat wil zeggen de behandeling blijkt bewezen niet effectief.

7 Beoordelingsproces en standpunt

7.1 Raadpleging en consultatie partijen

De volgende partijen zijn gevraagd om een zorginhoudelijke reactie op het concept standpunt:

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
Nederlandse Vereniging van Cardiologie (NVVC)
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
Nederlandse vereniging voor Dermatologie en Venerologie (NVDV)
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVVP)
Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
Vereniging voor Infectieziekten, sectie infectieziektebestrijding
Nederlandse Vereniging voor Lymepatiënten (NVLP)
Stichting Tekenbeetziekten (STZ)
Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
Federatie Medisch Specialisten (FMS)

De NVLP en STZ hebben een gezamenlijke reactie gegeven.

Het Zorginstituut heeft geen reactie ontvangen van de NVVP, de Vereniging voor Infectieziektebestrijding, de NVR, de NVVC, FMS en ZN.

7.2 Reacties geconsulteerde partijen

Het Zorginstituut Nederland geeft hieronder per geconsulteerde partij aan welke reacties zijn ontvangen en hoe Zorginstituut Nederland daarmee is omgegaan.

Door de NIV, de NVLP en de STZ wordt gereageerd op de door het Zorginstituut gebruikte bronnen t.b.v. de achtergrondinformatie. Het Zorginstituut heeft gebruik gemaakt van algemeen gebruikelijke bronnen zoals de Website van het RIVM en de CBO richtlijn als het rapport van de Gezondheidsraad 'Lyme onder de loep' voor zover het de achtergrondinformatie betreft. In de tekst wordt daar waar aangewezen verwezen naar de betreffende bron.

7.2.1 *Reactie NIV*

De NIV heeft het concept voorgelegd aan het bestuur van de kamer voor internist-infectiologen ter inhoudelijke beoordeling. In de reactie beoordelen zij de vraag of langdurige behandeling met antibiotica bij persisterende niet-specifieke klachten na ziekte van Lyme voldoet aan de stand van de wetenschap. In de concept achtergrondrapportage is de overall conclusie dat er geen overtuigend bewijs is voor langdurige behandeling voor deze patiëntencategorie. Die conclusie wordt door de NIV ondersteund. Daarbij maakt de NIV drie kanttekeningen:

1. De conclusie neemt niet weg, zoals ook in de CBO en in het Gezondheidsraadrapport 'Lyme onder de Loep' beschreven is, dat er in individuele gevallen soms langer of aanvullend behandeld wordt. Een bijkomend aspect is dat het soms heel lastig kan zijn om vast te stellen of er sprake is van de ziekte van Lyme. Dit komt door het (soms) systemische karakter van de ziekte en de soms

lastige interpretatie van de diagnostische testen. In het geval van twijfel over de diagnose, uitsluiten van andere aandoeningen, en goede voorlichting van de patiënt, kan er in individuele gevallen besloten tot aanvullende antibiotische behandeling. Dit is bij uitstek een zaak ter beoordeling van de behandelend arts, en een richtlijn kan niet voorzien in alle individuele gevallen. Indien gewenst is overleg met experts uit een van de Lyme Expertise Centra altijd mogelijk.

2. De concept achtergrondrapportage gaat bij de beantwoording voornamelijk uit van vergelijking van de CBO en ILADS richtlijnen. Juist vanwege de grote verschillen tussen die richtlijnen en de voortgaande discussie daarover heeft de Gezondheidsraad de opdracht gekregen te rapporteren over de stand van de wetenschap op dit gebied, en in 2013 heeft de Gezondheidsraad haar oordeel in het rapport 'Lyme onder de Loep' beschreven. Het ware verstandiger als de achtergrondrapportage het werk en de conclusies van de Gezondheidsraad nadrukkelijker meenam, aangezien dit het meest recente en objectieve oordeel betreft, dat de stand van wetenschap goed weergeeft.

3. Voor de achtergrondinformatie over Lymeziekte baseert de achtergrondrapportage zich op citaten uit de CBO richtlijn. Aangezien deze CBO richtlijn nu juist door één der partijen ter discussie wordt gesteld, waarover oordeel wordt gevraagd, gaat het niet aan deze als algemene informatiebron op te nemen. Ook hiervoor geldt het Gezondheidsraadrapport als meer voor de hand liggende en objectieve bron.

Reactie Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut Nederland merkt bij het eerste punt op dat het hier alleen gaat over een standpunt over de stand van de wetenschap en praktijk van langdurige behandeling met antibiotica bij een groep patiënten namelijk de eerder voor Lyme Borreliose conform de richtlijn behandelde patiënten met persisterende niet specifieke klachten (PTLDS).

Het Zorginstituut Nederland merkt bij de punten 2 en 3 op dat voor het beantwoorden van de vraag naar de effectiviteit van langdurig gebruik van antibiotica bij de groep met PTLDS zowel de CBO als ILADS richtlijnen mee zijn genomen in zijn beoordeling. Hierbij worden de kwaliteit en onafhankelijkheid van de richtlijnen beoordeeld met het AGREE instrument. De uiteindelijke conclusie wordt gebaseerd op basis van de beoordeelde evidence. Het gaat om de kwaliteit van het bewijs dat doorslaggevend is bij het uiteindelijke standpunt en niet de kwaliteit van de richtlijnen. Het Zorginstituut Nederland neemt daarbij nadrukkelijk ook de beoordeling en afwegingen over de evidence van het DCC rapport mee. Het DCC rapport is immers vervaardigd in opdracht van de gezondheidsraad. Zorginstituut Nederland heeft naar aanleiding van punt 3 in haar standpunt de beschrijving van de conclusies van de Gezondheidsraad ten aanzien van langdurige behandeling met antibiotica en de adviezen voor overige behandelingen ook opgenomen in de achtergrondinformatie.

7.2.2

Reactie NVMM

De NVMM heeft aangegeven dat zij zich goed kunnen vinden in het conceptstandpunt. De NVMM geeft daarnaast aan dat, naar het idee van de NVMM, niet altijd op een betrouwbare wijze de diagnose van chronische Lyme, dan wel het daarvan afgeleide 'post treatment Lyme disease syndroom' (PTLDS), wordt gesteld.

Reactie Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut Nederland ziet de reactie van de NVMM als een belangrijk signaal. Het is van belang dat er goede diagnostiek wordt uitgevoerd. De noodzaak van goede diagnostiek is ook door de Gezondheidsraad en de minister geagendeerd en opgedragen aan de expertcentra in oprichting.

7.2.3

Reactie NVDV

De NVDV geeft aan dat het document goed is opgezet en voorzien van conclusies die gebaseerd zijn op de meest actuele en betrouwbare gegevens die voorhanden zijn. De NVDV acht zich echter niet de meest aangewezen wetenschappelijke vereniging om harde uitspraken te doen over dit onderwerp. Bij patiënten met chronische Lymeziekte spelen huidafwijkingen meestal geen prominente rol. Sterker nog huidafwijkingen (in dit geval meestal acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)) maken de beslissing om tot behandeling over te gaan meestal makkelijker en minder controversieel.

7.2.4

Reactie NVK

De NVK, sectie Infectiologie & Immunologie geeft aan dat zij inhoudelijk de CBO en IDSA guidelines accepteren en de behandeladviezen daarin van betere kwaliteit vinden dan de ILADS richtlijn die zij niet geaccepteerd hebben. Dit komt overeen met de inhoudelijke conclusie van het rapport. Praktisch voelen zij zich verantwoordelijk om in de spreekkamer een goed advies te geven, soms kan dit ook binnen het totaal aan behandeling het voorschrijven van niet evidence based therapieën omvatten. Als de behandelend arts bij een patiënt inschat dat een langere antibiotische behandeling acceptatie van andere ondersteunende therapieën kan bevorderen en het herstel van de patiënt ten goede kan komen en zijn wij van mening dat dit soms gerechtigd is en ook vergoed zou moeten worden.

Reactie Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut Nederland merkt ten aanzien van de tweede alinea in de reactie van de NVK op dat alleen zorg die conform de stand van de wetenschap en praktijk is en daarmee dus als effectief kan worden beschouwd, ten laste komt van het basispakket.

7.2.5

Reactie NVN

De NVN heeft het concept voorgelegd aan twee neurologen met expertise op dit gebied. Beiden gaven aan geen aanvullende opmerkingen te hebben, het eens te zijn met de standpunten en te hopen dat ze in de praktijk worden gehandhaafd.

7.2.6

Reactie NHG

Het NHG geeft aan dat zij zich goed kunnen vinden in de conclusies van de beoordeling en de wijze waarop dit is onderbouwd.

Jako Burgers, Hoofd afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap en co-auteur van het AGREE instrument en AGREE II formuleert nog een aantal suggesties voor de rapportage van de AGREE beoordeling. Dit betreft de volgende suggesties:

- rapporteer de individuele itemscores, deze geven meer inzicht in de kwaliteit van de richtlijn dan de geaggregeerde domeinscores.
- rapporteer over overeenkomsten en verschillen tussen de twee beoordelaars,
- rapporteer of een derde beoordelaar noodzakelijk was vanwege ontbreken van consensus.
- Geef de achtergrond en de aanwezigheid van conflicterende belangen van de

beoordelaars weer.

Reactie Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut neemt de suggesties van de NHG deels over en heeft deze verwerkt in de definitieve versie van het standpunt. Het Zorginstituut zal rapporteren over de individuele itemscores, over de vraag of een derde beoordelaar noodzakelijk is geweest vanwege ontbreken van consensus en achtergrond en aanwezigheid van conflicterende belangen. Het Zorginstituut constateert dat de tweede suggestie sterk overlapt met suggestie 4. Hierover zal niet apart gerapporteerd worden daar waar het beoordelaars van het Zorginstituut betreft.

7.2.7

Reactie NVLP en STZ

De NVLP en STZ hebben gezamenlijk een reactie gegeven.

De reactie van de NVLP en de STZ verwoordt het standpunt dat vergoeding van langer durende antibioticabehandeling bij de ziekte van Lyme gewenst is, dit betreft antibioticabehandelingen die in duur, toedieningsvorm en/of medicatiecombinaties afwijken van de CBO richtlijn van 2013. De samenvatting van deze onderbouwing is hieronder overgenomen. Het Zorginstituut Nederland geeft hier haar reactie op. Daarnaast heeft de NVLP en STZ aanvullingen/verbeteringen gegeven voor de tekst van de conceptbeoordeling. Deze worden hieronder apart besproken.

“Samenvattend vinden de NVLP en STZ dat gesteld kan worden dat het behandelen conform de huidige CBO richtlijn 2013 in een aanzienlijk aantal gevallen niet als adequaat (voldoende en afdoende) noch als voldoende effectief (in de zin van steeds doeltreffend) omschreven kan worden. Uit proefdier- en laboratorium onderzoek komen sterke aanwijzingen dat borrelia bacteriën complexe bacteriën zijn met verschillende overlevingsstrategieën in een voor hen giftige omgeving waardoor zij in staat zijn om antibioticabehandelingen van enkele weken en zelfs langer te overleven. Bij patiënten met persisterende Lyme-geassocieerde klachten is sprake van een grote lijdensdruk met een jarenlange slechte kwaliteit van leven bij een aanzienlijk percentage van hen: minimaal de helft of meer. Als gevolg hiervan valt een groot percentage langdurig uit in werk en studie. Deze groep veroorzaakt ook in belangrijke mate (75% of meer) de ziektelast kosten (bron 37). Langer behandelen of met andere combinaties van antibiotica behandelen dan in de CBO richtlijn 2013 staat kan de kwaliteit van het leven verbeteren en het lijden verlichten. Niets doen is in dit geval de patiënt schade berokkenen. Aan de pakketbeheer onderwerpen: noodzakelijkheid, effectiviteit, uitvoerbaarheid en kosteneffectiviteit kan volgens de NVLP en STZ worden voldaan. En natuurlijk is veel meer onderzoek en dataregistratie nodig om betere, effectievere behandelingen te ontwikkelen. De conclusie van het Zorginstituut Nederland op pagina 22, dat langdurige behandeling met antibiotica bij patiënten met persisterende Lyme-geassocieerde klachten niet effectief is, kan wetenschappelijk gezien niet onderbouwd worden, zie ook de conclusie van het Dutch Cochcrane Centre dat aangeeft dat het effect van langdurige antibiotica behandeling ook niet uitgesloten kan worden. Wanneer de wetenschap over persisterend Lyme-geassocieerde klachten nog in ontwikkeling is dienen de ervaringen uit de praktijk extra te tellen. Zoals eerder vermeld staan de NVLP en STZ daarom op het standpunt dat zolang er nog geen gouden standaard is voor de diagnostiek en behandeling van persisterende Lyme geassocieerde klachten er ruimte moet blijven voor het doorbehandelen van patiënten op geleide van hun klachten en reactie op behandeling. Het vergoeden van deze behandelingen dient in het basisverzekeringspakket te blijven. Gezien de ernst van persisterende Lyme-geassocieerde klachten en de invaliderende effecten daarvan op de patiënten dient het voordeel en niet het nadeel van de twijfel bij de patiënt gelegd te worden”.

Het Zorginstituut baseert haar standpunten "stand van wetenschap en praktijk" niet op proefdieronderzoek maar op effectiviteitsonderzoek dat een kwantitatieve omschrijving is van de uitkomsten van die interventie ten opzichte van een alternatief bij een bepaalde populatie en dat gepubliceerd wordt in de peer reviewed (inter)nationale literatuur. In de definitieve geactualiseerde versie van januari 2015 van ons beoordelingskader wordt uitgebreid verantwoord wat wij voor soort literatuur gebruiken en hoe wij deze beoordelen.

De stelling van de NVLP/STZ dat langdurige antibioticabehandeling geïndiceerd is bij chronische lyme-geassocieerde klachten en vergoed dient te worden uit de basisverzekering, deelt het Zorginstituut niet. Zorg die niet voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' valt niet onder de Zvw en kan daarmee niet vergoed worden uit de basisverzekering.

De NVLP/STZ geeft aan dat de conclusie van het Zorginstituut (pagina 22) niet wetenschappelijk onderbouwd kan worden waarbij ze verwijst naar de formulering in het DCC rapport wat is opgesteld in opdracht van de Gezondheidsraad. Het Zorginstituut begrijpt de voorzichtige formuleringen van DCC vanuit hun uitgangspunten, maar een pakketstandpunt heeft per definitie maar twee uitkomsten namelijk de zorg voldoet wel of voldoet niet aan de stand van wetenschap en praktijk'. Het Zorginstituut sluit zich onder meer aan bij de conclusies over de kwaliteit van het bewijs door DCC, dit is laag tot zeer laag. Dat wil zeggen dat de geloofwaardigheid van de resultaten van de uitgevoerde onderzoeken beperkt tot zeer laag is. Nu de geloofwaardigheid van de resultaten beperkt tot zeer laag is kan er niet gesproken worden van zorg die als voldoende effectief kan worden beschouwd en daarmee voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk'.

Reactie Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut is het niet eens met de stelling van NVLP/STZ dat wanneer een de wetenschap nog in ontwikkeling is de ervaringen in de praktijk extra moeten tellen. De formulering in de regelgeving brengt namelijk met zich mee dat wij de beoordeling moeten doen aan de hand van 'de stand van de wetenschap en praktijk', zijnde één geïntegreerde wettelijke maatstaf. Daarom volgen wij voor de beoordeling de principes van EBM. EBM combineert en verenigt de beide elementen: wetenschap en praktijk. Het in het rapport over de beoordeling stand van de wetenschap en praktijk gegeven afwegingskader, laat zien dat wij in verband daarmee niet alleen acht slaan op wetenschappelijk inzichten, maar ook de in de praktijk gevormde expertise en ervaringen van zorgverleners en zorggebruikers in de afweging betrekken. Echter, als beide aspecten op gespannen voet staan met elkaar, moet worden bepaald wat het zwaarste weegt. Als de door behandelaars en patiënten voorgestane handelwijze in de praktijk op geen enkele wijze of uiterst summier wordt ondersteund door wetenschappelijk bewijs, dan zullen wij in de regel dit laatste het zwaarste laten wegen. Wij concluderen in dat geval dat niet is voldaan aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. In dit standpunt hebben wij geconcludeerd dat de voorliggende behandeling niet voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Door de NVLP/STZ worden aanvullend nog een aantal voorstellen voor verbetering van het standpunt voorgesteld. Het Zorginstituut geeft hierna haar reactie per punt.

- De stelling van de NVLP-STZ dat het Zorginstituut uitspraken van rechters (civiel recht) mee moet nemen in haar standpunten is niet correct. Het Zorginstituut is aangewezen als de pakketbeheerder voor de aanspraken Zvw. Uitspraken van rechters in civielrechtelijke procedures zijn ten aanzien van de weging van de 'stand van de wetenschap en praktijk' niet doorslaggevend zijn voor de beoordeling;

deze uitspraken zijn alleen van toepassing op de specifieke situatie van de individuele zaak.

- De NVLP/STZ stelt dat het Zorginstituut de PLEASE studie niet mag meenemen, deze studie is nog niet gepubliceerd. Het Zorginstituut heeft de voorlopige resultaten in het standpunt wel gemeld maar niet meegenomen in haar beoordeling van de evidence. De PLEASE studie is de eerste Europese studie van voldoende methodologische kwaliteit die specifiek is ontwikkeld voor de voorliggende vraag. De richting van de conclusie versterkt de conclusie uit eerder onderzoek.
- De NVLP/ STZ meldt dat de beschrijving door het Zorginstituut dat de CBO richtlijn van 2013 niet evidence based is. Het Zorginstituut is het niet eens met de opmerking, de richtlijn is evidence based opgesteld en is beoordeeld met het AGREE instrument. De CBO richtlijn krijgt een score van 88,5%, dit is een goede score voor de kwaliteit van de richtlijn.
- Door de NVLP-STZ wordt aangegeven dat in vitro/onderzoek naar hun mening moet worden meegenomen en verwijzen daarbij naar de ontdekking van penicilline. Het Zorginstituut Nederland is het hier niet mee eens. Een pakketbeoordeling voor vergoeding van een behandeling door het collectief is pas dan aan de orde wanneer een behandeling niet experimenteel meer is.
- De NVLP-STZ maakt bezwaar tegen de beschrijving "adequaat" op bladzijde 9 van het standpunt en suggereert dat behandeling conform de richtlijn een juiste beschrijving is. Het Zorginstituut is het eens met deze opmerking en verwerkt dit in haar standpunt.
- De NVLP-STZ is het niet eens dat de ziekte van Lyme alleen door borrelia bacteriën wordt veroorzaakt omdat bij een tekenbeet co/infecties door bijvoorbeeld bartonella, babesia e.a. ook een rol kunnen spelen bij de ziekte van Lyme en persisterende klachten. Bij moeilijk behandelbare Lyme patiënten wordt vaak een mix van min of meer latente infecties aangetroffen die een weerslag op het afweersysteem kunnen hebben. Hierbij wordt door de NVLP en de STZ verwezen naar het Utrecht centrum voor teken gebonden ziekten van de faculteit diergeneeskunde. Op deze website wordt beschreven welke ziekteverwekkers door verschillende teken kunnen worden overgedragen op dier of mens. Het Zorginstituut concludeert dat de conclusie door de NVLP en STZ niet kan worden onderbouwd op basis van de informatie op deze website.
- Door NVLP en STZ wordt op meerdere plaatsen correcties voorgesteld op teksten van derden. Dit zijn externe bronnen en kunnen door het Zorginstituut niet gewijzigd worden.
- De NVLP en STZ door een voorstel voor de weging van de pakketcriteria. Nu er sprake is van een negatieve beoordeling van de stand van de wetenschap komen we niet toe aan een pakketadvies waarbij getoetst wordt aan deze criteria.

Door de NVLP en de STZ is op 6 oktober 2015 nog een aanvullende reactie op het consultatie document Lyme Borreliose toegezonden met de vraag dit alsnog mee te nemen in de beoordeling. Zij informeren het Zorginstituut over de recente status van de ILADS richtlijn Lyme disease in Amerika. De National Guideline Clearinghouse, onderdeel van de "U.S. Department of Health & Human Services" en de "Agency for Healthcare Research and Quality", heeft de gereviseerde ILADS richtlijn van september 2014 beoordeeld en goed bevonden. De ILADS richtlijn is onder nr. NGC 010732 in het Amerikaanse richtlijnregister opgenomen.

Volgens de NVLP en STZ betekent dit dat het behandelen van patiënten met Lyme Borreliose of Lyme geassocieerde klachten conform deze richtlijn als "good practice" en als voldoende evidence based wordt beschouwd. Zij verzoeken dit nieuwe feit mee te nemen in de beoordeling.

Het Zorginstituut heeft de twee richtlijnen van CBO en ILADS beoordeeld met de AGREE II methodiek en haar standpunt hierop gebaseerd. Het feit dat de ILADS richtlijn nu is opgenomen in het Amerikaanse richtlijnregister is niet relevant voor de uitkomst van de beoordeling van het Zorginstituut op de vraag of een behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk immers deze is gebaseerd op de kwaliteit van de aanwezige evidence in de richtlijnen.

7.3 **Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)**

Wij hebben het conceptstandpunt en de van partijen ontvangen reacties daarop ter advisering voorgelegd aan de WAR.

In de WAR is het consultatiedocument besproken inclusief de reacties van partijen op het consultatiedocument. De WAR is het eens met de werkwijze, onderbouwing en de conclusies van het standpunt. De wijze waarop DCC zijn conclusies op basis van dezelfde literatuur heeft geformuleerd, biedt ruimte voor nieuwe discussies. Voor de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk staat de conclusie dat de evidence voor het effect van langdurige antibioticabehandeling ontbreekt centraal. Deze zorg kan daarmee niet vergoed worden uit de Zvw. De PLEASE studie is nog niet gepubliceerd maar wel gepresenteerd en bevestigt de hiervoor genoemde conclusie.

De WAR vraagt zich ook af of de betekenis van methodologisch goed en onafhankelijk in Nederland ontwikkelde richtlijnen geen zwaarder gewicht moeten krijgen dan internationale richtlijnen. De aanbevelingen in richtlijnen zijn gebaseerd op de wetenschappelijke evidence geplaatst binnen het Nederlandse gezondheidszorgsysteem, de cultuur en de setting. Indien door de gang naar het buitenland systematisch de Nederlandse gezondheidszorg ter discussie gesteld gaat worden biedt dit risico's voor de houdbaarheid van ons gezondheidszorgsysteem.

De WAR is tot de conclusie gekomen dat post-treatment Lyme disease syndrome (PTLDS) niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en heeft de RvB geadviseerd een dienovereenkomstig standpunt in te nemen.

7.4 **Standpunt Zorginstituut Nederland**

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 6 en 7- dat de langdurige behandeling met antibiotica bij patiënten met PTLDS niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat deze behandeling bij de betreffende indicatie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zvw.

8 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket

8.1 **Bevoegdheid minister**

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het verzekerde pakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel kan zijn van het verzekerde pakket.

Voor meer informatie over de procedure verwijzen wij naar het rapport Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket.

8.2 **Komt de beoordeelde behandeling hiervoor in aanmerking?**

Wij hebben aan de hand van de primaire en secundaire criteria voor voorwaardelijke toelating – voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn – nagegaan of deze interventie geschikt lijkt voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.

Onze conclusie is dat deze interventie geen mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket en wel om de volgende redenen. De interventie voldoet niet aan de primaire criteria voor voorwaardelijke toelating. De werkzaamheid en de veiligheid van de interventie bij de indicatie PTLDS zijn niet aangetoond in tenminste 1 studie van voldoende kwaliteit. Zoals in het standpunt is geconcludeerd

Daarnaast lijkt de behandeling niet veelbelovend omdat de recent afgeronde PLEASE studie, de eerste RCT in Europa waarin onderzocht wordt of langdurige antibioticabehandeling betere uitkomsten geeft dan standaard behandeling bij patiënten met persisterende symptomen die toegeschreven worden aan Lyme Borreliose (PTLDS). Uit de resultaten van deze RCT, weliswaar nog niet gepubliceerd, blijkt dat er geen effect is van de langdurige antibioticabehandeling bij PTLDS.

9 Consequenties voor de praktijk

9.1 **Ingangdatum standpunt**

De ingangsdatum van het standpunt is 26 oktober 2015

9.2 **Zorgactiviteiten**

De zorg waar het in dit geschil over gaat, langdurige antibioticabehandeling bij patiënten met PTLDS, zoals die beschreven wordt in de ILADS richtlijn, wordt niet op deze wijze in Nederland geboden. Er is geen zorgactiviteit voor deze zorg beschikbaar. Dit standpunt is door alle wetenschappelijke beroepsverenigingen in de reactie op consultatie bevestigd. De bestaande zorgactiviteiten voor diagnostiek en behandeling van Lyme borreliose bij de verschillende medische specialismen blijven gehandhaafd.

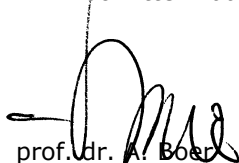
9.3 **Kostenconsequentieraming**

De kosten die bespaard blijven bij het uitsluiten van langdurige antibioticabehandeling bij patiënten met PTLDS van het basispakket lopen uiteen van € 4.230.000 tot een maximum van € 7.650.000 per jaar, indien wordt uitgegaan van een incidentie van 900 patiënten per jaar met persisterende Lyme-gerelateerde klachten (Hofhuis et al., 2015).

Gezien het feit er geen onderscheid gemaakt kan worden tussen het aantal patiënten met of zonder PTLDS in deze groep, betreft dit de maximale incidentie. Indien wordt aangenomen dat vijftig procent van deze groep patiënten de diagnose PTLDS heeft, lopen de kosten uiteen van € 2.115.000 tot € 3.825.000 per jaar. Deze kosten zijn gebaseerd op een beperkt aantal facturen van verschillende zorgverzekeraars en derhalve is deze kostenraming niet heel betrouwbaar.

Zorginstituut Nederland

Plv. Voorzitter Raad van Bestuur



prof. dr. A. Boer

- CBO. Richtlijn Lymeziekte. 2013. Geraadpleegd in juni 2015 via <http://www.diliguide.nl/document/1314>.
2. Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:1103-35.
 3. 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.
 4. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. 2015. Geraadpleegd in juni 2015 via www.zorginstituutnederland.nl.
 5. CDC. Post-Treatment Lyme Disease Syndrome. 2015. Geraadpleegd in juni 2015 via <http://www.cdc.gov/Lyme/postlds/>.
 6. RIVM. Ziekte van Lyme. 2015. Geraadpleegd in juni 2015 via http://rivm.nl/Onderwerpen/T/Tekenbeten_en_Lyme/Ziekte_van_Lyme.
 7. AETNA. Lyme Disease and other Tick-Borne Diseases. 2015. Geraadpleegd in juni 2015 via http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0215.html.
 8. CIGNA. Lyme Disease Treatment— Antibiotic Treatment. 2015. Geraadpleegd in juni 2015 via https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0400_coveragepositioncriteria_Lyme_disease_treatment.pdf.
 9. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Lyme Borreliose, Diagnostik und Therapie. Richtlinie. 2015. Geraadpleegd in juni 2015 via <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/013-080.html>.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Klemmner 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.
 13. Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis* 1997;25 Suppl 1:S52-S56.
 14. Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. *Med Sci Monit* 2003;9:I136-I142.
 15. Sjowall J, Ledel A, Ernerudh J, et al. Doxycycline-mediated effects on persistent symptoms and systemic cytokine responses post-neuroborreliosis: a randomized, prospective, cross-over study. *BMC Infect Dis* 2012;12:186.
 16. Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Minerva Med* 2008;99:489-96.
 17. Berende A, Ter Hofstede HJ, Donders AR, et al. Persistent Lyme Empiric Antibiotic Study Europe (PLEASE) - design of a randomized controlled trial of prolonged antibiotic treatment in patients with persistent symptoms attributed to Lyme borreliosis. *BMC Infect Dis* 2014;14:543.
 18. Gezondheidsraad. Lyme onder de loep. Achtergrondstudies. 2013. Geraadpleegd in juni 2015 via http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/achtergrond_Lyme_onder_loep_A1301_1.pdf.

19. IDSA/AAN/ACR. Lyme Disease Guideline Project Plan. 2015. Geraadpleegd in juni 2015 via http://www.idsociety.org/Lyme_Disease_Proj_Plan.aspx.
20. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Chronic Lyme Disease. 2015. Geraadpleegd in juni 2015 via <http://www.niaid.nih.gov/topics/LymeDisease/understanding/Pages/chronic.aspx>
21. European Concerted Action on Lyme Borreliosis. Treatment of Lyme borreliosis in Europe. 2014. Geraadpleegd in juni 2015 via <http://www.eucalb.com/>.
22. Huppertz HI, Bartmann P, Heininger U, et al. Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. *Eur J Pediatr* 2012;171:1619-24.
23. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010;17:8-16.
24. Lantos PM, Charini WA, Medoff G, et al. Final report of the Lyme disease review panel of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;51:1-5.
25. Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie. Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern. 2005. Geraadpleegd in juni 2015 via <http://www.sginf.ch/ssi/guidelines/guidelines-of-the-ssi>.

11 Bijlagen

Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

Persistent Lyme, therapie met antibiotica

Searchdatum: 27-05-2015

Medline (Pubmed)

((((persist*[tiab] OR post*[tiab]) AND (Borreli*[tiab] OR Lyme[tiab])) OR ("Lyme disease/drug therapy"[mesh] AND persist*[tiab]) OR "Post-Treatment Lyme Disease Syndrome")

AND

((("Anti-Bacterial Agents"[Pharmacological Action]) OR "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) OR antibiot*[tiab])

Limit: vanaf 2009 (searchdatum CBO)

Resultaat: 116 artikelen

Selectiecriteria: RCT's, clinical trials, Systematic review

RCT's

1. Berende A, Ter Hofstede HJ, Donders AR, et al. Persistent Lyme Empiric Antibiotic Study Europe (PLEASE) - design of a randomized controlled trial of prolonged antibiotic treatment in patients with persistent symptoms attributed to Lyme borreliosis. BMC Infect Dis 2014; 14: 543.

Abstract: BACKGROUND: Lyme borreliosis, a potentially severe tick-borne infection caused by *Borrelia burgdorferi*, can cause multi-system inflammatory disease. The incidence has been increasing, as has the number of patients with persistent symptoms attributed to *Borrelia*. These symptoms, also referred to as post-Lyme disease syndrome, may follow an erythema migrans or other Lyme manifestations, and include pain, fatigue, and cognitive disturbances. The optimal duration of treatment for these symptoms is a subject of controversy. The PLEASE study is designed to determine whether prolonged antibiotic treatment leads to better patient outcome than standard treatment. METHODS/DESIGN: The PLEASE study is a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Based on power analysis and compensating for possible loss to follow-up, a minimum of 255 patients with borreliosis-attributed persistent symptoms are included. These symptoms are either (a) temporally related to an erythema migrans or otherwise proven symptomatic borreliosis, or (b) accompanied by a positive *B. burgdorferi* IgG or IgM immunoblot. All patients receive open-label ceftriaxone for two weeks. Patients are then randomized (ratio 1:1:1) to blinded oral follow-up treatment for 12 weeks with (I) doxycycline, (II) clarithromycin combined with hydroxychloroquine, or (III) placebo. The primary outcome is the physical component summary score (PCS) of the RAND-36 Health Status Inventory (RAND SF-36) at week 14. Secondary outcomes include physical and mental aspects of health-related quality of life (assessed by the subscales of the RAND SF-36), fatigue, neuropsychological evaluation, physical activity, and cost-effectiveness. DISCUSSION: This article describes the background and design issues of the PLEASE study protocol. The results of this study may provide evidence for prescribing or withholding prolonged antibiotic treatment. TRIAL REGISTRATION: ClinicalTrials.gov: NCT01207739 , Netherlands Trial

Register: NTR2469
Pub. type: Journal Article
ISSN: 1471-2334
PM:25318999

(resultaten zijn in april 2015 gepresenteerd op een congres in Kopenhagen maar nog niet gepubliceerd)

2. Sjowall J, Ledel A, Ernerudh J, et al. Doxycycline-mediated effects on persistent symptoms and systemic cytokine responses post-neuroborreliosis: a randomized, prospective, cross-over study. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 186.
Abstract: BACKGROUND: Persistent symptoms after treatment of neuroborreliosis (NB) are well-documented, although the causative mechanisms are mainly unknown. The effect of repeated antibiotic treatment has not been studied in detail. The aim of this study was to determine whether: (1) persistent symptoms improve with doxycycline treatment; (2) doxycycline has an influence on systemic cytokine responses, and; (3) improvement of symptoms could be due to doxycycline-mediated immunomodulation. METHODS/DESIGN: 15 NB patients with persistent symptoms ≥ 6 months post-treatment were double-blindly randomized to receive 200 mg of doxycycline or a placebo for three weeks. After a six-week wash-out period, a cross-over with a three-week course of a placebo or doxycycline was conducted. The primary outcome measures were improvement of persistent symptoms assessed by neurological examinations, a symptom severity score and estimation of the quality of life. The secondary outcome measure was changes in systemic cytokine responses. RESULTS: All 15 patients finished the study. No doxycycline-mediated improvement of post-treatment symptoms or quality of life was observed. Nor could any doxycycline-mediated changes in systemic cytokine responses be detected. The study was completed without any serious adverse events. DISCUSSION: No doxycycline-mediated improvement of post-treatment symptoms or quality of life was observed. Nor could any doxycycline-mediated changes in systemic cytokine responses be detected. The study was completed without any serious adverse events. To conclude, in this pilot study, doxycycline-treatment did not lead to any improvement of either the persistent symptoms or quality of life in post-NB patients. Accordingly, doxycycline does not seem to be the optimal treatment of diverse persistent symptoms post-NB. However, the results need to be confirmed in larger studies. TRIAL REGISTRATION: NCT01205464 (clinicaltrials.gov)

Pub. type: Journal Article
Randomized Controlled Trial
Research Support, Non-U.S. Gov't
ISSN: 1471-2334
PM:22876748

Andere studies, geen RCT's, (controlled)clinical trials of systematic reviews

De studie van Delong gebruikt voor het opstellen van de ILADS richtlijn.

1. Delong AK, Blossom B, Maloney EL, et al. 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.
Abstract: INTRODUCTION: Lyme disease (Lyme borreliosis) is caused by the tick-borne spirochete *Borrelia burgdorferi*. Long-term persistent illness following antibiotic treatment is not uncommon, particularly when treatment is delayed. Current treatment guidelines for persistent disease primarily rely on findings from four randomized, controlled trials (RCTs), strongly advising against retreatment.

METHODS: We performed a biostatistical review of all published RCTs evaluating antibiotic retreatment, focusing on trial design, analysis and conclusions. **RESULTS:** Four RCTs met the inclusion criteria; all examined the efficacy of intravenous ceftriaxone versus placebo at approximately 3 or 6 months. Design assumptions for the primary outcomes in the two Klemptner trials and two outcomes in the Krupp trial were unrealistic and the trials were likely underpowered to detect clinically meaningful treatment effects. The Klemptner trials were analyzed using inefficient statistical methods. The Krupp RCT was well-designed and analyzed for fatigue, finding statistically significant and clinically meaningful improvement. Fallon corroborated this finding. Fallon also found improvement in cognitive functioning, a primary outcome, at 12 weeks which was not sustained at 24 weeks; improvements in physical functioning and pain were demonstrated at week 24 as an interaction effect between treatment and baseline symptom severity with the drug effect increasing with higher baseline impairment. **DISCUSSION:** This biostatistical review reveals that retreatment can be beneficial. Primary outcomes originally reported as statistically insignificant were likely underpowered. The positive treatment effects of ceftriaxone are encouraging and consistent with continued infection, a hypothesis deserving additional study. Additional studies of persistent infection and antibiotic treatment are warranted

Pub. type: Journal Article
Review
ISSN: 1559-2030
PM:22922244

2. Fallon BA, Petkova E, Keilp JG, et al. A reappraisal of the u.s. Clinical trials of post-treatment Lyme disease syndrome. *Open Neurol J* 2012; 6: 79-87.
Abstract: Four federally funded randomized placebo-controlled treatment trials of post-treatment Lyme syndrome in the United States have been conducted. Most international treatment guidelines summarize these trials as having shown no acute or sustained benefit to repeated antibiotic therapy. The goal of this paper is to determine whether this summary conclusion is supported by the evidence.
METHODS: The methods and results of the 4 U.S. treatment trials are described and their critiques evaluated. **RESULTS:** 2 of the 4 U.S. treatment trials demonstrated efficacy of IV ceftriaxone on primary and/or secondary outcome measures. **CONCLUSIONS:** Future treatment guidelines should clarify that efficacy of IV ceftriaxone for post-treatment Lyme fatigue was demonstrated in one RCT and supported by a second RCT, but that its use was not recommended primarily due to adverse events stemming from the IV route of treatment. While repeated IV antibiotic therapy can be effective, safer modes of delivery are needed

Pub. type: Journal Article
ISSN: 1874-205X
PM:23091568

Uitgesloten studies: de reden is een ander studiedesign

1. Stricker RB, Green CL, Savely VR, et al. Safety of intravenous antibiotic therapy in patients referred for treatment of neurologic Lyme disease. *Minerva Med* 2010; 101: 1-7.
Abstract: **AIM:** Although intravenous antibiotic therapy is recommended for neurologic Lyme disease, safety concerns have been raised about treatment beyond 30 days in patients with persistent neurologic symptoms. The goal of our study was to evaluate the safety of extended intravenous antibiotic therapy in patients referred for treatment of neurologic Lyme disease. **METHODS:** We enrolled 200 consecutive patients with significant neurologic symptoms and positive testing for *Borrelia burgdorferi*. Patients were treated with intravenous antibiotics using various

intravascular devices (IVDs). Standard IVD care was administered to all patients, and monitoring for medication reactions and IVD complications was performed on a weekly basis. RESULTS: The mean length of intravenous antibiotic treatment was 118 days (range, 7-750 days) representing 23,654 IVD-days. Seven patients (3.5%) experienced allergic reactions to the antibiotic medication, and two patients (1.0%) had gallbladder toxicity. IVD complications occurred in 15 patients (7.5%) representing an incidence of 0.63 per 1,000 IVD-days. The IVD problems occurred an average of 81 days after initiation of treatment (range, 7-240 days). There were six suspected line infections for an incidence of 0.25 per 1,000 IVD-days. Only one of the IVD infections was confirmed, and no resistant organisms were cultured from any patient. None of the IVD complications were fatal. CONCLUSION: Prolonged intravenous antibiotic therapy is associated with low morbidity and no IVD-related mortality in patients referred for treatment of neurologic Lyme disease. With proper IVD care, the risk of extended antibiotic therapy in these patients appears to be low
Pub. type: Evaluation Studies

Journal Article

ISSN: 0026-4806

PM:20228716

2. Clarissou J, Song A, Bernede C, et al. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS). *Med Mal Infect* 2009; 39: 108-15.

Abstract: SETTINGS: Despite a now codified antibiotic treatment for Lyme disease, a significant proportion of patients treated according to recommendations complain of persistent signs and symptoms. The pathophysiological mechanisms which underlie this syndrome of post-treatment chronic systemic illness remain unclear. For some physicians post-treatment symptoms indicate a persistent infection requiring prolonged antibiotic therapy. For others, there is no benefit from antimicrobial therapy. The difficulty of assessment encountered in studies is significant because many symptoms are subjective. We think that the term "chronic Lyme disease" is not appropriate and should be replaced by chronic "tick associated poly-organic syndrome" (TAPOS). OBJECTIVE: This open-label prospective study was made on a group of 100 patients having followed a medical treatment for a chronic TAPOS and to evaluate their evolution under prolonged antibiotic treatment. RESULTS: The medical management was found to be effective for symptoms, especially for patients with a high probability of chronic TAPOS (NEJM score). Patients with post tick-bite symptoms, which often worsens their quality of life, deserve particular attention. CONCLUSION: This study had methodological limitations but could help in terms of feasibility, choice of inclusion criteria, and design of follow-up for a future randomized, double blind study to test for an optimal management of TAPOS

Pub. type: Journal Article

ISSN: 0399-077X

PM:19124209

Richtlijnen en standpunten

1. **AETNA**. Lyme Disease and other Tick-Borne Diseases. 2015. Accessed in May 2015 via http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0215.html.

2. **CDC**. Post-Treatment Lyme Disease Syndrome. 2015. Accessed in May 2015 via <http://www.cdc.gov/Lyme/postlds/>.

Although often called "chronic Lyme disease," this condition is properly known as "Post-treatment Lyme Disease Syndrome" (PTLDS).

Regardless of the cause of PTLDS, studies have not shown that patients who received prolonged courses of antibiotics do better in the long run than patients treated with placebo. Furthermore, long-term antibiotic treatment for Lyme disease has been associated with serious complications. The good news is that patients with PTLDS almost always get better with time; the bad news is that it can take months to feel completely well.

3. **CIGNA**. Lyme Disease Treatment— Antibiotic Treatment. 2015. Accessed in May 2015 via https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0400_coveragepositioncriteria_Lyme_disease_treatment.pdf.

4. **Deutsche Dermatologische Gesellschaft**. Lyme Borreliose, Diagnostik und Therapie. Richtlinie. 2015. Accessed in May 2015 via <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/013-080.html>. In ontwikkeling (verwacht in juni 2015)

5. **IDSA/AAN/ACR**. Lyme Disease Guideline Project Plan. 2015. Accessed in May 2015 via http://www.idsociety.org/Lyme_Disease_Proj_Plan.aspx. The Infectious Diseases Society of America (IDSA), the American Academy of Neurology (AAN) and the American College of Rheumatology (ACR) are jointly developing a systematic review and guideline on treatment of Lyme disease.

6. **National Institute of Allergy and Infectious Diseases**. Chronic Lyme Disease. 2015. Accessed in May 2015 via <http://www.niaid.nih.gov/topics/LymeDisease/understanding/Pages/chronic.aspx>. In patients who have non-specific symptoms after being treated for Lyme disease and who have no evidence of active infection (patients with PTLDS), studies have shown that more antibiotic therapy is not helpful and can be dangerous.

7. **RIVM**. Ziekte van Lyme. 2015. Accessed in May 2015 via http://rivm.nl/Onderwerpen/T/Tekenbeten_en_Lyme/Ziekte_van_Lyme.

8. Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014; 12: 1103-35.

Abstract: Evidence-based guidelines for the management of patients with Lyme disease were developed by the International Lyme and Associated Diseases Society (**ILADS**). The guidelines address three clinical questions - the usefulness of antibiotic prophylaxis for known tick bites, the effectiveness of erythema migrans treatment and the role of antibiotic retreatment in patients with persistent manifestations of Lyme disease. Healthcare providers who evaluate and manage patients with Lyme disease are the intended users of the new ILADS guidelines, which replace those issued in 2004 (*Exp Rev Anti-infect Ther* 2004;2:S1-13). These clinical practice guidelines are intended to assist clinicians by presenting evidence-based treatment recommendations, which follow the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system. ILADS guidelines are not intended to be the sole source of guidance in managing Lyme disease and they should not be viewed as a substitute for clinical judgment nor used to establish treatment protocols

Pub. type: Journal Article

Review

ISSN: 1744-8336

PM:25077519

9. **European Concerted Action on Lyme Borreliosis.** Treatment of Lyme borreliosis in Europe. 2014. Accessed in May 2015 via <http://www.eucalb.com/>.

10. **Public Health England.** Lyme disease: diagnosis and treatment. 2014. Accessed in May 2015 via <https://www.gov.uk/government/publications/Lyme-disease-diagnosis-and-treatment>.

11. **Gezondheidsraad.** Lyme onder de loep. Achtergrondstudies. 2013. Accessed in May 2015 via http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/achtergrond_Lyme_onder_loep_A1301_1.pdf.

Met bijlage: Dutch Cochrane Center. Effectiviteit en bijwerkingen van langdurige antibioticabehandeling bij de ziekte van Lyme

12. **CBO.** Richtlijn Lymeziekte. 2013. Accessed in May 2015 via <http://www.diliguide.nl/document/1314>.

13. Huppertz HI, Bartmann P, Heininger U, et al. Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by **the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations** of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. Eur J Pediatr 2012; 171: 1619-24.

Abstract: The varying clinical manifestations of Lyme borreliosis, transmitted by *Ixodes ricinus* and caused by *Borrelia burgdorferi*, frequently pose diagnostic problems. Diagnostic strategies vary between early and late disease manifestations and usually include serological methods. Erythema migrans is pathognomonic and does not require any further laboratory investigations. In contrast, the diagnosis of neuroborreliosis requires the assessment of serum and cerebrospinal fluid. Lyme arthritis is diagnosed in the presence of newly recognized arthritis and high-titer serum IgG antibodies against *B. burgdorferi*. The committee concludes the following recommendations: Borreliac serology should only be ordered in case of well-founded clinical suspicion for Lyme borreliosis, i.e., manifestations compatible with the diagnosis. Tests for borreliac genomic sequences in ticks or lymphocyte proliferation assays should not be ordered. When results of such tests or of serological investigations that were not indicated are available, they should not influence therapeutic decisions. Laboratories should be cautious when interpreting results of serological tests and abstain from giving therapeutic recommendations and from proposing retesting after some time without intimate knowledge of patient's history and disease manifestations

Pub. type: Journal Article

Practice Guideline

ISSN: 1432-1076

PM:22782450

14. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, et al. **EFNS** guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2010; 17: 8-4.

Abstract: **BACKGROUND:** Lyme neuroborreliosis (LNB) is a nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bb). **OBJECTIVES:** To present evidence-based recommendations for diagnosis and treatment. **METHODS:** Data were analysed according to levels of evidence as suggested by EFNS.

RECOMMENDATIONS: The following three criteria should be fulfilled for definite LNB, and two of them for possible LNB: (i) neurological symptoms; (ii) cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis; (iii) Bb-specific antibodies produced intrathecally. PCR and CSF culture may be corroborative if symptom duration is <6 weeks, when Bb antibodies

may be absent. PCR is otherwise not recommended. There is also not enough evidence to recommend the following tests for diagnostic purposes: microscope-based assays, chemokine CXCL13, antigen detection, immune complexes, lymphocyte transformation test, cyst formation, lymphocyte markers. Adult patients with definite or possible acute LNB (symptom duration <6 months) should be offered a single 14-day course of antibiotic treatment. Oral doxycycline (200 mg daily) and intravenous (IV) ceftriaxone (2 g daily) are equally effective in patients with symptoms confined to the peripheral nervous system, including meningitis (level A). Patients with CNS manifestations should be treated with IV ceftriaxone (2 g daily) for 14 days and late LNB (symptom duration >6 months) for 3 weeks (good practice points). Children should be treated as adults, except that doxycycline is contraindicated under 8 years of age (nine in some countries). If symptoms persist for more than 6 months after standard treatment, the condition is often termed post-Lyme disease syndrome (PLDS). Antibiotic therapy has no impact on PLDS (level A)

Pub. type: Journal Article
Practice Guideline
ISSN: 1468-1331
PM:19930447

15. 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.

Abstract: Evidence-based guidelines for the management of patients with Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis (formerly known as human granulocytic ehrlichiosis), and babesiosis were prepared by an expert panel of the Infectious Diseases Society of America. These updated guidelines replace the previous treatment guidelines published in 2000 (Clin Infect Dis 2000; 31[Suppl 1]:1-14). The guidelines are intended for use by health care providers who care for patients who either have these infections or may be at risk for them. For each of these Ixodes tickborne infections, information is provided about prevention, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Tables list the doses and durations of antimicrobial therapy recommended for treatment and prevention of Lyme disease and provide a partial list of therapies to be avoided. A definition of post-Lyme disease syndrome is proposed

Pub. type: Journal Article
Practice Guideline
ISSN: 1537-6591
PM:17029130

16. Lantos PM, Charini WA, Medoff G, et al. Final report of the Lyme disease review panel of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010; 51: 1-5.

Abstract: In April 2008, the Infectious Diseases Society of America (IDSA) entered into an agreement with Connecticut Attorney General Richard Blumenthal to voluntarily undertake a **special review of its 2006 Lyme disease guidelines**. This agreement ended the Attorney General's investigation into the process by which the guidelines were developed. The IDSA agreed to convene an independent panel to conduct a one-time review of the guidelines. The Review Panel members, vetted by an ombudsman for potential conflicts of interest, reviewed the entirety of the 2006 guidelines, with particular attention to the recommendations devoted to post-Lyme disease syndromes. After multiple meetings, a public hearing, and extensive review of research and other information, the Review Panel concluded that the recommendations contained in the 2006 guidelines were medically and

scientifically justified on the basis of all of the available evidence and that no changes to the guidelines were necessary

Pub. type: Journal Article

Research Support, Non-U.S. Gov't

ISSN: 1537-6591

PM:20504239

Comment in: Clin Infect Dis. 2010 Nov 1;51(9):1108-9; author reply 1109-1. PMID: 20925511

17. **Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie.** Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern. 2005. Accessed in May 2015 via <http://www.sginf.ch/ssi/guidelines/guidelines-of-the-ssi>.

Bijlage 2: Richtlijnen Gestandaardiseerde domeinscore (Agree II)

Geagreerde AGREE scores van de CBO en ILADS richtlijnen

Richtlijn (jaar)	Onderwerp&doel	Betrokkenheid belanghebbende	Methodologie	Helderheid en presentatie	Toepassing	Onafhankelijkheid van de opstellers	Algemeen oordeel
ILADS 2014 ²	30,5 %	22,2 %	39,6 %	33,3%	4,1 %	33,3 %	4
CBO 2013 ¹	91,6 %	94,4 %	88,5 %	100 %	45,8 %	75,0 %	6

AGREE score berekening ILADS richtlijn Lyme borrelioses (2014)

Onderwerp en doel

Domein 1	item1	item 2	item 3	totaal
beoordelaar 1	2	3	3	8
beoordelaar 2	2	4	3	9
totaal	4	7	6	17

Domeinscore 1: 30,556

Betrokkenheid van belanghebbenden

Domein 2	item 4	item 5	item 6	totaal
beoordelaar 1	1	3	2	6
beoordelaar 2	3	3	2	8
totaal	4	6	4	14

Domeinscore 2: 22,222

Methodologie

Domein 3	item 7	item 8	item 9	item 10	item 11	item 12	item 13	item 14	totaal
beoordelaar 1	4	2	4	2	2	2	4	3	22
beoordelaar 2	5	2	4	3	4	2	6	5	32
totaal	9	4	8	5	6	4	10	8	54

Domeinscore 3: 39,583

Helderheid en presentatie

Domein 4	item 15	item 16	item 17	totaal
beoordelaar 1	2	3	2	7
beoordelaar 2	4	3	4	11
totaal	6	6	6	18

Domeinscore 4: 33,333

Toepassing

Domein 5	item 18	item 19	item 20	item 21	totaal
beoordelaar 1	1	1	2	1	5
beoordelaar 2	1	1	2	1	5
totaal	2	2	4	2	10

Domeinscore 5: 4,1667

Onafhankelijkheid opstellers

Domein 6	item 22	item 23	totaal
beoordelaar 1	4	2	6
beoordelaar 2	4	2	6
totaal	8	4	12

Domeinscore 6: 33,333

AGREE score berekening CBO richtlijn (2013)

Onderwerp en doel

Domein 1	item1	item 2	item 3	totaal
beoordelaar 1	7	7	6	20
beoordelaar 2	6	7	6	19
totaal	13	14	12	39

Domeinscore 1: 91,667

Betrokkenheid van belanghebbenden

Domein 2	item 4	item 5	item 6	totaal
beoordelaar 1	7	6	7	20
beoordelaar 2	6	7	7	20
totaal	13	13	14	40

Domeinscore 2: 94,444

Methodologie

Domein 3	item 7	item 8	item 9	item 10	item 11	item 12	item 13	item 14	totaal
beoordelaar 1	6	7	6	7	6	6	6	6	50
beoordelaar 2	6	7	7	7	6	6	6	6	51
totaal	12	14	13	14	12	12	12	12	101

Domeinscore 3: 88,542

Helderheid en presentatie

Domein 4	item 15	item 16	item 17	totaal
beoordelaar 1	7	7	7	21
beoordelaar 2	7	7	7	21
totaal	14	14	14	42
Domeinscore 4:	100			

Toepassing

Domein 5	item 18	item 19	item 20	item 21	totaal
beoordelaar 1	4	4	5	3	16
beoordelaar 2	4	4	3	3	14
totaal	8	8	8	6	30
Domeinscore 5:	45,833				

Onafhankelijkheid opstellers

Domein 6	item 22	item 23	totaal
beoordelaar 1	4	7	11
beoordelaar 2	4	7	11
totaal	8	14	22
Domeinscore 6:	75		

Bijlage 3: Overzicht exclusie van richtlijnen

Auteur	Titel	Standpunt	Reden voor exclusie
CDC ⁵	Post-treatment Lyme Disease Syndrome	In patients who have non-specific symptoms after being treated for Lyme disease and who have no evidence of active infection (patients with PTLDS), studies have shown that more antibiotic therapy is not helpful and can be dangerous.	Aanbevelingen gebaseerd op IDSA richtlijn
Deutsche Dermatologische Gesellschaft ⁹	Lyme Borreliose, Diagnostiek und Therapie 2015	n.v.t.	In ontwikkeling verwacht juni 2015
IDSA/AAN/ACR ¹⁹	Lyme Disease Guideline Project Plan 2015, a systematic review and guideline on treatment of Lyme disease	n.v.t.	In ontwikkeling update van bestaande richtlijn
National Institute of Allergy and Infectious Diseases ²⁰	Chronic Lyme Disease 2015	In patients who have non-specific symptoms after being treated for Lyme disease and who have no evidence of active infection (patients with PTLDS), studies have shown that more antibiotic therapy is not helpful and can	Geen richtlijn, gebaseerd op IDSA richtlijn.

Auteur	Titel	Standpunt	Reden voor exclusie
		be dangerous.	
RIVM ⁶	Ziekte van Lyme 2015		Geen EBM richtlijn, adviezen zijn gebaseerd op CBO richtlijn 2013.
European Concerted Action on Lyme Borreliosis ²¹	Treatment of Lyme borreliosis in Europe 2014		Geen richtlijn
Public Health England	Lyme disease: diagnosis and treatment 2014		Geen richtlijn
Huppertz HI, Bartmann P, Heining U, et al. ²²	Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health.	Geen standpunt langdurige antibiotica bij PTLDS.	Geen richtlijn, geen standpunt PTLDS behandeling.
Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, et al ²³	European Federation of Neurological Societies (EFNS) guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis	Geen standpunt langdurige antibiotica bij PTLDS. Betreft anderen indicatie: neuroborreliosis.	Richtlijn uit 2010 betreft een andere indicatie, neuroborreliosis.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al ³	The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice	Evidence-based guidelines for the management of patients with Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis (formerly known as human	Betreft update IDSA richtlijn 2006. IDSA richtlijn krijgt momenteel opnieuw een update.

Auteur	Titel	Standpunt	Reden voor exclusie
	guidelines by the Infectious Diseases Society of America.	granulocytic ehrlichiosis), and babesiosis were prepared by an expert panel of the Infectious Diseases Society of America. These updated guidelines replace the previous treatment guidelines published in 2000 (Clin Infect Dis 2000; 31[Suppl 1]:1-14)	
Lantos PM, Charini WA, Medoff G, et al. ²⁴	Final report of the Lyme disease review panel of the Infectious Diseases Society of America	After multiple meetings, a public hearing, and extensive review of research and other information, the Review Panel concluded that the recommendations contained in the 2006 guidelines were medically and scientifically justified on the basis of all of the available evidence and that no changes to the guidelines were necessary	Betreft update IDSA richtlijn 2006. IDSA richtlijn krijgt momenteel opnieuw een update.
Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie. ²⁵	Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern. 2005.	Herhaalde behandelingen met antibiotica na eerdere adequate behandeling bij mensen met blijvende klachten zijn niet aangewezen.	Review artikelen, geen richtlijn.