

Gezondheidsraad

Lyme onder de loep

Achtergrondstudies



Gezondheidsraad

Lyme onder de loep

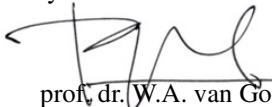
Achtergrondstudies

Ten geleide

Bij de voorbereiding van het advies 'Lyme onder de loep' heeft de commissie twee achtergrondstudies laten uitvoeren. Omdat deze studies interessant zijn voor een breder lezerspubliek, zijn zij openbaar toegankelijk op de website van de Gezondheidsraad.

De eerste achtergrondstudie betreft de raadpleging van ervaringsdeskundigen en artsen die is uitgevoerd door het Athena Instituut. Volgens een gevalideerde methode van focusgroepen en aanvullende interviews heeft het Athena Instituut de ervaren knelpunten bij diagnostiek en behandeling van Lymeziekte en de daarmee samenhangende onderzoeksbehoeften doeltreffend in kaart gebracht. Deze bijdrage is belangrijk geweest in het formuleren van de onderzoeksaanbevelingen in het advies.

De tweede achtergrondstudie betreft een systematische review over de effectiviteit en bijwerkingen van langdurige antibioticabehandeling bij Lymeziekte. Deze review is uitgevoerd door het Dutch Cochrane Centre (DCC). Het DCC heeft op systematische wijze de literatuur gezocht en beoordeeld volgens de GRADE systematiek. De review heeft in belangrijke mate bijgedragen aan het in kaart brengen van de stand van wetenschap met betrekking tot behandeling van Lymeziekte.



prof. dr. W.A. van Gool
voorzitter Gezondheidsraad

Lyme onder de loep

Achtergrondstudies

Nr. A13/01, Den Haag, 26 juni 2013

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Lyme onder de loep. Achtergrondstudies. Den Haag:
Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. A13/01.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-90-5549-963-2

Inhoud

Ten geleide

Onderzoeksagenda ziekte van Lyme Behoeften van patiënten, hoogerisicogroepen en zorgverleners

Athena Instituut, Vrije Universiteit Amsterdam

Effectiviteit en bijwerkingen van langdurige antibioticabehandeling bij de ziekte van Lyme

Dutch Cochrane Centre

Onderzoeksagenda ziekte van Lyme Behoeften van patiënten, hoogrisicogroepen en zorgverleners

Athena instituut, Vrije Universiteit Amsterdam

2012 - 2013

Prof. dr. Jacqueline E.W. Broerse

Willemijn M. den Oudendammer, MSc

Onderzoeksagenda ziekte van Lyme Behoeften van patiënten, hoogrisicogroepen en zorgverleners



2012 - 2013
Prof. dr. Jacqueline E.W. Broerse
Willemijn M. den Oudendammer, MSc

Onderzoeksagenda ziekte van Lyme

**Behoeften van patiënten, hoogrisicogroepen en
zorgverleners**

Eindrapportage

In opdracht van de Gezondheidsraad

Maart 2012 – januari 2013

Athena Instituut, Vrije Universiteit Amsterdam

Prof. Dr. Jacqueline E.W. Broerse

Willemijn M. den Oudendammer, MSc

Inhoud

Lijst van afkortingen.....	5
Inleiding.....	7
1. Onderzoeksactiviteiten	9
1.1 Voorbereidingsfase, maart - april 2012	9
1.2 Consultatie- en prioriteringfase, mei - september 2012	9
1.3 Analyse- en verslagleggingfase, oktober - januari 2013	13
1.4 Team	14
2. Resultaten patiënten.....	15
2.1 Knelpunten en zorgen patiënten.....	15
2.2 Onderzoekswensen patiënten	22
3. Resultaten hoogrisicogroepen.....	31
3.1 Knelpunten en zorgen hoogrisicogroepen.....	31
3.2 Onderzoekswensen hoogrisicogroepen	35
4. Resultaten zorgverleners.....	39
4.1 Knelpunten en zorgen zorgverleners.....	39
4.2 Onderzoekswensen zorgverleners	46
5. Conclusie en discussie	53
5.1 Conclusie.....	53
5.2 Discussie.....	59
Literatuur.....	63
Bijlage 1, onderzoekswensen patiënten	65
Bijlage 2, onderzoekswensen hoogrisicogroepen	69
Bijlage 3, onderzoekswensen zorgverleners	71

Lijst van afkortingen

Bb	<i>Borrelia burgdorferi</i>
EM	Erythema migrans
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
PCR	Polymerase chain reaction

Inleiding

Op 27 april 2011 heeft de Tweede Kamer de Gezondheidsraad (GR) om advies gevraagd inzake de ziekte van Lyme. De aanleiding hiervoor was het Burgerinitiatief van de Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten (NVLP), dat op 6 mei 2011 officieel is ingediend bij de commissie voor de Verzoekschriften en de Burgerinitiatieven. De Kamer vroeg om een advies over de stand van wetenschap op het gebied van diagnostiek, behandeling en gewenst onderzoek over de ziekte van Lyme.

De minister heeft kort daarna aangegeven dat er met name rond de diagnostiek en behandeling van de ziekte van Lyme nog veel vragen zijn. Zij heeft in haar brief aan de Tweede Kamer van 20 juni 2011 het voornemen uitgesproken om mede op basis van een advies van de Gezondheidsraad aan de Tweede Kamer via ZonMw onderzoek uit te zetten naar de ziekte van Lyme.

Het Athena Instituut van de Vrije Universiteit Amsterdam is door de Gezondheidsraad gevraagd om verschillende belanghebbenden te raadplegen met betrekking tot gewenste onderzoeksrichtingen. De belanghebbenden zijn in dit geval (ouders van) patiënten, hoogrisicogroepen en zorgverleners. Een dergelijke raadpleging is relevant voor de Gezondheidsraad, aangezien dit uit de eerste hand inzicht geeft in wat leeft bij verschillende belangrijke groepen. Daarnaast geeft het de mogelijkheid een onderzoeksagenda samen te stellen vanuit de resultaten.

Het doel van de raadpleging is het inventariseren van: (1) behoeften aan oplossingen voor klachten en beperkingen als gevolg van de ziekte van Lyme vanuit het perspectief van patiënten; (2) de behoeften aan oplossingen voor betere preventie vanuit het perspectief van hoogrisicogroepen; (3) behoeften aan oplossingen met betrekking tot diagnostiek en behandeling van patiënten met (sterk vermoeden van) de ziekte van Lyme vanuit het perspectief van zorgverleners; en (4) deze behoeften te vertalen naar gewenste en geprioriteerde onderzoeksrichtingen.

De volgende onderzoeksvragen zijn voor dit project geformuleerd:

- Welke problemen en knelpunten ervaren patiënten, hoogrisicogroepen en zorgverleners met betrekking tot de ziekte van Lyme?
- Welke onderzoeksrichtingen willen patiënten, hoogrisicogroepen en zorgverleners hiervoor zien?

Dit rapport doet verslag van een studie naar onderzoekswensen van de drie genoemde groepen, betreffende de ziekte van Lyme. Hierbij wordt inzicht gegeven in de opzet, resultaten en conclusie van het onderzoek. Allereerst worden de uitgevoerde onderzoeksactiviteiten besproken (*hoofdstuk 1*). Daarna worden de onderzoeksresultaten weergegeven van de consultatie van de drie verschillende geconsulteerde groepen: patiënten; hoogrisicogroepen; zorgverleners (*hoofdstuk 2 - 4*). Afsluitend worden de conclusies weergegeven, gevolgd door de discussie (*hoofdstuk 5*). In de bijlagen zijn de onderzoekswensen per groep weergegeven, zowel geprioriteerd als niet geprioriteerd.

1. Onderzoeksactiviteiten

Het onderzoek werd uitgevoerd aan de hand van de dialoogmethode (zie *box 1*). In deze studie zijn de eerste drie fasen van de dialoogmethode toegepast:

- Voorbereidingsfase (maart - mei 2012);
- Consultatie- en prioriteringfase (mei - september 2012);
- Analyse- en verslagleggingfase (oktober - januari 2013).

Box 1. *Dialoogmethode (Abma, Broerse, 2010)*

1. Initiatie en voorbereiding. Het onderzoeksteam wordt gevormd en begeleidingscommissies ingesteld, een verkenning van problemen, perspectieven en ideeën van patiënten, professionals, hoogrisicogroepen en andere relevante betrokkenen zoals de NVLP wordt gemaakt en sociale condities worden gecreëerd. Tevens vindt een nadere definiëring van de betrokken partijen plaats.
2. Consultatie. Consulteren van geselecteerde partijen met behulp van focusgroepen en interviews om inzicht in knelpunten en behoeften te verdiepen en een lijst met (onderzoeks)behoeften op te stellen vanuit de afzonderlijke partijen.
3. Prioritering. De betrokkenen wegen de verschillende onderwerpen en benoemen criteria op basis waarvan weging plaatsvindt.
4. Integratie. De betrokkenen wisselen informatie uit, adresseren conflicten en integreren onderzoeksagenda's door middel van dialoog. Dit resulteert in een integrale onderzoeksagenda.
5. Programmering. De integrale onderzoeksagenda wordt omgezet in een coherent programma of actieplan.
6. Implementatie. Het programma of actieplan wordt in de praktijk gebracht, gemonitord en geëvalueerd.

1.1 Voorbereidingsfase, maart - april 2012

Met de Gezondheidsraad hebben oriënterende gesprekken plaatsgevonden. Vervolgens is een literatuurstudie uitgevoerd om de achtergrond problematiek van de ziekte van Lyme in kaart te brengen. Voor de achtergrondkennis die hierbij genomen is van de ziekte van Lyme en de *Borrelia* bacterie verwijzen wij naar het adviesrapport van de Gezondheidsraad. Vervolgens hebben vier explorerende interviews plaatsgevonden: met een vertegenwoordiger van de Nederlandse Vereniging voor Lyme Patiënten (NVLP) en vertegenwoordigers uit verschillende belangrijke groepen (patiënten, huisartsen, medisch specialisten). Mede op basis hiervan zijn subgroepen voor de te houden focusgroepen en interviews gemaakt en zijn de inhoudelijke opzet van de focusgroepen, de interviews en de korte vragenlijsten opgesteld.

1.2 Consultatie- en prioriteringfase, mei - september 2012

Het doel van deze fase was inzicht te krijgen in de onderzoekswensen van patiënten, hoogrisicogroepen en zorgverleners. Zowel focusgroepen als interviews zijn hier als methode gebruikt.

Rekrutering deelnemers

Om tot goede genuanceerde resultaten te komen in een focusgroep is het van belang om een relatief homogene groep te vormen. De drie verschillende groepen (patiënten, hoogrisico, zorgverleners) onderverdeeld in subgroepen door een duidelijke afbakening te maken aan de hand van in- en exclusiecriteria voor de deelnemers. Binnen deze subgroepen wordt de variatie van deelnemers zo breed mogelijk gehouden door een brede diversiteit in leeftijd, opleiding, geslacht en andere demografische eigenschappen.

Patiëntengroepen

Bij de subgroepen van de patiënten wordt onderscheid gemaakt in leeftijd van de patiënt, duur van de ziekte en/of de patiënt gerekruteerd is via de NVLP. Voor de duur van de ziekte is de onderverdeling gemaakt tussen kortdurende en langer durende ziekte van Lyme. In beide gevallen zijn de patiënten met de ziekte van Lyme gediagnosticeerd en behandeld. De kortdurende groep is echter binnen een jaar 'genezen'. De langer durende groep blijft, ondanks behandeling met antibiotica, kenmerkende symptomen en/of niet kenmerkende klachten houden. Tevens wordt er onderscheid gemaakt tussen patiënten die wel en niet benaderd zijn via de NVLP, om eventuele bias tegen te gaan. Er zijn vier subgroepen gecreëerd:

- 1) Ouders van kinderen met de ziekte van Lyme, benaderd zowel via de NVLP als niet via de NVLP;
- 2) Langer durende patiënten, benaderd via de NVLP;
- 3) Langer durende patiënten, niet benaderd via de NVLP;
- 4) Kortdurende patiënten, niet benaderd via de NVLP.

De focusgroepen met langer durende patiënten hadden als inclusiecriteria: boven de 18 jaar oud, gediagnosticeerd met en behandeld voor de ziekte van Lyme, stadium 2 van symptomen met een symptoomduur van minimaal 12 maanden.

De focusgroep met kortdurende patiënten had als inclusiecriteria: boven de 18 jaar oud, gediagnosticeerd met en effectief behandeld voor de ziekte van Lyme, met een symptoomduur korter dan 12 maanden.

De focusgroep met ouders van jonge patiënten had als inclusiecriteria: kinderen zijn onder de 18 jaar oud en gediagnosticeerd met en behandeld voor de ziekte van Lyme.

Voor de eerste focusgroep met langer durende patiënten is de NVLP benaderd om deelnemers te rekruteren. De oproep is verspreid door de petitionaris van de NVLP. De uiteindelijke selectie is gemaakt door de onderzoekers van het Athena Instituut. Deze groep is later uitgebreid door middel van een aanvullend interview met een patiënt die vanwege de zwaarte van klachten niet deel kon nemen aan de focusgroep.

Voor de deelnemers van de tweede focusgroep met langer durende patiënten zijn (huis)artsen benaderd om patiënten te rekruteren.

Dezelfde methode is gebruikt voor de deelnemers van de focusgroep met kortdurende patiënten. Deze patiënten zijn vervolgens benaderd door de onderzoekers van het Athena Instituut. Voor deze twee groepen zijn ook deelnemers verkregen via de 'snowball' methode. De laatste focusgroep 'patiënten' vond plaats met ouders van jonge patiënten. Een deel van de ouders is gerekruteerd via de NVLP, en het andere deel via de 'snowball' methode.

Hoogrisicogroepen

Bij de subgroepen van de hoogrisicogroepen wordt onderscheid gemaakt in waar men dit risico op tekenbeten en de ziekte van Lyme loopt. De hoogrisicogroep is verdeeld in twee subgroepen:

- 1) Hoog risico professioneel;
- 2) Hoog risico recreatief.

Voor de eerste groep hield het inclusie criterium in dat zij zich voor hun werkzaamheden minstens maandelijks bevinden in risicogebieden voor de ziekte van Lyme. Het inclusie criterium voor de recreatieve hoogrisicogroep hield in dat zij zich minstens wekelijks in risicogebieden bevinden voor de ziekte van Lyme vanwege recreatieve activiteiten.

De focusgroep van deelnemers met een hoog risico vanwege hun (vrijwilligers)werk zijn benaderd via contacten en/of advertenties bij vrijwilligersinstellingen en preventiediensten voor werkgevers en werknemers. De focusgroep van deelnemers met een hoog risico vanwege hun recreatieve gedrag, zijn benaderd via advertenties bij wandelverenigingen en de 'snowball' methode.

Zorgverleners

Bij de subgroepen van de zorgverleners is onderscheid gemaakt in eerste- en tweedelijns zorgverleners. De zorgverleners zijn onderverdeeld in twee subgroepen:

- 1) Huisartsen;
- 2) Medisch specialisten.

De inclusiecriteria voor zowel huisartsen als medisch specialisten zijn dat zij momenteel actief zijn als (huis)arts in Nederland en nu of in het verleden in aanraking zijn geweest met patiënten met de ziekte van Lyme.

De huisartsen zijn op twee manieren benaderd. Het ene deel is benaderd op advies van de NVLP; huisartsen waar patiënten een positieve ervaring mee hadden zijn door hen aanbevolen als deelnemers. Het andere deel is benaderd via leden van de commissie Lymeziekte van de Gezondheidsraad.

De medisch specialisten zijn -net als de huisartsen- via twee wegen gerekruteerd. Een deel van de medisch specialisten zijn benaderd op advies van de NVLP. Het tweede deel is benaderd via de commissie Lymeziekte.

Werkwijze focusgroepen en interviews

Om tot een onderzoeksagenda voor de ziekte van Lyme te komen, zijn bovenstaande belanghebbende groepen gevraagd om aan focusgroepen of interviews deel te nemen. In totaal hebben in de consultatiefase 7 focusgroepen ($n=63$) en 10 interviews plaatsgevonden met 'patiënten', 'hoogrisicogroepen' en 'zorgverleners'. Tevens hebben de deelnemers uit de patiëntengroepen en hoogrisicogroepen korte vragenlijsten ingevuld, om inzicht te verkrijgen in de ziektegeschiedenis en demografische kenmerken van de deelnemers.

Patiënten

In totaal hebben 4 focusgroepen met patiënten plaatsgevonden met in totaal 41 deelnemers:

- Ouders van kinderen met de ziekte van Lyme, zowel via de NVLP als niet via de NVLP ($n=12$)
- Langer durende patiënten, via de NVLP ($n=13$)
- Langer durende patiënten, niet via de NVLP ($n=10$)
- Kortdurende patiënten, niet via de NVLP ($n=6$)

In deze focusgroepen zijn vier stappen genomen om tot een geprioriteerde onderzoeksagenda te komen. Allereerst zijn belangrijke knelpunten uitgevraagd die door de deelnemers zijn ervaren in hun leven als (oud) Lyme patiënt, in de tijd vanaf de eerste symptomen tot nu. Vragen en zorgen voor de toekomst zijn additioneel uitgevraagd, wanneer de tijd dit toeliet. Vervolgens zijn de knelpunten en eventueel de vragen en zorgen omgezet naar onderzoeksbehoeften (zowel onderzoeksonderwerpen als onderzoeksvragen). Ook was hier de mogelijkheid om te komen met totaal nieuwe onderzoeksonderwerpen en onderzoeksvragen welke niet direct naar voren kwamen uit de knelpunten, vragen en zorgen. Tot slot hebben de deelnemers de lijst met onderzoeksonderwerpen en -vragen geprioriteerd, waarbij een ieder drie punten kon verdelen. Aanvullend is één interview gehouden met een patiënt die wegens zwaarte van klachten niet aan een focusgroep deel kon nemen. Voor dit interview is dezelfde structuur gehanteerd als in de focusgroep.

Hoogrisicogroepen

De 'hoogrisicogroepen' zijn geconsulteerd in 2 focusgroepen:

- Hoog risico professioneel ($n=7$)
- Hoog risico recreatief ($n=5$)

De opzet van deze focusgroepen week enigszins af van de voorgaande focusgroepen. Zo zijn als eerste de preventieve maatregelen die momenteel worden aangeboden, door de deelnemers in kaart gebracht. Vervolgens zijn de problemen met deze maatregelen benoemd en is aangegeven wat er mist in de aangeboden maatregelen. Ook problemen die worden ervaren m.b.t. de ziekte van Lyme buiten preventieve maatregelen om zijn uitgevraagd. Vervolgens zijn alle problemen en punten die gemist worden omgezet naar onderzoeksbehoeften (zowel onderzoeksonderwerpen als onderzoeksvragen). Ook was hier de mogelijkheid om te komen met totaal nieuwe onderzoeksonderwerpen en onderzoeksvragen welke niet direct naar voren kwamen uit de voorgaande discussies. Tot slot hebben de deelnemers de lijst met onderzoeksonderwerpen en -vragen geprioriteerd, waarbij een ieder drie punten kon verdelen.

Zorgverleners

In totaal heeft 1 focusgroep met huisartsen ($n=10$) plaatsgevonden en zijn 9 medisch specialisten en medisch specialisten/onderzoekers geïnterviewd.

In de focusgroep met huisartsen zijn allereerst de knelpunten uitgevraagd die ervaren worden in het werken met (mogelijke) lymepatiënten. Hierbij zijn reeds een aantal kennisvragen boven tafel gekomen, welke mee zijn genomen naar de volgende activiteit van de focusgroep. In het tweede deel van de focusgroep zijn de genoemde knelpunten door de deelnemers omgezet naar onderzoeksbehoeften (zowel onderzoeksonderwerpen als onderzoeksvragen). Ook was hier de mogelijkheid om te komen met totaal nieuwe onderzoeksonderwerpen en onderzoeksvragen welke niet naar voren kwamen uit de knelpunten. Tot slot hebben de deelnemers de lijst met

onderzoeksonderwerpen en onderzoeksvragen geprioriteerd, waarbij een ieder drie punten kon verdelen.

Voor medisch specialisten bleek het praktisch niet mogelijk om een focusgroep te organiseren. Derhalve is voor deze subgroep van zorgverleners gekozen voor semi-gestructureerde interviews. De interviews met medisch specialisten en medisch specialisten/onderzoekers vonden plaats op een locatie aangegeven door de respondent (meestal diens werkplaats) en zijn uitgevoerd aan de hand van een interviewleidraad met een gelijke opzet als de focusgroep voor huisartsen. In de gesprekken zijn allereerst ervaringen en de daarbij naar voren komende knelpunten, welke de zorgverleners ervaren in de omgang met (mogelijke) Lyme patiënten, besproken. Aansluitend zijn passende onderzoeksbehoeften (zowel onderzoeksonderwerpen als onderzoeksvragen) genoemd welke kunnen bijdragen aan het oplossen van deze knelpunten. Vervolgens zijn andere onderzoeksonderwerpen en -vragen benoemd welke niet direct naar voren kwamen naar aanleiding van de knelpunten: In sommige gevallen vond dit plaats via een follow-up e-mailwisseling.

Ethische aspecten

Voorafgaand aan de focusgroepen en interviews is naar de deelnemers gecommuniceerd, dat deelname aan deze studie vrijblijvend is, waarbij iedere deelnemer te allen tijde zijn of haar medewerking kan beëindigen. Tevens is het doel van deze studie expliciet aangegeven bij de deelnemers, evenals de mogelijkheid om achteraf de input van de focusgroep of interview terug te kunnen lezen en van commentaar te voorzien. De deelnemers van iedere groep hebben ingestemd met audio opname van de focusgroepen en interviews, waarbij is aangegeven dat deze slechts voor analytische doeleinden wordt gebruikt. Daarnaast zijn alle bijdragen van deelnemers geanonimiseerd.

1.3 Analyse- en verslagleggingfase, oktober - januari 2013

In deze fasen werden de focusgroepen en interviews geanalyseerd op onderzoeksbehoeften voor de ziekte van Lyme. Van alle focusgroepbijeenkomsten zijn samenvattingen gemaakt die zijn teruggekoppeld naar de deelnemers binnen drie weken na dato. Opmerkingen naar aanleiding van deze samenvattingen zijn meegenomen in de resultaten van dit rapport. Om de focusgroepen te analyseren zijn van iedere bijeenkomst audio opnames en transcripten gemaakt, welke geanalyseerd zijn volgens de open coding methode met behulp van ondersteunende kwalitatieve data analyse software (het programma Atlas TI). Tevens is een causaalboom gebruikt als analysetool van de knelpunten voor iedere groep. Hierbij worden lager in de boom onderliggende oorzaken van de problemen aangegeven. Een eindrapportage is opgesteld met achtergrond, verrichte werkzaamheden, resultaten en conclusies. In de resultaten staan de ervaringen en meningen en percepties van de deelnemers centraal, deze hoeven niet altijd op wetenschappelijke waarheden te berusten.

1.4 Team

Het onderzoek is uitgevoerd door medewerkers van het Athena Instituut van de Vrije Universiteit Amsterdam. Bij het onderzoeksproces zijn twee medewerkers van de Gezondheidsraad nauw betrokken geweest. Het onderzoeksteam bestond uit de volgende personen.

- Prof. dr. Jacqueline Broerse: Hoogleraar, hoofd afdeling wetenschapscommunicatie Athena Instituut, Vrije Universiteit Amsterdam; projectleiding en facilitatie
- Willemijn den Oudendammer, MSc: Junior onderzoeker Athena Instituut, Vrije Universiteit Amsterdam; onderzoeksuitvoering

Vanuit de Gezondheidsraad waren de volgende medewerkers betrokken bij het project:

- dr. ir. Veronique Ruiz van Haperen
- Lotte Dondorp, MA

Daarnaast heeft Diana Uitdenbogerd, petitionaris en bestuurslid (tot september 2012) van de Nederlandse Vereniging voor Lyme Patiënten (NVLP) aan dit onderzoek meegewerkt met betrekking tot de rekrutering van een deel van de patiënten en de zorgverleners.

2. Resultaten patiënten

In totaal zijn vier patiëntengroepen geconsulteerd. De resultaten worden zoveel mogelijk samen genomen vanwege de overeenkomsten tussen de groepen. Daar waar verschillen tussen de patiëntengroepen worden geconstateerd, worden deze benoemd. De vier groepen worden gespecificeerd in *tabel 1*. De kinderen van de ouders uit de eerste groep hadden een gemiddelde leeftijd van 13 jaar (min 5, max 17 jaar). Alle deelnemers zijn boven de 18 jaar en zij (of hun kinderen) zijn gediagnosticeerd met en behandeld voor de ziekte van Lyme. De genoemde knelpunten en zorgen rondom het (zorg) traject van de ziekte van Lyme die genoemd zijn door de deelnemers, worden over het algemeen breed gedragen binnen de groepen. Daarnaast zijn ook positieve ervaringen rondom het (zorg)traject van de ziekte van Lyme benoemd. Deze worden hieronder echter niet expliciet meegenomen, aangezien de vraag in de focusgroepen specifiek was naar de op te lossen knelpunten. Deze knelpunten en zorgen rondom het ontoereikende (zorg)traject van de ziekte van Lyme, zoals deelnemers die genoemd hebben, worden in het volgende thematisch uiteen gezet. Deze thema's zijn terug te vinden in de figuur op pagina 21. Hierin worden verbanden tussen de thema's weergegeven.

Tabel 1, deelnemers patiënten

Patiëntengroep	Aantal deelnemers
Ouders van kinderen met Lymeziekte	11
Langer durende Lymeziekte NVLP	13
Langer durende Lymeziekte	10
Kortdurende Lymeziekte	6

2.1 Knelpunten en zorgen patiënten

Preventie

De deelnemers van de patiëntengroepen geven aan dat er een gebrek is aan preventieve maatregelen, zowel voor het individu zelf als aangeboden door de overheid. Men geeft hierbij aan dat het gebrek aan individuele preventie, zoals het niet controleren op teken na verblijf in een risicogebied, komt vanwege een gebrek aan actief aangeboden informatie door de overheid of andere instanties. Zo wordt het als knelpunt ervaren dat er geen eenduidige informatievoorziening is in Nederland met betrekking tot teken en de ziekte van Lyme; er is niet één nationaal kennispunt waar men betrouwbare informatie vandaan kan halen. Hierdoor vindt men vaak tegenstrijdige informatie. Tevens moeten de patiënten zelf op zoek gaan naar informatie, in plaats van dat deze actief aan hen wordt aangeboden. Bij het gebrek aan preventieve maatregelen wordt ook vaccinontwikkeling genoemd, iets dat tot op heden niet gelukt is. Volgens een aantal deelnemers ligt een gebrek aan urgentie bij de overheid hieraan ten grondslag (zie *maatschappij en consequenties*).

Diagnostiek

De deelnemers uit de patiëntengroepen geven aan dat de diagnostiek van de ziekte van Lyme momenteel ontoereikend is. Ten eerste heeft dit te maken met de door hen ervaren slechte herkenning van mogelijke symptomen door de (huis)arts. Een groot deel van de patiënten geeft aan dat de huisarts geen erythema migrans herkende, vooral wanneer deze niet de specifieke kringvorm had. Daarnaast geeft het brede spectrum aan dat niet goed objectiveerbare symptomen voor de ziekte van Lyme een probleem vormen in de eerste herkenning. Door de late herkenning van de

eerste symptomen loopt de tijd tot diagnose uit met enkele weken of maanden na eerste presentatie – een periode waarbinnen de symptomen verergeren en over (kunnen) gaan van acuut naar (vroeg) gedissemineerd. Een tweede probleem betreffende de slechte herkenning van symptomen ligt volgens de patiënten in de aanname van sommige huisartsen dat, wanneer er geen erythema migrans is opgetreden, de ziekte van Lyme ook niet aanwezig kan zijn en er daarom geen diagnostische test hoeft te worden afgenomen.

Een andere oorzaak van de ontoereikende diagnostiek ligt in de diagnostische testmethode. Patiënten geven aan dat de gebruikte diagnosemethodiek in de reguliere zorg geen uitsluitel geeft voor het wel of niet geïnfecteerd zijn met de *Borrelia* bacterie. De oorzaak hiervan is de lage sensitiviteit van deze methoden (ELISA en western Blot). Een aantal patiënten geeft ook te kennen dat niet alleen zij twijfelen aan de sensitiviteit van de test, maar dat de arts dit zelf ook doet. In andere gevallen vertrouwt de arts juist blind op de (negatieve) uitslag, ondanks de symptoompresentatie van de patiënt. Hierbij geeft de patiënt aan dat de arts de testuitslag verkeerd interpreteert; een negatieve uitslag betekent dat de antistoffen tegen de bacterie niet aangetoond konden worden, niet dat de bacterie niet aanwezig is. Patiënten voelen zich hierdoor niet gehoord en niet serieus genomen door de arts. De deelnemers geven aan dat dit hun inziens ligt aan de arrogante houding van de arts en een gebrek aan kennis bij de arts (zie *kennis en houding van artsen*). Daarnaast is het testaanbod tussen de reguliere en particuliere/privé zorg in Nederland niet gelijk; hetzelfde geldt voor het aanbod tussen Nederland en het buitenland. Echter wanneer de patiënt een arts uit het reguliere zorgcircuit confronteert met een positieve test uit een particulier of buitenlands laboratorium wordt deze meestal niet erkend. Wederom geven diverse deelnemers aan dat de artsen niet beschikken over voldoende kennis van testen en daarnaast de patiënt (en de meegenomen testuitslagen) niet serieus neemt.

Ouder van kind (15) met ziekte van Lyme: *Toen ging ik doorvragen en vroeg of er op de Borrelia was getest. Toen zei de arts tot mijn grote verbazing ‘nee, niet gedaan’. Ik zeg hoe kun je nou bij dit soort klachten -want hij was inmiddels lichtschuw, hoofdpijn, tumortje in z’n oorlel, woordstoornissen, concentratieproblemen het ging erg snel bergafwaarts- niet op Lyme testen?! (...) Toen heeft hij een lumbaalpunctie gedaan, en dat bleek inderdaad een gedissemineerde neuroborreliose te zijn!*

De patiënten ervaren ook een ander probleem dat aan het niet toereikende aanbod van diagnostische methoden ten grondslag ligt. Aangegeven wordt dat er ontoereikend onderzoek is naar, en daarmee kennis over, de effectiviteit van diagnostische testen die worden gebruikt door zowel de reguliere als buitenlandse en private zorg. Daarnaast is er geen diagnostische methode die onderscheid kan maken tussen een huidige of doorlopen infectie, of tussen de verschillende families van de *Borrelia* bacterie.

Al deze knelpunten, apart of samen, leiden meer dan eens tot een late diagnose van de ziekte van Lyme of tot een misdiagnose.

Langer durende patiënt ziekte van Lyme niet NVLP: *Maar naar mijn idee had ik echt een Lyme plek, maar de huisarts zei ‘nee dat ziet er heel anders uit, want je hebt geen kring’. Na een week werd het erger en na 2 maanden hield ik het niet meer uit en wilde een Lyme test, hij (de huisarts) zei ‘ga maar naar de dermatoloog’. Maar ik had toen al geen gevoel meer in mijn been (...) En verder wist, of zei ook niemand wat het wel was. Toen kon ik gelukkig bij een dokter terecht die zei ‘mag ik er een foto van maken want het is een klassieke Lyme...’ Die zat dus al 2 maanden op mijn been!*

Behandeling

De behandeling die wordt aangeboden voor de ziekte van Lyme is voor het merendeel van de deelnemers, met uitzondering van de kortdurende groep, als niet adequaat ervaren. De eerste oorzaak hiervan is volgens de deelnemers een te korte antibioticakuur die wordt voorgeschreven, waarbij de behandelingsduur (meestal rond de 5 dagen) onder het minimum van de aanbeveling in de 'Lyme-borreliose richtlijn' van het Centraal Begeleidings Orgaan voor intercollegiale toetsing (CBO richtlijn) ligt. De tweede oorzaak is dat bij blijvende klachten geen uitzondering wordt gemaakt op de maximum behandelduur die aangegeven wordt in de CBO richtlijn. In het eerste geval geven diverse deelnemers aan dat dit ligt aan een gebrek aan kennis van de artsen over de CBO richtlijn en hun houding (zie *kennis en houding van artsen*). In het tweede geval wordt als oorzaak het gebrek aan beschikbare kennis met betrekking tot het effect van langere antibioticabehandelingen genoemd en wordt aangegeven dat de CBO richtlijn beperkend is wanneer deze als regel in plaats van als richtlijn wordt gebruikt. Daarnaast ervaren de deelnemers dat de effectiviteit van verschillende behandelingen onbekend zijn, vanwege een gebrek aan onderzoek. Het probleem van tegenstrijdige literatuur en elkaar tegensprekende artsen komt hieruit voort. Dat artsen elkaar tegenspreken, leidt volgens enkele deelnemers tot een 'willekeur', waarmee bedoeld wordt dat het ontvangen van een wel of niet adequate behandeling ligt aan de arts die je treft.

Langer durende patiënt ziekte van Lyme niet NVLP: *Ik heb in 2004 een tekenbeet gehad, daar ben ik een week later mee naar de huisarts geweest want ik had een grote EM. Ik werd naar huis gestuurd, terwijl ik zelf vermoedde dat het Lyme was, met de mededeling dat het van een ander insect zou zijn. De volgende dag kreeg ik er koorts bij en voelde me niet lekker, dus ben naar een andere huisarts gegaan, die had amper van de ziekte van Lyme gehoord dus die stuurde mij ook weer naar huis. De dag erop was het weekend, en ik voelde me steeds rotter worden, toen ben ik naar de huisartsenpost gegaan en daar zat dezelfde arts als van de dag ervoor maar die bleek zichzelf toch wat meer geïnformeerd te hebben in de tussentijd, die heeft mij toen een AB kuur gegeven van 5 dagen, daar knapte ik even van op, maar ik kreeg later heel regelmatig steeds ergere klachten.*

Nazorg

Patiënten geven te kennen dat zij na de voorgeschreven behandeling met antibiotica geen steun meer krijgen vanuit de zorgsector op welk gebied dan ook. Zo is in iedere patiëntengroep het knelpunt naar voren gekomen: '*na de behandeling, en dan...?*'. Dit gebrek aan nazorg wordt als extra zwaar ervaren vanwege het ontbreken van een diagnostische test die aan kan tonen of men daadwerkelijk van de bacterie af is. In alle patiëntengroepen geeft het merendeel van de deelnemers aan dat er geen advies wordt gegeven betreffende het omgaan met aanhoudende klachten en dat er geen aanvullende behandelingen worden aangeboden na het voltooien van de antibioticakuur (zoals voedingadvies, fysiotherapie of copingstrategieën). Hieraan ligt volgens patiënten ten grondslag enerzijds de ontkenning die onder de artsen heerst, betreffende de relatie tussen aanhoudende klachten en de ziekte van Lyme, of ten minste een sceptische houding ten opzichte hiervan. Anderzijds komt dit doordat een protocol of richtlijn voor na de behandeling ontbreekt. Ook dit zou volgens deelnemers samenhangen met het gebrek aan kennis en aan de houding van artsen (zie *kennis en houding van artsen*).

Tot slot wordt opgemerkt dat er bij patiënten onbekendheid bestaat rondom de (negatieve) invloed van de ziekte van Lyme op de persoon. Dit wordt veroorzaakt door een gebrek aan onderzoek hiernaar. Dit leidt samen met het gebrek aan nazorg tot angst voor de eventuele invloed van de ziekte van Lyme op de persoon. Zo geven verschillende deelnemers aan dat zij ongerust zijn of

angstig voor het onbekende verdere ziekteverloop, voor de kans om terug te vallen en voor veranderingen in de persoonlijkheid. Hierbij ontvangen zij geen begeleiding.

Ouder van kind (13) met ziekte van Lyme: *Ik heb mijn knelpunt beschreven als 'geen nazorg': dat er dan psychisch en sociaal niets meer is. De behandeling is dan klaar, en dat is het dan... (...) Mijn kind mag geen antibiotica meer, maar ze heeft nog klachten, wat moeten we dan?*

Kennis en houding van artsen

De onderliggende oorzaken die (deels) ten grondslag liggen aan alle bovengenoemde thema's, zijn volgens de patiënten en ouders de kennis en houding van artsen. Zoals te zien in de figuur op pagina 21 komen deze punten overal terug en worden ze in alle patiëntengroepen door een ruime meerderheid van de deelnemers genoemd. De houding van artsen wordt opgemerkt bij zowel de huisarts als de medisch specialist. Patiënten geven aan dat artsen patiënten niet serieus nemen wanneer deze zelf voorstellen te testen op Lyme, of wanneer ze blijven terugkomen met onduidelijke klachten. Hierbij wordt vaak een arrogantie van de arts ervaren. In iedere groep werden voorbeelden genoemd van de negatieve houding van een arts. Zo worden patiënten weggelachen, wordt hen meegedeeld dat Lymeziekte bijna niet voorkomt, dat Lymeziekte een hype is, wordt slechts een psychologisch consult aangeboden, of krijgt men een 'internetverbod'.

Ouder kind (13) met ziekte van Lyme: *Gelukkig zijn er ook artsen die erkennen dat ze gebrek aan kennis hebben. Dat is al een hele openbaring, dat ze dat durven te zeggen...*

Daarnaast ervaren deelnemers uit iedere groep een gebrek aan kennis bij artsen. Zo herkennen sommige artsen een erythema migrans en andere symptomen niet. Dit heeft in die gevallen geleid tot een verergering van klachten en een late diagnose, waarbij de patiënt vaak zelf met het idee van de ziekte van Lyme is gekomen. Tevens is er volgens de deelnemers een gebrek aan kennis wat betreft de sensitiviteit van en diversiteit aan testen en is men regelmatig niet van de juiste behandeling op de hoogte, zo hebben verschillende patiënten slechts een vijfdaagse antibioticakuur gekregen. Tevens is aangegeven dat artsen geen kennis hebben over mogelijke nazorg. De deelnemers geven aan dat bepaalde informatie simpelweg niet beschikbaar is, maar ook dat informatie die wel beschikbaar is niet bij artsen bekend is. Patiënten ervaren onwil bij de arts om meer te leren over de ziekte van Lyme.

Ouder van kind (5) met ziekte van Lyme: *Ik vind dat er 4 lagen van kennis zijn, wij als ouders -zeg maar de patiënt zelf-, dan de huisarts, dan de specialist en dan het expertise centrum. (...) Waar wij samen met desbetreffende expert, op internet naar de beste kuur zaten te kijken. Nou, dat vind ik echt van de zotte. Want dat zou dé persoon moeten zijn die hier alles vanaf weet en dan zit je samen naar de duur en dosering van de behandeling te kijken. Dan denk ik, ja waar zijn we nou mee bezig?*

Langer durende patiënt ziekte van Lyme NVLP: *Maar dat ligt er wel aan waar je zit (welk ziekenhuis/arts), wat er naast het reguliere antibiotica-gebeuren gebeurt. Want ik zit daarnaast in revalidatie, en ik krijg vitamines vanuit de arts. Dus het ligt echt aan je arts. Je moet het treffen, en als je daar goed mee kan en die luistert echt goed naar je klachten en hoe het gaat en naar de dingen die jij aangeeft, bijvoorbeeld ik wil dit eens proberen is dat een optie? En dan gewoon meegaat in de dingen die redelijk zijn, dan kun je een eind komen en ik denk dat de meeste artsen meer iets hebben van, ik vind dat u dit hebt en we gaan u zo behandelen en dat is alles, zo zit het.*

Gebrek aan motivatie van overheid en wetenschap

Het gebrek aan motivatie van overheid en wetenschap is volgens veel patiënten een onderliggende oorzaak voor verschillende knelpunten (*figuur pagina 21*). Deelnemers van de patiëntengroepen beargumenteren dat het gebrek aan preventieve maatregelen, sluitende diagnostische methode en adequate behandeling deels voortkomt uit een gebrek aan wetenschappelijk onderzoek. Zij zien het gebrek aan ervaren urgentie van de overheid als oorzaak hiervan. Ook het gebrek aan motivatie binnen de wetenschap om het onderwerp Lymeziekte op te pakken is belangrijk. Beperkte financiële steun voor onderzoek zal hierbij waarschijnlijk een rol spelen, maar ook wordt door sommige deelnemers aangegeven dat onderzoekers niet het ‘juiste’ onderzoek doen.

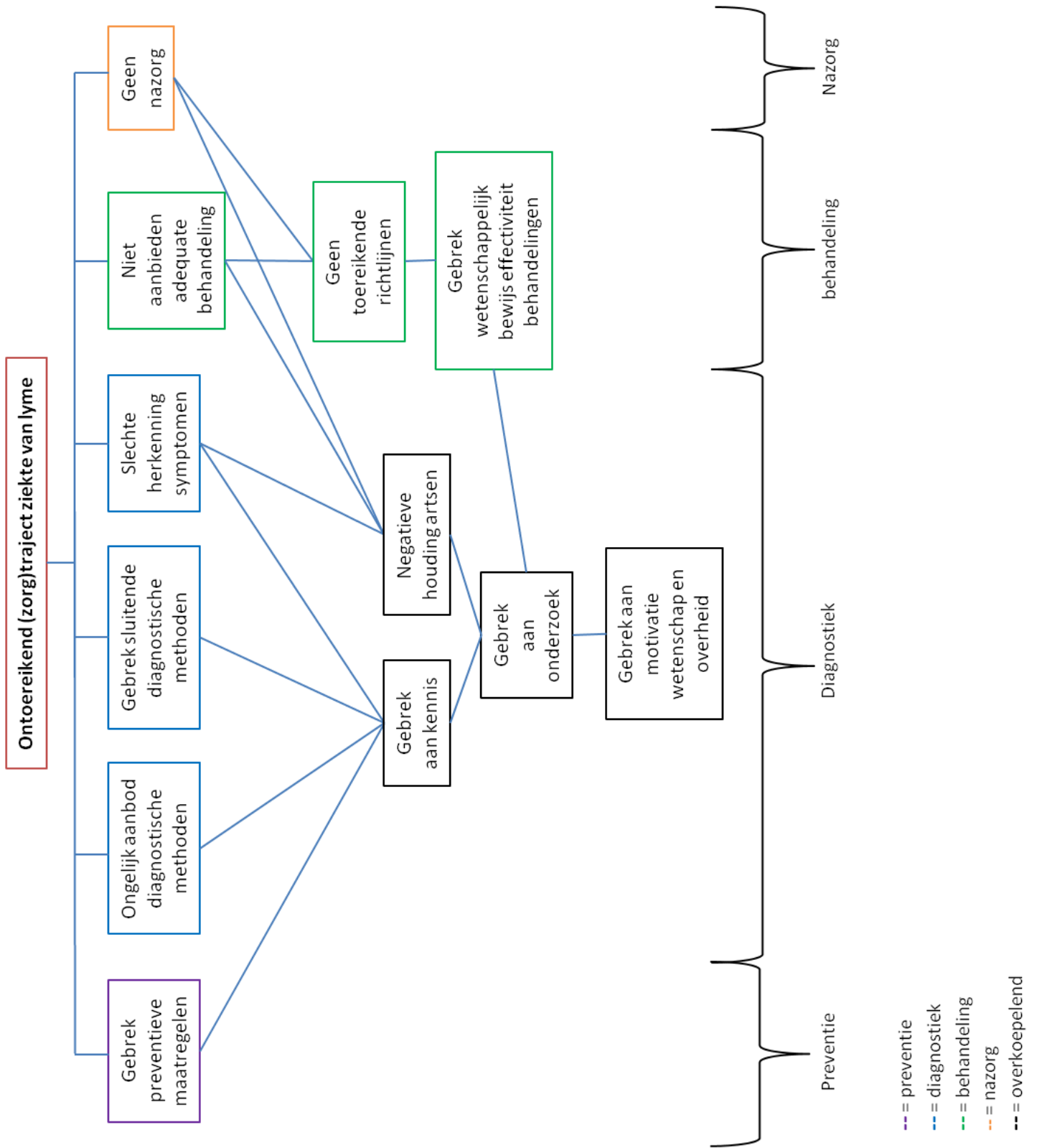
Maatschappelijke consequenties

Het gebrek aan actieve informatievoorziening (wat eerder genoemd is onder *preventie*), draagt volgens patiënten ook bij aan het gebrek aan erkenning van de ziekte van Lyme in de maatschappij. Onderdeel hiervan is de persoonlijke omgeving van de patiënt, zoals familie en vrienden, die geen begrip hebben voor aanhoudende klachten van de patiënt. Deze klachten zijn op sommige dagen erger dan op andere, waardoor de patiënt niet serieus genomen wordt. Ook op scholen, op het werk en bij verzekeringsmaatschappijen is er vaak geen erkenning voor de ziekte van Lyme, vooral bij langdurige ziekte of symptomen. Zo wordt op scholen niet altijd bijstand gegeven bij langdurige absentie van het kind en wordt de ziekte soms gebagatelliseerd, waardoor ouders er voor hun gevoel alleen voor staan om het kind te helpen toch het schooljaar te volbrengen. De problemen op het werk leiden vaak tot financiële problemen. Zo is er gebrek aan erkenning door het UWV, bedrijfsartsen en ARBO-dienst waardoor geen financiële tegemoetkoming wordt gerealiseerd. Soms wordt de patiënt verplicht zijn of haar werkzaamheden te hervatten terwijl deze ervaart daar te ziek voor te zijn. Tot slot geven deelnemers aan dat de behandelingen niet altijd door de verzekeringen worden gedekt, waardoor men genoodzaakt is zelf de kosten te dragen. In combinatie met het gebrek aan erkenning op het werk en door UWV, bedrijfsartsen en ARBO leidt dit tot financiële problemen.

Ontoereikend zorgtraject

Deelnemers uit iedere groep geven aan dat het zorgtraject rondom Lymeziekte ontoereikend is, dit geldt zowel tijdens de diagnose als behandeling. Er wordt aangegeven dat, aangezien de ziekte van Lyme een multisysteemziekte is, er veel losse klachten zijn die worden bekeken door de bijbehorende deelspecialismen, maar daardoor niet naar voren komen als één ziektebeeld. De deelnemers ervaren dan ook dat wanneer de eerste specialist niets vindt, zij worden doorgestuurd naar de tweede terwijl gedurende de wachttijd de klachten verergeren. Vervolgens wordt er tussen de specialisten onderling niet gecommuniceerd en kan de anamnese van voren af aan beginnen. Tevens wordt aangegeven in de groep van ouders van kinderen met de ziekte van Lyme dat zowel diagnostiek als behandeling ook wordt aangeboden buiten de reguliere zorgsector. Het is voor hen niet duidelijk welke aanbieders betrouwbaar zijn en het is moeilijk een keuze te maken. Ouders geven aan dat deze onduidelijkheid hen tot een wanhopige en kwetsbare groep kan maken, gevoelig voor ‘kwakzalvers’ die op hun pad komen.

Langer durende patiënt ziekte van Lyme NVLP: *Kijk, omdat het een multisysteemziekte is kom je al snel bij meerdere specialismen en elke zegt: 'ja wat zij [specialisten van andere specialismen] zeggen zal wel, maar dat vegen we even helemaal van tafel, we beginnen weer helemaal opnieuw. Ik begin op basis van mijn vakgebied, ik kijk alleen naar mijn vakgebied en jouw problemen en dat is het eigenlijk.' Juist omdat je met een multisysteemziekte te maken hebt, is dat zo ontzettend stom omdat het gaat om dat volledige spectrum.*



2.2 Onderzoekswensen patiënten

Er bestaat een duidelijke overlap tussen de onderzoekswensen die de patiënten in de verschillende focusgroepen hebben geformuleerd. De onderzoekswensen zijn onderverdeeld in zeven thema's, deels overeenkomstig met de thema's uit de vorige paragraaf, te weten *preventie, diagnose, behandeling, kennis, zorgtraject, fundamenteel onderzoek* en *specifieke onderzoekswensen*, deze worden hieronder toegelicht. 'Nazorg' wordt hierbij niet genoemd, aangezien er geen onderzoekswensen zijn geformuleerd passend bij dit thema. Hetzelfde geldt voor 'gebrek aan motivatie van overheid en wetenschap'. In de bijbehorende tabellen is aangegeven welke patiëntengroep(en) deze onderzoekswens genoemd en/of geprioriteerd heeft (zie *bijlage 1 onderzoekswensen patiënten per groep*).

Preventie

Opvallend is dat vooral in de focusgroep met kortdurende lymepatiënten veel aandacht is besteed aan preventie van nieuwe gevallen van de ziekte van Lyme. De deelnemers gaven specifiek aan anderen te willen helpen met verbeterde preventieve maatregelen die zij zelf niet hebben gehad.

#	Onderzoekswens preventie	Groep
1	Wat is de effectiviteit van preventieve maatregelen / middelen (in binnen- en buitenland) voor de ziekte van Lyme	K
2	Hoe kan op effectieve wijze informatie/voorlichting betreffende de ziekte van Lyme naar burgers overgebracht worden	O*, LN*, K
3	Vaccinontwikkeling ziekte van Lyme	O, L*

O = ouders

LN = langer durend NVLP

L = langer durend

K = kortdurend

* = niet geprioriteerd

Effectiviteit van preventieve maatregelen

Een belangrijke onderzoekswens van kortdurende lymepatiënten is het onderzoeken welke bestaande preventieve maatregelen in Nederland, maar vooral in het buitenland, effectief zijn. Er wordt aangegeven dat in het buitenland meer preventieve maatregelen worden aangeboden, zoals waarschuwingsborden in risicogebieden waar wordt aangegeven dat men het lichaam moet inspecteren op teken na het verlaten van het gebied. Daarnaast is het belang van beschermende kleding tegen teken een voorbeeld dat vaak genoemd wordt als belangrijke preventieve maatregel. De effectiviteit van dit soort maatregelen moet bepaald worden, zodat uiteindelijk duidelijk wordt welke preventieve maatregelen in Nederland getroffen moeten worden.

Effectieve informatievoorziening

In de verschillende groepen is aangegeven dat de burger meer informatie nodig heeft betreffende (het gevaar van) teken en de ziekte van Lyme. De patiëntengroepen delen dan ook de onderzoekswens om te bepalen welke wijze van informatievoorziening het meest effectief is. Bij deze onderzoeksvraag zijn de vragen gesteld: in hoeverre is er bekendheid onder de burgers, wat is nodig om bekendheid bij de burger te vergroten en in hoeverre zal betere informatieverstrekking daadwerkelijk invloed hebben op de alertheid van burgers op teken en de ziekte van Lyme en daarmee het aantal nieuwe gevallen van Lymeziekte reduceren?

Vaccinontwikkeling

Verder wordt in diverse patiëntengroepen het ontwikkelen van een vaccin genoemd als belangrijke onderzoekswens. Want zoals opgemerkt wordt: *‘Voorkomen is beter dan genezen’*.

Diagnostiek

Er zijn vijf geprioriteerde onderzoekswensen welke onder het thema diagnostiek vallen. Deze onderzoekswensen zijn genoemd in alle groepen van patiënten, wat een logisch gevolg is uit de eerder beschreven knelpunten rondom de diagnosestelling welke door elke groep wordt ervaren.

#	Onderzoekswens diagnose	Groep
1	Onderzoek naar betere diagnostische methoden	O, LN, L(*), K
2	Diagnostische methode uitslag huidige of doorgemaakte infectie	O
3	Diagnostiseren van diversiteit <i>Borrelia burgdorferi</i>	LN
4	Gevallen van misdiagnose onderzoeken	LN
5	Is standaard testen op ziekte van Lyme bij neurologische klachten effectief	K

O = ouders

LN = langer durend NVLP

L = langer durend

K = kortdurend

* = niet geprioriteerd

Betere of verbeterde diagnostische methoden

Met de eerste onderzoekswens betreffende diagnostiek wordt niet slechts bedoeld het ontwikkelen van nieuwe diagnostische testen, maar ook onderzoek om de bestaande testen te verbeteren en onderzoek om testmethoden die aangeboden worden in het buitenland en in private laboratoria te valideren. Hierbij wordt aangegeven dat het hele zorgtraject valt of staat met een goede diagnose, terwijl tegelijkertijd niet vertrouwd kan worden op de huidige diagnostische methoden die gebruikt worden in de reguliere zorgsector. Hierdoor wijken mensen voor een diagnose sneller uit naar buitenlandse of private laboratoria en ziekenhuizen, waar methoden gebruikt worden die niet gevalideerd zijn. Hierdoor kan men op basis van deze testen geen behandeling krijgen in Nederland.

Huidige of doorgemaakte infectie

Tevens geven deelnemers van de focusgroep met ouders van kinderen met Lymeziekte aan het belangrijk te vinden dat de diagnostische testen onderscheid kunnen maken tussen een huidige of doorlopen infectie. Een dergelijke test maakt het voor patiënten mogelijk het ‘hoofdstuk Lyme’ met zekerheid af te sluiten.

*Diversiteit *Borrelia burgdorferi**

Daarnaast geven enkele langer durende patiënten aan dat er meer kennis nodig is over de verschillende genotypes van de bacterie *Borrelia burgdorferi* en de verschillende diagnostische methoden om deze verscheidenheid aan stammen aan te tonen. Mocht dit met nieuwe testen wel mogelijk zijn, dan zouden veel fout-negatieve uitslagen voorkomen kunnen worden. Tevens zijn er aanwijzingen dat het ziekteverloop en aanslaan van de medicatie afhankelijk is van de bacteriestam, waardoor een gerichte behandeling een positieve invloed op het ziekteverloop zou kunnen hebben.

Daarnaast zal een dergelijke test door een duidelijke uitsplitsing van de stammen inzicht geven in de epidemiologie van de bacterie en kan worden aangetoond welk type bacterie het meeste voorkomt.

Misdiagnose

De deelnemers van de focusgroep met langer durende patiënten via de NVLP zouden graag onderzoek zien naar de misdiagnose in Nederland. Ten eerste zodat gemiste lymepatiënten opgespoord en de juiste behandeling te kunnen geven. Ten tweede omdat patiënten die ten onrechte gediagnosticeerd zijn met aandoeningen zoals multiple sclerose, de staat honderden euro's kosten per patiënt aan verkeerd voorgeschreven medicatie. Ten derde kan, volgens diverse deelnemers, zo een onderzoek helpen om tot juiste prevalentiecijfers te komen van de ziekte van Lyme in Nederland.

Standaard testen op ziekte van Lyme bij neurologische aandoening

In de groep van kortdurende lymepatiënten is aangegeven dat veel van hen neurologische problemen hadden vanwege de ziekte van Lyme, maar artsen niet aan Lymeziekte dachten bij deze symptomen. Een door hen geformuleerde onderzoeksvraag is dan ook of standaard testen op de ziekte van Lyme bij neurologische problemen zonder duidelijke oorzaak effectief is voor een vroege diagnosestelling.

Behandeling

De deelnemers geven duidelijk aan dat er een gebrek is aan kennis betreffende het effect van behandelingen.

#	Onderzoekswens behandeling	Groep
1	Effect antibioticabehandeling	O*, LN, L
2	Effect alternatieve behandelingen, combinatie antibiotica en alternatief	LN, L*

O = ouders
 LN = langer durend NVLP
 L = langer durend
 K = kortdurend
 * = niet geprioriteerd

Effect antibioticabehandeling

Een belangrijke onderzoekswens is het bepalen van het effect van de antibioticabehandeling. Deze onderzoekswens wordt breed gedragen door de groepen, met uitzondering van de kortdurende lymepatiënten, die adequaat behandeld zijn. Dit is een logisch gevolg van het feit dat alle deelnemers uit de groepen met langer durende patiënten en veel kinderen van de groep met ouders langer antibiotica hebben ontvangen dan de maximaal gestelde maand die aangegeven staat in de CBO richtlijn. Dit onderzoek naar het effect van de behandeling is breed: het effect van de duur, dosis en soort antibiotica worden hierin meegenomen. Ook de eventuele negatieve effecten van langdurig antibioticagebruik wil men onderzocht zien, aangezien zij van artsen en uit literatuur informatie krijgen met betrekking tot eventuele negatieve bijwerkingen van langdurige antibioticabehandelingen. Het in kaart brengen van de nadelen en eventuele bijwerkingen zal dan ook bijdragen aan een goed onderbouwde keuze voor het al dan niet kiezen voor lang antibioticagebruik. Ook het effect van de antibioticabehandeling op kinderen is onderdeel van deze onderzoekswens. Genoemde argumentatie voor deze wens is dat langdurig antibioticagebruik, en

voor sommigen afwisseling in type antibiotica, door de deelnemers wordt ervaren als de meest effectieve behandeling. Desondanks wordt er weerstand ervaren bij artsen tegen dit soort langdurige en wisselende behandelingen. Patiënten voelen zich hierdoor niet serieus genomen en voelen zich er alleen voor staan om een, voor hen belangrijke, behandeling te krijgen. Als effecten van duur, dosis en soort antibioticabehandeling goed worden onderzocht, hopen patiënten dat de richtlijnen veranderd worden zodat de meest effectieve behandeling aangeboden wordt aan lymepatiënten, inclusief kinderen.

Effect alternatieve behandeling

De patiënten of hun ouders zijn vaak op zoek gegaan naar behandelingen buiten het reguliere circuit. Dit is het gevolg van onvrede met het resultaat van de antibioticabehandeling die zij hebben ontvangen. Het effect van behandelingen die zij ontvangen uit het alternatieve circuit, al dan niet in combinatie met antibiotica, is echter niet onderzocht. Daarom willen deelnemers uit de groepen met langer durende patiënten, ook onderzoek zien naar het effect van een antibioticabehandeling in combinatie met een alternatieve behandeling. Onder alternatieve behandelingen verstaan de deelnemers in dit geval alles dat anders is dan antibiotica, zoals behandeling met supplementen (bijvoorbeeld voeding, vitamines, mineralen) en een aanvullende behandeling van een paramedisch professional (bijvoorbeeld fysiotherapeut of cognitieve gedragstherapeut) en behandelingen als fotontherapie of bioresonantie. Diverse deelnemers geven aan dat deze alternatieve behandelingen een positief effect hebben, maar dit is in Nederland niet de norm en het is voor hen een zoektocht naar de juiste behandeling. Zij hopen dat dit met goed onderzoek voorkomen kan worden.

Kennis

Het gebrek aan kennis kan worden onderverdeeld in twee typen kennis. Aan de ene kant gaat het om ontbrekende kennis die door middel van onderzoek nog gegenereerd moet worden, anderzijds gaat het om kennis die wel beschikbaar is maar door artsen niet gezocht of gedeeld wordt. Voor de onderzoekswensen betreffende kennis gaat het hier om het laatste type.

#	Onderzoekswensen kennis	Groep
1	Onder welke condities kan een nationaal expertisecentrum voor de ziekte van Lyme functioneren	LN*, L, K
2	Hoe kan betere kennisdeling van wetenschap plaatsvinden	O*, LN, L*, K*
3	Hoe kan in opleiding en nascholing van artsen meer kennis betreffende de ziekte van Lyme opgenomen worden	O, LN, L, K

O = ouders

LN = langer durend NVLP

L = langer durend

K = kortdurend

*** = niet geprioriteerd

Expertise centrum

Een onderzoekswens die in iedere groep geformuleerd en geprioriteerd is, is 'onder welke omstandigheden kan een landelijk expertisecentrum voor de ziekte van Lyme functioneren'. Hierbij ziet men ook graag een samenwerkingsverband binnen Europa of de Europese Unie, om op deze manier kennis te kunnen coördineren en delen. Dit centrum moet naamsbekendheid krijgen, zodat patiënten weten dat zij hier de juiste informatie kunnen verkrijgen.

De ouders en patiënten geven aan een plek te missen waar zij heen kunnen (met hun kind) wanneer de huisarts of het ziekenhuis hen niet verder kan helpen of niet de juiste kennis paraat heeft. De opzet van een expertise centrum waar een brede kennis is over symptomen, diagnose, behandeling en alles wat bij de ziekte van Lyme komt kijken, is volgens hen de oplossing voor veel problemen. Zo kunnen (huis)artsen die niet de juiste kennis paraat hebben de patiënten doorsturen of advies vragen. Dit sluit aan bij belangrijke knelpunten van de groepen; het gebrek aan kennis over de ziekte van Lyme bij huisartsen en specialisten en de tegenstrijdigheid in de informatievoorziening door verschillende artsen.

Kennisdeling van wetenschap

Een aansluitende wens, die breed gedragen wordt, ligt bij het delen van wetenschappelijke kennis. Hieronder valt het delen van nieuw opgedane kennis en lopende onderzoeken tussen verschillende onderzoeksinstituten, zowel nationaal als internationaal. Het valt de deelnemers op dat er veel kennis gemist wordt. Dit komt volgens hen doordat er nieuwe onderzoeken worden gestart, terwijl deze elders al opgestart, of zelfs al afgerond zijn. Ten tweede komt dit doordat kennis vanuit het buitenland niet wordt aangenomen of overgenomen in Nederland.

Daarnaast vinden deelnemers (vooral uit de langer durende patiëntengroepen) het van belang dat er kennisdeling plaatsvindt tussen de reguliere en alternatieve takken van de gezondheidszorg. Zo worden voorbeelden gegeven van BIG-geregistreerde ABNG-artsen in Nederland die Lyme patiënten behandelen met een combinatie van antibiotica en alternatieve middelen. De informatie die bij deze artsen ligt, zou gedeeld moeten worden met de reguliere zorg, waarbij de laatste groep hier ook voor open moet staan. Tevens biedt een open kennisdeling de mogelijkheid aan te sluiten bij elkaars onderzoeken en zo de onderzoekspopulatie uit te breiden.

Opleiding en nascholing artsen

In iedere patiëntengroep is aangegeven dat artsen meer kennis over de ziekte van Lyme moeten hebben. Met betrekking tot dit onderwerp wil men graag onderzocht zien hoe het mogelijk gemaakt kan worden dat in de opleiding van artsen (meer) aandacht komt voor de ziekte van Lyme en hoe huisartsen en specialisten nascholing over de ziekte van Lyme kunnen ontvangen. Het gebrek aan kennis bij huisartsen en specialisten komt naar voren in alle verschillende stadia die de (ouders van) patiënten doorlopen. Men wil ook onderzocht hebben hoe het gesteld is met de huidige kennis van (huis)artsen op het gebied van de ziekte van Lyme.

Zorgtraject

Betreffende het zorgtraject zijn er twee onderzoekswensen geformuleerd. De eerste onderzoekswens is geformuleerd in iedere groep, voor de tweede geldt dat deze alleen is geformuleerd in de groep van ouders van kinderen met de ziekte van Lyme. Echter is het achterliggende knelpunt voor deze onderzoekswens in iedere groep naar voren gekomen.

#	Onderzoekswensen zorgtraject	Groep
1	Hoe kunnen multidisciplinaire behandelteams snel en effectief opgezet worden	O, LN, L, K*
2	Wat is de kwaliteit van aanbod van reguliere en alternatieve zorg	O

O = ouders

LN = langer durend NVLP

L = langer durend

K = kortdurend

* = niet geprioriteerd

Multidisciplinaire behandelteams

De vraag hoe multidisciplinaire behandelteams snel en effectief opgezet kunnen worden, wordt gedeeld binnen en tussen de groepen. Dit wordt ook duidelijk uit de knelpunten betreffende de verkokerde en gefragmenteerde zorg in Nederland die in de groepen naar voren komen. Dit levert een grote vertraging op in de diagnostiek en behandeling van patiënten. De diagnosestelling kan versneld worden wanneer er door verschillende specialismen samengewerkt wordt en zij hun kennis, ideeën en testresultaten met elkaar delen. De opzet van multidisciplinaire teams zal volgens de deelnemers een groot gezondheidsvoordeel met zich meebrengen. Verder noemen de deelnemers het vervolgtraject van de patiënt na de diagnosestelling. Dit zorgtraject is onduidelijk en hierbij ervaren de patiënten dat zij 'van het kastje naar de muur worden gestuurd'. Een multidisciplinair zorgteam zou orde, overzicht en bijstand kunnen bieden in dit onduidelijke zorgtraject.

Kwaliteit van aangeboden zorg

Eerder is aangegeven dat ook buiten de reguliere zorg diagnostische methoden en behandelingen worden aangeboden waarvan de betrouwbaarheid onduidelijk is. Wanneer er onderzocht wordt wat de kwaliteit is van diagnose en behandeling die aangeboden wordt binnen en buiten de reguliere zorgsector, kunnen ouders van patiënten de 'kwakzalvers met eurotekens in hun ogen die misbruik maken van de situatie' uit de weg gaan en de juiste keuze maken voor hun kind.

Fundamenteel onderzoek

Patiënten hebben het gevoel dat er nog niet genoeg kennis is betreffende de *B. burgdorferi* bacterie zelf, binnen Nederland ook de *B. afzelii* en *B. garinii*, en de bijbehorende pathogenese. Er zijn onderzoekswensen die hierbij aansluiten.

#	Onderzoekswensen fundamenteel	Groep
1	Fundamenteel onderzoek naar mechanismen <i>Borrelia burgdorferi</i>	LN
2	Onderzoek naar overdraagbaarheid ziekte van Lyme	O, L*
3	Wat is de invloed van persoonlijke kenmerken op het wel/niet ontstaan en mate van (bepaalde) symptomen van ziekte van Lyme	O*, LN, L*
4	Onderzoek naar de rol van co-infecties	LN, L*
5	Relatie tussen lymeziekte en/of co-infecties met psychische/neurologische symptomen	O
6	Onderzoek naar chronische ziekte van Lyme	LN*, L

O = ouders

LN = langer durend NVLP

L = langer durend

K = kortdurend

* = niet geprioriteerd

*Fundamenteel onderzoek *Borrelia burgdorferi**

In de groep met langer durende patiënten (via NVLP gerekruteerd) is fundamenteel onderzoek als een apart onderwerp genoemd. Belangrijk in fundamenteel onderzoek is om te bepalen hoe en of de bacterie door kan leven na een antibioticabehandeling en waar de bacterie nog meer gevoelig voor is behalve antibiotica, om zo nieuwe behandelmethoden te kunnen vinden. Daarnaast merken de patiënten op dat er tegenstrijdige informatie te vinden is betreffende het inkapselen van de bacterie, de cystevorming, en het ‘verstoppert’ van de bacterie. Om een goede behandeling te bewerkstelligen zouden dit belangrijke onderzoeksonderwerpen zijn.

Overdraagbaarheid ziekte van Lyme

De ouders van kinderen met lymeziekte willen graag dat er onderzoek komt naar de overdraagbaarheid van de *Borrelia* bacterie. Hierbij wordt gedacht aan seksuele overdraagbaarheid, overdraagbaarheid via bloedtransfusies en via de placenta. Het grote onderliggende knelpunt is de verschillende informatie die hierover wordt verstrekt. Een aantal deelnemers geeft aan dat bij de behandeling in Duitsland de partners standaard worden mee behandeld. Tegelijkertijd geven de artsen in Nederland aan dat de ziekte van Lyme niet seksueel overdraagbaar is. Ook vertelt een ouder dat zij de bacterie aan haar kinderen heeft overgedragen tijdens de zwangerschap of geboorte. Er zijn studies die aangeven dat dit mogelijk is, terwijl zij tegelijkertijd door haar artsen ‘voor gek wordt verklaard’. Daarnaast is de vraag gesteld waarom donorbloed wordt getest op diverse ziekten, maar niet op de ziekte van Lyme. De groep van langer durende patiënten sluit hierbij aan met de vraag welke andere infectieroutes mogelijk zijn, anders dan de teek. Zo is er volgens hen informatie beschikbaar dat de bacterie ook via andere insecten doorgegeven kan worden.

Persoonlijke infectiekans

Deelnemers uit drie van de vier groepen willen het effect van persoonlijke factoren op het ontwikkelen van de ziekte van Lyme onderzocht hebben. Daarbij willen zij onderzocht zien welke invloed deze persoonlijke kenmerken hebben op het ontwikkelen van specifieke symptomen en de ernst van deze symptomen. Met persoonlijke kenmerken worden hier bijvoorbeeld eerder doorgemaakte infecties, de status van het immuunsysteem en genetische aanleg bedoeld. De deelnemers geven aan dat niet iedereen op dezelfde manier reageert op een tekenbeet of op een infectie met de *Borrelia* bacterie. Hierbij rijst de vraag waarom sommige personen ernstige neurologische aandoeningen krijgen, terwijl anderen slechts last hebben van vermoeidheid. Als duidelijk wordt welke persoonlijke kenmerken hierop effect hebben, zou dit gebruikt kunnen worden voor preventie en / of behandeling van de ziekte van Lyme. Daarnaast willen zij onderzocht zien of persoonlijke kenmerken het al dan niet gebeten worden door een teek beïnvloeden. Deze patiënten geven aan dat wanneer zij met meerdere mensen in een bosrijke omgeving komen, sommigen onder de teken zitten en anderen (bijna) niet.

Co-infecties

Co-infecties lijken vaak voor te komen bij een infectie met *Borrelia burgdorferi*. Patiënten uit beide langer durende patiëntengroepen en ouders van een aantal kinderen uit de groep van ouders geven aan dat zij (of hun kinderen) naast de *Borrelia* geïnfecteerd zijn met andere ziekten. Deze co-infecties spelen mogelijk een belangrijke rol in het verloop van de ziekte. Wat deze rol precies is, hoe deze kan worden beïnvloed (door antibiotica) en hoe deze co-infecties goed kunnen worden gediagnosticeerd, zijn vragen die hierbij genoemd worden. Daarbij hoort ook de onderzoeksvraag of deze co-infecties

met de teek meekomen of dat de infectie via een andere route plaatsvindt. Aansluitend is de vraag gesteld wat het effect is van een eerder in het lichaam aanwezige co-infectie, op het ziekteverloop van de ziekte van Lyme wanneer de patiënt ook met de *Borrelia bacterie* wordt geïnfecteerd.

Relatie lymeziekte en psychische/neurologische symptomen

De deelnemers uit de groep van ouders zien bij hun kinderen een verband tussen symptomen van aandoeningen zoals PDD NOS en ADHD en de klachten die bij hun kind ontstaan. Onderzoek naar een verband tussen deze aandoeningen en de ziekte van Lyme of co-infecties is dan ook een genoemde onderzoekswens. Ouders geven aan dat zij sommige karaktereigenschappen van hun kinderen zien veranderen; zij willen graag weten of dit komt door de ziekte van Lyme en/of co-infecties en of dit irreversibel is. Problemen die ouders zoal bij hun kinderen zien, zijn het ontstaan van geheugenproblemen, concentratieproblemen, moeite hebben met woorden vinden en het sneller geïrriteerd raken.

Chronische ziekte van Lyme

In de groepen met langer durende patiënten willen deelnemers graag onderzocht zien of chronische lymeziekte bestaat of niet. Met chronische lymeziekte bedoelt men hier een actieve doorgaande infectie met *Borrelia*. De patiënten uit deze groep, vinden dit vooral van belang om erkenning te krijgen voor hun klachten en om de houding van artsen te veranderen. Daarbij zal het voor hen dan ook makkelijker worden om langdurige antibioticabehandelingen te krijgen, is hun verwachting.

Specifieke onderzoekswensen

Tot slot zijn twee wensen geformuleerd door de deelnemers die niet onder te brengen zijn bij één van de voornoemde thema's en niet als onderzoekswens gezien kunnen worden, maar als wensen of randvoorwaarden voor onderzoek in het algemeen.

#	Onderzoekswensen overig	Groep
1	Out of the box vernieuwend onderzoek	O
2	Verhogen van ervaren urgentie bij overheid, financiers van onderzoek	LN*, L

O = ouders

LN = langer durend NVLP

L = langer durend

K = kortdurend

***** = niet geprioriteerd

'Out of the box' onderzoek

In iedere patiëntengroep wordt door diverse deelnemers ervaren dat het huidige paradigma rondom de ziekte van Lyme een belemmerende factor is voor de houding van artsen en voor huidig onderzoek. Met het huidige paradigma bedoelen de patiënten het te grote vertrouwen in de diagnostische methoden binnen de reguliere zorgsector, het idee dat langdurige behandelingen met antibiotica niet effectief zijn en de onwil in het geloven dat chronische lymeziekte bestaat. Er wordt dan ook aangegeven dat randvoorwaarden voor onderzoek moeten zijn dat *'aannames losgelaten worden en met een open vizier op zoek wordt gegaan naar nieuwe kennis: open staan voor een nieuw paradigma is essentieel'*. Wanneer dit niet gebeurt, blijven onderzoeken verlopen in dezelfde richting en zal volgens de patiënten geen vooruitgang geboekt worden.

Urgentie

Bij de eerder beschreven knelpunten is al gesteld dat de urgentie betreffende Lymeziekte laag is. Hiermee wordt bedoeld dat het probleem van de ziekte van Lyme niet als urgent wordt ervaren door de overheid en financiers voor onderzoek. Dit ligt ten grondslag aan het gebrek aan preventieve maatregelen en het gebrek aan onderzoek. Er wordt dan ook aangegeven dat het verhogen van deze urgentie van belang is om verder te komen in het oplossen van de problemen rondom de ziekte van Lyme.

3. Resultaten hoogrisicogroepen

De hoogrisicogroep is onderverdeeld in ‘hoog risico professioneel’ ($n=7$) en ‘hoog risico recreatief’ ($n=5$) (tabel 2). De deelnemers uit deze groepen bevinden zich allemaal minstens één keer per maand in een hoog risicogebied voor teken en lopen daarmee een verhoogd risico op de ziekte van Lyme. De knelpunten en zorgen van beide hoogrisicogroepen vertonen overeenkomsten, evenals de geformuleerde onderzoekswensen. Opvallend is dat ook knelpunten en onderzoekswensen zijn genoemd die niet alleen aansluiten bij preventie, maar bij het zorgtraject van lymepatiënten. De knelpunten en zorgen, zoals deze genoemd zijn door de deelnemers, zijn onderverdeeld in de thema’s *preventie en informatievoorziening, diagnose en behandeling*. Deze thema’s zijn terug te vinden in de figuur op pagina 34.

Tabel 2, deelnemers hoogrisicogroepen

Hoogrisicogroep	Aantal deelnemers
Professioneel	7
Recreatief	5

3.1 Knelpunten en zorgen hoogrisicogroepen

Preventie en informatievoorziening

Het merendeel van de knelpunten van de hoogrisicogroepen valt onder het thema preventie. Hieronder worden informatie en andere preventieve maatregelen apart besproken.

Informatievoorziening

Het gebrek aan correcte en eenduidige voorlichting is een knelpunt dat genoemd wordt bij zowel de professionele als recreatieve hoogrisicogroep.

Het grootste probleem dat het merendeel van de deelnemers van de professionele groep ervaart is het gebrek aan informatie die verstrekt wordt door de werkgever. Deze informatie gaat zowel over de preventieve maatregelen die genomen kunnen worden als over de gevolgen van de ziekte van Lyme. Met name de meer diepgaande informatie wordt gemist, zoals prevalentiecijfers en informatie over belangrijke risicogebieden. Er wordt in veel gevallen slechts eenmaal per jaar een e-mail of flyer en in sommige gevallen een tekentang verstuurd. Daarnaast wordt de werknemers geen verdere voorlichting aangeboden. Twee deelnemers gaven aan dat deze jaarlijkse e-mails en flyers pas zijn begonnen na het aandringen van een medewerker die de ziekte van Lyme had opgelopen. De bewustwording van het gevaar van de ziekte van Lyme wordt als te laag ervaren onder zowel de werkgevers als de werknemers. Dit komt mede doordat de voorlichting die verstrekt wordt minimaal is en doordat informatie niet op een vast moment aangeboden wordt (bijvoorbeeld aan het begin van elk tekenseizoen).

Door de professionele hoogrisicogroep wordt tevens aangegeven dat wanneer zij zelf een groep recreanten meenemen op excursie naar een risicogebied, zij niet kunnen inschatten welke informatie van belang is om te geven zonder mensen onnodig bang te maken.

Hoog risico professioneel: *Ik heb opgeschreven als knelpunt ‘geen vaste momenten / protocollen’. De meeste informatie komt bijna per ongeluk bij je terecht. Er is weinig aandacht voor. Er is geen informatie om vast te stellen wat je moet doen, echte actiepunten, bijvoorbeeld als iemand een teek heeft moet je zorgen dat die persoon naar de dokter gaat. Ja, zo duidelijk is het niet. Het is meer: hier heb je wat informatie en zie maar. Het is heel vrijblijvend je hebt er bijna geen houvast aan, je moet zelf weten wat je ermee doet. Er is geen protocol. Dan denk ik: ja dat kan toch beter.*

Ook de recreatieve hoogrisicogroep geeft aan dat er een gebrek aan voorlichting is. Zij geven aan dat burgers niet voldoende actief in aanraking worden gebracht met informatie betreffende de ziekte van Lyme door bijvoorbeeld de overheid. Er is volgens deelnemers ook geen adequate informatie beschikbaar bij belangrijke natuurclubs en bij het betreden van risicogebieden. Hierdoor moet men zelf op zoek naar informatie. Hierbij wordt aangegeven dat de informatie niet altijd eenduidig is en het moeilijk is in te schatten welke informatie objectief en betrouwbaar is. Dit levert bij recreanten verwarring op, bijvoorbeeld bij informatie over het verwijderen van een teek en over de tijdsduur die een teek aangehecht moet zijn om infectiegevaar op te leveren. Dit is voor hen een belangrijk knelpunt met het oog op snelle en correcte verwijdering van een teek en daarmee de preventie van de ziekte van Lyme. Deze informatie zou volgens hen dan ook aanwezig moeten zijn bij het betreden van natuurgebieden. Er wordt aangegeven dat men deze waarschuwingen in buitenlandse risicogebieden wel tegenkomt.

Hoog risico recreatief: *Er is onwetendheid waar teken kunnen voorkomen, er zijn geen duidelijke informatieborden. Ik kom vaak in het buitenland. Daar heb je folders bij apotheken en allerlei andere plekken. En bij de gebieden staan er waarschuwingborden voor teken en dat je jezelf moet checken. Maar in Nederland niet hoor.*

Preventieve maatregelen

De professionele hoogrisicogroep geeft aan dat geen beschermende kleding aangeboden wordt aan de werknemers. Verder wordt benoemd dat de ziekte van Lyme niet is opgenomen in de ARBO-wet en dat zij daarom geen recht hebben om bescherming tegen tekenbeten te eisen van hun werkgevers. Daarbij is een aantal deelnemers van mening dat werkgevers geen juiste inschatting kunnen maken van de afweging van kosten en baten op het gebied van preventie. Een voorbeeld hiervan is het afwegen van de kosten van het aanbieden van beschermende kleding tegenover de kosten van ziekteverzuim van een werknemer door het krijgen van de ziekte van Lyme. Tevens blijft het voor de deelnemers onduidelijk welke preventieve maatregelen effectief zijn.

Hoog risico professioneel: *En het aanbieden van beschermende kleding aan je medewerkers, dat zou verplicht gesteld moeten worden. Dat heeft te maken met gezondheid van de werknemer. (...) Je werkgever moet dat betalen, andere werknemers krijgen toch ook schoenen met neuzen van staal of gehoorbeschermers?!*

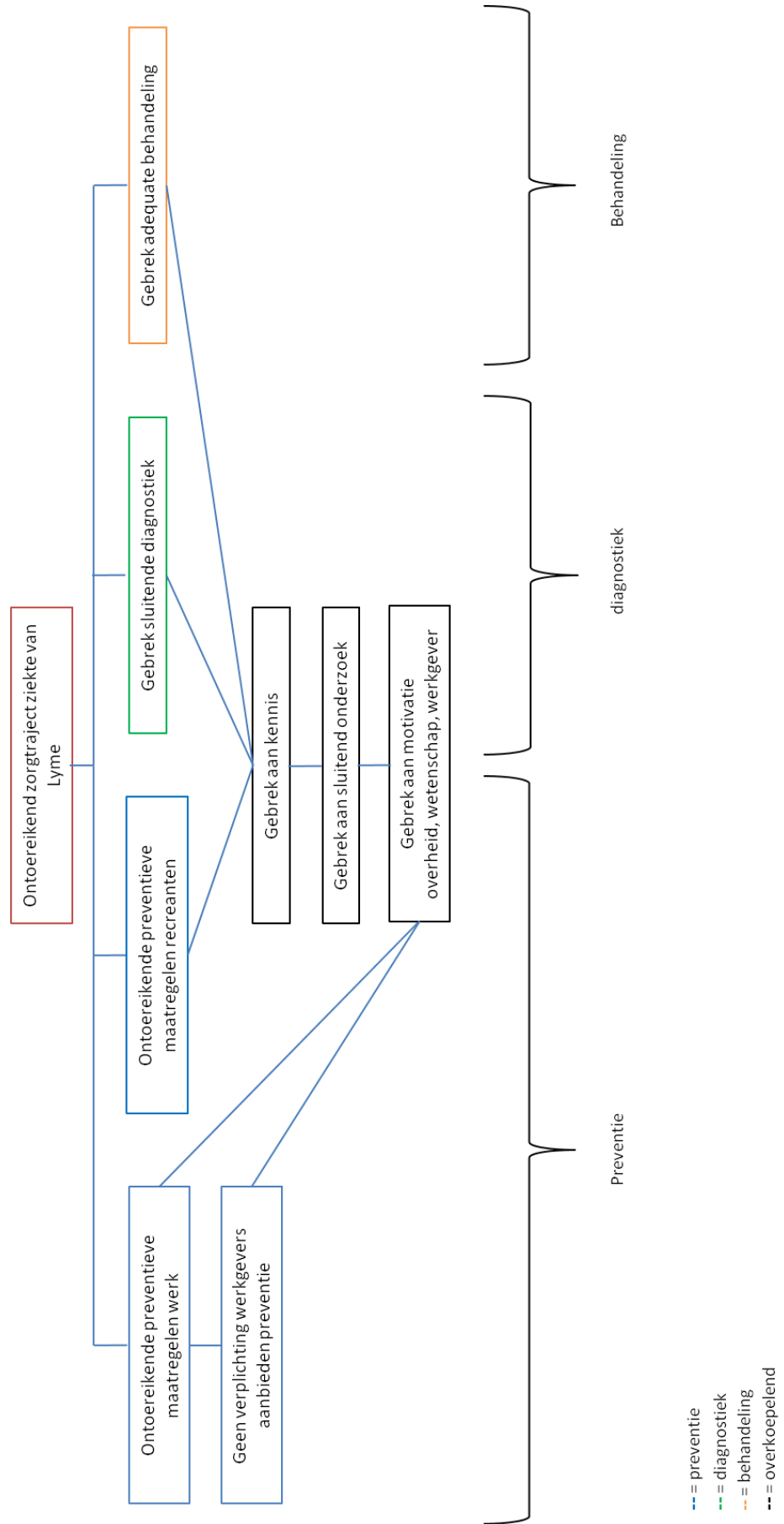
Diagnostiek

Alle deelnemers uit beide groepen zijn meerdere malen gebeten door teken, een groot deel van hen is naar de huisarts gegaan en een aantal kreeg de diagnose de ziekte van Lyme. De deelnemers geven aan dat er volgens hen geen sluitende diagnostiek is voor de ziekte van Lyme. Zo zijn er deelnemers die aangeven dat bij hen geen betrouwbare diagnostische test afgenomen kan worden, aangezien zij in het verleden de ziekte van Lyme hebben gehad en de test niet kan differentiëren tussen een doorgemaakte en een huidige infectie. Daarnaast wordt aangegeven dat zowel burgers als huisartsen niet altijd adequate kennis hebben van de symptomen van de ziekte van Lyme. Voor de burgers betekent dit dat zij niet op tijd naar de huisarts gaan; voor huisartsen dat zij niet op tijd denken aan de ziekte van Lyme bij klachten. Beide vertragen en bemoeilijken de diagnosestelling.

Behandeling

De deelnemers geven aan dat de behandeling van de ziekte van Lyme niet altijd betrouwbaar blijkt te zijn. Enkele deelnemers geven aan zelf behandeld te zijn, zonder bij een eerste kuur het gewenste

effect te bereiken. De meeste deelnemers hebben deze ervaringen gehoord vanuit hun naaste omgeving. Aangezien antibiotica niet altijd het gewenste effect hebben, geeft een aantal deelnemers aan dat alternatieve behandelmethoden serieus genomen moeten worden door de reguliere zorgaanbieders in plaats van zich ertegen af te zetten. Daarnaast zouden meerdere deelnemers graag een voorzorgsbehandeling met antibiotica ontvangen bij een tekenbeet. Of je deze voorzorgsbehandeling krijgt of niet ligt volgens de deelnemers aan welke huisarts je treft.



3.2 Onderzoekswensen hoogrisicogroepen

De onderzoekswensen die geformuleerd zijn door de twee hoogrisicogroepen worden uiteengezet in drie thema's, *informatievoorziening en preventieve maatregelen; diagnose en behandeling; en specifieke onderzoekswensen* (zie *bijlage 2 onderzoekswensen hoogrisico per groep*). Opvallend is dat ook de onderzoekswensen die geformuleerd en geprioriteerd zijn door deze groepen niet alleen met preventie te maken hebben, maar ook met het zorgtraject van de lymepatiënt.

Voorlichting en preventie

Het grootste deel van de onderzoekswensen die geformuleerd zijn door de hoogrisicogroepen valt onder het thema informatievoorziening en preventieve maatregelen.

#	Onderzoekswens voorlichting en preventie	Groep
1	Onderzoek naar effect van preventieve maatregelen in het buitenland	P
2	Effect van preventie maatregelen - geïmpregneerde kleding /strip, preventieve zalf en druppels	R
3	Wat is effect van voorlichting op voorkomen van Lymeziekte	P
4	Opzet van een centraal informatiepunt ¹	P, R
5	Aanpakken van de teek; hoe kan ervoor gezorgd worden dat teken geen <i>Borrelia</i> bacterie mee- of overdragen	P

P = hoog risicogroep professioneel

R = hoog risicogroep recreatief

Effect preventieve maatregelen

De deelnemers uit de professionele hoogrisicogroep ervaren dat in andere landen meer aan preventie gebeurt dan in Nederland. Daarom vinden zij het van belang om te onderzoeken welke preventieve maatregelen in andere landen effectief zijn, om zo de Nederlandse maatregelen te kunnen verscherpen.

De recreatieve hoogrisicogroep noemt een aantal preventieve maatregelen waarvan zij de effecten onderzocht willen zien. Het gaat hier specifiek om *het effect van geïmpregneerde kleding, een geïmpregneerde kledingstrip en preventieve zalf of druppels om de kans op tekenbeten tegen te gaan*. Naast het effect op tekenbeten willen zij onderzocht zien wat de mogelijkheden zijn van het aanbieden van deze preventieve maatregelen, waarbij men denkt aan de kosten en eventuele schadelijke effecten voor de mens.

Effecten van voorlichting en centraal informatiepunt

Tevens is bij de knelpunten aangegeven dat het gebrek aan betrouwbare eenduidige voorlichting een belangrijk probleem is. De vraag is dan ook wat *het effect is van betere voorlichting op het voorkomen van de ziekte van Lyme*. Hierbij wordt specifiek gedacht aan voorlichting op consultatiebureaus, scholen, festivals en jongerenbijeenkomsten. Wanneer aangetoond is dat dit werkelijk een positief effect heeft op de prevalentie van Lymeziekte, zal dit in preventiecampagnes opgepakt moeten worden.

¹ Geformuleerd als actiepunt tijdens inventarisatie onderzoekswensen – opgenomen in lijst vanwege terugkeren en prioriteren van dit (actie)punt, waar implementatieonderzoek voor nodig is.

Daarnaast willen beide hoogrisicogroepen zien dat er een *centraal informatiepunt komt waar betrouwbare informatie duidelijk wordt gecommuniceerd*. Dit sluit aan bij het knelpunt waar men aangeeft dat wanneer actief op zoek gegaan wordt naar informatie, men veel tegenstrijdige informatie vindt en het moeilijk te beoordelen is welke informatie betrouwbaar is.

Aanpakken teek

De professionele groep geeft aan dat onderzocht moet worden of het probleem van Lymeziekte bij de bron aangepakt kan worden. Deze groep heeft de vraag geformuleerd *'hoe kan ervoor gezorgd worden dat teken geen Borrelia meer met zich meedragen of overdragen aan de mens'*. Hierbij wordt bijvoorbeeld gedacht aan natuurlijke vijanden van de teek om de teek uit te roeien.

Diagnostiek en behandeling

Niet alle deelnemers uit de hoogrisicogroepen de ziekte van Lyme hebben gehad, maar het merendeel is wel getest op de ziekte van Lyme. Er zijn drie onderzoekswensen geformuleerd betreffende deze twee onderwerpen van diagnose en behandeling.

#	Onderzoekswens diagnose en behandeling	Groep
1	Ontwikkeling van nieuwe of verbeterde diagnostische test	P, R
2	Op welke wijze kan kennis van symptomen van de ziekte van Lyme verbeterd worden	R
3	Onderzoek om effect alternatieve behandelmethoden in kaart te brengen	P

P = hoog risicogroep professioneel

R = hoog risicogroep recreatief

Diagnostische test en kennis symptomen

Beide hoogrisicogroepen hebben aangegeven dat de huidige diagnostische testen niet sluitend zijn met name omdat deze niet differentiëren tussen een huidige en een doorgemaakte infectie. Daarom wil men dat onderzoek gedaan wordt naar een *nieuwe of verbeterde diagnostische methode* waarbij dit wel mogelijk is.

Tevens geven recreanten aan dat *kennis van symptomen van de ziekte van Lyme vergroot moet worden*, zowel bij de arts als de burger. Dit sluit aan bij het genoemde knelpunt van slechte herkenning van de symptomen van de ziekte van Lyme.

Alternatieve behandelmethoden

Deelnemers uit de professionele hoogrisicogroep geven aan dat alternatieve behandelmethoden bij kunnen dragen aan een goede behandeling van de ziekte van Lyme. Een *onderzoek naar de effecten van alternatieve behandelmethoden* is dan ook genoemd als onderzoekswens. Op deze manier zouden de reguliere en alternatieve zorg dichter tot elkaar komen.

Specifieke onderzoekswensen

De hoogrisicogroep bestaande uit professionals heeft een drietal onderzoekswensen geformuleerd die specifiek van belang zijn voor beroepsgroepen die in risicogebieden werken. Daarnaast is nog een algemene onderzoekswens geformuleerd.

#	Onderzoekswens overig	Groep
1	Effect Lymeziekte op arbeidsproductiviteit onder bepaalde beroepsgroepen	P
2	(Hoe) is het mogelijk om Lymeziekte te erkennen als beroepsziekte	P
3	Mogelijkheden registratiemethode voor Lyme op te zetten	P
4	Wat is de invloed van persoonlijke kenmerken op het wel/niet ontstaan en mate van (bepaalde) symptomen	P, R*

P = hoog risicogroep professioneel

R = hoog risicogroep recreatief

** = niet geprioriteerd*

Ziekte van Lyme en arbeidsproductiviteit

Allereerst is de onderzoekswens genoemd om *het effect van de ziekte van Lyme op de arbeidsproductiviteit te onderzoeken, onder bepaalde beroepsgroepen*. Hierbij denkt men aan het effect van de periode dat een werknemer niet kan werken vanwege Lymeziekte en de effecten van bepaalde symptomen, zoals een verminderd concentratievermogen en specifieke lichamelijke klachten, op de arbeidsproductiviteit. Men hoopt dat werkgevers naar aanleiding van dit onderzoek een goed beargumenteerde overweging kunnen maken tussen (de kosten van) een werknemer met Lymeziekte en (de kosten van) het aanschaffen van preventieve maatregelen.

Lymeziekte als beroepsziekte en registratiemethode beroepsgroep

Een volgende onderzoeksvraag is naar *de mogelijkheid om Lymeziekte te erkennen als beroepsziekte*. Het achterliggende idee is dat de werknemer zo ook de bijbehorende ARBO-rechten krijgt en daarmee van de werkgever goede voorlichting en preventieve maatregelen kan eisen.

Tevens zien de deelnemers uit de professionele hoogrisicogroep graag een onderzoek naar *de mogelijkheden een registratiemethode op te zetten voor de ziekte van Lyme*, bijvoorbeeld via huisartspraktijken. Dit kan behulpzaam zijn voor epidemiologische gegevens en wanneer ook beroepsgroepen worden geregistreerd kan op deze manier duidelijk gezien worden of de groep van professioneel hoogrisico daadwerkelijk een hoger risico loopt op de ziekte van Lyme vanwege hun beroep.

Persoonlijke kenmerken

Tot slot benoemen de hoogrisicogroepen dat niet iedereen die gebeten wordt door een teek ook Lyme krijgt en niet iedereen met Lymeziekte dezelfde symptomen of ernst van symptomen heeft. Daarom wil men onderzoek zien naar *de invloed van individuele kenmerken op het wel of niet ontstaan van symptomen*. Hierbij wordt gedacht aan eerder doorgemaakte infecties, de status van het immuunsysteem en genetische kenmerken. Er wordt aangegeven dat hierop de diagnostische methode en behandeling zouden kunnen worden aangepast.

4. Resultaten zorgverleners

In deze studie zijn twee groepen zorgverleners opgenomen. De eerste groep bestaat uit huisartsen (n=10) en de tweede uit specialisten in verschillende disciplines (n=8) (tabel 3). Zowel de huisartsen als de specialisten zijn voor een deel via de NVLP uitgenodigd om deel te nemen. Met de specialisten zijn interviews gehouden, deze zijn in twee gevallen aangevuld met een follow-up via e-mail. De specialismen en werkplekken van deze artsen zijn in tabel 3 weergegeven. Alle zorgverleners zijn momenteel werkzaam als (huis)arts in Nederland en hebben ervaring (gehad) met Lyme-patiënten. De ervaringen en meningen van beide tonen grote overlap tussen en binnen de groepen, maar door huisartsen respectievelijk specialisten ervaren knelpunten bij de behandeling van patiënten komen niet altijd overeen. Indien nodig worden de resultaten daarom gespecificeerd per deelgroep en op rekrutering via de NVLP of anders. De centrale thema's waarbinnen de knelpunten en onderzoekswensen liggen, komen echter wel met elkaar overeen. In de volgende paragrafen zullen de resultaten, aan de hand van deze thema's uiteen worden gezet, deze thema's worden weergegeven in de figuur op pagina 45.

Tabel 3, deelnemers zorgverleners

Zorgverlener	Aantal deelnemers
Huisarts	10
Specialist	8
Cardioloog	1
Reumatoloog	2
Internist-infectioloog	2
Internist	1
Psychiater-neuroloog	1
Klinisch psycholoog	1
Werkplekken specialisten: VU medisch centrum Amsterdam (VUmc); Academisch Medisch Centrum Amsterdam (AMC); St. Maartenskliniek Nijmegen; Universitair Medisch Centrum (UMC) St. Radboud; Gelre Ziekenhuizen; Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC); Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG); Medisch Centrum Groep ziekenhuizen Lelystad.	

4.1 Knelpunten en zorgen zorgverleners

Diagnostiek

De huisartsen waren het eens dat zij als eerstelijns zorgverleners in de eerste plaats de verantwoordelijk dragen om de diagnose 'lymeziekte' te stellen. De huisartsen benadrukten echter dat verschillende factoren het stellen van deze diagnose bemoeilijken. De specialisten gaven aan dat zij vooral in aanraking komen met patiënten met aanhoudende klachten, maar dat ook zij Lymeziekte niet altijd goed kunnen diagnosticeren.

Allereerst gaven de huisartsen aan dat het stellen van een diagnose op basis van symptomen niet eenvoudig is. Dit heeft te maken met het specifieke ziektebeeld van Lymeziekte waarbij een groot deel van de symptomen veel voorkomt in de gehele populatie en het resultaat kan zijn van talrijke andere (al dan niet pathogene) oorzaken. Naast het benadrukken van de niet kenmerkende klachten, legden de huisartsen uit dat de kenmerkende erythema migrans niet altijd aanwezig is of niet herkend wordt wanneer deze geen karakteristieke ringvorm aanneemt. Met name wanneer een patiënt zich niet bewust is geweest van een tekenbeet, maken de niet kenmerkende klachten de ziekte van Lyme tot een lastig te diagnosticeren ziektebeeld. Dit kan ertoe leiden dat de diagnostische test voor Lymeziekte niet of pas laat wordt uitgevoerd, of dat er een verkeerde diagnose wordt gesteld op basis van de klachten en symptomen. Toch geeft het overgrote deel van de huisartsen aan dat zij bij een tekenbeet in combinatie met onduidelijke klachten al direct

overgaan naar een antibioticabehandeling, zonder de diagnose Lymeziekte met zekerheid te kunnen stellen.

Huisarts: *Zonder teek, zonder erythema migrans... en het vage griepgevoel is ook niet obligaat, de artritis is ook niet obligaat... Dan wordt het heel moeilijk [om Lyme te herkennen].*

Een tweede reden die bijdraagt aan een moeilijke diagnose op basis van de anamnese is de voorkennis van patiënten. Enkele huisartsen brachten naar voren dat sommige patiënten voor een huisartsbezoek zelf al informatie hebben ingewonnen via internet, boeken of artikelen. De voorkennis van een patiënt is volgens hen dan eigenlijk een ‘confounder’. Hierdoor kan de anamnese onoprecht aanvoelen; *“alsof ze de diagnose zelf al gesteld hebben en bij de dokter een akkoord komen halen”*. Het is voor de huisarts in sommige gevallen lastig te bepalen of klachten het gevolg zijn van de ziekte van Lyme, of het gevolg zijn van gelezen informatie. Ook verschillende specialisten (zowel via de NVLP als anders) geven aan dat patiënten bij hen komen met een overtuiging dat zij de ziekte van Lyme hebben, zelfs na een negatieve testuitslag. Voor de specialisten maakt de discussie die hieruit volgt, en de behoefte van de patiënt om vast te houden aan het label Lymeziekte, het nog moeilijker om een juiste diagnose te stellen en het daarbij aansluitende advies voor een vervolgtraject te geven.

Huisarts: *De sluitpost op het hele verhaal en beginpunt van ieder medisch probleem is de anamnese, maar die is juist zo moeilijk, daar zit een confounder in, door voorkennis van de patiënten. Met liefde vergaard en met liefde aangeboden, maar toch...*

Een derde knelpunt bij het stellen van de diagnose Lymeziekte is de betrouwbaarheid van de serologische test. Een aantal huisartsen geeft aan dat de gebruikte testen onbetrouwbaar of op zijn minst dubieus zijn, waarbij een kans op zowel fout-positieven als fout-negatieven volgens hen groter is dan bij diagnostische testen voor veel andere infectieziekten. Daarbij geeft een aantal huisartsen aan dat zij niet genoeg kennis hebben over de sensitiviteit van de huidige testen. Ook diverse specialisten geven aan dat een serologische test niet altijd uitsluitend geeft. Een aansluitend dilemma dat door zowel huisartsen als specialisten genoemd wordt is dat de huidige testen niet differentiëren tussen een huidige en een doorgemaakte infectie. Zolang er geen test is die een goed onderscheid maakt hiertussen, kunnen patiënten met blijvende klachten en met angst dat de infectie nog niet weg is, niet gerustgesteld worden. Daar hangt mee samen dat niet aan te tonen is of chronische Lymeziekte, of een langdurige actieve infectie mogelijk is of niet. Een aantal specialisten vindt dat dit de ruimte geeft om open te staan voor het idee van een langdurige actieve infectie.

Naast het feit dat problemen met de diagnostiek leiden tot problemen met het aanbieden van de juiste behandeling, zorgen ze volgens veel van de geconsulteerde huisartsen en specialisten ook voor een verminderd vertrouwen van de patiënt in de arts. Patiënten gaan als gevolg hiervan op zoek naar diagnosestellingen in de alternatieve, private of buitenlandse zorg en confronteren de arts vervolgens met uitslagen van aldaar uitgevoerde testen. Verschillende artsen geven aan niet te weten hoe deze resultaten geïnterpreteerd moeten worden. De keuze voor een vervolgstap is daardoor voor hen moeilijk te maken. Een aantal specialisten geeft (zowel via de NVLP als anders) aan dat zij deze testresultaten, wanneer de patiënt hen daarmee confronteert, zeker serieus nemen en in sommige gevallen naar aanleiding hiervan ook over gaat tot behandeling. Andere specialisten

vertellen dat zij de patiënt uitleggen dat deze testen vaak niet ‘evidence-based’ zijn en zij dus niet kunnen vertrouwen op de uitslag. Een aantal testuitslagen is zelfs te specifiek om serieus naar te kijken menen sommige specialisten; zij proberen dit dan aan de patiënt uit te leggen.

Huisarts: *Ik heb me er niet in verdiept maar er zijn allerlei mensen die diagnostiek aanbieden op Lyme gebied uit de alternatieve hoek en daar worden we mee geconfronteerd, en ik denk niet dat je daar omheen kan.*

Over het algemeen wordt door de artsen aangegeven dat op zichzelf staande serologie niet altijd uitsluitend geeft, maar dat men in combinatie met symptomen met redelijke zekerheid de diagnose Lymeziekte durft te geven.

Behandeling

De huisartsen zijn in drie groepen te verdelen wat betreft de kennis die zij hebben van evidence-based behandelingen. De eerste groep geeft aan niet te weten wat een evidence-based behandeling is voor de ziekte van Lyme, een ander deel meent dat niets evidence-based is voor Lymeziekte, en de laatste groep geeft aan dat slechts voor acute Lymeziekte een evidence-based behandeling bestaat. Daarbij vraagt wel het merendeel zich af hoeveel procent van de behandelde patiënten daadwerkelijk genezen is. Tegelijk geven zij aan dat dit moeilijk te bepalen is aangezien er geen adequate diagnostische test bestaat.

Huisarts: *ik heb geen idee wat evidence-based is qua behandeling op dit moment, als boeren-huisarts.*

Huisarts: *Nou bij een acute Lyme heb ik het idee dat het redelijk evidence-based is [de behandeling]: een tekenbeet, erythema migrans, 2 weken 200mg doxy per dag, dat is volgens mij redelijk evidence-based. Dat is alleen die acute Lyme.*

In de focusgroep werd aangegeven dat het onduidelijk is hoe lang een behandeling met antibiotica gegeven moet worden bij aanhoudende klachten na de eerste kuur. Zo geven enkele huisartsen aan tot 3 maanden lang een kuur te geven wanneer de klachten blijven aanhouden. Andere huisartsen vragen zich daarbij af tot hoe lang en wanneer een antibioticabehandeling nut heeft en waar men dit op kan baseren. De specialisten gaan verschillend om met aanhoudende klachten na een antibioticakuur. Een klein aantal specialisten (zowel via NVLP als anders) geeft aan behandelingen voor te schrijven die langer zijn dan de aanbevolen maximale maand in de CBO richtlijn. Dit geeft hen en de patiënt zekerheid om na de behandeling te kunnen zeggen dat alles gedaan is om de infectie te bestrijden. Dan kan ook een streep gezet worden onder de diagnose Lymeziekte; dit is dan van te voren met de patiënt besproken. Een groter deel van de specialisten geeft aan zich te houden aan de CBO richtlijn of geeft bij wijze van uitzondering in individuele gevallen een extra kuur antibiotica bij niet verminderde klachten. Daarbij kan het soms moeilijk zijn om aan de patiënt uit te leggen waarom zij geen verdere antibioticabehandeling voorschrijven, terwijl de patiënt nog wel klachten ervaart. Diverse huisartsen en specialisten merken op dat na een antibioticabehandeling voor de ziekte van Lyme het vaak nog lang kan duren voordat de patiënt geen klachten meer heeft.

Een andere onduidelijkheid voor sommige huisartsen betreffende de behandeling is, “*wie moet behandelen?*” Hiermee wordt bedoeld dat een patiënt vaak zowel een huisarts, als een infectioloog,

internist, reumatoloog of een andere specialist ziet. Wie van hen uiteindelijk de behandeling moet voorschrijven is onduidelijk. Daarnaast zijn er patiënten die vragen naar de mogelijkheden van een andere behandeling behalve antibiotica, waarop de huisarts geen antwoord heeft.

Het grootste deel van de specialisten geeft aan dat aanvullende therapie tijdens het gehele behandeltraject van belang is, voornamelijk voor patiënten met aanhoudende klachten. Hierbij kan gedacht worden aan fysiotherapie of het betrekken van een psycholoog in het behandeltraject. Daarbij wordt aangegeven dat bij andere chronische of langdurige aandoeningen dit soort trajecten ook worden aangeboden. Als knelpunt wordt hierbij het onbegrip van patiënten ervaren en de onwil van patiënten om hierin mee te gaan. De specialisten geven aan het belang van deze aanvullende behandelingen uit te leggen aan patiënten, en begrijpen niet waar deze onwil van de patiënt vandaan komt.

Aanhoudende klachten

Een belangrijk knelpunt is de onbekende oorzaak van aanhoudende klachten. Het grootste deel van de huisartsen geeft aan dat zij problemen hebben met hoe om te gaan en wat te doen met een patiënt die aangeeft na de behandeling nog klachten te hebben. Zij hebben geen antwoord op wat de achterliggende oorzaak is; een chronische infectie, een post infectieus beeld of restverschijnselen. De term chronische Lymeziekte is voor hen dan ook onduidelijk omdat er geen eenduidige definitie of diagnostische instrumenten bij hen bekend zijn. Het gevolg is dat de huisarts niet weet hoe hij de betreffende patiënt moet behandelen. Een aantal specialisten geeft aan dat aanhoudende (niet kenmerkende) klachten en een negatieve serologie of een afgeronde antibioticabehandeling kunnen leiden tot discussie met de patiënt over de oorzaak van deze klachten. Hierbij is het vaak moeilijk de patiënt te overtuigen van een niet actieve infectie. Het feit dat er niet met zekerheid gezegd kan worden dat er geen actieve infectie gaande is, maar dat dit wel het uitgangspunt is van het merendeel van de gesproken specialisten, bemoeilijkt deze discussie. Een klein aantal specialisten geeft aan dat het voor hen niet van belang is of chronische Lymeziekte bestaat, maar dat het erom gaat dat er klachten aanwezig zijn en hier iets aan gedaan moet worden, hetzij medicamenteus, hetzij met cognitieve therapie of copingstrategieën. Specialisten geven tevens aan dat het grootste aantal patiënten die zij zien degenen zijn met aanhoudende klachten. Zij vinden het hierbij een knelpunt dat dit ook de groep is waarover het minst gezegd wordt in de CBO richtlijn.

Medisch specialist niet NVLP: *Het kan soms maanden of een jaar duren voordat alle klachten weg zijn zonder dat die nog worden veroorzaakt door de infectie. De patiënt begrijpt dit echter niet altijd en wil opnieuw behandeld worden.*

Kennis en vertrouwen in de arts

Huisartsen geven aan niet altijd kennis paraat te hebben betreffende de diagnostische methoden en de juiste behandelingen. Hierbij wordt opgemerkt dat zij in een aantal gevallen onvoldoende ervaring hebben met Lyme-patiënten om parate kennis te hebben opgedaan. Daarnaast is er soms ook niet voldoende kennis vanuit de wetenschap. Het merendeel van de specialisten geeft aan dat zij genoeg kennis bezitten over de ziekte van Lyme. Zij vinden het echter verontrustend als de verhalen van patiënten kloppen betreffende huisartsen die geen erythema migrans herkennen. Daarnaast krijgen specialisten zelf vragen van huisartsen over symptomen en testuitslagen. Dit is voor hen een teken dat eventuele nascholing voor de huisarts van belang zou kunnen zijn.

Ook wordt door alle artsen aangegeven dat nog niet alles bekend is betreffende de ziekte van Lyme. Dit geeft aan dat Lymeziekte een lastige ziekte is, niet per se dat artsen te weinig kennis hebben, alhoewel patiënten dit wel zo kunnen interpreteren. Dit betekent dat de arts soms aan moet geven dat hij iets niet weet, maar tegelijkertijd moet de patiënt ook vertrouwen hebben in de kennis die de arts wel heeft. Huisartsen zijn het er echter over eens dat een goede huisarts de patiënt en zijn klachten altijd serieus neemt, ongeacht de oorzaak en als reactie moet de patiënt dan eveneens open staan voor de expertise van de arts en daarmee ook voor een diagnose waar hij misschien niet op had gehoopt of die hij niet verwacht had.

Ook alle specialisten geven aan dat het vertrouwen van de patiënt in de arts betreffende de ziekte van Lyme niet altijd aanwezig is. Dit ervaart het merendeel zelf en een klein aantal ziet het vooral bij collega's gebeuren. Een aantal huisartsen en specialisten geeft aan dat dit te maken heeft met foutieve informatie die patiënten verzamelen via internet. Dit is vaak ongenueanceerde of individuele informatie, die niet gezien kan worden als algemene waarheid. Er wordt aangegeven dat de arts zeer goed moet kunnen communiceren, om de patiënt ervan te overtuigen dat niet alle gevonden informatie juist is. Volgens de zorgverleners zijn echter niet alle patiënten te overtuigen.

Medisch specialist niet NVLP: *Het is logisch dat patiënten informatie zoeken op het internet, daar is niets mis mee. Men moet dan alleen wel leren dat er ook veel ruis te vinden is en waar men de informatie het beste kan zoeken.*

Daarbij geven specialisten aan dat sommige patiënten op zoek zijn naar de diagnose ziekte van Lyme en zich alleen serieus genomen voelen wanneer deze ook wordt gegeven, inclusief de bijbehorende behandeling. Wanneer dit niet wordt gedaan, wordt er geklaagd over de houding van de arts. Zo wordt meer onrust en wantrouwen gecreëerd. Een enkele specialist (niet via de NVLP) gaf aan dat wanneer een patiënt komt die een diagnose wil, daar niet aan voldaan kan worden aangezien specialisten over kennis beschikken en dit toepassen op het individu. Wanneer een patiënt het daar niet mee eens is, geeft een enkele specialist het advies op zoek te gaan naar een andere (geregistreerde) specialist. Andere specialisten (zowel via de NVLP als anders) geven echter aan dat dit soort houdingen het wantrouwen van de patiënt vergroot en dat de arts de taak heeft door de negatieve houding van de patiënt heen te prikken en de achterliggende problematiek boven water moet zien te krijgen.

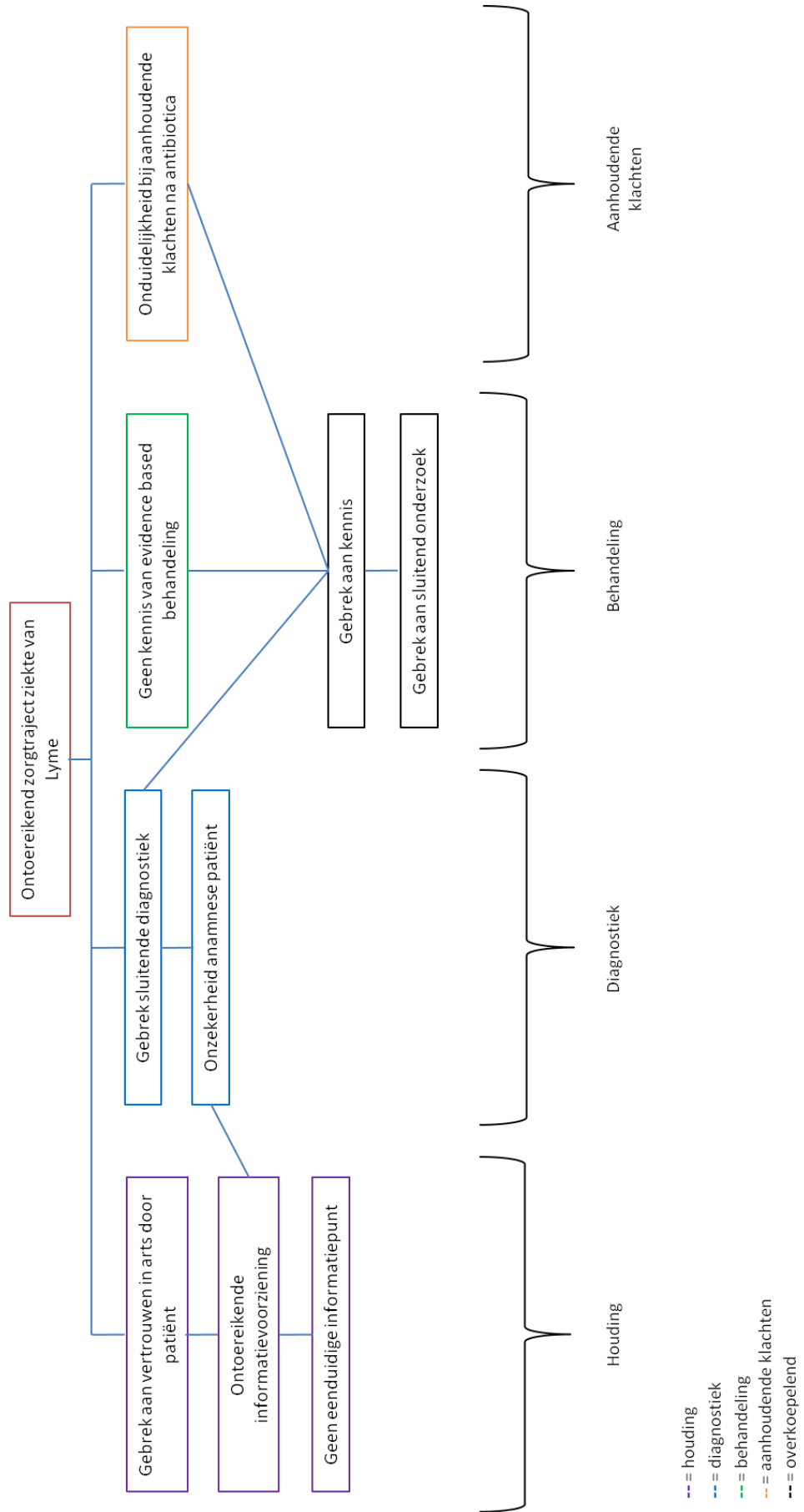
Medisch specialist niet NVLP: *De relatie tussen patiënt en arts draait om een goede voorlichting, en deze moet op één of andere manier gegeven worden'.*

Specifieke knelpunten

Verschillende huisartsen geven aan dat de vraag van patiënten of zij de ziekte van Lyme hebben momenteel veel meer voor lijkt te komen. Er wordt aangegeven dat dit kan liggen aan het feit dat Lymeziekte nu beter bekend is en mensen er dus meer alert op zijn, of aan de gestegen prevalentie van geïnfecteerde teken, maar ook dat er sprake kan zijn van een hype. Zo is er meer naamsbekendheid van de ziekte van Lyme vanwege televisieprogramma's en campagnes, maar sindsdien loopt de prevalentie ook op. Een probleem hierbij is dat met zowel de anamnese als de diagnostische test de ziekte Lyme niet met zekerheid kan worden uitgesloten en daarom de arts zich soms genoodzaakt voelt uit voorzorg een antibioticabehandeling voor te schrijven. Sommige

specialisten geven aan dat de ziekte van Lyme, net als vele andere ziekten, een sociaal-culturele achtergrond heeft. Dit betekent dat een ziekte zoals Lyme een ‘hype’ kan worden, waarvan voor andere moeilijk classificeerbare ziekten gelijksoortige voorbeelden genoemd kunnen worden. (zoals het chronisch vermoeidheidssyndroom en gevallen van whiplash). Er wordt aangegeven dat hoewel een grote groep patiënten met reële klachten kampt, er ook ruis aanwezig is in de groep patiënten die met de vraag Lymeziekte komt.

Een ander knelpunt is zeer specifiek voor de huisartsen en heeft te maken met de ICPC-code voor een tekenbeet. Bij sommige praktijken is deze code aanwezig, maar bij anderen kan dit slechts onder insectenbeet worden geschaard. Het wordt ervaren als een gemis wanneer dit niet kan worden aangegeven, met het oog op een eventueel volgend consult. Daarnaast kan het ook als gebrek worden gezien wanneer voor epidemiologische studies dit soort gegevens gebruikt zouden worden.



4.2 Onderzoekswensen zorgverleners

De onderzoekswensen die zijn geformuleerd door de zorgverleners zijn onderverdeeld in de centrale thema's: *preventie, diagnostiek, behandeling en fundamenteel*. In de bijbehorende tabellen worden de onderzoekswensen gespecificeerd per subgroep (zie *bijlage 3 onderzoekswensen zorgverleners per groep*).

Preventie

In zowel de focusgroep met huisartsen als de interviews met medisch specialisten kwam het thema preventie slechts enkele malen aan bod. Toch zijn verschillende onderzoekswensen met betrekking tot dit thema genoemd en geprioriteerd.

#	Onderzoekswensen preventie	Groep
1	Vaccinontwikkeling ziekte van Lyme	H, S
2	Mogelijkheid en effect van het preventief behandelen met antibiotica bij iedere tekenbeet	H, S
3	Mogelijkheid uitroeien van de teek (m.b.v. natuurlijke vijand)	H

H = huisartsen
S = specialisten

Vaccin

Ten eerste is de onderzoekswens naar *vaccinontwikkeling* genoemd. Dit wordt van belang geacht omdat hierdoor de ziekte kan worden voorkomen. Volgens enkele specialisten (zowel via de NVLP als anders) ligt voor toekomstig onderzoek zeker een belangrijke rol in vaccinontwikkeling en staan zij hier zeer positief tegenover.

Iedere tekenbeet behandelen en uitroeien teek

De onderzoekswens om de *mogelijkheid en het effect van preventief behandelen met antibiotica bij iedere tekenbeet* te onderzoeken is genoemd door zowel huisartsen als specialisten. Deze onderzoekswens komt tegemoet aan de onzekerheid van een juiste diagnose en het wantrouwen van de patiënt in het geval van een tekenbeet. Men vraagt zich hierbij af wat het betekent voor de prevalentie van de ziekte van Lyme wanneer men bij iedere tekenbeet uit voorzorg met antibiotica zou behandelen. Wanneer risicogebieden duidelijk in kaart zijn gebracht, zal zeker in deze gebieden laagdrempelig behandelen voordelig kunnen zijn volgens verschillende huisartsen en specialisten. Een deel van de huisartsen prefereert een antibioticabehandeling boven de discussie met de patiënt over de uitkomst van de diagnostische test. De huisartsen willen echter weten of de mogelijkheid bestaat tot antibioticaresistentie van de *Borrelia* bacterie.

Tot slot is door de huisartsen gesproken over de mogelijkheid de ziekte van Lyme aan te pakken bij de basis, door *de teek uit te roeien*, zoals met behulp van een natuurlijke vijand van de teek.

Diagnostiek

Het onderwerp diagnostiek is ruimschoots besproken bij zowel de huisartsen als de specialisten. Er zijn dan ook vier onderzoekswensen geformuleerd die breed gedragen worden binnen de groep van zorgverleners met betrekking tot diagnostische methoden.

#	Onderzoekswensen diagnose	Groep
1	Wat is de validiteit van serologische testen	H, S
2	Vergelijkende studie naar verschillende diagnostische testen	H, S
3	Ontwikkelen nieuwe of verbeterde serologische diagnostiek	S
4	Het onderzoeken van nieuwe diagnostische methoden	S

H = huisartsen
S = specialisten

Validiteit serologische test

Een geformuleerde onderzoeksvraag is, *wat is de validiteit van serologische testen*. Men wil hierbij vooral ook de validiteit van de serologische testen van buiten het reguliere zorgcircuit onderzocht zien. Alle artsen worden geconfronteerd met alternatieve manieren om de ziekte van Lyme te diagnosticeren. Een deel van de artsen is hierin geïnteresseerd aangezien de eigen gebruikte testen *'insufficiënt zijn'*. Met alternatief wordt hier bedoeld: alles wat buiten de reguliere zorg gebruikt wordt, zoals in private klinieken en in het buitenland (bijvoorbeeld de LTT test) of binnen de alternatieve geneeswijzen (bijvoorbeeld bioresonantie).

Vergelijking diagnostische methoden

Een hieraan gerelateerde onderzoekswens is een *vergelijkende studie van diagnostische methoden* uit voeren, waarin ook methoden worden meegenomen die momenteel niet in de Nederlandse reguliere zorg worden gebruikt, inclusief niet-serologische testen. Dit zal het vergemakkelijken patiënten te woord te staan die een vraag hebben betreffende diagnostische opties. Daarnaast helpt het in de omgang met patiënten die uitslagen van diagnostische testen van buiten het reguliere Nederlandse zorgcircuit presenteren aan de arts.

Nieuwe of verbeterde diagnostiek

Daarnaast hebben specialisten de wens om een nieuwe serologische diagnostische test te ontwikkelen, of een bestaande te verbeteren, waarmee onderscheid gemaakt kan worden tussen een actieve en doorgemaakte infectie. Deze test zal niet alleen de diagnosestelling verbeteren, maar ook inzicht kunnen geven in wanneer de infectie voorbij is en daarmee rust geven aan zowel arts als patiënt.

Diagnostische methoden anders dan serologie

Een enkele specialist (via de NVLP) geeft aan dat het van belang kan zijn om naar diagnostische methoden te zoeken buiten de serologie. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan een PET-scan. Specialisten geven hierbij aan dat deze nieuwe of verbeterde test niet slechts de markt breder moet maken, maar als norm aangenomen moet worden in binnen- en buitenland.

Behandeling

Het thema behandeling bevat zoals eerder besproken veel knelpunten voor beide groepen zorgverleners. Er zijn vier onderzoekswensen geformuleerd met als doel een betrouwbare evidence-based behandeling voor te kunnen schrijven in de toekomst.

#	Onderzoekswensen behandeling	Groep
1	Wat zijn alternatieven voor antibiotica behandeling en wat zijn de effecten hiervan	H, S
2	Wanneer en hoe lang behandeling met antibiotica (nog) effectief	H
3	Prospectieve studie naar effect van lage dosering antibiotica voor langere tijd	S
4	Effecten van cognitieve gedragstherapie op aanhoudende klachten	S

H = huisartsen
S = specialisten

Alternatieven voor antibiotica

Een onderzoekswens van huisartsen is *wat zijn alternatieven voor antibioticabehandeling*, waarmee bedoeld wordt alle behandelingen anders dan antibiotica. Als voorbeelden worden genoemd een behandeling met andere natuurlijke antibiotica of overige natuurlijke middelen, behandeling met immuunmodulatoren of immuunondersteuning en bioresonantie. Ook specialisten geven aan dat zij niet met zekerheid kunnen zeggen tegen een patiënt of een alternatieve behandeling wel of geen nut heeft, zolang dit niet expliciet is onderzocht. Problemen met behandeling worden vooral gezien bij patiënten met langdurige klachten. Dat hiervoor geen evidence-based behandeling is, maakt het moeilijk om een keuze te maken in eventuele verdere behandelingen.

Wanneer is antibioticabehandeling effectief

De onderzoekswens geformuleerd door huisartsen luidt aansluitend *'wanneer en hoe lang heeft behandelen met antibiotica (nog) nut'*. Hierbij wordt aangegeven dat sommige patiënten met een korte kuur van antibiotica opknappen, terwijl anderen na een maand of maanden nog geen gewenst effect zien. In het laatste geval geven huisartsen en specialisten aan dat bij langdurige klachten antibiotica geven mogelijk zinloos is en zelfs negatieve (bij)effecten teweeg kunnen brengen. Moet men dan blijven zoeken naar een andere substraatbehandeling, of moet er een totaal andere weg ingeslagen worden, is een vraag die hierbij gesteld wordt door huisartsen.

Lage dosis antibiotica

Onder specialisten is door een enkeling de vraag gesteld *wat het effect zal zijn van een lagere dosis antibiotica voor langere termijn*, in plaats van deze te verhogen zoals patiënten zouden willen. Hier is nog geen onderzoek naar gedaan en verschillende specialisten (zowel via de NVLP als anders) zou dit effect graag onderzocht willen zien.

Cognitieve gedragstherapie

Tot slot geven verschillende specialisten aan dat cognitieve gedragstherapie een positief effect zal hebben voor patiënten met aanhoudende klachten. Aangezien er bij patiënten grote aarzeling bestaat om wel of niet mee te werken aan cognitieve gedragstherapie, zou een studie die *het effect van cognitieve gedragstherapie op patiënten met aanhoudende klachten* onderzoekt bij kunnen dragen aan de juiste behandeling voor de patiënt. Dit kan zowel in combinatie met antibiotica als alleenstaande behandeling onderzocht worden.

Fundamenteel

Zowel huisartsen als specialisten (zowel via NVLP als anders) geven aan dat fundamenteel onderzoek van belang is voor beter begrip, betere diagnostiek en betere behandeling van de ziekte van Lyme. Daarbij zouden verschillende geconsulteerde zorgverleners graag onderzoek zien met betrekking tot aanhoudende klachten van patiënten na een behandeling met antibiotica, aangezien deze groep de grootste moeilijkheid en onzekerheid met zich meebrengt. Zo zijn er zeven onderzoekswensen op dit gebied geformuleerd.

#	Onderzoekswensen aanhoudende klachten	Groep
1	Wat is chronische ziekte van Lyme, vraagstelling aan de hand van gevalideerde vragenlijsten	H
2	Wat zijn de specifieke kenmerken van patiënten, inclusief kinderen en ouders, met aanhoudende klachten	S
3	Wat is het proces, het mechanisme en de oorzaak van aanhoudende klachten	H, S
4	Vindt cystevorming plaats bij lymeziekte en wat is hierbij het effect van een cystebreker	H, S
5	Internationale verschillen tussen bacteriën en teken	H
6	Onderzoek naar het besmettingsrisico in de eerste fase direct na de tekenbeet en individueel risico	H
7	Geografische spreiding besmette teken	H

H = huisartsen
S = specialisten

Gevalideerde vragenlijst chronische ziekte van Lyme

Door diverse huisartsen is de onderzoekswens geformuleerd met de vraag *‘wat is chronische ziekte van Lyme en is dit vast te stellen aan de hand van gevalideerde vragenlijsten’*. Deze gevalideerde vragenlijst moet tot de diagnose kunnen leiden of eraan kunnen bijdragen. Het is voor veel huisartsen onduidelijk wat de term chronische Lyme inhoudt, aangezien er geen eenduidige definitie is en huidige diagnostische testen kunnen op dit moment niet bijdragen aan de vraag of iemand chronische lymeziekte heeft. Daardoor is het moeilijk vast te stellen bij een patiënt of deze wel of niet chronische lymeziekte heeft en is het lastig om de patiënt de juiste behandeling te geven.

Kenmerken patiënten aanhoudende klachten

Enkele specialisten geven aan dat *‘patiënten en (ouders van) jonge patiënten met aanhoudende klachten eventueel specifieke kenmerken of opvallende achtergronden zouden kunnen hebben’*. Het zou daarom interessant zijn om te kijken in een beschrijvende studie of in deze groepen specifieke demografische kenmerken gevonden kunnen worden. Daarbij wil men zien wat de eerste klachten waren en welke methoden gebruikt zijn om de ziekte van Lyme te diagnosticeren.

Proces, mechanisme en oorzaak aanhoudende klachten lymeziekte en cystevorming

Zowel huisartsen als specialisten benoemen dat langdurige klachten bij de ziekte van Lyme het grootste probleem zijn. De onduidelijke oorzaak hiervan maakt een vervolgbehandeling moeilijk. Graag willen artsen onderzocht zien wat ten grondslag ligt aan deze aanhoudende klachten en het achterliggende proces en mechanisme. Er wordt hierbij gedacht aan oorzaken zoals die ook bij

andere infecties voorkomen, zoals een post-infectieus syndroom. Het proces en mechanisme achter dit post-infectieuze beeld is echter nog onduidelijk en ook dat zien zorgverleners graag onderzocht. Wanneer dit duidelijk is, ook al is het niet specifiek voor Lymeziekte, dan kan dit gebruikt worden als aanknopingspunt voor behandeling. Daarbij worden andere eventuele oorzaken van aanhoudende klachten benoemd die men onderzocht wil zien, zoals restklachten, blijvende schade, een auto-inflammatoir syndroom of een aanhoudende actieve infectie met de *Borrelia* bacterie.

Aansluitend vragen sommige huisartsen en een enkele specialist zich af of '*cystevorming voorkomt bij de ziekte van Lyme*'. Cystevorming zou namelijk zorgen dat de antibiotica niet bij de *Borrelia* bacterie kan komen. Men wil dit onderzocht zien aangezien hierover momenteel geen wetenschappelijke consensus is. Naar aanleiding hiervan is behandeling in de toekomst eventueel te verbeteren met behulp van cystekrakers. De onderzoekswens is door een tweetal huisartsen dan ook uitgebreid met de vraag '*wat is het effect van een cystebreker bij de antibioticabehandeling*'. Een enkele huisarts geeft aan dat er casussen zijn waarbij de antibioticabehandeling bij een patiënt met Lyme pas aansloeg na toevoeging van een cystebreker. Dit is echter slechts onderbouwd met casuïstiek en er is ook hier geen wetenschappelijke overeenstemming.

Internationale verschillen tussen bacteriën en teken

Er zijn verschillen in beleid op het gebied van Lymeziekte tussen Nederland en andere landen. Men geeft aan dat dit te maken kan hebben met het verschil in de teek en *Borrelia* bacterie tussen binnen- en buitenland. Huisartsen vragen zich hierbij af of deze verschillen inderdaad zo van belang zijn dat landen een verschillend beleid moeten voeren, of dat men toch over grenzen heen moet kijken en een gezamenlijk beleid op moet stellen. De onderzoekswens die geformuleerd is om hier inzicht in te geven is '*wat zijn de internationale verschillen tussen teken en tussen Borrelia bacteriën*'.

(Individueel) besmettingsrisico en geografische spreiding

Vervolgens is door huisartsen de vraag geformuleerd '*wat is het besmettingsrisico in de eerste fase, direct na de tekenbeet*'. Daarbij wordt aangegeven dat de eerste fase van besmetting direct na de tekenbeet onduidelijk is. Hiermee wordt bijvoorbeeld bedoeld de onzekere betrouwbaarheid van de genoemde grens van 24 uur dat een teek op het lichaam vast heeft moeten zitten om kans op infectie te hebben. De vraag is dan ook hoe stellig men op deze ingestelde grens moet vertrouwen, om daar de richtlijn op aan te passen en zo een groep weg te nemen om je zorgen over te maken. Daarbij past de vraag over het individuele besmettingsrisico; waarom kunnen sommigen besmet raken met de bacterie zonder dat dit ontwikkelt naar de ziekte van Lyme.

Tevens lijkt het of de ziekte van Lyme steeds vaker voorkomt, of in ieder geval dat er steeds meer patiënten komen in de huisartsenpraktijk met de vraag of zij de ziekte van Lyme kunnen hebben. Met deze reden wordt tot slot de wens geformuleerd om '*een overzicht van de geografische spreiding van besmette teken in Nederland vorm te geven*'. Wordt dit gebied nu groter of niet en is dat de oorzaak van de oplopende prevalentie van de ziekte van Lyme in de laatste jaren zijn de achterliggende vragen die hierbij gesteld worden.

Specifieke onderzoekswensen

Verschillende specialisten geven aan dat multidisciplinaire samenwerking van belang is bij de ziekte van Lyme. In sommige gevallen gebeurt dit al, in andere ligt het aan de wil en het initiatief van de specialist om over de grenzen van zijn eigen expertise heen te kijken. Alhoewel hier geen onderzoekswens aan is verbonden, geven verschillende specialisten aan dat het van belang is dat in

het traject van de ziekte van Lyme al in een vroeg stadium zowel een (klinisch) psycholoog als een revalidatiearts wordt betrokken. Daarnaast hebben zij de wens dat artsen multidisciplinair gaan samenwerken waar dit nog niet het geval is. Specialisten geven echter ook aan dat dit in kleinere ziekenhuizen niet altijd mogelijk is. In die gevallen moet er een duidelijk plek zijn waar de patiënten uit deze ziekenhuizen naar kunnen worden doorgestuurd om toch de voordelen van een multidisciplinaire aanpak te kunnen krijgen.

5. Conclusie en discussie

Het onderzoek beschreven in dit rapport heeft tot doel de belangrijkste knelpunten en onderzoekswensen in kaart te brengen van patiënten, hoogrisicogroepen en zorgverleners betreffende de ziekte van Lyme. Deze groepen zijn hiertoe bevraagd aan de hand van focusgroepen en interviews. De conclusies van dit rapport berusten dan ook op de perspectieven van de deelnemers en berusten niet altijd op wetenschappelijke feiten. Het is duidelijk dat vanuit ieder perspectief naar voren komt dat onderzoek naar de ziekte van Lyme nodig is. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste conclusies betreffende *knelpunten en zorgen* en *onderzoekswensen* aan de hand van centrale thema's beschreven. Daarna wordt dit onderzoek bediscussieerd. Dan wordt onder andere een vergelijking gemaakt tussen de problemen die in het Burgerinitiatief van de NVLP zijn besproken en de resultaten van dit rapport.

5.1 Conclusie

Er is veel overlap in de resultaten van de verschillende (sub)groepen. Tussen de subgroepen van patiënten zijn vooral overeenkomsten in de resultaten gevonden, waarbij geen duidelijke verschillen in knelpunten en onderzoekswensen naar voren zijn gekomen tussen de patiënten die deelnamen via de NVLP en patiënten die via andere routes zijn gerekruteerd. Duidelijk is dat ook binnen de subgroepen van zorgverleners het belang van onderzoek naar de ziekte van Lyme breed wordt erkend.

Knelpunten en zorgen

Het thema *preventie* werd vooral genoemd door de hoogrisicogroepen en de kortdurende patiëntengroep. Opvallend is dat de andere patiëntengroepen slechts kort het thema preventie hebben besproken en bij de zorgverleners dit thema (vrijwel) niet aan bod is gekomen. De groep kortdurende patiënten en beide hoogrisicogroepen zijn het erover eens dat er in Nederland onvoldoende actieve voorlichting plaatsvindt. Dit wordt specifiek ervaren in hoogrisicogebieden en in de werkomgeving van hoogrisico beroepsgroepen. Maar ook wordt de burger volgens deze groepen niet voldoende voorgelicht aan de hand van bijvoorbeeld campagnes of folders bij apotheek en huisarts. Men is het er tevens over eens dat wanneer wel informatie wordt verstrekt, deze vaak tegenstrijdig is en niet diep genoeg ingaat op het risico dat men loopt en op welke stappen men moet ondernemen na een tekenbeet (bijvoorbeeld wanneer men een huisarts moet raadplegen).

Het thema *diagnostiek* is in iedere groep uitgebreid aan bod geweest. Het is daarbij opvallend dat ook de hoogrisicogroepen de diagnosestelling als knelpunt benoemen. Tussen en binnen iedere groep is men het eens dat de huidige diagnostische testen die aangeboden worden in de Nederlandse zorgsector niet sluitend zijn. Hiermee wordt voornamelijk bedoeld dat fout-negatieve uitslagen voorkomen. De verschillende deelnemers verschillen echter van mening met betrekking tot de mate waarin dit gebeurt. Zorgverleners geven aan dat diagnostiek nooit honderd procent sluitend is en dat fout-negatieve en fout-positieve uitslagen voor kunnen komen. Patiënten geven aan dat de diagnostiek vaak niet sluitend is en het aantal fout-negatieven hoog is. Daarnaast vertrouwt het merendeel van de deelnemers uit de groep van ouders en de groepen met langer durende patiënten, op diagnosestellingen vanuit private en buitenlandse instellingen. Daarbij zijn zij van mening dat deze

uitslagen door Nederlandse artsen moeten worden overgenomen. Het merendeel van de zorgverleners geeft echter aan dat de sensitiviteit van deze testen niet goed onderzocht is en zij daarom de uitslagen niet gebruiken om behandelingen op te baseren. Naast de betrouwbaarheid van diagnostische testen is door patiëntengroepen gesproken over het niet herkennen van symptomen door de huisartsen. Een deel van de huisartsen beaamt dat zij niet altijd een erythema migrans herkennen en bij niet kenmerkende klachten niet (direct) aan de ziekte van Lyme denken.

Ook het thema *behandeling* is door iedere groep uitvoerig besproken als knelpunt. Opvallend hierbij is dat verschillende patiënten aangeven dat ze in eerste instantie een antibioticabehandeling van slechts vijf dagen hebben gekregen van de huisarts. De huisartsen uit de focusgroep geven echter aan altijd minimaal twee weken antibiotica voor te schrijven bij (verdenking op) de ziekte van Lyme. Het overgrote deel van de patiënten met langer durende Lymeziekte, evenals een groot deel van de deelnemers uit de groep met ouders, zijn ervan overtuigd dat langdurige antibioticakuren belangrijk zijn in de behandeling bij aanhoudende klachten bij de ziekte van Lyme. Verschillende patiënten geven aan dat artsen hen hierin niet tegemoet willen komen en dat zij daarom deze behandelingen ondergaan in het buitenland of bij private instellingen. Vooral de patiënten met aanhoudende klachten ervaren de Nederlandse reguliere zorg als niet adequaat. Huisartsen geven echter aan dat zij de CBO richtlijn volgen en verder geen kennis hebben van andere evidence-based behandelingen. Diverse specialisten blijken bereid te zijn (in specifieke gevallen) langere antibioticabehandelingen voor te schrijven. Zij zijn echter van mening dat zolang zij slechts kunnen bouwen op casuïstiek en niet op evidence-based onderzoek zij niet bereid zijn hier een gewoonte van te maken. Ook het overstappen naar alternatieve geneeswijzen (zoals de veelgenoemde bioresonantie) komt veel voor onder de geraadpleegde patiënten met langer durende Lymeziekte, een kleiner aantal ouders geeft aan hulp te zoeken in het alternatieve circuit. Beide zijn een voorbeeld van de onvrede met de huidige zorgverlening.

Patiënten uit iedere subgroep, inclusief de kortdurende patiënten, ervaren het gebrek aan *nazorg* na de behandeling als een belangrijk knelpunt. Verschillende patiënten geven hierbij aan dat het voor hen niet belangrijk is of eventuele aanhoudende klachten aan de ziekte van Lyme gerelateerd zijn. Zolang er (actief) nazorg wordt aangeboden na de antibioticabehandeling zal dit in grote mate bijdragen aan het gevoel van erkenning voor de (ex)lymepatiënt. Opvallend is dat de zorgverleners tijdens de discussies niet één keer stil hebben gestaan bij eventuele nazorg van patiënten na de behandeling.

Patiënten geven aan dat het *gebrek aan kennis* bij artsen en de *houding van artsen* een belangrijk thema is waarbinnen zij knelpunten ervaren. Vooral gebrek aan kennis betreffende symptomen, betrouwbaarheid en interpretatie van diagnostische testen en duur van antibioticabehandeling is een probleem volgens veel patiënten. De huisartsen geven aan dat zij inderdaad kennis missen betreffende (één van) deze punten, terwijl zij wel patiënten met de ziekte van Lyme in de praktijk hebben gehad. Daarbij kunnen de huisartsen zich voorstellen dat dit gebrek aan kennis ook zal bestaan bij andere huisartsen. De meeste huisartsen zeggen open te staan voor eventuele bijscholing betreffende Lymeziekte. In beide zorgverlenergroepen wordt opgemerkt dat in sommige gevallen ook sprake is van gebrek aan wetenschappelijke kennis. Vooral deelnemers uit de patiëntengroep via de NVLP halen kennis uit het buitenland en uit casuïstiek. De status van deze informatie is echter onduidelijk en daarom volgens de medisch specialisten niet goed te gebruiken voor argumentatie.

Patiënten geven verschillende keren aan dat een aantal artsen een negatieve houding heeft ten opzichte van patiënten met (eventuele) ziekte van Lyme en dat zij deze patiënten niet serieus nemen. Zowel de huisartsen als de specialisten zetten hier tegenover dat de patiënt niet vertrouwt op hun expertise. Opvallend is dat volgens de zorgverleners dit gebrek aan vertrouwen in de arts en de negatieve houding van de arts minder ervaren worden wanneer patiënten voor andere aandoeningen bij de arts komen.

Tot slot geven zowel patiënten als zorgverleners aan dat een multidisciplinaire aanpak voor de ziekte van Lyme veelal ontbreekt. In een groot aantal ziekenhuizen is een dergelijk aanpak moeilijk aangezien hier geen protocollen voor zijn en dus slechts de inzet van individuele artsen kan leiden tot multidisciplinaire samenwerking.

Onderzoekswensen

De overeenkomsten (donkere vlakken) en verschillen (lichte vlakken) tussen de onderzoekswensen van de verschillende groepen zijn weergegeven in *tabel 4*.

Binnen het thema *preventie* zijn duidelijke overeenkomsten in onderzoekswensen te zien. Het ontwikkelen van een vaccin, het effect van preventief behandelen met antibiotica na iedere tekenbeet en mogelijkheden van het uitroeien van de teek zijn hierbij terugkerende onderzoekswensen. Daarnaast geven patiënten en hoogrisicogroepen aan dat onderzoek naar effectiviteit van preventiemaatregelen in het buitenland van belang is om de Nederlandse maatregelen te verbeteren.

Binnen het thema *diagnostiek* heeft iedere groep de wens geuit om nieuwe of verbeterde diagnostische methoden te ontwikkelen, waarbij onderscheid tussen een doorgemaakte en actieve infectie gemaakt kan worden. Daarnaast willen zorgverleners graag vergelijkend onderzoek zien betreffende de sensitiviteit van verschillende diagnostische methoden, inclusief alternatieve methoden. Ook al is dit niet genoemd als wens van de patiënten, dit sluit wel aan bij de door hen genoemde knelpunten met betrekking tot diagnosestelling.

Ook de onderzoekswensen binnen het thema *behandeling* worden in iedere groep geprioriteerd. Centraal hierin staat de wens onderzoek uit te voeren naar zowel de positieve als negatieve effecten van verschillende duur, dosis en type antibiotica. De zorgverleners breiden de wens uit met onderzoek naar het effect van cognitieve therapie, al dan niet in combinatie met antibioticabehandeling.

Binnen het thema *fundamenteel onderzoek* zien alle groepen graag onderzoek naar de invloed van individuele kenmerken op het ontstaan van verschillende specifieke symptomen en de ernst van deze symptomen. Waar de patiënten vragen om onderzoek om 'chronische ziekte van Lyme' aan te tonen, specificeren de zorgverleners dit met de vraag wat de achterliggende oorzaak is van aanhoudende klachten. Daarnaast vragen patiënten specifiek om onderzoek naar het infectiemechanisme van de *Borrelia* bacterie om hier nieuwe behandelingen en diagnostische methoden op aan te kunnen passen.

Tot slot is in de groepen een aantal *individuele onderzoekswensen* geformuleerd die in andere groepen niet genoemd zijn. Zo vragen patiënten om onderzoek over hoe op een effectieve wijze multidisciplinaire behandelteams opgezet kunnen worden. Hoewel zorgverleners deze vraag niet stellen, hebben zij in discussies wel aangegeven dat een multidisciplinaire aanpak van belang is voor

de ziekte van Lyme. Een tweede onderzoekswens die specifiek door patiënten genoemd is met betrekking tot kennis, is hoe in de (na)scholing van artsen meer kennis betreffende de ziekte van Lyme opgenomen kan worden. Ook al is dit bij de huisartsen niet genoemd als onderzoekswens, zij geven in de discussie wel aan dat zij niet altijd genoeg kennis over de ziekte van Lyme hebben. De deelnemers van de professionele hoogrisicogroepen hebben specifieke onderzoekswensen geformuleerd die slechts van belang zijn voor hun beroepsgroep, zoals de vraag of het mogelijk is de ziekte van Lyme onder de beroepsziekten te laten vallen.

Het is opvallend dat tussen de drie verschillende groepen veel overeenkomst is betreffende de onderzoekswensen. Dit geldt ook wanneer de achterliggende knelpunten niet breed gedragen werden tussen de groepen (zoals het tekort aan adequate preventieve maatregelen) en wanneer een aantal knelpunten elkaar zelfs tegensprak (zoals de mate van betrouwbaarheid van diagnostische testen). De geformuleerde onderzoekswensen van de deelnemers zijn grotendeels onderbouwd door de eerder genoemde ervaren knelpunten. Verder is het opvallend dat zorgverleners onderzoekswensen betreffende preventie hebben geformuleerd, terwijl preventie geen besproken knelpunt was. Bij de patiënten is het gebrek aan nazorg als knelpunt omschreven, maar daar is niet direct een onderzoekswens aan gekoppeld.

Patiënten benoemen als knelpunt een ervaren negatieve houding van de arts en gebrek aan kennis bij artsen. Tegelijkertijd ervaren artsen als knelpunt dat patiënten geen vertrouwen hebben in de expertise van de arts en dat patiënten daardoor zelf een negatieve houding aan kunnen nemen. Opvallend is dat op deze knelpunten niet is teruggekomen bij het formuleren van onderzoekswensen. Wel hebben beide groepen uitgesproken dat deze knelpunten kunnen worden opgelost wanneer de door hen geformuleerde onderzoekswensen worden vervuld.

Tabel 4, onderzoekswensen patiënten, hoogrisicogroepen, zorgverleners

Donkere vlakken: overeenkomsten in onderzoekswensen tussen groepen

Lichte vlakken: verschillen in onderzoekswensen tussen groepen

Onderzoekswensen patiënten	Onderzoekswensen hoog risico	Onderzoekswensen zorgverleners
Onderzoekswensen betreffende preventie		
Wat is de effectiviteit van preventieve maatregelen	Effect van preventie maatregelen - geïmpregneerde kleding /strip, preventieve zalf en druppels, etc. (inclusief maatregelen die gebruikt worden in het buitenland)	
Hoe kan op effectieve wijze voorlichting aan de burger worden gegeven	Wat is effect van voorlichting op voorkomen van de ziekte van Lyme	
Vaccinontwikkeling		Vaccinontwikkeling
	Aanpakken van de teek; hoe kan ervoor gezorgd worden dat teken geen <i>Borrelia</i> bacterie mee- of overdragen	Mogelijkheid uitroeien van de teek (m.b.v. natuurlijke vijand)
	Opzet van een centraal informatiepunt ²	Mogelijkheid en effect van het preventief behandelen met antibiotica bij iedere tekenbeet
Onderzoekswensen betreffende diagnostiek		
Onderzoek naar betere diagnostische methoden	Ontwikkeling van nieuwe of verbeterde diagnostische test	Ontwikkelen nieuwe of verbeterde serologische diagnostiek
Diagnostische methode uitslag huidige of doorgemaakte infectie		Het onderzoeken van nieuwe diagnostische methoden
Diagnostiseren van diversiteit Bb		Wat is de validiteit van serologische testen
Gevallen van misdiagnose onderzoeken	Op welke wijze kan kennis van symptomen de ziekte van Lyme verbeterd worden	Vergelijkende studie naar verschillende diagnostische testen
Is standaard testen op de ziekte van Lyme bij neurologische klachten effectief		
Onderzoekswensen betreffende behandeling		
Effect antibioticabehandeling		Wanneer en hoe lang behandeling met antibiotica (nog) effectief
Effect alternatieve behandelingen, combinatie antibiotica en alternatief	Onderzoek om effect alternatieve behandelmethoden in kaart te brengen	Wat zijn alternatieven voor antibiotica behandeling en wat zijn de effecten hiervan
		Prospectieve studie naar effect van lage dosering antibiotica voor langere tijd
		Effecten van cognitieve gedragstherapie op aanhoudende klachten
Onderzoekswensen betreffende kennis		
Onder welke condities kan een nationaal expertisecentrum voor de ziekte van Lyme functioneren		
Hoe kan betere kennisdeling van wetenschap plaatsvinden		
Hoe kan in opleiding en nascholing van artsen meer kennis betreffende de ziekte van Lyme opgenomen worden		

² Geformuleerd als actiepunt tijdens inventarisatie onderzoekswensen – opgenomen in lijst vanwege terugkeren en prioriteren van dit (actie)punt, waar implementatieonderzoek voor nodig is.

Onderzoekswensen patiënten	Onderzoekswensen hoog risico	Onderzoekswensen zorgverleners
Onderzoekswensen betreffende zorgtraject		
Hoe kunnen multidisciplinaire behandelteams snel en effectief opgezet worden		
Wat is de kwaliteit van aanbod van reguliere en alternatieve zorg		
Onderzoekswensen betreffende fundamenteel onderzoek		
Onderzoek naar chronische ziekte van Lyme		Wat is het proces, het mechanisme en de oorzaak van aanhoudende klachten
Wat is de invloed van persoonlijke kenmerken op het wel/niet ontstaan en mate van (bepaalde) symptomen	Wat is de invloed van persoonlijke kenmerken op het wel/niet ontstaan en mate van (bepaalde) symptomen	
Fundamenteel onderzoek naar mechanismen <i>Borrelia burgdorferi</i>		Vind cystevorming plaats bij de ziekte van Lyme en wat is hierbij het effect van een cystebreker
Onderzoek naar overdraagbaarheid ziekte van Lyme		Onderzoek naar het besmettingsrisico in de eerste fase en individueel risico
Relatie tussen de ziekte van Lyme en/of co-infecties met psychische/neurologische symptomen		Geografische spreiding besmette teken
Onderzoek naar de rol van co-infecties		Internationale verschillen tussen bacterie en teken
		Wat is chronische ziekte van Lyme, aan de hand van gevalideerde vragenlijsten
		Wat zijn de specifieke kenmerken van patiënten, inclusief kinderen, met aanhoudende klachten
Onderzoekswensen specifiek		
Out of the box vernieuwend onderzoek	Effect de ziekte van Lyme op arbeidsproductiviteit onder bepaalde beroepsgroepen	
Verhogen van ervaren urgentie	(Hoe) is het mogelijk om de ziekte van Lyme te erkennen als beroepsziekte	
	Mogelijkheden registratiemethode voor de ziekte van Lyme op te zetten	

5.2 Discussie

Opvallend is dat de onderzoekswensen die benoemd zijn door de drie verschillende groepen (patiënten, hoogrisicogroepen, zorgverleners) in grote mate overeenkomen. Een verschil is wel te vinden in de nuancering van de geformuleerde onderzoekswensen. De zorgverleners zijn wetenschappelijk onderlegd en kunnen gemakkelijker hun knelpunten koppelen aan een onderzoekswens. Dit geldt ook (in mindere mate) voor de patiëntengroep met langer durende patiënten, aangezien zij vaak actief op zoek zijn gegaan naar informatie rondom hun ziekte en veel ervaring opgedaan hebben tijdens hun zorgtraject (dus meer geprototoprofessionaliseerd zijn). Patiënten met kortdurende Lymeziekte en hoogrisicogroepen kunnen hun ervaren knelpunten gemakkelijk concretiseren, maar hebben meer moeite deze te verbinden aan uitvoerbare onderzoekswensen. Daarbij zijn genoemde argumenten voor een onderzoekswens niet altijd in lijn met de wetenschappelijke stand van zaken. Dit doet echter niets af aan de legitimiteit van de onderzoekswens; het geeft aan dat rondom dit thema een probleem wordt ervaren.

In dit rapport zijn de positieve ervaringen van zowel patiënten als zorgverleners en hoogrisicogroepen niet opgenomen, vanwege de specifieke vraag naar knelpunten. Dit betekent echter niet dat de deelnemers uit de drie verschillende groepen geen positieve ervaringen hebben rondom de behandeling van de ziekte van Lyme. Zo is een aantal (ouders van) patiënten wel degelijk tevreden met de huisarts die zij getroffen hebben en hebben veel van hen (al dan niet na lang zoeken) een behandelend specialist gevonden die zij vertrouwen en die hun een juiste behandeling geeft. Een klein aantal deelnemers uit de hoogrisicogroepen die wonen in hoog risicogebieden geeft aan dat bij hen informatie met betrekking tot teken en de ziekte van Lyme wel beschikbaar wordt gesteld bij bijvoorbeeld de apotheek. De zorgverleners geven aan dat zeker niet met elke patiënt met (eventuele) ziekte van Lyme een lastige situatie ontstaat met betrekking tot vertrouwen in de arts. Daarbij geven zij als voorbeeld aan dat een aantal patiënten met aanhoudende klachten rondom de ziekte van Lyme open staat voor cognitieve gedragstherapie wanneer de antibioticabehandeling is afgerond maar de klachten aanhouden. Hieruit blijkt dat niet iedere patiënt vasthoudt aan het etiket 'ziekte van Lyme'.

Een belangrijke observatie is dat de focusgroepen met (ouders van) patiënten vaak emotioneel waren, vanwege de grote impact van de ziekte van Lyme op de kwaliteit van leven van de deelnemers en het gevoel van miskennis. Deze miskennis wordt ervaren vanwege het 'medisch shoppen' dat in veel gevallen nodig is voordat de diagnose Lyme werd gesteld; het verwerpen van deze diagnose, het gebrek aan nazorg na de antibioticabehandeling terwijl men nog klachten heeft en de ervaren negatieve bejegening door artsen. Ook in de focusgroepen met hoogrisicogroepen was er sprake van emotie tijdens de discussies. De oorzaak hiervan was de ervaren miskennis vanuit de werkgever van de deelnemers, en boosheid vanwege het ervaren gebrek aan urgentie vanuit de overheid.

De discussie die gaande is rondom het al dan niet bestaan van 'chronische Lymeziekte', is ook in de focusgroepen ruimschoots aan bod geweest. Het merendeel van de patiënten geeft aan dat 'chronische Lymeziekte' een groot probleem is. Een deel van de huisartsen geeft echter aan dat het voor hen onbekend is wat 'chronische Lymeziekte' precies is, terwijl een ander deel aangeeft niet te weten of dit bestaat. Specialisten geven grotendeels aan dat aanhoudende klachten veelal niet

veroorzaakt worden door een actieve *Borrelia* infectie. Deze tegenstrijdige ideeën worden niet direct teruggevonden in de onderzoekswensen: de onderzoekswensen van de patiënten en zorgverleners complementeren elkaar. Echter, waar patiënten in de onderzoekswensen vragen om ‘onderzoek naar chronische ziekte van Lyme’, vragen de zorgverleners om ‘onderzoek naar de oorzaak van aanhoudende klachten’. Wanneer het laatste onderzoek wordt uitgevoerd, komt ook op de eerste vraag een antwoord.

De hoogrisicogroepen vragen expliciet in hun onderzoekswensen om de opzet van een centraal informatiepunt. Hoewel dit niet direct als onderzoekswens geformuleerd is, is het relevant om op dit onderwerp implementatieonderzoek uit te voeren om na te gaan hoe dit informatiepunt effectief in de praktijk gebracht kan worden. De opzet van een centraal informatiepunt is niet in andere groepen geprioriteerd, maar is het wel in de verschillende (sub)groepen uitgebreid besproken.

Zoals genoemd in de inleiding is dit onderzoek in opdracht van de Gezondheidsraad naar de knelpunten en onderzoekswensen rondom de ziekte van Lyme, indirect opgezet naar aanleiding van het Burgerinitiatief van de Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten (NVLP). In dit Burgerinitiatief worden problemen en actiepunten (inclusief onderzoeksonderwerpen) rondom de ziekte van Lyme besproken (Box 2). De problemen die besproken worden in het Burgerinitiatief komen veelal overeen met de knelpunten die de deelnemers aan onze studie naar voren hebben gebracht. Zowel in de resultaten van dit rapport als in het Burgerinitiatief wordt aangegeven dat patiënten met de ziekte van Lyme vaak een lang traject doorlopen voordat Lymeziekte gediagnosticeerd wordt. Ook de problemen die deze late diagnose met zich meebrengen zijn besproken in beide stukken. De betrouwbaarheid van diagnostische methoden wordt in twijfel getrokken zowel in dit rapport als in het Burgerinitiatief. Het Burgerinitiatief stelt dat de *Borrelia* bacterie het immuunsysteem kan ontwijken, de geïnterviewde medisch specialisten in dit rapport geven daarentegen veelal aan dat dit niet zeker is en onderzocht moet worden.

De onderzoeksonderwerpen uit het Burgerinitiatief (Box 2) komen overeen met de resultaten van dit rapport. Een belangrijk verschil is dat in dit rapport meer en bredere knelpunten en onderzoekswensen naar voren zijn gekomen dan in het Burgerinitiatief. De vraag in het Burgerinitiatief om onderzoek naar langere, hoger gedoseerde en gecombineerde antibiotica is ook in dit rapport geformuleerd en geprioriteerd. De vraag werd echter door de zorgverleners uitgebreid met onderzoek naar lagere doseringen van antibiotica voor verschillende termijnen.

Box 2. Actiepunten ten aanzien van de ziekte van Lyme uit Burgerinitiatief NVLP (NVLP 2010)

- Het instellen van een meld- of informatieplicht voor de ziekte van Lyme;
- Het aanpassen van de artsenopleiding én het bijscholen van artsen over de *Borrelia* bacterie, het ziekteverloop en vooral het stellen van een snelle klinische diagnose van de ziekte van Lyme;
- De ontwikkeling van goede gestandaardiseerde testen, waarbij o.a. rekening gehouden wordt met de verschillende stammen en de complexe microbiologie van de *Borrelia* bacterie;
- Het inrichten van een Lyme Expertisecentrum Nederland waar o.a. onderzoek naar de *Borrelia* bacterie, het ziekteverloop en behandelingen gecoördineerd wordt;
- Meer onderzoek naar en aandacht voor de diagnose en individuele behandeling van chronische Lyme-borreliose met langere, hoger gedoseerde en gecombineerde antibiotica;
- Meer onderzoek naar en aandacht voor de behandeling van tekenbeet co-infecties, die het ziektebeeld ernstiger kunnen maken en de behandeling bemoeilijken;
- Bredere en grootschaligere voorlichting over teken, tekenbeten, de mogelijke gevolgen en het waarschuwen van bezoekers van natuur- en recreatiegebieden;
- Het in Europees verband aandringen op de ontwikkeling van een vaccin.

De validiteit van de uitkomsten die weergegeven zijn in dit rapport worden bepaald aan de hand van saturatie en triangulatie. Saturatie van informatieverzameling wordt bereikt door meerdere focusgroepen of interviews te houden per belanghebbende groep. Voor de patiëntengroep zijn vier focusgroepen gehouden. Additioneel is een ernstig zieke lymepatiënt die niet in staat was te participeren in de focusgroep geïnterviewd, om resultaten verder te verrijken. Hierdoor is verzadiging van informatieverzameling bereikt. Voor de zorgverleners (medisch specialisten en huisartsen) hebben negen interviews en één focusgroep plaatsgevonden. Ook binnen deze groep is verzadiging van informatieverzameling gerealiseerd, aangezien ondanks de verschillende achtergronden van huisartsen en specialisten de knelpunten en onderzoekswensen die geformuleerd werden sterk overeen kwamen en huisartsen en medisch specialisten met relevante achtergronden aanwezig waren. Voor de hoogrisicogroep zijn twee focusgroepen gehouden, maar was het aantal deelnemers laag; daarmee is het onduidelijk of saturatie is bereikt. Desondanks waren er in de hoogrisicogroepen vooral overeenkomsten in de ervaringen tussen de deelnemers, die zeer uiteenlopende achtergronden hadden.

Ook triangulatie heeft in dit project plaatsgevonden. De knelpunten en onderzoekswensen rondom de ziekte van Lyme zijn uitgevraagd vanuit verschillende invalshoeken door verschillende groepen te laten participeren in dit onderzoek. Tussen de verschillende geraadpleegde groepen was herkenning van de geformuleerde knelpunten en onderzoeksbehoeften uit de andere groepen. Ook zijn de bevindingen uit de patiëntengroepen gebruikt in de vraagstelling van de interviews met specialisten. Door inclusie van deelnemers uit verschillende groepen en subgroepen, werd diversiteit in de focusgroepen en interviews gegarandeerd.

Rekrutering van deelnemers voor de patiëntengroepen en zorgverlenergroepen heeft plaatsgevonden zowel via netwerken van het Athena Instituut en de Gezondheidsraadcommissie als via de Nederlandse Vereniging voor LymePatiënten. Dit is gedaan om eventuele bias in de patiënten- en zorgverlenergroepen tegen te gaan. Uit de resultaten van deze verschillende groepen blijkt dat de ervaringen en de geformuleerde onderzoekswensen sterk met elkaar overeenkomen. Dit geeft aan dat er geen bias is opgetreden als gevolg van de wijze van rekrutering. De rekrutering van deelnemers voor de hoogrisicogroepen heeft plaatsgevonden via websites en fora van wandelverenigingen en natuur vrijwilligersverenigingen.

Er kan echter nog op andere wijze bias optreden bij de rekrutering van deelnemers. Degenen die meedoen aan het onderzoek hebben een verhaal te vertellen en willen dit graag kwijt, of willen een bijdrage leveren aan onderzoek. Dit betekent dat veelal mensen met een emotionele ervaring zich aanmelden voor deelname. Dit speelt vooral bij het deel van de patiëntengroepen die zichzelf hebben aangemeld via de NVLP. Ervaringen en resultaten van deze zelfaangemelde patiënten waren desondanks vergelijkbaar met die van de patiënten die individueel benaderd en uitgenodigd waren³ (bijvoorbeeld via hun arts). Ook voor de hoogrisicogroepen geldt dat de deelnemers zichzelf hebben aangemeld. Aangezien voor deze groep geen vergelijking gemaakt kan worden met deelnemers die gevraagd zijn, is niet met zekerheid te zeggen of hier rekruteringsbias is opgetreden.

Aansluitend aan de focusgroepen zijn samenvattingen gestuurd naar de deelnemers om na te gaan of zij het eens waren met de verwoordingen van wat in de focusgroepen is besproken. De op- en aanmerkingen hierop zijn verwerkt in dit rapport. Tevens hebben de deelnemers uit de focusgroepen aangegeven dat zij het deelnemen aan de focusgroep als prettig ervaren hebben en zich vrij voelden te kunnen zeggen wat zij wilden.

Medisch specialisten zijn individueel gesproken aan de hand van interviews, hierdoor was het niet mogelijk deze groep met elkaar in discussie te laten gaan met betrekking tot elkaars knelpunten en onderzoekswensen. In de focusgroepen die uitgevoerd zijn voor dit onderzoek werden knelpunten gespecificeerd naar aanleiding van discussies en werd het duidelijk welke onderzoekswensen (eventueel door een ander geformuleerd) breed gedragen werden binnen een groep. Bij de medisch specialisten hebben deze verdiepende discussies niet plaats kunnen vinden. Als mogelijkheid voor toekomstig (verder) onderzoek kan het interessant zijn om ook voor de specialisten een focusgroep te organiseren, om mogelijk tot meer breed gedragen knelpunten, onderzoekswensen en prioriteringen te komen. Daarnaast kan men samen onderzoekswensen formuleren. Voor dit onderzoek bleek dat logistiek onmogelijk te zijn.

Met betrekking tot het verschil in knelpunten die genoemd zijn tussen de groepen, in het bijzonder tussen patiënten en zorgverleners, kan het interessant zijn om deze groepen in de toekomst met elkaar in dialoog te brengen om deze verschillen te bespreken.

³ Iedere individueel benaderde patiënt zegde medewerking toe.

Literatuur

Abma, Broerse. Patient participation as dialogue: setting research agendas. *Health Expectations*, 2010; 13(2): 160-173.

CBO. *Conceptrichtlijn Lymeziekte*. PDF via <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Infectieziekten/?p=240>, 2011.

Hofhuis et al. Ziekte van Lyme in Nederland 1994-2009(aantal huisartsconsulenten blijft toenemen. Is voorlichting en curatief beleid genoeg?) *infectieziektenbulletin RIVM*, 2010; 21(3): 84-87.

Hofhuis et al. Epidemiologie van tekenbeten en erythema migrans. *Infectieziektenbulletin RIVM*, 2011; 22(2): 52-53.

Hovius, Speelman. Chronische Lymeziekte; een verwarrende entiteit. *Tijdschr Infect* 2012; 7: 20-29.

LCI/RIVM. Richtlijn infectieziekten Lymeborreliose. PDF via <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:9229&type=org&disposition=inline>, 2005.

Nederlandse Vereniging voor LymePatienten. Petitiebrief Burgerinitiatief. PDF via <http://www.lymevereniging.nl/main.php?id=201>, 2010.

Sprong et al. Tekenoverdraagbare aandoeningen: meer (dan) Lyme? *Infectieziektenbulletin RIVM*, 2011; 22(2): 56-57.

Bijlage 1, onderzoekswensen patiënten

Geprioriteerde onderzoekswensen ouders

Prioritering	Onderzoeksbehoefte
1 (12/36)	Onderzoek naar betere diagnostische methoden
2 (6/36)	Onder welke condities kan een nationaal expertisecentrum voor de ziekte van Lyme functioneren
3 (4/36)	Hoe kan in opleiding en nascholing van artsen meer kennis betreffende de ziekte van Lyme opgenomen worden
4 (3/36)	Wat is de kwaliteit van aanbod van reguliere en alternatieve zorg
5 (3/36)	Onderzoek naar overdraagbaarheid van ziekte van Lyme
6 (2/36)	Diagnostische methode uitslag huidige of doorgemaakte infectie
7 (2/36)	Out of the box vernieuwend onderzoek
8 (2/36)	Hoe kunnen multidisciplinaire behandelteams snel en effectief opgezet worden
9 (1/36)	Vaccinontwikkeling
10 (1/36)	Relatie tussen de ziekte van Lyme en/of co-infecties met psychische/neurologische symptomen

Niet geprioriteerde onderzoekswensen ouders

#	Onderzoeksbehoefte
–	Hoe kan op effectieve wijze informatie/voorlichting betreffende de ziekte van Lyme naar burgers overgebracht worden
–	Wat is de invloed van persoonlijke kenmerken op het wel/niet ontstaan en mate van (bepaalde) symptomen
–	Wat is de rol van de fysiotherapeut in het zorgtraject voor de ziekte van Lyme
–	Effectiviteit antibiotica behandeling (duur, dosis, soort); anders dan antibiotica; combinatie antibiotica en anders
–	Zorgkosten en vergoeding
–	Hoe kan scholing van zieke kinderen gerealiseerd worden
–	Onderzoek naar effect van de duur en dosis van antibiotica te baseren op gewicht
–	Onderzoek medisch versus Advies- en meldpunt Kindermishandeling (AMK)

Geprioriteerde onderzoekswensen langer durende patiënten - NVLP

Prioritering	Onderzoeksbehoefte
1 (9/39)	Hoe kan het er betere kennisdeling van wetenschap plaatsvinden
2 (5/39)	Onderzoek naar betere diagnostische methoden
3 (4/39)	Onderzoek naar effect van combinatiebehandelingen van antibiotica met alternatieve medicatie
4 (4/39)	Onderzoek naar andere behandelingen dan antibiotica
5 (4/39)	Gevallen van misdiagnose onderzoeken
6 (3/39)	Hoe kunnen multidisciplinaire behandelteams snel en effectief opgezet worden
7 (2/39)	Hoe kan in opleiding en nascholing van artsen meer kennis over ziekte van Lyme komen
8 (2/39)	Wat is de invloed van persoonlijke kenmerken op het wel/niet ontstaan en mate van (bepaalde) symptomen
9 (2/39)	Fundamenteel onderzoek mechanisme <i>Borrelia</i> bacterie
10 (1/39)	Diagnostiseren van diversiteit <i>Borrelia burgdorferi</i>
11 (1/39)	Onderzoek naar effect van verschillende antibioticabehandelingen (verschil in soort, dosis en duur antibiotica)
12 (1/39)	Onderzoek naar de voor- en nadelen van langdurig antibioticagebruik
13 (1/39)	Onderzoek naar de rol van co-infecties

Niet geprioriteerde onderzoekswensen langer durende patiënten - NVLP

#	Onderzoeksbehoefte
–	Vergelijkende studie overeenkomstige ziekten (zoals syfilis)
–	Hoe kan betere kennisdeling van wetenschap plaatsvinden
–	Verbeterde houding en attitude ten opzichte van onderzoek

Geprioriteerde onderzoekswensen langer durende patiënten – niet NVLP

Prioritering	Onderzoeksbehoefte
1 (8/24)	Onderzoek naar effect van verschillende behandelingen
2 (5/24)	Hoe kan in opleiding en nascholing van artsen meer kennis over ziekte van Lyme komen
3 (3/24)	Onder welke condities kan een internationaal kenniscentrum voor de ziekte van Lyme functioneren
4 (3/24)	Gebruik andere diagnostische testhuisarts en ziekenhuis
5 (2/24)	Samenwerking huisartsen bij onzekerheid diagnose
6 (2/24)	Erkenning chronische ziekte van Lyme
7 (1/24)	Onder welke condities kan een nationaal expertisecentrum voor de ziekte van Lyme functioneren

Niet geprioriteerde onderzoekswensen langer durende patiënten – niet NVLP

#	Onderzoeksbehoefte
–	Hoe kan het er betere kennisdeling van wetenschap plaatsvinden
–	Meldingsplicht instellen
–	Ontwikkeling van een vaccin tegen de ziekte van Lyme
–	Wat is de invloed van persoonlijke kenmerken op het wel/niet ontstaan van ((bepaalde)symptomen van) de ziekte van Lyme
–	Infectieroute anders dan teek
–	Effectiviteit antibiotica als profylaxis (na beet)
–	Mogelijkheden preventieve middelen
–	Invloed van voeding, preventief en curatief
–	Effectiviteit standaard testen op co-infecties
–	Ontwikkelen nieuwe diagnostische test
–	Bekendheid creëren hoe een teek te verwijderen
–	Behandeling met supplementen

Geprioriteerde onderzoekswensen kortdurende patiënten

Prioritering	Onderzoeksbehoefte
1 (3/18)	Onderzoek naar betere diagnostische methoden voor de ziekte van Lyme
2 (3/18)	Hebben huisartsen en specialisten voldoende kennis
3 (3/18)	Hoe kan de urgentie en belang / dreiging van Lyme bekendheid krijgen
4 (3/18)	Hoe kan op effectieve wijze informatie/voorlichting betreffende de ziekte van Lyme naar burgers overgebracht worden
5 (2/18)	Is preventief testen bij neurologische klachten mogelijk
6 (2/18)	Wat is er voor nodig om een eenduidige richtlijn voor behandeling op te zetten
7 (1/18)	Welke preventieve maatregelen / middelen (ook buitenland) zijn effectief
8 (1/18)	Onder welke condities kan een landelijk expertisecentrum voor de ziekte van Lyme functioneren

Niet geprioriteerde onderzoekswensen kortdurende patiënten

#	Onderzoeksbehoefte
-	Wat is er voor nodig om artsen op een lijn te krijgen?
-	Het opzetten van het monitoren van teken, tekenbeten, besmette teken
-	Hebben besmette dieren ook last, waarom wel/niet
-	Hoe is de bacterie/teek te bestrijden (aanpakken bron)

Bijlage 2, onderzoekswensen hoogrisicogroepen

Geprioriteerde onderzoekswensen hoogrisico professioneel

Prioritering	Onderzoeksbehoefte
1 (3/21)	Effect van ziekte van Lyme op arbeidsproductiviteit onder bepaalde beroepsgroepen
2 (3/21)	Is het mogelijk om de ziekte van Lyme als een beroepsziekte te classificeren
3 (3/21)	Effect van preventieve maatregelen in buitenland
4 (3/21)	Hoe kan ervoor gezorgd worden dat teken geen <i>Borrelia</i> bacterie mee- of overdragen
5 (2/21)	Mogelijkheden registratiemethode voor de ziekte van Lyme op te zetten
6 (2/21)	Opzet van een centraal informatiepunt
7 (2/21)	Ontwikkeling van nieuwe of verbeterde diagnostische test
8 (1/21)	Wat is effect van voorlichting op voorkomen van de ziekte van Lyme
9 (1/21)	Wat is de invloed van persoonlijke kenmerken op het wel/niet ontstaan en mate van (bepaalde) symptomen
10 (1/21)	Onderzoek om effect alternatieve behandelmethoden in kaart te brengen

Niet geprioriteerde onderzoekswensen hoog risico professioneel

#	Onderzoeksbehoefte
–	Wat zijn effectieve preventieve communicatiemethodes om mensen bewust te maken van het gevaar van teken
–	Biologisch onderzoek naar bestrijding teken (natuurlijke vijand)
–	Wat is belangrijke informatie om te geven bij bijvoorbeeld natuur excursies
–	Hoe kan een gestructureerd moment van informatie binnen werkgevers tot stand komen

Geprioriteerde onderzoekswensen hoog risico recreatief

Prioritering	Onderzoeksbehoefte
1 (4/15)	Opzet van een centraal informatiepunt
2 (4/15)	Op welke wijze kan kennis van symptomen ziekte van Lyme verbeterd worden
3 (3/15)	Effect van preventie maatregelen - geïmpregneerde kleding
4 (3/15)	Ontwikkeling van nieuwe of verbeterde diagnostische test
5 (1/15)	Mogelijkheden preventieve zalf / druppels/ geïmpregneerde strip op kleding

Niet geprioriteerde onderzoekswensen hoog risico recreatief

#	Onderzoeksbehoefte
-	Hoe lang na een beet kunnen de symptomen nog beginnen
-	Wat is de relatie tussen conditie en het optreden van de ziekte van Lyme
-	Hoe kan duidelijke informatie aangebracht worden bij risicogebieden
-	Wat is het effect van preventief behandelen met antibiotica bij elke tekenbeet
-	Wat is de invloed van persoonlijke kenmerken op het wel/niet ontstaan en mate van (bepaalde) symptomen

Bijlage 3, onderzoekswensen zorgverleners

Geprioriteerde onderzoekswensen huisartsen

Prioritering	Onderzoeksbehoefte
1 (5/30)	Alternatieven voor antibiotica behandeling (natuurlijke alternatieve antibiotica)
2 (5/30)	Wat is chronische ziekte van Lyme (gevalideerde vragenlijsten)
3 (3/30)	Wat is het proces / mechanisme van het post-infectieus beeld van Lyme
4 (3/30)	Wat is de validiteit van serologische testen
5 (3/30)	Vergelijkende studie verschillende diagnostische testen
6 (2/30)	Vaccinontwikkeling
7 (2/30)	Mogelijkheid om bij iedere tekenbeet antibiotica te geven
8 (2/30)	Wanneer heeft behandeling met antibiotica wel/geen nut
9 (1/30)	Geografische verspreiding besmette teken
10 (1/30)	Cystevorming en effect cystebreker
11 (1/30)	Internationale verschillen tussen bacterie en teken
12 (1/30)	Eerste fase: besmettingsrisico en overdracht
13 (1/30)	Natuurlijke vijand teek (preventiemogelijkheid)

Niet geprioriteerde onderzoekswensen huisartsen

#	Onderzoeksbehoefte
–	Vergelijken met kennis diergeneeskunde
–	Infectiegevaar van voeding van besmet vlees
–	Hoe moet arbeidsre-integratie aangepakt worden van oud lymepatiënten
–	Wat is het mechanisme van de Herxheimer reactie
–	Hoe beïnvloedt de maatschappelijke trend de wetenschap

Effectiviteit en bijwerkingen van langdurige antibioticabehandeling bij de ziekte van Lyme

Dutch Cochrane Centre

25 maart 2013

Dr. L. Hooft
W.A. van Enst, MSc
S. Zwolsman, MSc
P. Heus, MSc
F.T. van de Wetering, MSc
Dr. M.W. Langendam
R. Spijker, MSc
Prof. dr. R.J.P.M. Scholten

Effectiviteit en bijwerkingen van langdurige antibioticabehandeling bij de ziekte van Lyme



**DUTCH
COCHRANE CENTRE**

25 maart 2013

Dr. L. Hooft
W.A. van Enst, MSc
S. Zwolsman, MSc
P. Heus, MSc
F.T. van de Wetering, MSc
Dr. M.W. Langendam
R. Spijker, MSc
Prof.dr. R.J.P.M. Scholten

Inhoudsopgave

Samenvatting	3
Inleiding	6
Achtergrond en doel	6
Doelstellingen.....	6
Methoden	7
Systematisch zoeken	7
<i>Databases</i>	7
<i>Zoekstrategie</i>	7
Selectie	8
Data-extractie	9
Methodologische kwaliteit.....	10
Datasyntese	10
Meta-analyse.....	10
Resultaten	12
Systematisch zoeken en selectie	12
Kenmerken van geïncludeerde richtlijnen en primair onderzoek	16
Methodologische kwaliteit.....	19
Datasyntese	24
Samenvatting van de resultaten en overall kwaliteit van het bewijs (GRADE).....	27
Discussie	38
Conclusie	41
Bijlage 1. PRESS Worksheet	42
Bijlage 2. Gebruikte zoektermen	43
Bijlage 3. Richtlijnen	49
Bijlage 4. Evidence tabellen primaire onderzoeken	74
Bijlage 5. Niet-geïncludeerde onderzoeken	102
Awaiting classification	102
Excluded.....	103
Bijlage 6. Lopende onderzoeken	111
Bijlage 7. Details van de Risk of Bias beoordeling	113
Bijlage 8. Studie-indeling en uitkomsten per ziektestadium	123
Referenties	127

Samenvatting

Achtergrond en doel

Lyme komt in Nederland nog veelvuldig voor. Het aantal patiënten is in de afgelopen 15 jaar toegenomen. Er zijn verschillende onderzoeken en (inter)nationale richtlijnen die adviezen geven over de duur van de antibioticabehandeling met een variatie, afhankelijk van het stadium van de ziekte, van 10 dagen tot 28 dagen. Er is echter discussie tussen verschillende partijen over het geïndiceerd zijn van langdurige (of herhaalde) antibioticatherapie, in het bijzonder in het geval van aanhoudende (niet specifieke) klachten.

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 opdracht gegeven een onafhankelijk literatuuronderzoek uit te voeren dat gericht is op de stand van de wetenschap met betrekking tot de effectiviteit en bijwerkingen van langdurige antibioticabehandeling bij de ziekte van Lyme.

Het onderhavige literatuuronderzoek beoogt inzicht te geven in een viertal vragen betreffende de effectiviteit van het langdurig gebruik van antibiotica bij de behandeling van de ziekte van Lyme en het optreden van bijwerkingen.

1. Wat is de bewijslast voor het voorschrijven van een langdurige antibioticabehandeling als initiële therapie (alle stadia)?
2. 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?
3. 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?
4. Wat zijn de bijwerkingen (m.n. ernstige bijwerkingen) van langdurige antibioticabehandeling voor de ziekte van Lyme?

Methoden

Voor deze review is gezocht naar de bewijslast in richtlijnen, systematische reviews, RCT's en observationele onderzoeken.

- Richtlijnen zijn gezocht tot september 2012 via de database van de National Guidelines Clearinghouse (NGC).
- Systematische reviews, RCT's en observationele onderzoeken zijn gezocht vanaf januari 2008 tot augustus 2012 in The Cochrane Library, MEDLINE en EMBASE. Een aparte zoekstrategie naar bijwerkingen is uitgevoerd in EMBASE vanaf 1980 tot augustus 2012 (Golder *et al.*, 2006).
- In de referenties van de ingesloten richtlijnen, systematische reviews en primaire studies is gezocht naar onderzoeken die bovenstaande methoden mogelijk gemist hebben.
- Persoonlijke communicatie met experts uit het veld.

De resultaten van de zoekactie zijn door twee beoordelaars onafhankelijk van elkaar gescreend en geselecteerd op relevantie.

Data-extractie van de primaire studies is gedaan door één onderzoeker en gecontroleerd door een tweede onderzoeker. Relevante studiekarakteristieken, waaronder informatie over de methode van de studie, studiedeelnemers, interventie en uitkomsten, zijn gepresenteerd in zogenoemde evidencetabellen.

Drie richtlijnen konden via de 'Guideline Comparison Template' van de NGC vergeleken worden. Deze informatie is verder aangevuld door het Dutch Cochrane Centre. De kwaliteit van RCT's is bepaald aan de hand van de 'Cochrane Risk of Bias tool'.

De resultaten en de overall kwaliteit van het bewijs zijn samengevat aan de hand van de GRADE methodiek.

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.

Samenstelling van de onderzoeksgroep

Lotty Hooft, senior stafid Dutch Cochrane Centre (projectleider)

Annefloor van Enst, junior stafid Dutch Cochrane Centre

Sandra Zwolsman, huisartsgeneeskunde AMC

Pauline Heus, junior stafid Dutch Cochrane Centre

Fleur van de Wetering, junior stafid Dutch Cochrane Centre

Miranda Langendam, senior stafid Dutch Cochrane Centre

René Spijker, clinical librarian Dutch Cochrane Centre

Rob Scholten, directeur / senior stafid Dutch Cochrane Centre

Inleiding

Achtergrond en doel

De ziekte van Lyme staat zowel maatschappelijk als in de medische wereld volop in de belangstelling. Het aantal tekenbeten is over de afgelopen 10 tot 15 jaar toegenomen, evenals het aantal patiënten dat zich bij de huisarts meldt met de typische rode ringvormige huiduitslag (Hofhuis *et al.*, 2010). Daarnaast bestaat er op sommige punten (en tussen sommige partijen) controversen over de diagnostiek en behandeling van de ziekte (Kullberg *et al.*, 2011).

Actuele ontwikkelingen op het gebied van de ziekte van Lyme in Nederland zijn een (naderende) herziening van de bestaande multidisciplinaire evidence-based richtlijn 'Lymeziekte' uit 2004 door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO) uit 2004 en een Burgerinitiatief van de Nederlandse Vereniging voor Lyme Patiënten (NVLP). In de CBO conceptrichtlijn Lymeziekte (versie maart 2012) staat dat de beschikbare wetenschappelijke gegevens op het gebied van diagnostiek en therapie niet altijd eenduidig zijn en dat er lacunes in deze wetenschappelijke gegevens bestaan (CBO, 2012). De NVLP benoemt in haar Burgerinitiatief de diversiteit in de interpretatie van diagnostische testen en de diversiteit in het behandelbeleid tot enkele van de kernproblemen in het klinische management van de ziekte van Lyme.

Naar aanleiding van dit Burgerinitiatief heeft de Tweede Kamer op 26 april 2011 de Gezondheidsraad gevraagd om de stand van de wetenschap op het gebied van diagnostiek en therapie van de ziekte van Lyme in kaart te brengen, evenals gewenst (toekomstig) onderzoek betreffende de ziekte van Lyme. Het huidige onafhankelijke literatuuronderzoek uitgevoerd door het Dutch Cochrane Centre, op verzoek van de Gezondheidsraad, richt zich op de stand van de wetenschap op het gebied van therapie, in het bijzonder de effectiviteit en bijwerkingen van langdurige antibioticabehandeling bij de ziekte van Lyme.

Doelstellingen

Het doel van dit onafhankelijke literatuuronderzoek is om inzicht te geven in:

1. De bewijslast voor het voorschrijven van een langdurige antibioticabehandeling als initiële therapie in verschillende stadia van de ziekte;
2. De bewijslast voor het voorschrijven van aanvullende antibiotica voor aanhoudende specifieke en niet-specifieke klachten na een eerdere aanbevolen antibioticabehandeling (van maximaal 4 weken) voor de ziekte van Lyme;
3. De bewijslast voor het voorschrijven van (langdurige) antibiotica bij patiënten met minder specifieke klachten die mogelijk zouden kunnen berusten op de ziekte van Lyme;
4. De ernst en het voorkomen van de bijwerkingen van langdurige antibioticabehandeling voor de ziekte van Lyme.

Gebruikte definities

In de rapportage van dit literatuuronderzoek zullen de definities zoals gebruikt in een recent overzichtsartikel worden gehanteerd (Stanek *et al.*, 2011).

Methoden

Systematisch zoeken

Databases

Voor de inventarisatie van de literatuur over de effectiviteit en bijwerkingen van langdurige antibioticabehandeling bij de ziekte van Lyme zijn de volgende bronnen en databases gebruikt:

1. Richtlijnen:
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
 - Medline (via PubMed)
2. Systematische reviews:
 - CBO richtlijn Lymeziekte
 - Cochrane Database of Systematic Reviews (via the Cochrane Library)
 - Medline (via PubMed)
 - Embase (via Ovid)
3. Primair onderzoek:
 - CBO richtlijn Lymeziekte
 - CENTRAL (via the Cochrane Library)
 - Medline (via PubMed)
 - Embase (via Ovid)
4. Lopend primair onderzoek:
 - WHO Search Portal
 - Nederlands Trialregister

Zoekstrategie

- Richtlijnen en lopend onderzoek

Voor het identificeren van richtlijnen en lopend onderzoek bleek het hanteren van de zoekterm 'Lyme' in the National Guideline Clearinghouse, the WHO Search Portal en het Nederlands Trialregister voldoende. Voor PubMed is aanvullend het filter 'practice guidelines' (publicatie type) gebruikt.

Internationale richtlijnen worden meegenomen om eventuele variatie betreffende het advies ten aanzien van het langdurig gebruik van antibiotica in kaart te brengen. Zijn de adviezen gebaseerd op wetenschappelijke evidence en zo ja, wat is de bewijskracht (methodologische kwaliteit) hiervan of ligt de nadruk meer op ervaringen met de klinische praktijkvoering en patiëntenvoorkeuren?

- Systematische reviews en primair onderzoek

Om systematische reviews en primaire onderzoeken over de effectiviteit en bijwerkingen van langdurige antibioticabehandeling bij de ziekte van Lyme te identificeren die zijn verschenen na februari 2008, zijn door het Dutch Cochrane Centre twee nieuwe bredere zoekacties – naar effectiviteit en bijwerkingen- uitgevoerd. Hierbij zijn de zoekstrategieën voor de CBO conceptrichtlijn Lymeziekte (versie maart 2012) als startpunt gebruikt (CBO, 2012). Voor de CBO conceptrichtlijn (maart 2012) is gezocht vanaf 1966 tot februari 2008. Er is gezocht in The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE en PsycINFO, aangevuld met een handmatige zoekactie van later gepubliceerde artikelen (CBO, 2012). Daarnaast hebben leden van de werkgroep tijdens de verdere richtlijnontwikkeling eventueel gemiste relevante artikelen aangedragen. Hierdoor kan er van uit worden gegaan dat alle relevante artikelen in de richtlijn zijn meegenomen. De kwaliteit van de door het CBO gehanteerde zoekstrategieën is beoordeeld door een informatiespecialist (RS) aan de hand van peer-review of van de elektronisch search strategies (PRESS)

checklist (Sampson *et al.*, 2009). De beoordeling van deze beoordeling was positief (zie Bijlage 1. PRESS Worksheet voor de beoordeling).

De zoekstrategieën van de CBO conceptrichtlijn zijn aangepast aan de hand van de zoekstrategie van the Cochrane Neuromuscular Disease Group (Cadavid *et al.*, 2009). De zoekstrategie naar effectiviteitonderzoek is vervolgens uitgevoerd in the Cochrane Library, MEDLINE en EMBASE vanaf januari 2008 tot augustus 2012. De zoekstrategie naar bijwerkingenonderzoek is uitgevoerd in EMBASE vanaf 1980 tot augustus 2012 (Golder *et al.*, 2006) (zie voor de complete zoekstrategie Bijlage 2. Gebruikte zoektermen). Los van de bevindingen uit de zoekactie gericht op de behandeling van de ziekte van Lyme kent een langdurige of herhaalde antibioticabehandeling bijwerkingen die beschreven zijn in het Farmacotherapeutisch Kompas. Deze bijwerkingen worden in dit literatuuronderzoek niet beschreven.

Selectie

Richtlijnen

De resultaten van de zoekactie van het Dutch Cochrane Centre zijn door twee beoordelaars onafhankelijk van elkaar gescreend en geselecteerd op relevantie.

Richtlijnen zijn geïnccludeerd als deze het klinische management van de ziekte van Lyme bespreken, als de doelgroep primair uit clinici bestond, als deze uitgegeven is door een deskundige groep of vereniging, en als deze is beschreven in het Engels of Nederlands (inclusief goedgekeurde Engelse vertalingen van buitenlandse talen). Vanzelfsprekend is van de geïdentificeerde richtlijnen de meest recente (concept)richtlijn geïnccludeerd. Richtlijnen zijn geëxcludeerd als ze gaan over de preventie van ziekte van Lyme of als ze zijn opgesteld door één individu/clinicus of in één ziekenhuis/zorginstelling. Additionele informatie, zoals publicaties die niet tot de zoekresultaten behoren of verwijzingen naar een website, zijn alleen meegenomen als de richtlijn hiernaar verwees.

Systematische reviews en (lopend) primair onderzoek

De selectie van de literatuur bestond uit twee fasen. In de eerste fase van de literatuurselectie zijn de zoekresultaten en de referentielijst van de CBO (concept)richtlijn aan de hand van titel en abstract door twee beoordelaars onafhankelijk van elkaar gescreend op relevantie. In de tweede fase zijn potentieel relevante artikelen full-text opgevraagd en beoordeeld aan de hand van in- en exclusie criteria. Buiten het huidige literatuuroverzicht vallen onderzoeken die gaan over de effectiviteit van initiële antibioticabehandeling voor de ziekte van Lyme met een gangbare dosering en duur (Wormser and O'Connell, 2011; CBO, 2012)

Inclusie criteria:

- patiënten met de ziekte van Lyme
- interventie: antibiotica (alle toedieningsvormen)
 - als initiële therapie voor vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme (> 14 dagen; categorie 1)
 - als initiële therapie voor vroeg gedissemineerde ziekte en laat gedissemineerde ziekte van Lyme (>21 cq. >28 dagen; categorie 1)
 - als aanvullende therapie bij patiënten met aanhoudende (niet-)specifieke klachten na een eerdere aanbevolen antibioticabehandeling voor de ziekte van Lyme (categorie 2c en d)
 - als behandeling van minder specifieke klachten die mogelijk berusten op de ziekte van Lyme (positieve serologische testuitslagen, zonder eerder met antibiotica behandeld te zijn; categorie 3)
- controle: alle controle behandelingen

- uitkomsten: ziektebeloop (symptomen), kwaliteit van leven, bijwerkingen
- studiedesign: systematische reviews, RCT's, observationeel onderzoek

Exclusiecriteria:

- onderzoeken met gedateerde antibiotica,
- onderzoeken naar kinderen of zwangeren met de ziekte van Lyme
- onderzoeken met uitsluitend patiënten met een co-infectie met daarnaast de ziekte van Lyme;
- case series of case reports.

Data-extractie

De behandeling van de ziekte van Lyme kan grofweg worden ingedeeld in drie categorieën:

1. Als initiële antibioticabehandeling voor vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme (1^e stadium), vroeg gedissemineerde ziekte van Lyme (2^e stadium) en laat gedissemineerde ziekte van Lyme (laatste stadium).
2. Als aanvullende antibioticabehandeling bij aanhoudende klachten van de patiënt na een eerdere aanbevolen antibioticabehandeling voor de ziekte van Lyme. Bij aanhoudende klachten wordt onderscheid gemaakt tussen a) een recidief van de ziekte van Lyme; of b) een nieuwe manifestatie van de ziekte van Lyme; of c) een persisterende manifestatie van de ziekte van Lyme; d) het optreden van niet-specifieke klachten (vermoeidheid, spier- en gewrichtspijn en cognitieve klachten); of e) restverschijnselen. Voor *a* en *b* is antibioticatherapie onomstreden geïndiceerd (Wormser and O'Connell, 2011;CBO, 2012). Voor *e* is geen antibioticatherapie geïndiceerd.
3. Antibioticabehandeling van minder specifieke klachten die mogelijk zouden kunnen berusten op de ziekte van Lyme (positieve serologische testuitslagen en bijvoorbeeld langdurige minder specifieke klachten).

De studies zijn ingedeeld naar deze drie categorieën en naar het stadium van de ziekte. Vervolgens zijn de studiekekenmerken en de resultaten volgens deze indeling gerapporteerd.

Richtlijnen

Per doelstelling (categorie) is de inhoud vergeleken van de uiteindelijke aanbevelingen met betrekking tot de langdurige antibioticabehandeling van de ziekte van Lyme. Hiertoe is de relevante passage uit de richtlijn plus de bewijskracht (literatuur) waarop deze aanbeveling gebaseerd is geëxtraheerd.

Systematische reviews en (lopend) primair onderzoek

Relevante studiekarakteristieken - auteurs, publicatiedatum, studie type, setting, aantal patiënten, studieduur, in- en exclusiecriteria, patiënt- en ziektekarakteristieken, manifestatie, behandeling, dosering en duur antibiotica, (evt. soort, dosering en duur controlebehandeling), uitkomstmaten, bijwerkingen en resultaten, en studie-uitval - zijn geëxtraheerd. De studies zijn ingedeeld naar categorie en ziekte stadium.

Methodologische kwaliteit

Richtlijnen

De belangrijkste kenmerken met betrekking tot de methoden van richtlijnontwikkeling zijn met elkaar vergeleken. Hiervoor is het 'Guideline Comparison Template' van de NGC gebruikt. Deze template bevat onder andere gegevens over het onderwerp en doel van de richtlijn, de betrokkenheid en onafhankelijkheid van de ontwikkelaars, de methodologie van het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld, de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en de aanwezigheid van een implementatieplan. Deze items zijn grotendeels in overeenstemming met het AGREE instrument.

Systematische reviews

De beoordeling van de methodologische kwaliteit van de systematische reviews zou gedaan zijn aan de hand van de veelgebruikte AMSTAR criteria, er zijn echter geen reviews gevonden die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Primair onderzoek

De kwaliteit van RCT's is bepaald aan de hand van de 'Cochrane Risk of Bias tool'. Voor het item 'Selective reporting' (reporting bias) zijn de geregistreerde protocolgegevens uit de trial registers vergeleken met de gepubliceerde resultaten. De kwaliteit van de observationele onderzoeken is niet beoordeeld omdat dit uitsluitend niet-vergelijkende cohortstudies waren. Ook is de kwaliteit van lopend primair onderzoek niet beoordeeld.

Datasynthese

Een overzicht van relevante (inter)nationale richtlijnen, de methoden van richtlijnontwikkeling en de uiteindelijke aanbevelingen zijn gepresenteerd in tabellen en een tekstuele beschrijving van de belangrijkste bevindingen. De belangrijkste kenmerken en resultaten van recente literatuur (RCTs en cohortonderzoeken) zijn weergegeven in evidence tabellen.

Meta-analyse

Het uitvoeren van een meta-analyse heeft alleen wetenschappelijke waarde wanneer de verschillende samengevoegde onderzoeken onder vergelijkbare (homogene) condities, zowel klinisch als methodologisch, zijn uitgevoerd. Het samenvoegen van de resultaten is bovendien slechts mogelijk wanneer dezelfde uitkomst, bijvoorkeur op een vergelijkbare manier, is gemeten.

Op basis van de beschikbare individuele onderzoeken hebben we moeten vaststellen dat het uitvoeren van een meta-analyse (poolen van de resultaten) niet mogelijk was vanwege zeer grote klinische en methodologische heterogeniteit.

Kwaliteit van het bewijs: GRADE

De kwaliteit van het bewijs is beoordeeld aan de hand van de GRADE systematiek (Guyatt *et al.*, 2011; Guyatt *et al.*, 2008). De kwaliteit van het bewijs kan worden beoordeeld als hoog, matig, laag of zeer laag, en drukt het vertrouwen in de gevonden effectiviteit uit. Een hoge kwaliteit bewijs betekent dus dat we veel vertrouwen hebben dat het gevonden effect dicht bij het werkelijke effect ligt.

In de GRADE systematiek wordt per behandeling de kwaliteit van het bewijs per uitkomst bepaald. Per uitkomst worden de resultaten van de studies die de betreffende uitkomst hebben gemeten samengevat ("body of evidence"). Hiervan wordt de kwaliteit bepaald. In dit rapport is onderscheid gemaakt tussen orale en intraveneuze toediening van de antibiotica. Voor beide typen toediening zijn de resultaten en de kwaliteit van het bewijs

voor de uitkomsten symptomen, kwaliteit van leven en bijwerkingen per categorie en stadium van de ziekte van Lyme samengevat in GRADE profielen. Voor geen enkele uitkomst was pooling van de resultaten mogelijk vanwege heterogeniteit tussen de studies, met name in de uitkomsten. De resultaten zijn daarom in beschrijvende zin samengevat.

Wanneer het gaat om de effectiviteit van een behandeling gelden de resultaten van RCT's als hoge kwaliteit bewijs. Er zijn situaties die ervoor kunnen zorgen dat de kwaliteit een lagere beoordeling krijgt; deze situaties zijn te onderscheiden in vijf factoren. Deze vijf factoren zijn beperkingen in de studieopzet (zoals beoordeeld met de Cochrane Risk of Bias tool), inconsistentie van de resultaten tussen de studies, indirectheid (een ten opzichte van de onderzoeksvraag afwijkende patiëntenpopulatie, interventie, vergelijking, uitkomsten en/of setting in de studies), niet-precieze schatting van het effect (kleine onderzoeksgroep, brede betrouwbaarheidsintervallen) en publicatie bias (de bewijslast is gebaseerd op een selectief deel van de literatuur). De aanwezigheid van een of meer factoren kan leiden tot het "afwaarderen" ("downgraden") van de kwaliteit van bewijs van hoog naar matig, laag of zeer laag.

Resultaten van observationele studies gelden als lage kwaliteit bewijs vanwege het ontbreken van randomisering. Er zijn echter zeldzame situaties denkbaar dat goed opgezette en uitgevoerde observationele studies een hogere kwaliteit bewijs kunnen geven, bijvoorbeeld een sterk verband of een dosis-respons relatie. Deze factoren (onder andere) kunnen gebruikt worden voor het opwaarderen van de kwaliteit van observationele studies. Niet-vergelijkende cohortstudies, zoals geïnccludeerd in dit rapport, leveren zeer lage kwaliteit bewijs vanwege het ontbreken van zowel randomisering als een controlegroep. Door het ontbreken van een controlegroep is opwaarderen niet aan de orde. Voor het overzicht zijn deze studies wel in de GRADE profielen meegenomen, maar is de beoordeling van bovenstaande vijf factoren achterwege gelaten. Vanwege de verschillen in studieopzet wordt bewijs afkomstig van RCTs en observationele studies afzonderlijk gepresenteerd in de GRADE profielen. De reden voor het afwaarderen – en dus de totstandkoming van het kwaliteitsniveau – wordt in voetnoten onder het GRADE profiel aangegeven.

Resultaten

Systematisch zoeken en selectie

De zoekactie voor richtlijnen identificeerde vijf richtlijnen die zijn geïnccludeerd in dit rapport. Daarnaast is er systematisch gezocht naar systematische reviews en primaire studies. Er zijn 5 systematische reviews geïdentificeerd die de behandeling van patiënten met de ziekte van Lyme bestuderen, maar geen van deze reviews bespreekt hierbij de langdurige antibioticabehandeling. Daarnaast zijn er 10 RCT's in 11 publicaties (publicatiedatum van 1990 tot 2008) en zes observationele onderzoeken (publicatiedatum van 1993 tot 2010) geïnccludeerd. Beschrijvingen van de geïnccludeerde studies zijn opgenomen in Bijlage 4. Evidence tabellen primaire onderzoeken.

Richtlijnen

De zoekactie naar richtlijnen in the NGC leverde negen hits op, waarvan er voor dit rapport drie relevant waren. Samen met de CBO conceptrichtlijn 2012 voldeden vier richtlijnen aan onze inclusiecriteria. Deze richtlijnen zijn de "CBO conceptrichtlijn Lymeziekte (versie maart 2012)", de "EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis" (EFNS), de "Infectious Diseases Society of America practice guidelines for clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis" (IDSA), de "Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology" (AAN). De richtlijn "Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease" van de ILADS-werkgroep is gevonden na het doorlopen van referentielijsten. In totaal zijn dus vijf richtlijnen geïnccludeerd. Een overzicht van de geëxcludeerde richtlijnen en onderzoeken is te vinden in Bijlage 5. *Excluded.*

Systematische reviews en primair onderzoek

Het doornemen van de referentielijst van de CBO (concept)richtlijn en de aanvullende zoekactie in meerdere databases (vanaf 2008 tot augustus 2012) naar onderzoeken over de effectiviteit van de langdurige antibioticabehandeling bij de ziekte van Lyme leverden na ontdebellen 362 resultaten op. De zoekactie naar de bijwerkingen van antibiotica bij de ziekte van Lyme leverde geen extra evidence op. Van 76 referenties is de full-text beoordeeld, waarvan uiteindelijk 17 publicaties voldeden aan onze in- en exclusiecriteria. Dit betrof tien RCT's in elf publicaties en zes observationele onderzoeken. We hebben geen systematische reviews gevonden die (deels) gaan over langdurige antibioticabehandelingen bij de ziekte van Lyme. De studies zijn ingedeeld naar categorie behandeling en stadium van de ziekte. Een overzicht van de indeling wordt gegeven in Tabel 1.

Naast de geïnccludeerde onderzoeken werden twee onderzoeken gevonden die op basis van de informatie in de abstracts mogelijk voldoen aan onze inclusiecriteria. Het was echter niet mogelijk om de full-text van deze publicaties te verkrijgen. In Bijlage 5. staat een overzicht van de studie die niet zijn geïnccludeerd voor dit onderzoek.

De zoekactie naar de bijwerkingen van antibiotica bij de ziekte Lyme van leverde geen extra evidence op.

Lopend onderzoek

De search in de WHO Search Portal en het Nederlands Trialregister leverde na ontdebellen 32 titels op waarvan de protocollen volledig zijn bekeken. Hiervan voldeden uiteindelijk 2 lopende onderzoeken aan onze inclusiecriteria waarvan geen bijbehorend artikel is gevonden. Redenen voor uitval waren dat het toch geen onderzoek naar de

effectiviteit van langdurig antibioticagebruik voor de ziekte van Lyme betrof of dat het onderzoek reeds was gepubliceerd.

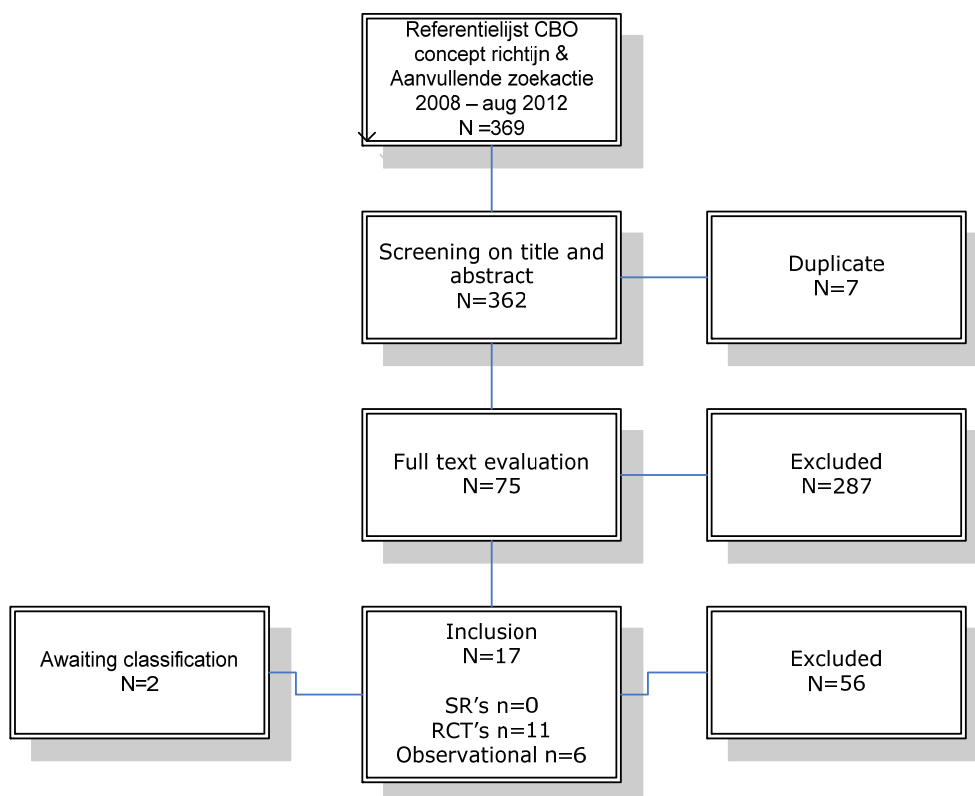
De twee lopende onderzoeken zullen het volgende gaan onderzoeken

1. Kullberg *et al.*, (NTR2469) doen een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde trial, waarin voor de behandeling van patiënten met (verdenking op) post-Lyme ziekte drie therapieën met elkaar worden vergeleken:
 - iv ceftriaxone 2000 mg/d, orale doxycycline 100 mg en placebo voor 12 weken;
 - 12 weken iv ceftriaxone 200 mg/d, clarithromycin 500 mg en hydroxychloroquine 200 mg voor 12 weken;
 - 12 weken ceftriaxone 2000 mg en dubbelplacebo.

De uitkomstmaten van deze trial zijn de SF-36, actometer, neuropsychologische maten. De einddatum van deze trial is september 2013.

2. Oksi *et al.*, (NCT01635530) bestuderen of een initiële therapie van vier weken orale Doxycycline even effectief is als drie weken iv ceftriaxone bij patiënten met Lyme (categorie 1). De primaire uitkomst van deze trial is de conditie van de patiënt. De einddatum van deze trial is mei 2016.

Meer details over de studies worden gegeven in Bijlage 6. Lopende onderzoeken:



Figuur 1. Flowchart van het selectieproces voor systematische reviews en primaire studies

Tabel 1. Indeling van de primaire studies naar categorie en ziektestadium

Stadia van de ziekte van Lyme	Algemene kenmerken	Studies met alleen orale antibiotica	Studies incl. intraveneuze antibiotica
<i>Categorie 1: Initiële behandeling</i>			
Erythema migrans (EM) / Borrelia lymfocytroom: vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme (1 ^e stadium)	Rode kring op de plek van de tekenbeet; rode zwellingen	Breier 1996 (RCT); Dattwyler 1990 (RCT); Luft 1996 (RCT)	Niet gevonden
Vroege gedissemineerde ziekte van Lyme (2 ^e stadium)	Infectie van orgaansystemen, zoals de grote gewrichten (intermitterende gewrichtsontstekingen); het geleidingssysteem van het hart (hartklachten); de huid (meerdere rode kringen); en het centrale zenuwstelsel (hevige zenuwpijnen of – uitval).	Dattwyler 1990 (RCT); Oksi 2007 (RCT)	Niet gevonden
Late gedissemineerde (of late) ziekte van Lyme (laatste stadium)	Chronische infecties van orgaansystemen	Gasser 1995 (cohort)	Dattwyler 2005 (RCT); Oksi 1998 (RCT); Stricker 2010 (cohort); Stricker 2011 (cohort)
<i>Categorie 2: Additionele behandeling bij persisterende klachten</i>			
Een recidief van de ziekte van Lyme		Geen onderdeel van dit rapport, aangezien antibioticatherapie onomstreden geïndiceerd (Wormser and O'Connell, 2011).	
Een nieuwe manifestatie van de ziekte van		Geen onderdeel van dit rapport, aangezien antibioticatherapie onomstreden geïndiceerd	

Lyme	(Wormser and O'Connell, 2011).
Een persisterende manifestatie van de ziekte van Lyme	Geen studies gevonden
Na optreden van niet-specifieke klachten	Vermoeidheid, spier- en gewrichtspijn en cognitieve klachten
	Cameron 2008 (RCT); Clarissou 2009 (cohort); Donta 2003 (cohort); Donta 1997 (cohort)
	Fallon 2008 (RCT); Kaplan 2003 (RCT); Klempner 2001 (RCT); Krupp 2003 (RCT)
Restverschijnselen	Geen onderdeel van dit rapport, aangezien antibioticatherapie onomstreden niet is geïndiceerd.
<i>Categorie 3: Antibioticabehandeling van minder specifieke klachten die mogelijk zouden kunnen berusten op de ziekte van Lyme</i>	
Patiënten met minder specifieke klachten die mogelijk zouden kunnen berusten op de ziekte van Lyme	Geen studies gevonden

Kenmerken van geïnccludeerde richtlijnen en primair onderzoek

Richtlijnen

In dit rapport zijn vijf richtlijnen geïnccludeerd die de behandeling van de ziekte van Lyme bespreken. Een overzicht van de belangrijkste kenmerken met betrekking tot de totstandkoming van deze richtlijnen is te vinden in Bijlage 3. Richtlijnen. Eén richtlijn was opgesteld in Nederland door CBO bv (CBO, 2012), één in Europa door de European Federation of Neurological Societies (EFNS) (Mygland *et al.*, 2010), twee in Amerika door de American Academy of Neurology (AAN) en Infectious Diseases Society of America (IDSA) (Halperin *et al.*, 2007; Wormser *et al.*, 2006) en één internationale richtlijn opgesteld door International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) (Cameron *et al.*, 2004; Wormser *et al.*, 2006). Zowel de richtlijn van het CBO en de EFNS richtlijn richten zich beide op behandeling en diagnostiek, terwijl de richtlijnen van de IDSA en ILADS zich enkel richten op de behandeling. De richtlijn van de AAN richt zich specifiek op behandeling van neuroborreliose en post-Lyme syndroom.

Primair onderzoek

Categorie 1: Initiële behandeling

- *Vroege, gelokaliseerde ziekte van Lyme (1^e stadium)*

In drie RCT's werd de behandeling van erythema migrans met antibiotica onderzocht (Breier *et al.*, 1996; Dattwyler *et al.*, 1990; Luft *et al.*, 1996). In de studie van Breier (Breier *et al.*, 1996) werd het gebruik van fenoxymethylpenicilline gedurende 21 dagen (1,5 mio IU, 3dd) vergeleken met het gebruik van minocycline (100 mg, 2dd) gedurende 21 dagen bij 60 patiënten met typische erythema migrans. Dattwyler *et al.* (Dattwyler *et al.*, 1990) onderzochten ook het gebruik van antibiotica gedurende 21 dagen. Zij vergeleken gecombineerd gebruik van amoxicilline (500 mg, 3dd) en probenecide (500 mg, 3dd) (niet geregistreerd in Nederland) met doxycycline (100 mg, 2dd) bij 75 volwassenen. Eenenvestig deelnemers hadden alleen erythema migrans en geen overige tekenen van de ziekte van Lyme. In de studie van Luft (Luft *et al.*, 1996) werd het gebruik van 20 dagen amoxicilline (500 mg, 3dd) vergeleken met 7 dagen azitromycine (500 mg, 1 dd) bij 246 mensen van 12 jaar en ouder met erythema migrans. Het aantal deelnemers dat uitviel was in de studie van Breier (Breier *et al.*, 1996) relatief hoog (totaal 21 van de 60 deelnemers; groep 1: 9/30, groep 2: 12/30). Het aantal deelnemers dat uitviel in de studies van Dattwyler en Luft (Dattwyler *et al.*, 1990; Luft *et al.*, 1996) lag beduidend lager (3 van de 75 deelnemers en 29 van 246 deelnemers respectievelijk).

Alle drie de studies presenteerden de effectiviteit van de interventies aan de hand van symptomen. Kwaliteit van leven werd in geen van de studies beschreven en twee van de drie studies beschreven bijwerkingen (Breier *et al.*, 1996; Luft *et al.*, 1996).

De periode die deelnemers gevolgd werden, varieerde van 20 dagen (Luft *et al.*, 1996) tot 1 jaar (Breier *et al.*, 1996).

- *Vroege, gedissemineerde ziekte van Lyme (2^e stadium)*

Twee studies onderzochten langdurige (orale) antibioticabehandeling als initiële therapie voor vroege, gedissemineerde ziekte van Lyme (Dattwyler *et al.*, 1990; Oksi *et al.*, 2007). Dattwyler *et al.* (Dattwyler *et al.*, 1990) vergeleken 21 dagen gecombineerd gebruik van amoxicilline (500 mg, 3dd) en probenecide (500 mg, 3dd) (niet geregistreerd in Nederland) met 21 dagen gebruik van doxycycline (100 mg, 2dd) bij 75 volwassenen met erythema migrans. Van deze deelnemers hadden 31 patiënten naast erythema migrans ook tekenen van vroege gedissemineerde ziekte van Lyme (systemische tekenen en symptomen zoals: malaise, intense vermoeidheid, pijn aan het bewegingsapparaat, hoofdpijn, koorts, rillingen of regional lymfadenopathie). Patiënten werden gevolgd tot

zes maanden na de behandeling en de aan-/afwezigheid van bepaalde symptomen was de primaire uitkomstmaat.

De studie van Oksi (Oksi *et al.*, 2007) is een placebogecontroleerde RCT waarin het gebruik van amoxicilline (1g, 2dd, 100 dagen) werd onderzocht bij 152 deelnemers. Patiënten werden 12 maanden gevolgd. Uitkomstmaten waren de ernst van de symptomen en bijwerkingen.

- *Late gedissemineerde (of late) ziekte van Lyme (laatste stadium)*

Twee RCT's (Dattwyler *et al.*, 2005; Oksi *et al.*, 1998) en drie cohortonderzoeken (Gasser *et al.*, 1995; Stricker *et al.*, 2010; Stricker *et al.*, 2011) werden geïncludeerd welke de effectiviteit van verschillende langdurige antibiotica (oraal of intraveneus) onderzochten bij patiënten met laat gedissemineerde ziekte van Lyme.

Eén cohortstudie werd gevonden waarin de effectiviteit van orale antibiotica werd onderzocht (Gasser *et al.*, 1995). Deze studie onderzocht een behandeling van roxithromycin 300mg gecombineerd met cotrimoxazole (trimethoprim/sulphamethoxazole 120/600 mg) tweemaal daags gedurende 5 weken. De auteurs benoemen de studie als een open niet-vergelijkende pilot trial, ondanks dat er slechts één behandeling onderzocht wordt. Er werden 18 deelnemers geïncludeerd waarvan er één deelnemer uit viel doordat deze niet meer naar de kliniek toe kwam. De primaire uitkomst in deze studie was herstel van alle symptomen na 12 maanden.

Er waren twee RCT's (Dattwyler *et al.*, 2005; Oksi *et al.*, 1998) en twee cohortstudies (Stricker *et al.*, 2010; Stricker *et al.*, 2011) waarin de intraveneuze behandeling van late gedissemineerde Lyme werd onderzocht. De RCT van Dattwyler (Dattwyler *et al.*, 2005) vergeleek een intraveneuze of intramusculaire behandeling van ceftriaxone 2g dagelijks gedurende 14 versus 28 dagen. Voor kinderen werd een dosering van 50 mg/kg (max 2g) gehanteerd. Er werden in eerste instantie 201 deelnemers geïncludeerd. Echter, 21 en 37 deelnemers voldeden niet aan de serologische criteria. Daarnaast vielen 15 en 20 deelnemers uit vanwege bijwerkingen, administratieve redenen en onduidelijke redenen. De primaire uitkomst, ziektebeloop, was in drie categorieën onderverdeeld: volledig herstel, verbetering en niet slagen van de behandeling. De primaire uitkomst werd na 12 maanden gemeten.

In de RCT van Oksi *et al.* (Oksi *et al.*, 1998) werd een behandeling van twee weken intraveneuze ceftriazone opgevolgd door 100 dagen met driemaal daags amoxicilline 500mg en probenecide 500mg (middel niet geregistreerd in Nederland) vergeleken met driemaal daags cefixime 200mg (middel niet geregistreerd in Nederland) gecombineerd met probenecide 500mg. Van de 62 deelnemers maakten 60 de behandeling af. De primaire uitkomst was het effect van de behandeling gemeten als een categoriale variabele (uitstekend; goed; geen en klinische achteruitgang) en werd gemeten na één jaar follow-up.

De twee cohortstudies (Stricker *et al.*, 2010; Stricker *et al.*, 2011) beschrijven dagelijkse praktijkvoeringen. Daarom zijn de behandeling niet gestandaardiseerd voor alle patiënten. In de studie van Stricker uit 2010 was zowel de behandeling (70% kreeg intraveneuze ceftriaxone, maar ook doxycycline, ceftriaxon, azitromycine, levofloxacin, vancomycine en overige werden toegediend) en de behandelduur (range van 7 tot 750 dagen) variërend. In Stricker 2011 kregen alle deelnemers intraveneuze ceftriaxone, maar was de dosering niet gestandaardiseerd, evenals de behandelduur (1 tot 52 weken). Stricker 2010 onderzocht in 200 deelnemers de bijwerkingen van de behandelingen. Stricker 2011 onderzocht bij 225 deelnemers naast bijwerkingen ook de verandering in de symptomen (gewrichtspijn, spierpijn, vermoeidheid en cognitie).

Categorie 2: Additionele behandeling bij persisterende klachten

- *Behandelen van niet-specifieke klachten – vermoeidheid, spier- en gewrichtspijn en cognitieve klachten*

Vier RCT's (5 publicaties) (Cameron, 2008; Fallon *et al.*, 2008; Kaplan *et al.*, 2003; Klempner *et al.*, 2001; Krupp *et al.*, 2003) en drie cohortonderzoeken (Clarissou 2009, Donta 1997 en Donta 2003) werden gevonden welke de effectiviteit van verschillende langdurige antibiotica onderzochten voor de behandeling van niet-specifieke klachten.

Eén RCT (Cameron, 2008) en drie cohortonderzoeken (Clarissou *et al.*, 2009; Donta, 2003; Donta, 1997) onderzochten de effectiviteit van orale langdurige antibioticatherapie. In de studie van Cameron *et al.* (2008) werden 84 patiënten met persisterende symptomen van de ziekte van Lyme gerandomiseerd voor orale amoxicilline (3mg/1dd) voor 3 maanden of placebo (Cameron, 2008). Vanwege moeizame inclusie werd de rekrutering vroegtijdig afgebroken in deze studie waardoor het benodigde aantal patiënten niet werd behaald. Ook viel een substantieel aantal patiënten uit in beide groepen (Group 1: n=21; Group 2: n=17). De uitkomsten die gemeten werden in deze studie waren kwaliteit van leven (gemeten met de SF-36) en bijwerkingen.

In de drie cohortonderzoeken (Clarissou *et al.*, 2009; Donta, 2003; Donta, 1997) varieerde de behandelduur van 3 tot 11 maanden. De primaire uitkomst was het voorkomen van klachten en symptomen in de studie van Clarissou 2009 en genezing (de afwezigheid van symptomen voor \geq één jaar na het stoppen van de therapie) en verbetering (gedefinieerd als een verbetering van 75% of meer ten opzichte van het eerdere functioneren) in de studies van Donta (2003; 1997). Geen van de drie onderzoeken onderzocht kwaliteit van leven en alleen de studie van Clarissou *et al.* (2009) onderzocht bijwerkingen.

Drie RCT's onderzochten het effect van intraveneuze ceftriaxone (2g/1dd) versus placebo voor patiënten met niet-specifieke klachten (Fallon *et al.*, 2008; Kaplan *et al.*, 2003; Klempner *et al.*, 2001; Krupp *et al.*, 2003). De behandelduur varieerde van 28 dagen in de studie van Krupp 2003 tot 10 weken in de studie van Fallon 2008. Primaire uitkomstmaten waren neurocognitief functioneren (Fallon *et al.*, 2008); Fibromyalgia Impact Questionnaire (Kaplan *et al.*, 2003; Klempner *et al.*, 2001) en de klinische verbetering van vermoeidheid en cognitief functioneren (Krupp *et al.*, 2003). Slechts één studie (Kaplan *et al.*, 2003; Klempner *et al.*, 2001) onderzocht tevens kwaliteit van leven (SF-36) en alle drie de studies beschreven bijwerkingen.

Categorie 3: Patiënten met minder specifieke klachten die mogelijk zouden kunnen berusten op de ziekte van Lyme

In deze categorie werden geen studies gevonden.

Methodologische kwaliteit

Richtlijnen: kwaliteit en methoden van de ontwikkeling

Achtergrond ontwikkeling richtlijnen

De vijf richtlijnen zijn geschreven vanuit verenigingen die zich bezighouden met het ontwikkelen van aanbevelingen voor klinisch handelen. De ontwikkeling van de richtlijnen is bij alle vijf richtlijnen intern gefinancierd, met uitzondering van de richtlijn van het CBO die is gefinancierd door ZonMw in het kader van het programma ' Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg' (KKCZ). Voor alle richtlijnen bestaat het team van auteurs uit een multidisciplinaire groep. De ontwikkelaars van de EFNS, CBO en IDSA richtlijnen beschrijven als dat enkele auteurs honoraria hebben ontvangen waardoor de onafhankelijkheid van de auteurs niet volledig kan worden gewaarborgd. Andere richtlijnen doen hier geen uitspraken over (AAN en ILADS). De CBO conceptrichtlijn is ontwikkeld/herzien in 2012, de EFNS en IDSA in 2010, de AAN in 2007 en de ILADS in 2004.

Doelgroep

De richtlijnen zijn bedoeld voor zorgprofessionals uit de eerste en tweede lijn die patiënten met de ziekte van Lyme behandelen. Alle richtlijnen richten zich ten minste op de behandeling van volwassen patiënten. De EFNS richtlijn richt zich op Europese Lyme Neuroborreliose en de IDSA richtlijn op Lyme patiënten in Noord-Amerika. De laatste twee richtlijnen (EFNS en IDSA) beschrijven als doelpopulatie naast patiënten met Lyme ook patiënten met verdenking van de ziekte van Lyme. Twee richtlijnen (CBO en AAN) geven expliciet aan dat verlengde antibioticatherapie en duur van therapie uitkomstmaten zijn waarop ze antwoord willen vinden. Uiteindelijk doen alle richtlijnen uitspraak over het gebruik van langdurige antibiotica voor verschillende manifestaties.

Data verzameling

Voor de ontwikkeling van alle richtlijnen werd in meerdere elektronische databases gezocht, met uitzondering van de ILADS richtlijn waarvoor alleen in MEDLINE is gezocht (waardoor mogelijk gepubliceerde onderzoeken zijn gemist). Voor de CBO en EFNS richtlijnen is gezocht in MEDLINE, EMBASE en in de Cochrane Library. Voor de IDSA richtlijn is gezocht in MEDLINE en in de Cochrane Library en voor de AAN richtlijn is gezocht in MEDLINE en EMBASE. Een aanvullende search is voor de ontwikkeling van alle richtlijnen gedaan, met uitzondering van de AAN richtlijn. Deze aanvullende search betreft handmatige searches (CBO), reviews en boeken (EFNS), andere richtlijnen en referentielijsten doornemen (IDSA) en met referenties, abstracts, materiaal van meetings en collectieve ervaringen van de ILADS werkgroep (ILADS). Bij de data verzameling voor de AAN richtlijn is bij het zoeken naar literatuur geen taalrestrictie gevoerd. Voor de bewijsvoering van de ILADS en IDSA richtlijnen is alleen naar Engelstalige literatuur gezocht. Voor de CBO richtlijn is gezocht naar Engelstalige, Nederlandstalige en Duitse literatuur. Bij de methoden van data verzameling voor de EFNS richtlijn staat geen informatie over eventuele taalrestrictie. De methoden van data verzameling zijn niet door alle richtlijnen uitvoerig beschreven. In de methoden van data verzameling van de CBO richtlijn staat bijvoorbeeld hoeveel beoordelaars betrokken zijn geweest bij de beoordeling van artikelen, welke exclusiecriteria zijn gehanteerd en waaruit het panel van beoordelaars bestond. Ook de EFNS, IDSA en AAN beschrijven uitgebreid welke stappen zijn ondernomen bij het ontwikkelen van de aanbevelingen voor de richtlijn. De methoden van de ontwikkeling van de ILADS richtlijn zijn niet uitgebreid beschreven. Patiënten zijn alleen door de CBO en AAN richtlijnen gebruikt als informatiebron.

Kwaliteit data

De kwaliteit van de gevonden wetenschappelijke literatuur is bij de ontwikkeling van alle richtlijnen beoordeeld, alleen zijn daarvoor verschillende methodieken gebruikt. De ontwikkelaars van de CBO richtlijn geven aan dat de EBRO-beoordelingsformulieren zijn gebruikt. De ontwikkelaars van de EFNS, IDSA en AAN richtlijnen beschrijven hun methodiek als 'systematisch'. De ontwikkelaars van de ILADS richtlijn beschrijven de methodiek als een 'review'. De kwaliteit van artikelen is in ieder geval bij de EFNS en AAN door meerdere reviewers onafhankelijk gedaan. De andere richtlijnen doen hier geen uitspraak over. Voor alle richtlijnen zijn criteria gehanteerd aan de hand waarvan bewijsvoering is gecategoriseerd. In Bijlage 3. Richtlijnen, Tabel 6 en Tabel 7 staat beschreven aan de hand van welke criteria de kwaliteit van het gevonden bewijs is beoordeeld en welke methodiek daarbij gebruikt is. Het CBO excludeert artikelen van matige of slechte kwaliteit, al is een afkappunt voor kwaliteit niet beschreven.

Ontwikkeling richtlijn

De ontwikkeling van de aanbevelingen is gedaan aan de hand van expert consensus. Voor de CBO en ILADS richtlijnen is dit niet duidelijk beschreven. Bij het formuleren van de aanbevelingen heeft het CBO naast wetenschappelijk bewijs ook andere (meer praktische) overwegingen meegenomen. Bij de EFNS en AAN richtlijnen is bij het formuleren van de richtlijnen gestreefd naar expert consensus. De ontwikkelaars van de IDSA richtlijn beschrijven niet hoe de richtlijn is geformuleerd en de ontwikkelaars van de ILADS richtlijn beschrijven alleen de sterkte van de beoordeelde evidence van de aanbeveling (zeer positief, matig positief, optioneel, matig negatief, zeer negatief), maar niet de precieze criteria hiervoor. De criteria die zijn gebruikt om de aanbevelingen voor de richtlijnen te classificeren, staan gegeven in Bijlage 3. Richtlijnen, Tabel 6 en Tabel 7.

Valideren van de richtlijn

Voor de ontwikkeling van de EFNS, IDSA en AAN richtlijnen is de validiteit van de richtlijn beoordeeld door middel van peer review. Voor de ILADS richtlijnen beschrijven de ontwikkelaars de validering van de richtlijn niet. Alleen de ontwikkelaars van de EFNS en AAN richtlijnen beschrijven aan de hand van welke criteria de validiteit van de richtlijn is beoordeeld. Het CBO zegt de richtlijn rond te sturen naar beroepsgroepen en experts voor autorisatie, maar beschrijft niet volgens welke criteria.

Implicaties voor de praktijk

Geen van de richtlijnen komen met instructies voor de praktijk ('clinical algorithms'). Echter, de CBO en EFNS richtlijnen geven wel een implementatieplan.

Samenvattend: Er is variatie met betrekking tot het onderwerp en doel van de richtlijnen, de betrokkenheid van patiënten, de toegepaste methodologie en de onafhankelijkheid van de opstellers. Het is belangrijk om op te merken dat de conclusies ten gunste van aanvullende of langdurige antibioticabehandeling in de ILADS richtlijn niet zijn gebaseerd op wetenschappelijke resultaten, ondanks de titel "Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease".

Primair onderzoek

Er werden tien RCT's (11 publicaties) beoordeeld op de aanwezigheid van bias die mogelijk de resultaten van de betreffende onderzoeken heeft beïnvloed. De publicaties van Kaplan en Klempner zijn beiden gebaseerd op eenzelfde trial (Kaplan et al., 2003; Klempner et al., 2001). Zij rapporteerden ieder verschillende uitkomsten, maar omdat het dezelfde trial betreft, is de risk of bias voor deze publicaties samen beoordeeld. Een schematische samenvatting van de kwaliteitsbeoordeling wordt weergegeven in Figuur 2 en Figuur 3. De uitgebreide kwaliteitsbeoordeling is beschikbaar in Bijlage 7. Details van de Risk of Bias beoordeling.

In alle geïnccludeerde onderzoeken was een randomisatieprocedure gebruikt. Echter, de daadwerkelijk toegepaste methode van de randomisatie was in zes onderzoeken niet in voldoende detail beschreven (Dattwyler et al., 1990; Dattwyler et al., 2005; Kaplan et al., 2003; Luft 1996; Oksi et al., 1998; Oksi et al., 2007). Hierdoor was het niet mogelijk om te beoordelen of de randomisatiemethode vrij van bias was.

De blinding van de toewijzing, één van de belangrijkste kwaliteitskenmerk van een RCT, was in zeven onderzoeken niet expliciet beschreven. Dit onderdeel kan selectiebias introduceren (geselecteerde patiënten toewijzen naar de langdurige antibioticagroep, die mogelijk meer baat hebben van de interventie en minder risico hebben op bijwerkingen). Uitzonderingen waren de studies van Fallon, Krupp en Oksi waarin werd beschreven dat de toewijzing was geblindeerd (Fallon *et al.*, 2008; Krupp *et al.*, 2003; Oksi *et al.*, 2007)

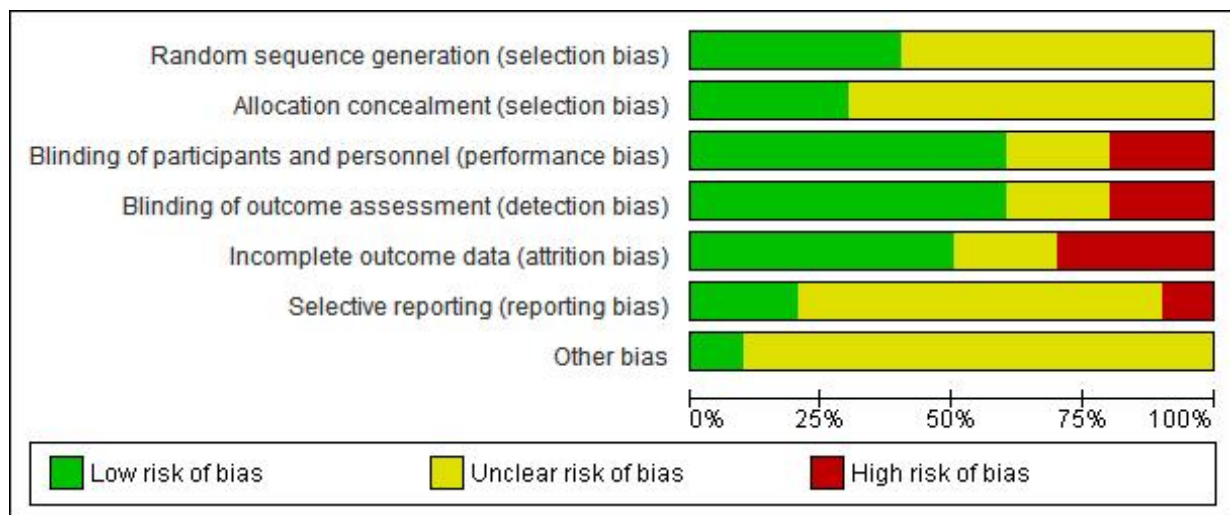
De blinding van de behandeling voor patiënten en personeel was correct in zes onderzoeken. In deze onderzoeken waren zowel de patiënten als het personeel geblindeerd voor de behandeling, doordat de medicatie en placebomedicatie een identiek uiterlijk hadden (double dummy) (Cameron et al., 2008; Fallon et al., 2008; Kaplan et al., 2003; Klempner et al., 2001; Krupp et al., 2003; Luft et al., 1996; Oksi et al., 2007). Hierdoor kan detectie- en performance bias in deze studies worden uitgesloten, hetgeen met name belangrijk is bij RCT's waar de primaire uitkomstmaten subjectief vastgesteld worden (attentie of geheugen in Fallon 2008). In dezelfde zes studies werd tevens de blinding van de effectbeoordelaars voor de behandeling correct uitgevoerd. In de overige vier studies was dit of onduidelijk (Breier et al., 1996; Dattwyler et al., 1990), waardoor het risico op mogelijk introductie van bias niet te beoordelen was, of de effectbeoordelaar was niet geblindeerd voor de behandeling (Dattwyler et al., 2005; Oksi et al., 1998).

Drie onderzoeken (Breier et al., 1996; Cameron, 2008; Dattwyler et al., 2005) scoorden negatief op het item "attrition bias" omdat een substantieel deel van de deelnemers uitviel. Daarbij was de reden van uitval in de meeste gevallen gecorreleerd aan de behandeling, namelijk bijwerkingen in de behandelingsfase van de onderzoeken. Hierdoor ontstaat een selectieve studiegroep wat ertoe kan leiden dat de effectiviteit en de bijwerkingen niet juist worden geschat. In de meeste gevallen zal het effect van het geneesmiddel worden overschat en de mogelijke bijwerkingen worden onderschat. Het risico op bias door een onvolledige loss to follow-up was onduidelijk in twee studies (Kaplan et al., 2003; Klempner et al., 2001; Luft et al., 1996), waardoor er geen uitspraak gedaan kon worden over selectieve uitval.

Voor drie studies was het studieprotocol vooraf gepubliceerd of kon dit worden teruggevonden in een trialregister (Cameron, 2009; Fallon et al., 2008; Kaplan et al., 2003; Klempner et al., 2001). In het protocol van de studie van Cameron (2008) was beschreven dat de uitkomst Review Of Symptoms Scale (ROSS) zou worden gemeten. Deze uitkomst is echter niet in deze publicatie verwerkt (maar mogelijk in een andere publicatie). De primaire uitkomstmaat, verbetering van de SF-36 score, wordt slechts

voor twee componenten vermeld. Hierdoor werd dit item gescoord als unclear risk of bias. De publicatie van Fallon (2008) en Klempner (2001)/Kaplan (2003) bevatten de uitkomsten zoals beschreven in de protocollen. Voor één studie (Breier et al., 1996), waarvan het studieprotocol ontbrak, is high risk of bias gescoord, omdat niet alle uitkomsten die genoemd werden in de methode, gerapporteerd werden bij de resultaten. Voor de overige studies waarvan het protocol ontbrak, kunnen wij niet schatten of er sprake is van selectieve rapportage, waardoor de items zijn gescoord als 'unclear'. Met uitzondering van de studie van Breier (Breier et al., 1996) zijn alle onderzoeken (deels) gefinancierd door een externe partij. Zo werd de studie van Cameron (Cameron, 2008) gefinancierd door de Lyme Disease Association. Overheidsinstanties of onderzoeksinstituten hebben zes onderzoeken financieel ondersteund (Klempner et al., 2001;Luft et al., 1996;Dattwyler et al., 1990;Kaplan et al., 2003;Krupp et al., 2003;Oksi et al., 1998). Farmaceutische bedrijven verstrekten subsidies, medicatie of statistische ondersteuning (Dattwyler et al., 2005;Fallon et al., 2008;Klempner et al., 2001;Luft et al., 1996;Oksi et al., 2007).

Volgens de in het Cochrane Handbook gehanteerde methodiek kunnen de studies van Fallon (2008) en Krupp (2003) als laag risico op bias geduid worden, terwijl de studies van Breier (1996), Cameron (2008), Dattwyler (2005) en Oksi (1998) als hoog risico op bias geduid moeten worden. Het risico op bias in de overige onderzoeken is onduidelijk ('unclear'), omdat de meeste items onvoldoende duidelijk beschreven waren.



Figuur 2. Samenvatting van de risk of bias in alle onderzoeken tezamen

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Breier 1996	+	?	?	?	-	-	+
Cameron, 2008	+	?	+	+	-	?	?
Dattwyler 1990	?	?	?	?	+	?	?
Dattwyler 2005	?	?	-	-	-	?	?
Fallon, 2008	+	+	+	+	+	+	?
Klempner 2001 and Kaplan	?	?	+	+	?	+	?
Krupp 2003	+	+	+	+	+	?	?
Luft 1996	?	?	+	+	?	?	?
Oksi 1998	?	?	-	-	+	?	?
Oksi 2007	?	+	+	+	+	?	?

Figuur 3. Details van de risk of bias per onderzoek

+ low risk of bias, - high risk of bias, ? unclear risk of bias

Datasynthese

Richtlijnen

Inhoud van de aanbevelingen

De aanbevelingen met betrekking tot langdurige antibioticabehandeling van de ziekte van Lyme en de bewijskracht waarop deze aanbevelingen gebaseerd zijn, zijn van de vijf verschillende richtlijnen met elkaar vergeleken (Bijlage 3. Richtlijnen, Tabel 6 en Tabel 7). De richtlijnen bevelen langdurig of aanvullend antibioticagebruik niet aan, omdat zij eventuele voordelige effecten van langdurig antibioticagebruik niet op vinden wegen tegen potentiële nadelige effecten. Alleen de ILADS richtlijn veronderstelt dat een herhaalde of langdurige antibioticabehandeling positievere uitkomsten teweeg brengt. Voor deze aanbevelingen worden geen referenties gegeven en deze conclusies zijn niet gebaseerd op wetenschappelijke resultaten.

Primaire onderzoeken

Alle resultaten van de primaire onderzoeken zijn samengevat in zogenoemde evidence-tabellen (bijlage 4). Tabel 8 bevat de resultaten van de geïncludeerde RCT's en Tabel 9 die van de cohortonderzoeken.

Effectiviteit van langdurige antibioticabehandeling op symptomen en kwaliteit van leven

De studies waren in vele opzichten heterogeen. De deelnemers van de studies verschilden in klinische symptomen en ernst van de ziekte. Daarnaast verschilden de vergelijkingen van interventies in de verschillende RCT's in type en duur. In de RCT van Oksi et al (Oksi *et al.*, 1998) bijvoorbeeld wordt onderscheid gemaakt tussen initiële behandeling met intraveneuze ceftriaxone versus geen initiële behandeling, gevolgd door 100 dagen behandeling met orale antibiotica. De toegepaste antibiotica voor de daaropvolgende 100 dagen verschillen echter in de twee onderzochte groepen (amoxiciline met probenecide versus cefixime met probenecide). Onduidelijk is daarom of het verschil in effect tussen de groepen wordt bewerkstelligd door het contrast van het gebruik van intraveneuze ceftriaxone of door het contrast van de daarop volgende behandeling of door de combinatie van beiden. Daarbij waren ook de in de verschillende onderzoeken gerapporteerde uitkomsten zeer heterogeen. Om deze redenen hebben wij afgezien van meta-analyse.

Hierna worden de gerapporteerde uitkomsten per categorie en stadium van de ziekte globaal beschreven.

Categorie 1. Initiële behandeling

- *Langdurige antibioticabehandeling als initiële therapie voor vroege, gelokaliseerde ziekte van Lyme (1^e stadium)*

Drie RCT's onderzochten langdurige antibioticabehandeling als initiële therapie voor vroege, gelokaliseerde ziekte van Lyme (1e stadium). De gemeten uitkomsten waren, herstel van symptomen, symptomen van late ziekte van Lyme (Breier *et al.*, 1996), geen ontwikkeling van late ziekte van Lyme, vermoeidheid, gewrichtspijn en ontwikkeling van ernstige late ziekte van Lyme (Dattwyler *et al.*, 1990), volledige reactie na 20 dagen en terugval na 20 dagen (Luft *et al.*, 1996). De laatste twee uitkomsten werden gemeten voor de vergelijking van amoxicilline 500 mg driemaal daags gedurende 20 dagen versus azithromycine 500 mg dagelijks gecombineerd met placebo gedurende zeven dagen, gevolgd door 13 dagen driemaal daags placebo. De amoxicillinegroep had een niet-

significant grotere kans op herstel (RR= 1,2; 95%-BI 1,0 tot 1,3) en een significant kleinere kans op terugval (RR= 0,2; 95%-BI 0,1 tot 0,7). De overige RCT's vergeleken phenoxymethylpenicilline met minocycline (Breier *et al.*, 1996) en amocycilline plus probenecide met doxycycline (Dattwyler *et al.*, 1990). Er werden geen significante verschillen waargenomen tussen beide groepen.

- *Vroege, gedissemineerde ziekte van Lyme (2^e stadium)*

Langdurige antibioticabehandeling als initiële therapie voor vroege, gedissemineerde ziekte van Lyme (2^e stadium) werd onderzocht in twee RCT's die respectievelijk amoxicilline met placebo (Oksi *et al.*, 2007) en amocycilline plus probenecide met doxycycline vergeleken (Dattwyler *et al.*, 1990). Deze studies onderzochten de uitkomsten het niet optreden van late ziekte van Lyme, vermoeidheid, gewrichtspijn en ernstige late ziekte van Lyme, ernst van de symptomen (perspectief van de patiënt en zorgverlener) en het hebben van een uitstekende of goede uitkomst. Geen van de resultaten was significant.

- *Late gedissemineerde (of late) ziekte van Lyme (laatste stadium)*

Twee RCT's (Dattwyler *et al.*, 2005; Oksi *et al.*, 1998) en twee cohortonderzoeken (Gasser *et al.*, 1995; Stricker *et al.*, 2011) onderzochten langdurige antibioticabehandeling als initiële therapie voor late gedissemineerde (of late) ziekte van Lyme (laatste stadium). Eén cohortstudie vergeleek twee typen orale antibiotica op de uitkomst herstel (Gasser *et al.*, 1995). Na een behandeling van vijf weken tweemaal daags van roxithromycin 300mg gecombineerd met cotrimoxazole (trimethoprim/sulphamethoxazole 120/600 mg) werd deze uitkomst door 13/17 deelnemers bereikt.

Twee RCT's (Dattwyler *et al.*, 2005; Oksi *et al.*, 1998) en één cohortstudie (Stricker *et al.*, 2011) vergeleken verschillende typen antibiotica of verschillende behandelduren met elkaar en onderzochten de uitkomsten herstel of verbetering na 12 maanden, uitstekende of goede klinische respons, gewrichtspijn, spierpijn, vermoeidheid en cognitie. Voor de RCT's werden geen significante verschillen tussen de groepen gevonden. De cohortstudie waarin intraveneuze ceftriaxone werd onderzocht, rapporteerde dat studiedeelnemers met een behandeling van 1 tot 4 weken significant verbeterden ten opzichte van baseline voor de uitkomst gewrichtspijn (OR=1.57 (95%-BI 1,02–2,4)). Voor de uitkomsten spierpijn en vermoeidheid werden significante verschillen gevonden voor een behandelduur van 5 tot 8, 13 tot 24 en 24 tot 52 weken. Voor de uitkomst cognitie werd alleen voor een behandelduur van 24 tot 52 weken een significant verschil gevonden (OR=1.97 (95%-BI 1,11–3,48)).

Categorie 2. Additionele behandeling bij persisterende klachten

- Een persisterende manifestatie van de ziekte van Lyme
Er zijn geen onderzoeken over dit onderwerp geïdentificeerd.

- Na optreden van niet-specifieke klachten

Er zijn vier RCT's (vijf publicaties) (Cameron, 2008; Fallon *et al.*, 2008; Kaplan *et al.*, 2003; Klempner *et al.*, 2001; Krupp *et al.*, 2003) en drie observationele onderzoeken (Clarissou *et al.*, 2009; Donta, 2003; Donta, 1997) geïnccludeerd over de effectiviteit van langdurige antibiotica voor persisterende niet-specifieke klachten na initiële behandeling.

Eén RCT (Cameron, 2008) en drie cohortonderzoeken (Clarissou *et al.*, 2009; Donta, 2003; Donta, 1997) onderzochten de effectiviteit van langdurige orale antibioticatherapie. De gemeten uitkomst in de RCT was kwaliteit van leven, gemeten met twee componenten van de SF-36; op de *mental component* werd een significant voordeel

gevonden voor de amoxicillinegroep t.o.v. placebo (gemiddelde verschil van 8,2 en 95%-BI van 2,0 tot 14,4), voor de *physical component* was er geen significant verschil. De drie cohortonderzoeken vergeleken verschillende typen antibiotica met elkaar en presenteerden uitkomsten gerelateerd aan symptomen: aantal en intensiteit van symptomen (Clarissou *et al.*, 2009), verbetering van functioneren, afwezigheid van symptomen ≥ 1 jaar na einde behandeling, en falen van de behandeling (Donta, 2003; Donta, 1997). Het effect van de behandeling met antibiotica lijkt positief, maar er werden geen vergelijkingen tussen de verschillende groepen gemaakt. Drie RCT's (Fallon *et al.*, 2008; Kaplan *et al.*, 2003; Klempner *et al.*, 2001; Krupp *et al.*, 2003) onderzochten het effect van intraveneuze ceftriaxone (2g/1dd) versus placebo voor patiënten met niet-specifieke klachten. Uitkomsten die gemeten werden, waren: neurocognitieve prestatie (Fallon *et al.*, 2008), de Fybromyalgia Impact Questionnaire, SF-36 vragenlijst (Kaplan *et al.*, 2003; Klempner *et al.*, 2001) en de klinische verbetering van mentale snelheid en vermoeidheid (Krupp *et al.*, 2003). Voor deze laatste uitkomst, klinische verbetering van vermoeidheid, werd een significant verschil gevonden ten gunste van de ceftriaxonegroep (RR= 3,1 met 95%-BI van 1,4 tot 6,9; intention-to-treat-analyse waarin drop-outs beschouwd werden als 'niet verbeterd': RR= 3,5 met 95%-BI 1,5 tot 8,0). Voor de overige symptoomgerelateerde uitkomsten en voor kwaliteit van leven werden geen significante verschillen tussen de interventiegroepen gevonden.

Categorie 3. Behandeling van minder specifieke klachten die mogelijk berusten op de ziekte van Lyme

Er zijn geen onderzoeken over dit onderwerp geïdentificeerd.

Bijwerkingen van langdurige antibioticabehandeling

In alle geïnccludeerde RCT's werden bijwerkingen gerapporteerd. Echter, in de studie van Dattwyler (Dattwyler *et al.*, 1990) werden alleen bijwerkingen voor drie van de vijfenzeventig studiedeelnemers gerapporteerd, welke deelnemers vervolgens werden uitgesloten van de analyses.

Drie cohortstudies rapporteerden bijwerkingen (Clarissou *et al.*, 2009; Gasser *et al.*, 1995; Stricker *et al.*, 2010).

Van de vijf placebo gecontroleerde studies (Cameron, 2008; Fallon *et al.*, 2008; Kaplan *et al.*, 2003; Klempner *et al.*, 2001; Krupp *et al.*, 2003; Oksi *et al.*, 2007), vond slechts één studie een significant verschil in bijwerkingen (Oksi *et al.*, 2007) (RR= 2,3 (95% BI 1,1 tot 5,0)). Twee RCT's vergeleken verschillende interventieduren. In de RCT van Dattwyler (Dattwyler *et al.*, 2005) werd een interventieduur (IV of IM ceftriaxone) van 14 dagen vergeleken met 28 dagen. Er werden geen significante verschillen tussen beide groepen gevonden. In de RCT van Luft (Luft *et al.*, 1996) waren de aard van de behandeling en de interventieduur verschillend. Zij vonden significant meer diarreeklachten in de groep die behandeld was met azithromycine (20 dagen) dan in de met amoxiciline behandelde groep (7 dagen gevolgd door 13 dagen placebo).

In Bijlage 4. Evidence tabellen primaire onderzoeken, Tabel 10 zijn de gedetailleerde beschrijvingen van de bijwerkingen beschreven. In geen van de onderzoeken werd antibioticaresistentie benoemd als mogelijk bijwerking.

Algemene bijwerkingen van langdurig antibioticagebruik

Complicaties van het maag-lever-darm systeem traden zeer vaak op (range 1 tot 66%). Dit betrof vooral diarree, misselijkheid en buikpijn. Ook werden (allergische) huidreacties regelmatig genoemd (range 3 tot 14%). Afwijkingen in het bloedbeeld werden in vier

onderzoeken genoemd onder 3 tot 12% van de patiënten. Andere vaak genoemde overige bijwerkingen waren Jarisch-Herxheimer symptomen (range 6 tot 60%). De AAN richtlijn rapporteert dat matig-ernstige bijwerkingen bij 1 op de 3 patiënten kunnen voorkomen die een langdurige antibioticabehandeling krijgen.

Ernstige bijwerkingen van langdurig antibioticagebruik

In vier onderzoeken werden (zeer) zeldzaam optredende ernstige bijwerkingen gerapporteerd. In de interventiegroep van Klempner *et al.*, (2001) werd een levensbedreigende longembolie geconstateerd en een gastrointestinale bloeding gepaard gaande met koorts en anemie. In de studie van Krupp *et al.* (2003) werd in de interventiegroep een anafylaxie geconstateerd en in de intraveneus behandelde controlegroep drie maal een sepsis. De AAN richtlijn rapporteert op basis van deze twee onderzoeken dat levensbedreigende complicaties bij 1 op de 23 patiënten die een langdurige antibioticabehandeling krijgen, kunnen voorkomen. In de onderzoeken van Dattwyler (2005) en Fallon (2008) was één deelnemer met galstenen die operatief verwijderd moesten worden. In geen van de onderzoeken is iemand overleden.

Samenvatting van de resultaten en overall kwaliteit van het bewijs (GRADE)

In GRADE profielen 1 tot en met 9 worden de resultaten en de kwaliteit van het bewijs samengevat. In Bijlage 8. Studie-indeling en uitkomsten per ziektestadium worden per categorie en ziektestadium details gegeven over de onderzochte vergelijkingen en de uitkomsten.

GRADE profielen 1 tot met 3 behandelen initiële behandeling voor vroege, gelokaliseerde ziekte van Lyme. De drie RCT's vergeleken verschillende typen antibiotica (Breier *et al.*, 1996; Dattwyler *et al.*, 1990) of verschillende typen antibiotica en verschillende therapieduur (Luft *et al.*, 1996). Per RCT lijken de verschillen in effectiviteit tussen de typen antibiotica klein, maar door de brede betrouwbaarheidsintervallen kan een verschil in effect worden aangetoond noch worden uitgesloten. Minocycline geeft meer matig ernstige bijwerkingen dan phenoxymethylpenicilline. Uit de resultaten kan geen uitspraak worden gedaan welke behandeling het meest effectief is. De kwaliteit van het bewijs is laag tot zeer laag, voornamelijk door beperkingen in de studieopzet en niet-precieze resultaten.

GRADE profielen 4 en 5 behandelen initiële behandeling voor vroege, gedissemineerde ziekte van Lyme. De RCT's vergeleken amoxicilline en probenecide met doxycycline (Dattwyler *et al.*, 1990) en amoxicilline met placebo (Oksi *et al.*, 2007). In beide RCT's worden geen verschillen tussen de groepen gevonden, maar door de brede betrouwbaarheidsintervallen kan een verschil in effect worden aangetoond noch worden uitgesloten. Amoxicilline geeft meer matig ernstige bijwerkingen dan placebo. De kwaliteit van het bewijs is laag tot zeer laag, met name door beperkingen in de studieopzet en niet-precieze resultaten.

GRADE profielen 6 en 7 behandelen initiële behandeling voor late gelokaliseerde ziekte van Lyme. Voor de effectiviteit van orale antibiotica (profiel 6) werd een zeer klein (n=17) niet-vergelijkend cohortonderzoek (Gasser *et al.*, 1995) gevonden. De meeste patiënten behandeld met roxithromycin en co-trimoxazole herstelden tijdens de behandeling; 41% had last van matig ernstige bijwerkingen. De kwaliteit van dit bewijs is zeer laag.

Voor intraveneuze behandeling (ceftriaxone) werden twee RCT's en twee niet-vergelijkende cohortonderzoeken gevonden (profiel 7). De RCT's vergeleken twee versus vier weken ceftriaxone (Dattwyler *et al.*, 2005) en ceftriaxone met cefixime (Oksi *et al.*, 1998). In alle studiegroepen trad verbetering op; er werden geen verschillen tussen de studiegroepen gevonden, maar ook hier kon door de brede betrouwbaarheidsintervallen

een verschil in effect worden aangetoond noch worden uitgesloten. Uit de niet-vergelijkende cohortonderzoeken (Stricker *et al.*, 2011; Stricker *et al.*, 2010) blijkt dat de symptomen verbeteren gedurende therapie en dat de bijwerkingen voornamelijk gerelateerd zijn aan de intraveneuze toediening. De kwaliteit van de het bewijs was zeer laag, met name door beperkingen in de studieopzet, niet-precieze resultaten en verschil in therapieduur.

GRADE profielen 8 en 9 behandelen additionele behandeling voor late, niet-specifieke klachten. Eén RCT (amoxicilline versus placebo, (Cameron, 2008)) en drie niet-vergelijkende cohortonderzoeken (verschillende typen antibiotica, Clarissou 2009, Donta 1997, Donta 2003) onderzochten de effectiviteit van orale antibiotica (profiel 8). In de RCT werd kwaliteit van leven gemeten: de patiënten behandeld met amoxicilline rapporteerden een grotere verbetering van mentale kwaliteit van leven dan de patiënten in de placebogroep. Er was geen verschil in fysieke kwaliteit van leven. De niet-vergelijkende cohortonderzoeken lieten wederom een verbetering in symptomen zien. De kwaliteit van de het bewijs was zeer laag, met name door beperkingen in de studieopzet en niet-precieze resultaten.

Voor intraveneuze behandeling (ceftriaxone) werden drie placebo-gecontroleerde RCT's gevonden (profiel 9) (Fallon 2003, Kaplan 2003/Klempner 2001, Krupp 2003). In één RCT werd een significant effect op vermoeidheid gevonden (Krupp 2003). Voor de overige uitkomsten kon een verschil in effect worden aangetoond noch worden uitgesloten. Ceftriaxone gaf meer bijwerkingen dan placebo. De kwaliteit van de het bewijs was laag tot zeer laag, met name door beperkingen in de studieopzet, niet-precieze resultaten en verschil in vergelijkingen en therapieduur.

GRADE profiel 1: Initiële behandeling voor vroege, gelokaliseerde ziekte van Lyme

Should prolonged use of phenoxymethylpenicillin or minocycline be used as initial therapy for patients with erythema migrans?							
Bibliography: RCT: Breier 1996							
Quality assessment							Summary of Findings
Participants Studies Duration of therapy	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	
Symptoms (RCT)							
60 1 study 21 days	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	undetected	VERY LOW ^{1,2} due to risk of bias, imprecision	All patients were cured at the end of therapy. Dropouts from the study were not analysed.
Quality of life (RCT) - not measured							
Adverse events (RCT)							
60 1 study 21 days	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	undetected	VERY LOW ^{1,2} due to risk of bias, imprecision	In the minocycline group significantly more patients with moderate severe side effects (66% versus 19%).

¹ High risk of bias because of incomplete outcome data and selective reporting, unclear risk of selection (concealment of allocation), performance and detection bias. Dropouts were excluded from the study; ² Small sample size; wide confidence intervals

GRADE profiel 2: Initiële behandeling voor vroege, gelokaliseerde ziekte van Lyme

Should prolonged use of amoxicillin plus probenecid or doxycycline be used as initial therapy for patients with erythema migrans?							
Bibliography: RCT: Dattwyler 1990							
Quality assessment							Summary of Findings
Participants Studies Duration of therapy	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	
Symptoms (RCT)							
41 1 study 21 days	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	undetected	VERY LOW ^{1,2} due to risk of bias, imprecision	Late disease, fatigue and arthralgia were absent in the large majority of the patients, with no differences between the study groups.
Quality of life (RCT) – not measured							
Adverse events (RCT) – not measured							

¹ Unclear risk of bias for most risk of bias items; ² Very small sample size; wide confidence intervals

GRADE profiel 3: Initiële behandeling voor vroege, gelokaliseerde ziekte van Lyme

Should prolonged use of amoxicillin (20 days) or azithromycin (7 days) be used as initial therapy for patients with erythema migrans?

Bibliography: RCT: Luft 1996

Quality assessment							Summary of Findings
Participants Studies Duration of therapy	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	
Symptoms (RCT)							
246 1 study 20 days	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	undetected	LOW ^{1,2} due to risk of bias, imprecision	Slightly higher complete clinical response for the amoxicillin group compared to the azithromycin group, but the confidence interval indicated that 'no effect' cannot be ruled out.
Quality of life (RCT) - not measured							
Adverse events (RCT)							
246 1 study 20 days	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	undetected	LOW ^{1,2} due to risk of bias, imprecision	Slightly less adverse events in the amoxicillin group compared to the azithromycin group, but the confidence interval indicated that an effect can neither be demonstrated nor refuted.

¹ Unclear risk of bias for most risk of bias items; ² Small sample size; wide confidence intervals

GRADE profiel 4: Initiële behandeling voor vroege, gedissemineerde ziekte van Lyme

Should prolonged use of amoxicillin plus probenecid or doxycycline be used as initial therapy for patients with early disseminated Lyme disease?

Bibliography: RCT: Dattwyler 1990

Quality assessment							Summary of Findings
Participants Studies Duration of therapy	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	
Symptoms (RCT)							
31 1 study 21 days	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	undetected	VERY LOW ^{1,2} due to risk of bias, imprecision	Late disease was absent in about two-thirds of the patients, with no difference between the groups. Fatigue and arthralgia occurred more often in the amoxicillin group. For all three outcomes the confidence intervals were wide, indicating that an effect could neither be demonstrated nor refuted.
Quality of life (RCT) – not measured							
Adverse events (RCT) – not measured							

¹ Unclear risk of bias for most risk of bias items; ² Very small sample size; wide confidence intervals

GRADE profiel 5: Initiële behandeling voor vroege, gedissemineerde ziekte van Lyme

Should prolonged use of amoxicillin be used as initial therapy for patients with early disseminated Lyme disease?

Bibliography: RCT: Oksi 2007

Quality assessment							Summary of Findings
Participants Studies Duration of therapy	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	
Symptoms (RCT)							
152 1 study 100 days	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	undetected	LOW ^{1,2} due to risk of bias, imprecision	No difference between the groups for excellent or good outcome clinical outcome (VAS symptom severity), however the confidence interval indicated that an effect could neither be demonstrated nor refuted.
Quality of life (RCT) - not measured							
Adverse events (RCT)							
152 1 study 100 days	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	undetected	LOW ^{1,2} due to risk of bias, imprecision	Statistically significant more moderate severe side effects in the amoxicillin group compared to placebo.

¹ Randomization method not described, unclear risk of outcome reporting bias and unclear risk of other bias; ² Small sample size; wide confidence intervals

GRADE profiel 6: Initiële behandeling voor late gedissemineerde ziekte van Lyme

Should prolonged use of oral antibiotics be used as initial therapy for patients with late disseminated Lyme disease?

Bibliography: cohort: Gasser 1995

Quality assessment							Summary of Findings
Participants Studies Duration of therapy	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	
Symptoms (cohort studies)							
17 1 study 5 weeks						VERY LOW¹	76% (13/17) of the patients recovered during treatment; the 4 remaining patients received additional antibiotic therapy, 2 were recovered at 12 months follow up.
Quality of life (cohort studies) - not measured							
Adverse events (cohort studies)							
17 1 study 5 weeks						VERY LOW¹	In 41% (7/17) of the patients there were minor adverse effects.

¹ Non-comparative cohort study

GRADE profiel 7: Initiële behandeling voor late gedissemineerde ziekte van Lyme

Should prolonged use of intravenous ceftriaxone be used as initial therapy for patients with late disseminated Lyme disease? Bibliography: RCT: Dattwyler 2005, Oksi 1998; cohort: Stricker 2010, Stricker 2011							
Quality assessment						Summary of Findings	
Participants Studies Duration of therapy	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	
Symptoms (RCT)							
261 2 studies 14 to 100 days	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ³	undetected	VERY LOW ^{1,2,3} due to risk of bias, indirectness, imprecision	Differences were small between the groups. The confidence intervals indicated that a difference in effect between 14 and 28 days of ceftriaxone, or between ceftriaxone and cefixime could neither be demonstrated nor refuted.
Symptoms (cohort studies)							
158 1 study 1 to 52 weeks						VERY LOW ⁴	Prolonged intravenous antibiotic therapy is associated with improved cognition, fatigue and myalgias in patients referred for treatment of neurologic Lyme disease.
Quality of life (RCT) – not measured							
Quality of life (cohort studies) – not measured							
Adverse events (RCT)							
261 2 studies 14 to 100 days	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ³	undetected	VERY LOW ^{1,2,3} due to risk of bias, indirectness, imprecision	Dattwyler 2005 (14 versus 28 days ceftriaxone): both ceftriaxone groups reported similar types of adverse events, with most patients experiencing mild gastrointestinal complaints. More serious adverse events in the patients with 28 days of ceftriaxone (not tested). Oksi 1998 (ceftriaxone versus cefixime): more adverse events in the ceftriaxone group, but wide confidence interval. A difference in adverse events could neither be demonstrated nor refuted.
Adverse events (cohort studies)							
200 1 study 7 to 750 days						VERY LOW ⁴	Twelve percent (95%-CI 18% to 30%) of the patients had adverse events; most adverse events were IVD related.

¹ High risk of bias because of lack of blinding in both RCTs and incomplete outcome data in 1 RCT; ² Different comparisons, duration of therapy and outcomes; ³ Small sample size; wide confidence intervals; ⁴ Non-comparative cohort study

GRADE profiel 8: Additionele behandeling na optreden van late, niet-specifieke klachten

Should prolonged use of oral antibiotics be used as additional therapy for patients with non-specific symptoms of Lyme disease?							Summary of Findings
Bibliography: RCT: Cameron 2008; Cohort: Clarissou 2009, Donta 1997, Donta 2003							
Quality assessment							Summary of Findings
Participants Studies Duration of therapy	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	
Symptoms (RCT) - not measured							
Symptoms (cohort studies)							
612 3 studies 3 to 18 months						VERY LOW ¹	All three studies show improvement of symptoms.
Quality of life (RCT)							
86 1 study 3 months	serious ³	no serious inconsistency	serious ⁴	serious ⁵	undetected	VERY LOW ^{3,4,5} due to risk of bias, indirectness, imprecision	Statistically significant more improvement on SF-36 mental component for amoxicillin group compared to placebo, however no difference on SF-36 physical component.
Quality of life (cohort studies) - not measured							
Adverse events (RCT)							
86 1 study 3 months	serious ³	no serious inconsistency	serious ⁴	serious ⁵	undetected	VERY LOW ^{3,4,5} due to risk of bias, indirectness, imprecision	A difference in adverse events could neither be demonstrated nor refuted (no statistical significant differences).
Adverse events (cohort studies)							
100 1 study 3 to 6 months						VERY LOW ¹	No patient experienced severe adverse effects linked to treatment. Only some non-severe side effects were listed, such as cutaneous rashes, gastro-intestinal disturbances, or taste impairment.

¹ Non-comparative cohort studies; ² Different outcomes; ³ Incomplete outcome data because of high rate of drop-outs, unclear risk of selection bias (allocation concealment), reporting bias and other bias; ⁴ Only one type of antibiotic (amoxicillin); ⁵ Small sample size; wide confidence intervals

GRADE profiel 9: Additionele behandeling na optreden van late, niet-specifieke klachten

Should prolonged use of intravenous ceftriaxone be used as additional therapy for patients with non-specific symptoms of Lyme disease?							
Bibliography: RCT: Fallon 2003, Kaplan 2003/Klempner 2001, Krupp 2003							
Quality assessment							Summary of Findings
Participants Studies Duration of therapy	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	
Symptoms (RCT)							
221 3 studies 28 to 70 days	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency ²	serious ³	serious ⁴	undetected	LOW ^{1,2,3,4} due to indirectness, imprecision	No pooling because of heterogeneity. The effects could range from no effect to a considerable effect in favor of ceftriaxone, or from a considerable effect in favor of placebo to a considerable effect in favor of ceftriaxone. In one RCT (Krupp 2003) improvement of fatigue was statistically and clinically significant higher in the ceftriaxone group.
Quality of life (RCT)							
129 1 study 60 days	serious ⁵	no serious inconsistency	serious ³	serious ⁴	undetected	VERY LOW ^{3,4,5} due to risk of bias, indirectness, imprecision	For all scales a difference in effect could not be demonstrated nor refuted (no statistical significant differences).
Adverse events (RCT)							
221 3 studies 28 to 70 days	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ³	serious ⁴	undetected	LOW ^{1,3,4} due to indirectness, imprecision	More adverse events in the ceftriaxone group. Differences were not statistically significant due to low sample sizes.

¹ 1 RCT stopped early because lack of efficacy; no downgrading; ² In one of the three studies statistically and clinically relevant effect for fatigue, no statistically significant differences for the other outcomes; no downgrading.; ³ Different comparisons, duration of therapy and outcomes; ⁴ Small sample size; wide confidence intervals; ⁵ Unclear risk of selection bias and attrition bias; study stopped because of lack of efficacy

Discussie

Het doel van dit literatuuronderzoek was inzicht te geven in de bewijslast voor het voorschrijven van een langdurige behandeling met antibiotica, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen initiële therapie, behandelen van aanhoudende specifieke en niet-specifieke klachten bij patiënten met de ziekte van Lyme, behandelen van patiënten met minder specifieke klachten die mogelijk berusten op de ziekte van Lyme en de bijwerkingen. Ondanks de uitgebreide zoekactie werd voor de vier verschillende uitgangsvragen weinig onderbouwende evidence gevonden: vijf richtlijnen, tien RCT's en zes cohortonderzoeken. Helaas werd geen literatuur gevonden in de vorm van systematische reviews die specifiek een van onze uitgangsvragen bespreekt.

Door heterogeniteit met betrekking tot de patiënten, interventies, uitkomsten en meetmomenten was meta-analyse van de resultaten niet mogelijk. De GRADE profielen laten zien dat de kwaliteit van het overall bewijs laag tot zeer laag is, met name door beperkingen in de studieopzet, niet-precieze resultaten en verschil in vergelijkingen en therapieduur.

Effectiviteit

Met betrekking tot de bewijslast voor het voorschrijven van een langere antibioticabehandeling (langere behandelduur) als initiële therapie kan effectiviteit ten opzichte van de standaardbehandeling niet worden aangetoond.

De effectiviteit van aanvullende antibioticabehandeling voor aanhoudende niet-specifieke klachten bij patiënten na een eerdere aanbevolen therapie kon tevens niet worden aangetoond of worden uitgesloten.

Voor het voorschrijven van aanvullende antibiotica voor aanhoudende specifieke klachten of het voorschrijven van (langdurige) antibiotica bij patiënten met minder specifieke klachten die mogelijk berusten de ziekte van Lyme is geen onderbouwende literatuur geïdentificeerd.

Opgemerkt dient te worden, dat veel onderzoeken door een geringe steekproefomvang weinig onderscheidingsvermogen hadden en daardoor brede betrouwbaarheidsintervallen die de neutrale waarde voor 'geen verschil in effect' van de onderzochte parameter omvatten. Dergelijke brede intervallen kunnen effectiviteit uitsluiten noch aantonen. Dit fenomeen is verwerkt in het item 'precision' van de GRADE-methodiek.

Op basis van de beschikbare wetenschappelijke evidence is op dit moment geen eenduidige conclusie te trekken met betrekking tot langdurige behandeling met antibiotica: effectiviteit kan niet worden aangetoond of worden uitgesloten.

Bijwerkingen

Gegevens over bijwerkingen zijn summier weergegeven of ontbraken zelfs in de rapportage van de verschillende onderzoeken. Naast de effectiviteit is, zeker in het geval van langdurig gebruik van antibiotica, het risico op bijwerkingen van groot belang bij het overwegen van de behandeling. RCT's zijn over het algemeen te kort om alle bijwerkingen te kunnen waarnemen, of hebben te weinig power in het geval van zeldzame bijwerkingen. Daarbij zijn bijwerkingen ook heel divers. Deelnemers aan trials melden zich niet altijd bij de onderzoeker met hun klachten, omdat zij de klachten niet in verband brengen met de trial of het niet relevant achten. De diversiteit is ook van invloed op de registratie. Het detail tot waarin wordt geregistreerd wisselt sterk per trial. Normaliter hebben observationele onderzoeken een voordeel bij het meten van bijwerkingen aangezien er vaak meer patiënten zijn en deze langer gevolgd kunnen worden. Toch vonden wij dat juist de observationele onderzoeken minder, slechter of

zelfs helemaal niet rapporteerden over bijwerkingen. Dit zou kunnen duiden op selectieve rapportage van deze uitkomsten.

Ondanks de matige rapportage kan wel geconcludeerd worden dat langdurig antibioticagebruik leidt tot een aanzienlijk aantal matig-ernstige tot ernstige bijwerkingen. Bijwerkingen zijn uiteraard hinderlijk voor de patiënt en kunnen leiden tot het voortijdig afbreken van de therapie. In sommige (zeer) zeldzame gevallen kunnen de bijwerkingen zelfs levensbedreigend zijn, zoals beschreven is in twee RCT's (Klempner *et al.*, (2001) en Krupp *et al.*, (2003)).

Ernstige bijwerkingen werden slechts in vier onderzoeken beschreven. Gezien de gebrekkige rapportage van de bijwerkingen is het onduidelijk of dit de enige ernstige bijwerkingen waren of dat er meerdere waren, maar niet gerapporteerd. In de richtlijn van de American Academy of Neurology (AAN) wordt beschreven dat langdurig antibioticagebruik in 1 op de 23 patiënten leidt tot levensbedreigende bijwerkingen. Zij baseren zich hierbij op de bijwerkingen zoals beschreven in twee onderzoeken (Klempner *et al.*, 2001; Krupp *et al.*, 2003). Echter, aangezien niet duidelijk is, of er in andere onderzoeken wel of geen ernstige bijwerkingen zijn opgetreden, is deze uitspraak wellicht te sterk. Het is immers in het meest optimistische geval ook mogelijk dat dit de enige ernstige bijwerking waren. In dat geval leidt langdurig intraveneus antibioticagebruik, wanneer alle geïncludeerde studieresultaten worden meegenomen, voor 1 op de 148 patiënten tot levensbedreigende bijwerkingen.

Resultaten in de context van bestaande richtlijnen

Het bewijs voor de effectiviteit van langdurige behandeling met antibiotica is zwak. De bevindingen van het huidige literatuuroverzicht zijn passend bij de conclusies en aanbevelingen in de richtlijnen die over dit onderwerp zijn verschenen. Het merendeel van de (inter)nationale richtlijnen (EFNS, AAN, IDSA en CBO) stelt dat de evidence voor langer dan wel aanvullend behandelen voor geen van de manifestaties is aangetoond. Alleen in de ILADS richtlijn wordt gesteld dat langer behandelen kan worden aanbevolen, zelfs maandenlange en vaak gecombineerde antibioticakuren. Zij stellen echter dat het bewijs voor het ontbreken van effectiviteit zwak is. De aanbevelingen in de ILADS richtlijn wijken af van die in de andere internationale richtlijnen en zijn niet zijn gebaseerd op wetenschappelijk bewijs.

Controverse

Zoals eerder beschreven zijn er verschillen in interpretaties over de beschikbare klinische onderzoeken die gedaan zijn naar de effectiviteit van langdurige antibioticabehandeling bij de ziekte van Lyme. Twee van de geïncludeerde RCT's (Cameron (2008) en Klempner (2001)) hebben tegenovergestelde uitkomsten betreffende de effectiviteit van langdurige antibioticabehandeling. In de studie van Cameron leidt langdurige antibioticatherapie tot een significante verbetering van de klachten bij patiënten met persisterende klachten van de ziekte van Lyme. In de studie van Klempner leidt een combinatie van 30 dagen intraveneuze antibiotica aangevuld met 60 dagen orale antibiotica niet tot een significante verbetering van klachten bij patiënten met zowel seropositieve als seronegatieve ziekte van Lyme. Hierop zijn verschillende reacties ingestuurd en gepubliceerd in de desbetreffende wetenschappelijke tijdschriften (responses to the authors) (Donta, 2001; Wormser *et al.*, 2009; McCaulley, 2001; Bransfield *et al.*, 2001; Wyler, 2001).

Aangezien er bij beide onderzoeken methodologische kanttekeningen te plaatsen zijn, ontstaat er ruimte voor discussies over de betrouwbaarheid van de uitkomsten. Wanneer de opzet en uitvoer van een onderzoek niet van optimale kwaliteit is, kunnen de resultaten leiden tot verschil in inzichten over de langdurige antibioticabehandeling van de ziekte Lyme.

Hovius en Speelman (Hovius and Speelman, 2012) benadrukken dat patiënten die zich melden met de vraag of zij 'chronische Lymeziekte' hebben serieus genomen moeten worden. In feite is 'chronische Lymeziekte' een zeer ongelukkige term en verdient het de aanbeveling de verschillende manifestaties in te delen in andere categorieën.

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.

Bijlage 1. PRESS Worksheet

(Sampson *et al.*, 2009)

1. Translation: Is the search question translated well into search concepts?

- Adequate
- Adequate with recommendations
- Needs revision Provide an explanation or example

RS: I would add some extra antibiotic search terms to the Medline search

2. Operators: Are there any mistakes in the use of Boolean or proximity operators?

- Adequate
- Adequate with recommendations
- Needs revision Provide an explanation or example

3. Subject headings: Are any important subject headings missing or have any irrelevant ones been included?

- Adequate
- Adequate with recommendations
- Needs revision Provide an explanation or example

RS: Not sure about the added bonus of including drug administration as an equivalent search term for long-term use of antibiotics

4. Natural language: Are any natural language terms or spelling variants missing, or have any irrelevant ones been included? Is truncation used optimally?

- Adequate
- Adequate with recommendations
- Needs revision Provide an explanation or example

RS: Use of trade names for antibiotics could improve retrieval

5. Spelling & syntax: Does the search strategy have any spelling mistakes or system syntax errors or wrong line numbers?

- Adequate
- Adequate with recommendations
- Needs revision Provide an explanation or example

6. Limits: Do any of the limits used seem unwarranted or are any potentially helpful limits missing?

- Adequate
- Adequate with recommendations
- Needs revision Provide an explanation or example

7. Adapted for db: Has the search strategy been adapted for each database to be searched?

- Adequate
 - Adequate with recommendations
 - Needs revision Provide an explanation or example
-

Bijlage 2. Gebruikte zoektermen

A . Zoektermen bij doelstelling 1 t/m 3 (Wat is de effectiviteit van langdurig gebruik van antibiotica bij patiënten met de ziekte van Lyme?)

Tabel 2 Overzicht van zoekresultaten per individuele database en totaal

Database	# Records
MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations (OvidSP)	50
Embase 1980—current (OvidSP)	195
Cochrane library	92
Total after duplicate removal	295

MEDLINE

Platform: OvidSP

Database: MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations

Date: 2008 to 08-2012

Limits: no limits were used

Methodological filters: SIGN observational studies filter combined with filters for RCT's and SRs

1	lyme.mp. or exp Lyme Disease/
2	borrelia.mp. or exp Borrelia burgdorferi/ or exp Borrelia/ or exp Borrelia Infections/ or exp Borrelia burgdorferi Group/
3	exp Erythema Chronicum Migrans/ or erythema migrans.mp.
4	(borrelia or lyme or neuroborreliosis).ti,ab.
5	1 or 2 or 3 or 4
6	exp Anti-Bacterial Agents/
7	antibiotic\$.ti,ab.
8	ceftriaxone.mp. or exp Ceftriaxone/
9	cephalosporin.mp. or exp Cephalosporins/
10	doxycycline.mp. or exp Doxycycline/
11	exp Tetracycline/ or tetracycline.mp.
12	erythromycin.mp. or exp Erythromycin/
13	azithromycin.mp. or exp Azithromycin/
14	penicillin.mp. or exp Penicillins/
15	amoxicillin.mp. or exp Amoxicillin/
16	(Ceclor or cefaclor or Cedax or ceftibuten or Cefrom or cefpirom or Claforan or cefotaxim or Exogran or ceftriaxon or Fortum or ceftazidim or Keforal or cefalexine or Keflin or cefalotine or Kefzol or cefazoline or Mandol or cefamandol or Mefoxin or cefoxitine or Maxisporin or cefradine or Orelox or cefpodoxim or Rocephin or ceftriaxon or Velosef or cefradine or Zinacef or cefuroxim or Zinnat or cefuroximaxetil).ti,ab.
17	(tigecycline or tygacil or (minocycline or Dynacin or Minocin or Myrac or Solodyn or Vectrin) or (Metronidazole or Flagyl or Metryl) or (Amoxil or Moxatag or Trimox or Wymox) or Zithromax or ("E.E.S." or Ery-Tab or Eryc or EryPed or PCE Dispertab) or (Ala-Tet or Panmycin or Sumycin) or (Adoxa or Adoxa CK or Adoxa TT or Alodox or Avidoxy or Doryx or Monodox or Oracea or Oraxyl or Periostat or Vibramycin or Vibramycin Calcium or Vibramycin Monohydrate or Vibra-Tabs or Doxy-D or Vibramycin Hyclate or Doxy Lemmon or Doxy-Caps or Morgidox) or Rocephin).ti,ab.
18	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19	randomized controlled trial.pt.

20	controlled clinical trial.pt.
21	randomized controlled trials/
22	random allocation/
23	double-blind method/
24	single-blind method/
25	clinical trial.pt.
26	exp Clinical Trial/
27	(clin\$ adj25 trial\$).ti,ab.
28	((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.
29	placebos/
30	placebo\$.ti,ab.
31	random\$.ti,ab.
32	research design/
33	Epidemiologic studies/
34	exp case control studies/
35	exp cohort studies/
36	Case control.tw.
37	(cohort adj (study or studies)).tw.
38	Cohort analy\$.tw.
39	(Follow up adj (study or studies)).tw.
40	(observational adj (study or studies)).tw.
41	Longitudinal.tw.
42	Retrospective.tw.
43	Cross sectional.tw.
44	Cross-sectional studies/
45	or/19-44
46	5 and 18 and 45
47	animals/ not humans/
48	exp Case Reports/
49	47 or 48
50	46 not 49
51	limit 50 to yr="2008 -Current"

EMBASE

Platform: OvidSP

Database: Embase 1980-present

Date: 2008 to 08-2012

Limits: no limits were used

Methodological filters: SIGN observational studies filter combined with filters for SR's and RCT's

1	Borrelia/ or borrelia.mp.
2	lyme.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]
3	erythema migrans.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]
4	erythema chronicum migrans.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]
5	Anti-Bacterial Agents/
6	antibiotics.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original

	title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]
7	ceftriaxone.mp. or Ceftriaxone/
8	cephalosporin.mp. or Cephalosporins/
9	doxycycline.mp. or Doxycycline/
10	Tetracycline/ or tetracycline.mp.
11	erythromycin.mp. or Erythromycin/
12	azithromycin.mp. or Azithromycin/
13	penicillin.mp. or Penicillins/
14	Amoxicillin/ or amoxicillin.mp.
15	Randomized Controlled Trial/
16	Clinical Trial/
17	Multicenter Study/
18	Controlled Study/
19	Crossover Procedure/
20	Double Blind Procedure/
21	Single Blind Procedure/
22	exp RANDOMIZATION/
23	Major Clinical Study/
24	PLACEBO/
25	Meta Analysis/
26	phase 2 clinical trial/ or phase 3 clinical trial/ or phase 4 clinical trial/
27	(clin\$ adj25 trial\$.tw.
28	((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).tw.
29	placebo\$.tw.
30	random\$.tw.
31	control\$.tw.
32	(meta?analys\$ or systematic review\$.tw.
33	(cross?over or factorial or sham? or dummy).tw.
34	ABAB design\$.tw.
35	exp Borrelia infection/
36	exp Borrelia burgdorferi/
37	exp "lyme-disease"/
38	(borreliosis or lyme or neuroborreliosis).ti,ab.
39	exp case control study/
40	Family study/
41	Longitudinal study/
42	Retrospective study/
43	Prospective study/
44	Cohort analysis/
45	(Cohort adj (study or studies)).mp.
46	(Case control adj (study or studies)).tw.
47	(follow up adj (study or studies)).tw.
48	(observational adj (study or studies)).tw.
49	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.
50	(cross sectional adj (study or studies)).tw.
51	(tigecycline or tygacil or (minocycline or Dynacin or Minocin or Myrac or Solodyn or Vectrin) or (Metronidazole or Flagyl or Metryl) or (Amoxil or Moxatag or Trimox or Wymox) or Zithromax or ("E.E.S." or Ery-Tab or Eryc or EryPed or PCE Dispertab) or (Ala-Tet or Panmycin or Sumycin) or (Adoxa or Adoxa CK or Adoxa TT or Alodox or Avidoxy or Doryx or Monodox or Oracea or Oraxyl or Periostat or Vibramycin or Vibramycin Calcium or Vibramycin Monohydrate or Vibra-Tabs or Doxy-D or Vibramycin Hyclate or Doxy Lemmon or Doxy-Caps or Morgidox) or Rocephin).ti,ab.
52	(Ceclor or cefaclor or Cedax or ceftibuten or Cefrom or cefpirom or Claforan or cefotaxim or

	Exogran or ceftriaxon or Fortum or ceftazidim or Keforal or cefalexine or Keflin or cefalotine or Kefzol or cefazoline or Mandol or cefamandol or Mefoxin or cefoxitine or Maxisporin or cefradine or Orelox or cefpodoxim or Rocephin or ceftriaxon or Velosef or cefradine or Zinacef or cefuroxim or Zinnat or cefuroximaxetil).ti,ab.
53	1 or 2 or 3 or 4 or 35 or 36 or 37 or 38
54	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50
55	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 51 or 52
56	53 and 54 and 55
57	animal/ not human/
58	case report/
59	57 or 58
60	56 not 59
61	limit 60 to yr="2008 -Current"

The Cochrane Library

Platform: Wiley

Database: Cochrane library

Date: 08-2012

Limits: no limits were used

Methodological filters: no filters were used

#1	(lyme):ti,ab,kw
#2	(neuroborreliosis):ti,ab,kw
#3	(borreliosis):ti,ab,kw
#4	MeSH descriptor Lyme Disease explode all trees
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)

B. Zoektermen bij doelstelling 4 (Wat zijn de bijwerkingen van langdurig gebruik van antibiotica bij patiënten met de ziekte van Lyme?)

Tabel 3 *Overzicht van zoekresultaten per individuele database en totaal*

Database	# Records
Embase 1980—current (OvidSP)	80
Total after duplicate removal	80

EMBASE

Platform: OvidSP

Database: Embase 1980-present

Date: 08-2012

Limits: no limits were used

Methodological filters: Adverse effect filter (Golder e.a., 2006)

1	(Ceclor or cefaclor or Cedax or ceftibuten or Cefrom or cefpirom or Claforan or cefotaxim or Exogran or ceftriaxon or Fortum or ceftazidim or Keforal or cefalexine or Keflin or cefalotine or Kefzol or cefazoline or Mandol or cefamandol or Mefoxin or cefoxitine or Maxisporin or cefradine or Orelox or cefpodoxim or Rocephin or ceftriaxon or Velosef or cefradine or Zinacef or cefuroxim or Zinnat or cefuroximaxetil).ti,ab.
---	--

2	(tigecycline or tygacil or (minocycline or Dynacin or Minocin or Myrac or Solodyn or Vectrin) or (Metronidazole or Flagyl or Metryl) or (Amoxil or Moxatag or Trimox or Wymox) or Zithromax or ("E.E.S." or Ery-Tab or Eryc or EryPed or PCE Dispertab) or (Ala-Tet or Panmycin or Sumycin) or (Adoxa or Adoxa CK or Adoxa TT or Alodox or Avidoxy or Doryx or Monodox or Oracea or Oraxyl or Periostat or Vibramycin or Vibramycin Calcium or Vibramycin Monohydrate or Vibra-Tabs or Doxy-D or Vibramycin Hyclate or Doxy Lemmon or Doxy-Caps or Morgidox) or Rocephin).ti,ab.
3	ceftriaxone.ti,ab.
4	cephalosporin.ti,ab.
5	doxycycline.ti,ab.
6	Tetracycline.ti,ab.
7	erythromycin.ti,ab.
8	azithromycin.ti,ab.
9	penicillin.ti,ab.
10	Amoxicillin.ti,ab.
11	antibiotic\$.ti,ab.
12	or/1-10
13	(month? or week? or longer course).ti,ab.
14	(long-term or long term).ti,ab.
15	13 or 14
16	(ceftriaxone adj4 (month? or week? or longer course or (long-term or long term))).ti,ab.
17	((Ceclor or cefaclor or Cedax or ceftibuten or Cefrom or ceftiprom or Claforan or cefotaxim or Exogran or ceftriaxon or Fortum or ceftazidim or Keforal or cefalexine or Keflin or cefalotine or Kefzol or cefazoline or Mandol or cefamandol or Mefoxin or cefoxitine or Maxisporin or cefradine or Orelox or cefpodoxim or Rocephin or ceftriaxon or Velosef or cefradine or Zinacef or cefuroxim or Zinnat or cefuroximaxetil) adj4 (month? or week? or longer course or (long-term or long term))).ti,ab.
18	((tigecycline or tygacil or (minocycline or Dynacin or Minocin or Myrac or Solodyn or Vectrin) or (Metronidazole or Flagyl or Metryl) or (Amoxil or Moxatag or Trimox or Wymox) or Zithromax or ("E.E.S." or Ery-Tab or Eryc or EryPed or PCE Dispertab) or (Ala-Tet or Panmycin or Sumycin) or (Adoxa or Adoxa CK or Adoxa TT or Alodox or Avidoxy or Doryx or Monodox or Oracea or Oraxyl or Periostat or Vibramycin or Vibramycin Calcium or Vibramycin Monohydrate or Vibra-Tabs or Doxy-D or Vibramycin Hyclate or Doxy Lemmon or Doxy-Caps or Morgidox) or Rocephin) adj4 (month? or week? or longer course or (long-term or long term))).ti,ab.
19	(cephalosporin adj4 (month? or week? or longer course or (long-term or long term))).ti,ab.
20	(doxycycline adj4 (month? or week? or longer course or (long-term or long term))).ti,ab.
21	(Tetracycline adj4 (month? or week? or longer course or (long-term or long term))).ti,ab.
22	(erythromycin adj4 (month? or week? or longer course or (long-term or long term))).ti,ab.
23	(azithromycin adj4 (month? or week? or longer course or (long-term or long term))).ti,ab.
24	(penicillin adj4 (month? or week? or longer course or (long-term or long term))).ti,ab.
25	(Amoxicillin adj4 (month? or week? or longer course or (long-term or long term))).ti,ab.
26	(safe or safety or side-effect* or undesirable effect* or treatment emergent or tolerability or adrs or (adverse adj (effect or effects or reaction or reactions or event or events or outcome or outcomes))).ti,ab.
27	or/16-25
28	26 and 27
29	from 28 keep 1-429
30	Borrelia/ or borrelia.mp.
31	lyme.mp.
32	erythema migrans.mp.
33	erythema chronicum migrans.mp.

34	exp Lyme disease/
35	30 or 31 or 32 or 33 or 34
36	28 and 35
37	12 and 26 and 35

Bijlage 3. Richtlijnen

Vergelijking van de methodiek voor richtlijnsamenstelling van de CBO, EFNS, IDSA (tabel 3.1 in de kolommen), AAN en ILADS (tabel 3.2 in de kolommen) op de volgende aspecten (in de rijen):

1. Date Released, 2. Adaptation, 3. Guideline Developer(s), 4. Source(s) of Funding, 5. Composition of Group That Authored the Guideline, 6. Financial Disclosures/Conflicts of Interest, 7. Disease/Condition(s), 8. Guideline Category, 9. Clinical Specialty, 10. Intended Users, 11. Guideline Objective(s), 12. Target Population, 13. Major Outcomes Considered, 14. Cost Analysis Performed/Reviewed, 15. Methods Used to Collect/Select the Evidence, 16. Description of Methods Used to Collect/Select the Evidence, 17. Methods Used to Assess the Quality and Strength of the Evidence, 18. Rating Scheme for the Strength of the Evidence, 19. Methods Used to Analyze the Evidence, 20. Description of the Methods Used to Analyze the Evidence, 21. Methods Used to Formulate the Recommendations, 22. Description of Methods Used to Formulate the Recommendations, 23. Rating Scheme for the Strength of the Recommendations, 24. Method of Guideline Validation, 25. Description of Method of Guideline Validation, 26. Clinical Algorithm(s), 27. Implementation Plan Developed, 28. Patient Resources, 29. Major Recommendations, 30. Availability of Original Guideline.

Tabel 4 Vergelijking van CBO (2012) vs. European Federation of Neurological Societies (2010) vs Infectious Diseases Society of America (2006)

Guideline Title	Conceptrichtlijn lymeziekte (Dutch) (CBO, 2012)	EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. (Mygland <i>et al.</i> , 2010)	Infectious Diseases Society of America practice guidelines for clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis. (Wormser <i>et al.</i> , 2006)
1. Date Released	Conceptual guideline 2012, not released	2010 Jan	2000 Jul (revised 2006 Jun; reaffirmed 2010)
2. Adaptation	Richtlijn Lyme-borreliose (2004)	Not applicable: The guideline was not adapted from another source.	Not applicable: The guideline was not adapted from another source.
3. Guideline Developer(s)	CBO	European Federation of Neurological Societies - Medical Specialty Society	Infectious Diseases Society of America - Medical Specialty Society
4. Source(s) of Funding	ZonMw (KKCZ)	European Federation of Neurological Societies	Infectious Diseases Society of America (IDSA)
5. Composition of Group That Authored the Guideline	Dr. J.P.J Bakker, Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen; Dr. D. van de Beek, Nederlandse Vereniging voor Neurologie; Dr. A.H. Brandenburg, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie; Prof. dr. P.J.	<i>Task Force Members:</i> Å Mygland, Department of Neurology, Department of Rehabilitation, Sørlandet Sykehus, Kristiansand, and Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway; U. Ljøstad,	<i>Authors:</i> Gary P. Wormser, MD, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, New York Medical College; Raymond J. Dattwyler, MD, Division of Allergy, Immunology and Rheumatology, Department of Medicine, New York

van den Broek, voorzitter, Nederlandse Internisten Vereniging; Dr. A.P. van Dam, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie; Dr. J.J.E. van Everdingen, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Drs. R. Foekens, Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde; Dr. R.J. Hassink, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie; Dr. H.J.M. ter Hofstede, Nederlandse Internisten Vereniging; Dr. P.M. Houtman, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie; Drs. A.W.B. Klusman, Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten; Prof. dr. B.J. Kullberg, Nederlandse Internisten Vereniging; Mevr. M. Mud, Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten; Mevr. G. Pekel, Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten; Prof. dr. P. Portegies, Nederlandse Vereniging voor Neurologie; Drs. A.C. Rönnau, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie; Drs. C.J.G.M. Rosenbrand, CBO-TNO; Dr. J.F.P. Schellekens, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie; Dr. H.N. Sno, Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie; Drs. M.V. Starink, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie; Dr. J.E. van Steenbergen, Centrum Infectieziektebestrijding/RIVM; Drs. H.P.J. Stinis, Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfs geneeskunde; Drs. M.S. Tat, Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen; Drs. J.J. Tiessen, Vereniging

Department of Neurology, Sørlandet Sykehus, Kristiansand, Norway; V. Fingerle, Bavarian Health and Food Safety Authority, Oberschleißheim; T. Rupprecht, Department of Neurology, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany; E. Schmutzhard, Department of Neurology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; I. Steiner, Neurological Sciences Unit, Hadassah University Hospital, Mount Scopus, Jerusalem, Israel

Medical College; Eugene D. Shapiro, MD, Departments of Pediatrics and of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine; John J. Halperin, MD, Atlantic Neuroscience Institute, New York University School of Medicine; Allen C. Steere, MD, Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School; Mark S. Klemperer, MD, Boston University School of Medicine and Boston Medical Center; Peter J. Krause, MD, Department of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine and Connecticut Children's Medical Center; Johan S. Bakken, MD, PhD, Section of Infectious Diseases, St Luke's Hospital; Franc Strle, MD, PhD, Department of Infectious Diseases, University Medical Center, Ljubljana, Ljubljana; Gerold Stanek, MD, Medical University of Vienna; Linda Bockenstedt, MD, Section of Rheumatology, Department of Medicine, Yale University School of Medicine; Durland Fish, PhD, Department of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine; J. Stephen Dumler, MD, Division of Medical Microbiology, Department of Pathology, The Johns Hopkins Medical Institutions; Robert B. Nadelman, MD, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, New York Medical College
2010 Review Panel Members: Carol J. Baker, MD, Review Panel Chair, Baylor College of Medicine Houston; William A. Charini, MD, Lawrence General Hospital; Paul H. Duray, MD (retired); Paul M. Lantos, MD, Duke University Medical Center; Gerald Medoff, MD, Washington University

	<p>voor Infectieziekten, Sectie Infectieziektebestrijding; Dr. D.J. Touw, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers; Dr. Th.F.W. Wolfs, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde; Drs. G. Wielink, Nederlands Huisartsen Genootschap</p>		<p>School of Medicine; Manuel H. Moro, DVM, MPH, PhD, National Institutes of Health; David M. Mushatt, MD, MPH & TM, Tulane University School of Medicine; Jeffrey Parsonnet, MD, Dartmouth-Hitchcock Medical Center; Cmdr. John W. Sanders, MD, U.S. Naval Medical Research Center Detachment</p>
<p>6. Financial Disclosures/Conflicts of Interest</p>	<p>Een overzicht van de belangenverklaringen van werkgroepleden over 25 mogelijke financiële belangenverstremming is als addendum bij de richtlijn gevoegd.</p>	<p>Åse Mygland, Unn Ljøstad, Tobias Rupprecht, Volker Fingerle and Israel Steiner have no conflicts of interest. Erich Schmutzhard has received fees or grants from Novo Nordinesk, Bayer, Actelion, KCI and ALSIUS.</p>	<p>G.P.W. has received consulting fees from Baxter and research support from Immunetics, and he is a founder of Diaspex, a company that does not offer products or services. R.J.D. has served as a speaker for Pfizer and is part owner of Biopeptides, a biotech company that develops vaccines and laboratory diagnostics, including products for <i>Borrelia burgdorferi</i>. J.J.H. has served as an expert witness on behalf of Lymerix (GlaxoSmithKline). A.C.S. has received consulting fees from Baxter. P.J.K. has a patent pending with a university on a babesiosis diagnostic procedure that is not yet on the market. All other authors: No conflicts.</p> <p>2010 Review Process <i>Ombudsman and Conflict of Interest</i> Members of the Review Panel were selected through an open application process. Medical ethicist Howard Brody, MD, PhD, of the Institute for the Medical Humanities at the University of Texas Medical Branch at Galveston was jointly selected by the Connecticut Attorney General and IDSA to serve as Ombudsman. Dr. Brody's role was to screen all applicants to ensure that each Review Panel member was without any conflicts of interest, including ensuring that the Review Panel</p>

		<p>Chairperson was without any beneficial or financial interest related to Lyme disease, any financial relationship with an entity that has an interest in Lyme disease, and any conflict of interest. The Action Plan provides that "a conflict of interest exists when anyone involved in the guideline process has a financial or other beneficial interest in the products or concepts addressed in the guidelines or in competing products or concepts that might bias his or her judgment. For guidance purposes, if the combined financial or beneficial interests in the products or concepts addressed in the guidelines exceed \$10,000, those interests may be considered to bias a participant's judgment.</p> <p>Dr. Brody screened the Chairperson and each Review Panel member and found that each met the required criteria.</p>
7. Disease/Condition(s)	<p>Vroege gelokaliseerde lymeziekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erythema migrans (EM), • <i>Borrelia</i>-lymfocytoom <p>Vroege gedissemineerde lymeziekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multiple EM. • Vroege neuroborreliose: <ul style="list-style-type: none"> - (Meningo)radiculitis. <ul style="list-style-type: none"> - Meningitis. - Perifere facialisparese. - Uitval andere hersenzenuwen. • Lymecarditis. • Lyme-artritis. • Andere manifestaties zoals uveïtis, panophthalmitis, hepatitis, myositis en orchitis. 	<ul style="list-style-type: none"> • European Lyme neuroborreliosis (LNB, early and late) • Post-Lyme disease syndrome (PLDS) • Lyme disease • Human granulocytic anaplasmosis (HGA) (formerly known as human granulocytic ehrlichiosis) • Babesiosis

	<p>Late Lymeziekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA). • Chronische neuroborreliose (of chronische neurologische syndromen). • Chronische artritis. 		
8. Guideline Category	Diagnosis Guidance Treatment	Diagnosis Evaluation Management Treatment	Evaluation Management Prevention Treatment
9. Clinical Specialty	Infectieziektebestrijding Huisartsen Internisten Revalidatieartsen Ziekenhuisapothekers Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde Cardiologie Dermatologie en Venereologie Kindergeneeskunde Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde Lyme patiënten Medische Microbiologie Neurologie Psychiatrie Reumatologie Spoedeisende Hulp Artsen Infectieziekten, Sectie Infectieziektebestrijding Verzekeringsgeneeskunde	Family Practice Infectious Diseases Internal Medicine Neurology Pediatrics	Cardiology Dermatology Family Practice Infectious Diseases Internal Medicine Neurology Obstetrics and Gynecology Ophthalmology Otolaryngology Pediatrics Rheumatology

10. Intended Users	Zorgverleners in de eerste en tweede lijn die bij de behandeling en begeleiding van patiënten met Lymeziekte betrokken zijn zoals: huisartsen, SEH-artsen, internisten, infectiologen, dermatologen, neurologen, kinderartsen, medisch microbiologen, reumatologen, cardiologen, pathologen, bedrijfsartsen, verzekeringsartsen en zorgverleners werkzaam bij de GGD	Physicians	Allied Health Personnel Physicians
11. Guideline Objective(s)	<p>Deze herziening van de richtlijn Lyme-borreliose is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering waarin de werkgroep heeft getracht de impasse rond deze verschillen van inzicht te doorbreken en de wetenschappelijke gegevens, met inachtneming van de argumenten vanuit patiëntenperspectief, op objectieve en genuanceerde wijze te vertalen naar de klinische praktijk.</p> <p>De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de preventie, diagnostiek en behandeling van Lymeziekte. De richtlijn is geschreven voor en door de zorgverleners in samenspraak met patiënten. De richtlijn biedt aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen, hetgeen voor de implementatie bevorderlijk is</p>	To present evidence-based recommendations for diagnostic evaluation and management of European Lyme neuroborreliosis (LNB)	<ul style="list-style-type: none"> • To provide clinicians and other health care practitioners with recommendations for the management of patients in the United States with suspected or established Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis (HGA, formerly known as human granulocytic ehrlichiosis), or babesiosis • To provide recommendations for prevention of these infections, all of which may be transmitted by certain species of <i>Ixodes</i> ticks
12. Target Population	All patients with Lyme disease	Adults and children with suspected European Lyme neuroborreliosis (LNB)	Patients with suspected or established Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, or babesiosis

13. Major Outcomes Considered	<ul style="list-style-type: none"> • Reliability serological tests • Prevalence of chronic lyme disease • Lyme-encephalopathy and its treatment • Prolonged antibiotic treatment in persisting or recurring symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivity and specificity of diagnostic tests • Effectiveness of treatment in neurological improvement and complete recovery 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence and persistence of <i>Borrelia burgdorferi</i> infection • Incidence of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis • Morbidity of disease • Efficacy of antibiotic chemoprophylaxis and treatment regimens • Resolution of symptoms • Adverse effects of antimicrobial therapy • Quality of life • Cost effectiveness of antimicrobial therapy
14. Cost Analysis Performed/Reviewed?	No	No	Yes
15. Methods Used to Collect/Select the Evidence	Systematic searches in Cochrane Library, Medline, Embase and Psycinfo. Hand-searches of Published Literature	Hand-searches of Published Literature (Secondary Sources) Searches of Electronic Databases	Searches of Electronic Databases
16. Description of Methods Used to Collect/Select the Evidence	De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline, Embase en Psycinfo. Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Nederlands, Engels en Duits. Daarnaast werden handmatige zoekacties verricht. Er werd gezocht vanaf 1980 tot februari 2008. Artikelen van later datum werden wel toegevoegd maar er werd geen systematisch literatuuronderzoek na februari 2008 gedaan. Als trefwoorden voor de	Data were collected by searching MEDLINE, EMBASE, the Cochrane databases and other evidence-based guidelines and reviews, including the practice parameters proposed by the American Academy of Neurology and the Infectious Diseases Society of America guidelines. The search terms Lyme disease and Lyme neuroborreliosis (LNB) were cross-referenced with encephalopathy, meningitis, peripheral nervous system (PNS) disease, peripheral facial palsy, laboratory test, diagnosis and treatment. Review articles and book chapters were also included if they were considered to provide comprehensive reviews	The guideline panel performed an extensive review of all of the randomised controlled trials and open-label trials published in peer-reviewed English language journals. 2010 Review Process <i>Data and Other Information Collection</i> The Review Panel members with the assistance of the IDSA staff, conducted a comprehensive literature search and retrieval through 2009. PubMed and the Cochrane Collaboration Library were searched. The following terms were used in a core search: "lyme," "B. burgdorferi," "borreliosis," "borreliaburgdorferi." Separate searches were conducted to combine these terms

	<p>patiëntenpopulatie in Medline werden gebruikt: de MESH (Medical Subject Heading) termen: Lyme disease, Borrelia infections, Borrelia burgdorferi s.l. Group, Borreliosis, Neuroborreliosis, Lyme Neuroborreliosis, Ticks, Ixodidae, Tick-Toxicoses en als vrije tekstwoorden (lyme or borreliosis), Borrelia en Ixodes.</p> <p>Belangrijke selectiecriteria hierbij waren: vergelijkend onderzoek met hoge bewijskracht, zoals meta-analyses, systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en controlled trials (CT). Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohort onderzoek, vergelijkende patiënt-controle studies of niet vergelijkend onderzoek.</p>	<p>of the topic. The final choice of literature and the references included were based on the Task Force Panel judgement of their relevance to this subject.</p>	<p>with each manifestation (e.g., "arthritis"). Additional searches were conducted on "babesiosis," "babesia," "HGA," and "human granulocytic anaplasmosis." Full-text articles were retrieved and provided to Panel members. Practice guidelines and their supporting references by the American Academy of Neurology, American College of Physicians, European Federation of Neurological Societies, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, IDSA, and International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) also were reviewed. The Review Panel held a public input period of more than 80 days to allow the public to submit information and to ensure that all points of view were taken into consideration. The Panel received submissions from approximately 150 individuals or organizations.</p>
17. Methods Used to Assess the Quality and Strength of the Evidence	EBRO-beoordelingsformulieren	Weighting According to a Rating Scheme (Scheme Given)	Weighting According to a Rating Scheme (Scheme Given)
18. Rating Scheme for the Strength of the Evidence	<p>A1 :Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau</p> <p>A2: Interventie: Gerandomiseerd dubbelblind ver-gelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang. DTA*: Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende</p>	<p>Evidence Classification Scheme for a Diagnostic Measure</p> <p>Class I : A prospective study in a broad spectrum of persons with the suspected condition, using a 'gold standard' for case definition, where the test is applied in a blinded evaluation, and enabling the assessment of appropriate tests of diagnostic accuracy.</p> <p>Class II : A prospective study of a narrow spectrum of persons with the suspected condition, or a well-designed retrospective</p>	<p><i>Categories for Quality of Evidence on which Recommendations are Made</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from at least one properly randomized, controlled trial • Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one center), from multiple time-series studies, or from dramatic results of uncontrolled experiments • Evidence from opinions of respected

een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad
 Bijwerkingen/prognose: Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.

B:

Interventie: Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle-onderzoek, cohort-onderzoek)

DTA*: Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd

Bijwerkingen/prognose: Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle-onderzoek.

C: Niet-vergelijkend onderzoek

D: Mening van deskundigen

study of a broad spectrum of persons with an established condition (by 'gold standard') compared to a broad spectrum of controls, where test is applied in a blinded evaluation, and enabling the assessment of appropriate tests of diagnostic accuracy.

Class III: Evidence provided by a retrospective study where either persons with the established condition or controls are of a narrow spectrum, and where test is applied in a blinded evaluation.

Class IV: Any design where test is not applied in blinded evaluation OR evidence provided by expert opinion alone or in descriptive case series (without controls).

Evidence Classification Scheme for a Therapeutic Intervention

Class I: An adequately powered prospective, randomized, controlled clinical trial with masked outcome assessment in a representative population or an adequately powered systematic review of prospective randomized controlled clinical trials with masked outcome assessment in representative populations. The following are required:



- a. Randomization concealment
- b. Primary outcome(s) is/are clearly defined
- c. Exclusion/inclusion criteria are clearly defined
- d. Adequate accounting for dropouts and crossovers with numbers sufficiently low

authorities on the basis of clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

		<p>to have minimal potential for bias</p> <p>e. Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences.</p> <p>Class II: Prospective matched-group cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets a–e above <i>or</i> a randomized, controlled trial in a representative population that lacks one criteria a–e.</p> <p>Class III: All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, where outcome assessment is independent of patient treatment.</p> <p>Class IV: Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion.</p>	
19. Methods Used to Analyze the Evidence	EBRO beoordelingsformulieren	Review of Published Meta-Analyses Systematic Review	Review of Published Meta-Analyses Systematic Review
20. Description of the Methods Used to Analyze the Evidence	De kwaliteit van deze artikelen werd door werkgroepleden en/of epidemiologen beoordeeld aan de hand van 'evidence-based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsformulieren. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van	The classification for evidence levels for diagnostic and therapeutic interventions was made according to the guidance for the preparation of neurological management guidelines by European Federation of Neurological Societies (EFNS) scientific task forces (see the "Rating Scheme for the Strength of the Evidence" field and "Availability of Companion Documents" field).	Not stated

	bewijs, waarbij de volgende indeling is gebruikt (Tabel 1). De mate van bewijskracht en niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld		
21. Methods Used to Formulate the Recommendations	Unclear	Expert Consensus (Delphi)	Expert Consensus
22. Description of Methods Used to Formulate the Recommendations	<p>Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie' in de 'Overige overwegingen'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur in de context van de dagelijkse praktijk geplaatst en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende 45 beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.</p>	<p>Two authors independently assessed quality of treatment trials. Recommendations were reached by consensus of all Task Force participants by a modified Delphi method and were also based on the Task Force members' own awareness and clinical experience. Where there was lack of evidence but consensus was clear, the Task Force members have stated their opinion as good practice points (GPP).</p>	<p>2006 Guideline Not stated</p> <p>2010 Review Process <i>Consensus Development</i> Each Review Panel member was assigned a section of the 2006 Lyme Guidelines and was tasked with the careful review of the evidence and other information submitted and/or presented relevant to that section. Established criteria used by the 2006 guideline development panel were also used by the Review Panel to grade the strength of the recommendation and the quality of the evidence. Review Panel members assessed the validity and appropriateness of these designations and commented on them when they felt it was appropriate to do so.</p> <p>All Review Panel members were required to comprehensively review the section on Post-Lyme Syndromes. The Panel met several times, in person and via conference call, to present the findings of their research on their assigned sections. An open discussion among Panel members took place, and each member made an individual determination as to whether or not each</p>


			<p>recommendation in the 2006 Lyme Guidelines was medically/scientifically justified in light of the evidence and information collected and provided, and whether or not a change or revision was needed. Each member's vote was recorded. Based on its review of all the evidence and information provided, the Review Panel determined that no changes or revisions to the 2006 Lyme Guidelines were necessary.</p>
<p>23. Rating Scheme for the Strength of the Recommendations</p>	<p>Niveau 1: Onderzoek van niveau A1 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2, met consistent resultaat Niveau 2: 1 onderzoek van niveau A2 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B Niveau 3: 1 onderzoek van niveau B of C Niveau 4: Mening van deskundigen</p>	<p>Rating of Recommendations for a Diagnostic Measure Level A rating (established as useful/predictive or not useful/predictive) requires at least one convincing class I study or at least two consistent, convincing class II studies. Level B rating (established as probably useful/predictive or not useful/predictive) requires at least one convincing class II study or overwhelming class III evidence. Level C rating (established as possibly useful/predictive or not useful/predictive) requires at least two convincing class III studies. Good Practice Points (GPPs) Where there was lack of evidence but consensus was clear the Task Force members have stated their opinion as good practice points. Rating of Recommendations for a Therapeutic Intervention Level A rating (established as effective, ineffective, or harmful) requires at least one convincing class I study or at least two consistent, convincing class II studies.</p>	<p>Strength of Recommendation</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Strongly in favor b. Moderately in favor c. Optional d. Moderately against e. Strongly against

		<p>Level B rating (probably effective, ineffective, or harmful) requires at least one convincing class II study or overwhelming class III evidence.</p> <p>Level C rating (possibly effective, ineffective, or harmful) requires at least two convincing class III studies.</p> <p>Good Practice Points (GPPs) Where there was lack of evidence but consensus was clear the Task Force members have stated their opinion as good practice points.</p>	
24. Method of Guideline Validation	No	Peer Review	Peer Review
25. Description of Method of Guideline Validation	No	The guidelines were validated according to the European Federation of Neurological Societies (EFNS) criteria (see the "Availability of Companion Documents" field).	Not stated
26. Clinical Algorithm(s)?	No	No	No
27. Implementation Plan Developed?	Yes	Yes	No
28. Patient Resources?	Yes	No	No
29. Major Recommendations	View Major Recommendations in Recommendations table	View Major Recommendations	View Major Recommendations
30. Availability of Original Guideline	Full-text guideline not yet published	View original (full-text) guideline 	View original (full-text) guideline 

*DTA: Diagnostische Test Accuratesse onderzoek

Tabel 5. Vergelijking de American Academy of Neurology (AAN) vs International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS)

Guideline Title	Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. (Halperin et al., 2007)	Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. (Cameron <i>et al.</i> , 2004)
1. Date Released	2007 Jul	2004
2. Adaptation	Not applicable: The guideline was not adapted from another source.	Not applicable: The guideline was not adapted from another source.
3. Guideline Developer(s)	American Academy of Neurology - Medical Specialty Society	International Lyme and Associated Diseases Society – Disease Specific Society
4. Source(s) of Funding	American Academy of Neurology (AAN)	International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS)
5. Composition of Group That Authored the Guideline	<p>Primary Authors: J.J. Halperin, MD; E.D. Shapiro, MD; E. Logigian, MD; A.L. Belman, MD; L. Dotevall, MD; G.P. Wormser, MD; L. Krupp, MD; G. Gronseth, MD; C.T. Bever Jr., MD</p> <p>Quality Standards Subcommittee Members: Jacqueline French, MD, FAAN (Co-Chair); Gary S. Gronseth, MD (Co-Chair); Charles E. Argoff, MD; Stephen Ashwal, MD, FAAN (ex-officio); Christopher Bever, Jr., MD, MBA, FAAN; John D. England, MD, FAAN; Gary M. Franklin, MD, MPH (ex-officio); Gary H. Friday, MD, MPH, FAAN; Larry B. Goldstein, MD, FAAN; Deborah Hirtz, MD(ex-officio); Robert G. Holloway, MD, MPH, FAAN; Donald J. Iverson, MD, FAAN; Leslie A. Morrison, MD; Clifford J. Schostal, MD; David J. Thurman, MD, MPH; William J. Weiner, MD, FAAN; Samuel Wiebe, MD</p>	<p>Daniel Cameron, MD, MPH, Internal Medicine and Epidemiology; Andrea Gaito, MD, Rheumatology; Nick Harris, PhD, Immunology; Gregory Bach, DO, Family and Integrative Medicine; Sabra Bellovin, MD, Family Practice; Kenneth Bock, MD, Family Practice; Steven Bock, MD, Family Practice; Joseph Burrascano, MD, Internal Medicine; Constance Dickey, RN, Registered Nurse; Richard Horowitz, MD, Internal Medicine; Steven Phillips, MD, Internal Medicine; Laurence Meer-Scherrer, MD, Internal Medicine; Bernard Raxlen, MD; Psychiatry; Virginia Sherr, MD, Psychiatry; Harold Smith, MD, Emergency Medicine; Pat Smith, President, Lyme Disease Association, Inc.; Raphael Stricker, MD, Hematology and Immunotherapy.</p>
6. Financial Disclosures/Conflicts of Interest	The American Academy of Neurology (AAN) is committed to producing independent, critical and truthful clinical practice guidelines (CPGs). Significant efforts are made to minimize the potential for conflicts of interest to influence the recommendations of this CPG. To the extent possible, the AAN keeps separate those who have a financial stake in the success or failure of the products appraised in the CPGs and	Not stated



	<p>the developers of the guidelines. Conflict of interest forms were obtained from all authors and reviewed by an oversight committee prior to project initiation. AAN limits the participation of authors with substantial conflicts of interest. The AAN forbids commercial participation in, or funding of, guideline projects. Drafts of the guidelines have been reviewed by at least three AAN committees, a network of neurologists, Neurology peer reviewers, and representatives from related fields. The AAN Guideline Author Conflict of Interest Policy can be viewed at www.aan.com .</p> <p>The authors report no conflicts of interest.</p>	
7. Disease/Condition(s)	<p>Nervous system Lyme disease, including Meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis Parenchymal inflammation of the brain or spinal cord Mild radiculoneuropathy presenting as diffuse, predominantly sensory peripheral neuropathy Encephalopathy Post-Lyme syndrome</p>	Lyme disease
8. Guideline Category	Treatment	Diagnosis — Evaluation — Management — Treatment
9. Clinical Specialty	<p>Family Practice Infectious Diseases Internal Medicine Neurology Pediatrics</p>	<p>Emergency Medicine Family Practice Infectious Diseases Internal Medicine Nursing Psychiatry Rheumatology</p>
10. Intended Users	Physicians	<p>Advanced Practice Nurses Nurses Physician Assistants Physicians Public Health Departments</p>
11. Guideline Objective(s)	To provide evidence-based recommendations on the treatment of nervous system Lyme disease and post-Lyme syndrome	<ul style="list-style-type: none"> To serve as a resource for physicians, public health officials, and organizations involved in the evaluation and treatment of Lyme disease

		<ul style="list-style-type: none"> To present practitioners with practical and defensible guidelines for treating all individuals with Lyme disease including those with persistent, recurrent and relapsing symptoms of <i>Borrelia burgdorferi</i> infection
12. Target Population	Adults and children with nervous system Lyme disease or post-Lyme syndrome	<ul style="list-style-type: none"> Patients presenting with symptoms associated with Lyme disease Patients diagnosed with Lyme disease
13. Major Outcomes Considered	Efficacy and duration of therapy Adverse effects of therapy	In developing these treatment guidelines, the guideline developers considered factors such as incidence of Lyme disease; severity of disease in terms of morbidity; co-morbidities and determinants of when Lyme disease is most likely to become chronic; feasibility, efficacy, and cost of antibiotic treatment; impact of antibiotic therapy on quality of life, including adverse drug events; and the potential for drug resistance to develop.
14. Cost Analysis Performed/Reviewed?	No	No
15. Methods Used to Collect/Select the Evidence	Searches of Electronic Databases	Hand-searches of Published Literature (Primary Sources) Hand-searches of Published Literature (Secondary Sources) Searches of Electronic Databases
16. Description of Methods Used to Collect/Select the Evidence	In May 2004, a literature search was performed (all languages) using Ovid MEDLINE, Pubmed, and EMBASE, using search terms "Lyme Disease/[Drug Therapy, Therapy]," "Borrelia Infections/[Drug Therapy, Therapy]," "Borrelia burgdorferi group/ and (borreliosis or Borrelia or neuroborreliosis)," and "Anti-Infective Agents/[Therapeutic Use] and (antibiotic\$ or antimicrob\$ or anti-microb\$)." This resulted in 353 citations. After elimination of duplicate citations, each abstract was reviewed by at least two members of the panel for relevance for further review. Any disagreements were arbitrated by a third reviewer. This	English-language articles published from 1975 to 2003 were selected. The selection panel synthesized the recommendations from published and expert opinion. Human studies of Lyme disease were identified from MEDLINE (1975 to 2003) and from references in pertinent articles and reviews. Also included were abstracts and material presented at professional meetings and the collective experiences of the International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) Working Group treating tens of thousands of Lyme disease patients.

	<p>resulted in a list of 112 articles, each of which was then reviewed by at least two members of the panel. Members of the panel recommended adding 10 additional references. After detailed review of all 122, the panel decided 37 articles contributed relevant, assessable data. Articles were excluded if they did not address treatment of neuroborreliosis, were not peer reviewed, or were solely review articles. The selected articles were then reviewed in detail by all panel members to assess the quality of the evidence contained.</p>	
<p>17. Methods Used to Assess the Quality and Strength of the Evidence</p>	<p>Weighting According to a Rating Scheme (Scheme Given)</p>	<p>Weighting According to a Rating Scheme (Scheme Given)</p>
<p>18. Rating Scheme for the Strength of the Evidence</p>	<p>Classification of Evidence for Therapeutic Intervention Class I: Prospective, randomized, controlled clinical trial (RCT) with masked outcome assessment, in a representative population. The following are required: Primary outcome(s) clearly defined Exclusion/inclusion criteria clearly defined Adequate accounting for drop-outs and cross-overs with numbers sufficiently low to have minimal potential for bias Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences Class II: Prospective matched group cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets a–d above OR an RCT in a representative population that lacks one criterion a–d. Class III: All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, where outcome is independently assessed, or independently derived by objective outcome measurement.* Class IV: Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion. *Objective outcome measurement: an outcome measure that</p>	<p>Quality of the Data I. At least one randomized controlled trial supports the recommendation II. Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization supports the recommendation III. "Expert opinion"</p>

	is unlikely to be affected by an observer's (patient, treating physician, investigator) expectation or bias (e.g., blood tests, administrative outcome data)	
19. Methods Used to Analyze the Evidence	Systematic Review with Evidence Tables	Review
20. Description of the Methods Used to Analyze the Evidence	<p>Studies were divided into three groups: adult Lyme disease, pediatric Lyme disease, and post-Lyme syndrome. Each article was reviewed to determine if it specifically addressed treatment of neuroborreliosis, and if it contained original data. Those that were relevant were then graded as Class I through IV, using standard criteria, as listed in the "Rating Scheme for the Strength of the Evidence" field. An evidence table was constructed listing each study, its class, the treatment regimens assessed, whether it was prospective or retrospective, whether it was blinded or open, whether it was controlled or not, whether it used explicit or objective response criteria, the number of subjects, the duration of observation, the completeness of follow-up, and the outcomes.</p> <p>Overall, four studies were Class I (three in post-Lyme syndrome). One, performed in children, was considered Class I with regard to its predetermined outcome measure, cerebral spinal fluid (CSF) antibiotic levels, but this study did not discuss clinical outcomes. Four studies were Class II (three in adults with neuroborreliosis, one in children). All were rated Class II with regard to at least one of their predetermined objective measures of disease activity: enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), CSF cell count or culture, all of which were apparently measured in masked fashion. All four of these studies would be considered Class III with regard to clinical outcomes, for which assessments were not masked. All other studies were Class III or IV.</p>	Expert Consensus
21. Methods Used to Formulate the Recommendations	Expert Consensus	Not stated

22. Description of Methods Used to Formulate the Recommendations	<p>In the spring of 2004 the Quality Standards Subcommittee (QSS) of the American Academy of Neurology (AAN) convened an expert panel of investigators from the United States and Europe who have published extensively in the field. The panel was selected to represent a broad range of relevant expertise and opinion.</p> <p>The relevant literature was reviewed in detail to determine the following:</p> <p>Which antimicrobial agents have been shown to be effective or ineffective in the treatment of nervous system Lyme disease</p> <p>If different regimens are preferred for different manifestations of neuroborreliosis</p> <p>What duration of therapy is needed</p>	<p>Recommendations rated</p> <p>A. Good evidence to support the recommendation.</p> <p>B. Moderate evidence to support the recommendation.</p> <p>C. Optional.</p> <p>D. Generally should not be offered.</p> <p>E. Contraindicated.</p>
23. Rating Scheme for the Strength of the Recommendations	<p>Classification of Recommendations</p> <p>A = Established as effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population. (Level A rating requires at least two consistent Class I studies.)</p> <p>B = Probably effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population. (Level B rating requires at least one Class I study or at least two consistent Class II studies.)</p> <p>C = Possibly effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population. (Level C rating requires at least one Class II study or two consistent Class III studies.)</p> <p>U = Data inadequate or conflicting; given current knowledge, treatment is unproven.</p>	Peer Review
24. Method of Guideline Validation	Internal Peer Review	Not stated
25. Description of Method of Guideline Validation	The guideline was approved by the Quality Standards Subcommittee on July 29, 2006; by the Practice Committee on March 15, 2007; and by the American Academy of Neurology Board of Directors on April 5, 2007.	No
26. Clinical Algorithm(s)?	No	No

27. Implementation Plan Developed?	No	No
28. Patient Resources?	Yes	
29. Major Recommendations	View Major Recommendations	
30. Availability of Original Guideline	View original (full-text) guideline  	

Tabel 6. Aanbevelingen van twee richtlijnen per categorie (CBO en ILADS)

Categorie	CBO	ILADS
1. De bewijslast voor het voorschrijven van een langere antibioticabehandeling als initiële therapie (categorie 1).	<p>In vrijwel alle studies naar de behandeling van erythema migrans was de behandelingsduur 14 of 21 dagen, en studies met een behandelingsduur van 21 dagen lieten over het algemeen geen beter resultaat zien dan die met een kortere behandeling. (Wormser 2003, Kowalski 2010, Steere 1983, Dattwyler 1990, Luft 1996, Massarotti 1992)</p> <p>Er is nimmer onderzoek verricht naar behandeling met amoxicilline zonder probenecid gedurende 14 dagen.</p> <p>Naar de optimale behandelingsduur van lymemeningitis is geen onderzoek verricht. Nadelman 1992, Luger 1995</p> <p>Ofschoon er geen vergelijkende studies zijn verricht naar de optimale behandelingsduur van lyme-artritis, lijken de succespercentages in studies met een behandelingsduur van 30 dagen aanzienlijk hoger dan die met een duur van 10-14 dagen. (Caperton 1990, Hassler 1990, Steere 1985, Steere 1994, Bentas 2000).</p> <p>Bij gelokaliseerde of gedissemineerde lymeziekte is een langere primaire behandeling dan de standaardduur niet geïndiceerd. (Breier 1996, Dattwyler 1990, Luft 1996, Oksi 2007, Dattwyler 2005).</p>	<p>Neither the optimal antibiotic dose nor the duration of therapy has been standardized, but limited data suggest a benefit from increased dosages and longer treatment, comparable to the data on tuberculosis and leprosy which are caused by similarly slow-growing pathogens (Stricker 2003)</p> <p>Because of the disappointing long-term outcome with shorter courses of antibiotics, the practice of stopping antibiotics to allow for a delayed recovery is no longer recommended for patients with persistent, recurrent and refractory Lyme disease. (Shadick 1994, Ash 1994, Logigian 1999)</p>

2. De bewijslast voor het voorschrijven van antibiotica voor aanhoudende specifieke en niet-specifieke klachten bij patiënten na een eerdere aanbevelen antibioticabehandeling (van maximaal 4 weken) voor de ziekte van Lyme? (categorie 2c en d)	<p>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. (Krupp 2003, Fallon 2008, Klempner 2001, Donta 2007, Donta 2003)</p> <p>Er zijn geen vergelijkende studies verricht naar de aard en de duur van tweedelijnsbehandeling bij falen van de initiële behandeling.</p>	<p>Although persistent Lyme disease may resolve without additional therapy, many experts believe that this condition should be treated with repeated and prolonged antibiotics. Physicians should extend the duration of antibiotics to prevent or delay recurrent and refractory Lyme disease. (Not based on evidence; no reference given)</p> <p>Early and aggressive treatment with antibiotics is indicated for recurrent Lyme disease. The ultimate impact from retreating each episode of recurrent Lyme disease is currently unclear. (Not based on evidence; no reference given)</p> <p>Prompt and aggressive institution of antibiotic therapy may be essential to prevent refractory disease. Increasing evidence shows that antibiotics have a beneficial effect on the course of refractory Lyme disease even in cases where the patient is intolerant of antibiotics or when a previous regimen has failed. Several months of therapy are often required to produce clear evidence of improvement. During this time, symptomatic treatment may be combined with antibiotic treatment. (Not based on evidence; no reference given)</p>
3. De bewijslast voor het voorschrijven van antibiotica bij patiënten met minder specifieke klachten die mogelijk berusten de ziekte van Lyme? (categorie 3).	<p>Behandel voor Lymeziekte wanneer de voorafkans op Lymeziekte als laag is geschat en het serologisch onderzoek positief is. (Geen referentie vermeld)</p> <p>Behandel niet voor Lymeziekte wanneer de voorafkans zeer laag is, ook al is serologie positief. (Geen referentie vermeld)</p>	<p>Management of patients diagnosed on the basis of clinical judgment needs to be tested further in prospective trials, and diagnostic reproducibility must be verified.</p>
4. De ernst en het voorkomen van de bijwerkingen van langdurige antibioticabehandeling voor de ziekte van Lyme?	<p>Ten opzichte van tetracycline zijn minocycline en amoxicilline (in combinatie met probenecid) even effectief doch geassocieerd met meer bijwerkingen, en zijn fenoxymethylpenicilline, erytromycine en roxitromycine minder effectief bij patiënten met vroege gelokaliseerde</p>	<p>--</p>

lymeziekte (Steere 1983, Dattwyler 1990 B Breier 1996,
Weber 1990, Hansen 1992)

De werkgroep acht dit mogelijke doch beperkte gunstig effect
van langdurig ceftriaxon niet voldoende aangetoond en niet
op te wegen tegen de potentiële bijwerkingen en logistieke
complicaties van langdurige dagelijkse intraveneuze
behandeling met ceftriaxon. (Fallon 2008, Krupp 2003)

Tabel 7. Aanbevelingen van twee richtlijnen per categorie (EFNS, AAN en IDSA)

Categorie	EFNS	AAN	IDSA
1. De bewijslast voor het voorschrijven van een langere antibioticabehandeling als initiële therapie (categorie 1).	<p>There are no class I comparisons of different treatment durations. A case series reported excellent or good response in 90% of patients with disseminated Lyme disease after prolonged treatment (14 days iv ceftriaxone plus 100 days amoxicillin orally).(Oksi 1998) A Finnish class II study showed no benefit of extended treatment.(Oksi 2007)</p> <p>There are no comparative controlled studies of treatment length in European late LNB. A recent open-label randomized comparison (class III) of 14day versus 28day iv ceftriaxone had similar cure rates.(Dattwyler 2005) Another series (class IV) of late LNB showed disappearance of symptoms in 87% after 100 days with various antibiotics, whereas 14day ceftriaxone cured 31%.(Wahlberg 1994)</p>	<p>The treatment regimen for adults has a recommendation of 14 days. No significant outcomes have been found that suggest a prolonged treatment regimen. Two studies are described that study the effect of longer treatment.(Oksi 1998, Wahlberg 1994). However, the outcomes of these studies are vague and cannot be used to formulate recommendations regarding prolonged treatment.</p>	<p>Long-term antibiotic therapy is not recommended for the treatment of patients with any manifestation of Lyme disease.(Steere 1983, Wormser 2003).</p> <p>In early neurologic Lyme disease, duration of therapy has not been systematically compared in studies of acute neurologic Lyme disease. However, 10-14 days antibiotic therapy has been associated with highly favourable outcomes in adults.(Pfister 1989, Karlsson 1994, Borg 2005, Karkkonen 2001)</p> <p>No studies have addressed the treatment of Lyme carditis, however regular antibiotic therapy is recommended.(Sigal 1995)</p> <p>There are no prospective, randomized studies on the treatment of borrelial lymphocytoma, however regular antibiotic therapy is recommended.(Strle 1996)</p> <p>Lyme encephalopathy should be treated with 30 days iv ceftriaxone.(Logigian 1999)</p> <p>1 retrospective study of patients treated for either early or late Lyme disease indicates that a more prolonged initial treatment course of antibiotics does not improve the rate of resolution of symptoms.(Nowakowski 1995)</p>

<p>2. De bewijslast voor het voorschrijven van antibiotica voor aanhoudende specifieke en niet-specifieke klachten bij patiënten na een eerdere aanbevolen antibioticabehandeling (van maximaal 4 weken) voor de ziekte van Lyme? (categorie 2c en d)</p>	<p>Additional prolonged antimicrobial treatment is ineffective in PLDS.(Fallon 2008, Kaplan 2003, Klempner 2001, Krupp 2003)</p>	<p>Several Class I studies indicate that the disorder referred to as post-Lyme disease does not respond to prolonged courses of antibiotics and that such treatment can be associated with serious adverse events.(Klempner 2001, Krupp 2003, Kaplan 2003, Fallon 2005)(Level A recommendation)</p>	<p>Long-term antibiotic therapy is not recommended for the treatment of patients with any manifestation of Lyme disease.(Steere 1983, Wormser 2003).</p> <p>Patients with persistent or recurrent joint swelling should be retreated with 4 week oral antibiotics or 2-4 weeks iv ceftriaxone. A second 4 week course is favored by panel members for patients whose arthritis has improved but not completely resolved, failed to improve, or worsened. Clinicians should wait several months before initiating re-treatment with antimicrobial agents because of the anticipated slow resolution of inflammation after treatment (Not based on evidence; no reference given).</p> <p>In patients with late neurologic disease affecting the central or peripheral nervous system should be treated with regular ceftriaxone. Response to treatment is usually slow and may be incomplete. Re-treatment is not recommended unless relapse is shown by reliable objective measures (Not based on evidence; no reference given).</p> <p>Antibiotic therapy has not proven to be useful and is not recommended for patients with chronic (≥ 6 months) subjective symptoms after administration of recommended treatment regimens for Lyme disease.(Klempner 2001, Kaplan 2003, Krupp</p>
---	--	---	--

			2003, Fallon 2005, Donta 2003)
3.	De bewijslast voor het voorschrijven van antibiotica bij patiënten met minder specifieke klachten die mogelijk berusten de ziekte van Lyme? (categorie 3).	--	-- Long-term antibiotic therapy is not recommended for the treatment of patients with any manifestation of Lyme disease (Steere 1983, Wormser 2003).
4.	De ernst en het voorkomen van de bijwerkingen van langdurige antibioticabehandeling voor de ziekte van Lyme?	--	-- In one study, 12/28 patients receiving ceftriaxone developed diarrhea, 4 developed allergic reactions (1 anaphylaxis, 3 minor). Ceftriaxone tends to cause pseudolithiasis and may be associated with pseudomembranous colitis more frequently than other antimicrobials. Of the 55 patients who had indwelling IV catheters, 3 developed line sepsis (1 of 28 on ceftriaxone). One other treated patient developed anaphylaxis while 10 developed less severe adverse events. (Krupp 2003) In the other published pair of long-term treatment trials, 27/129 patients developed adverse effects (16/64 receiving ceftriaxone), 2 of which (both ceftriaxone) were life threatening (pulmonary embolism, 1 fever and GI bleed). (Klempner 2001) Concluding, life threatening complications occurred in 1 per 23, while overall, adverse events occurred in about 1 of every 3 treated patients.

Bijlage 4. Evidence tabellen primaire onderzoeken

Tabel 8. RCT's

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
<p>(Breier <i>et al.</i>, 1996)</p> <p>Design: RCT</p> <p>Source of funding: not described</p> <p>Setting: outpatients' center of the Department of Dermatology, University of Vienna</p> <p>Sample size: n=60 (39 analysed); group 1 n=30, group 2 n=30</p> <p>Duration: enrolment: April 1 to October 1, 1993; follow-up: 1 year</p>	<p>Eligibility criteria: Patients with typical erythema migrans. "No patient was affected by underlying disease requiring immunosuppression, or neurologic, gastrointestinal, or psychomotor disorders or suffering from arthralgias."</p> <p>Exclusion criteria: History of allergy to penicillin or to minocycline; any antimicrobial therapy since the time of infection; pregnant women.</p> <p>Patient characteristics: Mean age (range): 43 yr (19-80)</p> <p>Sex (M/F): Group 1: 6/15 Group 2: 6/12</p> <p>Disease characteristics: \ duration of erythema migrans: Group 1: 9.5 Group 2: 9</p>	<p>Initiation of therapy: First treatment</p> <p>Group 1: Phenoxymethylpenicillin three times daily with 1.5 mio IU (21 days)</p> <p>vs.</p> <p>Group 2: Minocycline twice daily with 100 mg (21 days)</p>	<p>Patients cured at the end of therapy (no definition for cure provided) Group 1: 21/21 Group 2: 18/18 RR= 1.0 (95%-CI 0.9 to 1.1)</p> <p>Signs or symptoms of late Lyme borreliosis after 1 year Group 1: 0/21 Group 2: 0/18 RR= 0.9 (96%-CI 0.0 to 41.5)</p> <p>Moderate side effects (vertigo; nausea; gastrointestinal complaints; others) Group 1: 4/21 Group 2: 12/18 RR= 0.3 (95%-CI 0.1 to 0.7)</p> <p>"In group A 4/21 (19%) patients developed moderate side effects such as mild diarrhoea and fatigue, but patients continued treatment as recommended. Two patients who were initially treated with penicillin developed drug eruptions and treatment was discontinued. In group B significantly more patients (12/18 = 66%; p<0.05) developed such side effects as nausea, vertigo, diarrhoea or mild epigastric pain. Drug</p>	<p>Results critical appraisal: high risk of attrition bias and selective reporting; unclear risk of selection (concealment of allocation), performance, and detection bias; low risk of selection (randomization) other bias.</p> <p>Dropouts: Patients who stopped treatment before 21 days: Group 1: 9/30 Group 2: 12/30 Dropouts were excluded from the study.</p>

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
			eruption occurred in one patient of group B with the initial antibiotic therapy that was then discontinued."	
<p>(Cameron, 2008)</p> <p>Design: RCT</p> <p>Source of funding: funded in part by grant from the Lyme Disease Association</p> <p>Setting: primary care internal medicine practice in Westchester County, New York, USA (single center)</p> <p>Sample size: n=86; group 1 n=52, group 2 n=34</p> <p>Duration: period between February 26, 2001 and July 11, 2003; follow-up: 3 months</p>	<p>Eligibility criteria: Eligible subjects were at least 18 years of age with a recurrence of LD symptoms after previous successful treatment.</p> <p>Exclusion criteria: Inadequate initial antibiotic treatment, allergy to amoxicillin, previous amoxicillin failure, evidence of a new tick-borne infection of another condition that could explain their presentation.</p> <p>Patient characteristics: Mean age (yrs) ± SD: Group 1: 46 ±12 Group 2: 49 ±11</p> <p>Sex (M/F): Group 1: 27/25 Group 2: 14/20</p> <p>Caucasian n (%): Group 1: 47/52 (90) Group 2: 30/34 (88)</p> <p>Disease characteristics:</p>	<p>Initiation of therapy: Recurrent LD</p> <p>Group 1: Oral amoxicillin 3g daily for 3 months</p> <p>vs.</p> <p>Group 2: Placebo (at least 3 months)</p>	<p>Quality of life (measured with the SF-36, physical and mental component)</p> <p>Physical component, mean ±SD Group 1: 8.5 ±11 Group 2: 7 ±7 Difference= 1.5 (95% CI -3.8 to 6.8)</p> <p>Mental component, mean ±SD Group 1: 14.4 ±6.2 Group 2: 6.2 ±11 Difference= 8.2 (95% CI 2.0 to 14.4)</p> <p>Any adverse event Group 1: 20/52 (39%) Group 2: 12/34 (35%) RR= 1.1 (95% CI 0.6 to 1.9)</p> <p>Reasons: Group 1: diarrhea n=6, yeast n=6, nausea n=6, gastritis n=2, abdominal pain n=2, hives n=0, chest burning and SOB n=1, lump in throat n=0, weight loss n=0, shingles n=1, constipation n=1 Group 2: diarrhea n=4, yeast n=1, nausea n=2, gastritis n=1, abdominal pain n=0, hives n=1, chest burning and SOB n=0, lump in throat n=1, weight loss n=1, shingles n=0, constipation n=0.</p>	<p>Results critical appraisal: high risk of attrition bias; unclear risk of selection (concealment of allocation), reporting and other bias; low risk of selection (randomization) performance, and detection bias.</p> <p>Dropouts: Group 1: n=21 Group 2: n=17</p> <p>Reasons not completely equally distributed between groups (Group 1: excluded due to newly positive IgM Western blot n=4, lost due to treatment failure n=8, lost to follow up n=5, adverse events n=1, noncompliance n=1, new tick bite n=2 Group 2: excluded due to newly positive IgM Western blot n=2, newly positive ELISA n=1, lost due to</p>

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
	No significant differences between the two groups regarding disease characteristics, except for the SF-36 mental component (35.9 ±12.0 vs. 43.8 ±14.6 (P=0.01))		<p>Jarisch-Herxheimer Group 1: 5/52 (10%) Group 2: 3/34 (9%) RR=1.1 (95% CI 0.3 to 4.3)</p> <p>“Amoxicillin was well tolerated and no dose limiting toxicities were observed. Two subjects did not complete the study because of adverse events (one in both groups). Diarrhea, nausea, yeast infections, and Jarisch-Herxheimer reactions were the most common side effects.” No significant differences between the two groups on any of the side effects were observed.</p> <p>“None of the subjects required hospitalization”</p>	<p>treatment failure n=9, lost to follow up n=3, adverse events n=1, noncompliance n=1)</p> <p>The Quality of life scores were not based on the complete placebo group 14/17 (82%)</p>
<p>(Dattwyler <i>et al.</i>, 2005)</p> <p>Design: RCT (open-label)</p> <p>Source of funding: sponsored by a grant from Hoffmann-La Roche, Inc.</p> <p>Setting: multicenter, United States</p> <p>Sample size: n= n=201; group 1 n=101, group 2 n=100</p>	<p>Eligibility criteria: 1 year of age or older, exposure to an endemic area or a history of erythema migrans at least 3 months earlier; objective evidence of neurologic, rheumatologic or dermatologic manifestations of at least 3 months duration; serological evidence of specific immunologic reactivity to <i>B. burgdorferi</i> by ELISA and Western blot</p> <p>Exclusion criteria: Positive VDRL test or clinical evidence of syphilis, collagen</p>	<p>Initiation of therapy: first treatment</p> <p>Group 1: ceftriaxone (intravenous or intramuscular once daily) for 14 days</p> <p>vs.</p> <p>Group 2: ceftriaxone (intravenous or intramuscular, once</p>	<p>Clinical response <u>12 month evaluation</u> Cure or improvement Group 1: 62/65 Group 2: 40/43 RR= 1.1 (95%CI 1.0 to 1.2)</p> <p><u>Last evaluation (not further specified; we assume that for this outcome all last observations were evaluated)</u> Cure or improvement Group 1: 70/80 Group 2: 53/63 RR= 1.0 (95%CI 0.9 to 1.2)</p> <p>Adverse events</p>	<p>Results critical appraisal: High risk of performance, detection and attrition bias; unclear risk of selection (randomization method and concealment of allocation), reporting bias and other bias.</p> <p>Dropouts: Group 1: 15/80 (n=3 ceftriaxone related adverse events, n=12 unclear) Group 2: 20/63 (n=10 ceftriaxone related adverse events, n=10 administrative</p>

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
<p>Twenty-one patients (21%) in group 1 and 37 (37%) in group 2 did not meet the serologic criteria for a positive reaction to <i>B. burgdorferi</i> at study entry and were excluded from the analysis of efficacy.</p> <p>Duration: enrolment between May 1990 and June 1994; follow-up 12 months post treatment</p>	<p>vascular disease, meningitis not attributable to Lyme disease, other significant underlying disease, and known hypersensitivity to cephalosporins; prior antibiotic treatment for late Lyme disease with continuing exhibition of the same symptoms. Patients were not permitted to receive treatment with corticosteroids, or with other antibiotics effective in the treatment of Lyme disease, until after the 3-month post-treatment evaluation.</p> <p>Patient characteristics: The two groups had similar mean ages, except that there were more children (2–15 years of age) and elderly (> 55 years of age) patients in the 14-day group.</p> <p>Disease characteristics: No statistically significant differences in symptom severity; almost one-half of the patients in each dosing group had received previous treatment for a different manifestation of their disease</p>	<p>daily) for 28 days</p> <p>Adult patients received ceftriaxone 2 g, while children received ceftriaxone 50 mg/kg (up to 2 g)</p>	<p>Group 1: 52% Group 2: 58% P=0.396</p> <p>RR not estimable as it is unclear how many participants were evaluated for this particular outcome. In the method section it is stated that all patients who received at least one dose of ceftriaxone were considered in the safety analyses.</p> <p>The two dosing groups reported similar adverse events, with most patients experiencing mild gastrointestinal complaints.</p> <p>Serious adverse events Group 1: n=1 Group 2: n=5</p> <p>Discontinuation of therapy due to adverse events Group 1: n=3 Group 2: n=10 P<0.02</p>	<p>reasons)</p>
<p>(Dattwyler <i>et al.</i>, 1990)</p> <p>Design: RCT</p>	<p>Eligibility criteria: Adults presenting as outpatients with erythema migrans (EM)</p>	<p>Initiation of therapy: first treatment</p>	<p>Response to treatment <u>Late disease absent</u> Erythema migrans ("EM - uncomplicated")</p>	<p>Results critical appraisal: Unclear risk of for all items except for low risk of</p>

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
<p>Source of funding: New York State; The Vangee Moore Foundation</p> <p>Setting: State University of New York at Stony Brook Lyme disease Clinic</p> <p>Sample size: n=75; Group 1 n= 38, Group 2 n=37</p> <p>Duration: enrolment between June 1988 and August 1989; follow-up 6 months post treatment</p>	<p>Exclusion criteria: History of nervous system, cardiac, or collagen vascular disease or arthritis; pregnant or nursing women; acute objective neurological or cardiac features secondary to <i>B burgdorferi</i> infection</p> <p>Patient characteristics Mean age (yrs): group 1: 38.9 ±?, group 2: 36.1 ±?</p> <p>Sex (M/F): group 1: 20/17, group 2: 19/16</p> <p>Disease characteristics: EM - Uncomplicated (single lesion only): Group 1: 19/37 Group 2: 22/35</p> <p>EM - Complicated (single lesion with accompanying systemic signs and symptoms): Group 1: 13/37 Group 2: 7/35</p> <p>EM - Multiple (two or more lesions): Group 1: 5/37</p>	<p>Group 1: amocycillin 500 mg plus probenecid 500 mg, three times a day for 21 days</p> <p>vs.</p> <p>Group 2: doxycycline 100 mg, twice a day for 21 days</p>	<p>Group 1: 18/19 (95%) Group 2: 22/22 (100%) RR= 0.95 (95%CI 0.85 to 1.05)</p> <p><u>Early disseminated Lyme ("EM-complicated/EM-multiple")</u> Group 1: 12/18 (67%) Group 2: 9/13 (69%) RR= 0.96 (95%CI 0.59 to 1.57)</p> <p>Minor late disease <u>Fatigue</u> Erythema migrans ("EM - uncomplicated") Group 1: 1/19 (5%) Group 2: 0/22 (0%) RR= 3.45 (95%CI 0.15 to 80.03)</p> <p><u>Early disseminated Lyme ("EM-complicated/EM-multiple")</u> Group 1: 4/18 (22%) Group 2: 1/13 (8%) RR= 2.89 (95%CI 0.36 to 22.94)</p> <p><u>Arthralgia</u> Erythema migrans ("EM - uncomplicated") Group 1: 1/19 (5%) Group 2: 0/22 (0%) RR= 3.45 (95%CI 0.15 to 80.03)</p> <p><u>Early disseminated Lyme ("EM-complicated/EM-</u></p>	<p>attrition bias.</p> <p>Dropouts: n=3, due to antibiotic side-effects Group 1: n=1 (maculopapular skin rash) Group 2: n=2 (gastrointestinal upset n=1, photodermatitis n=1)</p>

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
	Group 2: 6/35		<p>multiple") Group 1: 4/18 (22%) Group 2: 2/13 (15%) RR= 1.44 (95%CI 0.31 to 6.74)</p> <p>Major late disease No major late disease in either group.</p> <p>Adverse events Not described</p>	
<p>(Fallon <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>Design: RCT</p> <p>Source of funding: grant from NINDS</p> <p>Setting: New York State Psychiatric Institute and Columbia University Medical Center</p> <p>Sample size: n=37; group 1 n=23, group 2 n=14</p> <p>Duration: enrolment: January 2000 to April 2004; follow-up: 24 weeks</p>	<p>Eligibility criteria: History of physician documented erythema migrans or CDC-defined manifestation of Lyme disease, and a positive or equivocal ELISA confirmed by positive Western blot serology; current positive IgG Western blot using CDC surveillance criteria, assessed using a single reference laboratory (University Hospital of Stony Brook); treatment for Lyme disease with at least 3 weeks of IV ceftriaxone, completed at least 4 months before study entry; subjective memory impairment that, by participant report, started after the onset of Lyme disease; and objective evidence of memory impairment as documented by the Wechsler Memory Scale-III</p>	<p>Group 1: IV ceftriaxone (2 g/d) (10 weeks), thereafter 14 weeks off all antibiotics.</p> <p>vs.</p> <p>Group 2: IV placebo (0.9% normal saline) (10 weeks), thereafter 14 weeks off all antibiotics.</p>	<p>Neurocognitive performance (model-based contrasts related to group x time interaction)</p> <p>"Across six cognitive domains, a significant treatment-by-time interaction favored the antibiotic-treated group at week 12. The improvement was generalized (not specific to domain) and moderate in magnitude, but it was not sustained to week 24."</p> <p><u>Week 12/week 0</u> Group 1 vs. Group 2: 0.28 (95% CI -0.01 to 0.56)</p> <p><u>Week 24/week 0</u> Group 1 vs. Group 2: 0.04 (95% CI -0.24 to 0.33)</p> <p>Adverse events Adverse events from either the study medication or the PICC line:</p>	<p>Results critical appraisal: Low risk of bias for all items, except unclear risk for other bias.</p> <p>Dropouts: Group 1: n=3 Group 2: n=2</p> <p>Group 1: thrombus n=2, allergic reaction n=1, Group 2: staphylococcal infection n=1, worsening joint pain n=1</p>

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
	<p>compared with age-, sex-, and education-adjusted population norms.</p> <p>Exclusion criteria: a prior learning disability or medical condition that could confound neuro-psychological assessment; patients with cephalosporin allergy or a history of major psychiatric disorder before the onset of Lyme disease were also excluded.</p> <p>Patient characteristics Age in years, mean (SD): Group 1: 45.3 (13.7) Group 2: 44.8 (12.7); Sex (M/F): Group 1: 9/14 Group 2: 6/8; White, n (%): Group 1: 23.0 (100) Group 2: 14.0 (100) "The patients and healthy controls did not differ in the matching variables of age, gender, or education."</p> <p>Disease characteristics: Significant differences were solely found for all assessed rheumatologic symptoms, and two</p>		<p>Group 1: 6/23 (26.1%) Group 2: 1/14 (7.1%) RR= 3.7 (95% CI 0.5 to 27.3) All resolved without permanent injury.</p> <p>"Four patients remained in the study despite adverse events that required either early termination of study medication (three on drug; two with allergic reactions, and one with abdominal pain) or hospitalization (one on drug; cholecystectomy at week 16). The adverse reactions of seven of these nine patients were thought likely to have been directly related to the study treatment (presence of a PICC line or medication), for a rate of treatment-related adverse events of 6 of 23 (26.1%) among patients given IV ceftriaxone and 1 of 14 (7.1%) among patients given IV placebo; all patients recovered fully."</p>	

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
	neurologic symptoms (sensory exam abnormality and motor exam abnormality).			
(Kaplan <i>et al.</i> , 2003) (Klempner <i>et al.</i> , 2001) Design: RCT Source of funding: National Institutes of Health ; Roche (ceftriaxone); Pfizer (doxycycline) Setting: US; multicenter Sample size: n=129; group 1 n= 64 (sero+: n=39 and sero-: n=25), group 2 n= 65 (sero+: n=39 and sero-: n=26) Duration: enrolment between July 24, 1997 and November 14, 2000; follow-up 180 days (6 months)	Eligibility criteria: "Patients were eligible if they were at least 18 years old, had a history of acute Lyme disease acquired in the United States, and had at least one of the following: a history of single or multiple erythema migrans skin lesions, early neurologic or cardiac symptoms attributed to Lyme disease, radiculoneuropathy, or Lyme arthritis. Documentation by a physician of previous treatment of acute Lyme disease with a recommended antibiotic regimen was also required." Seronegative patients were required to have documentation of an erythema migrans skin lesion provided by an experienced physician." Exclusion criteria: "Patients were excluded if they had hypersensitivity to the study medications, had previously received parenteral antibiotic therapy for 60 days or more for their current symptoms, had active inflammatory synovitis, had a	Group 1: intravenous ceftriaxone for 30 consecutive days (2 g per day), followed by oral doxycycline 100 mg twice daily for 60 consecutive days vs. Group 2: intravenous dextrose solution that was the same color as the ceftriaxone solution and oral placebo capsules identical in appearance to the doxycycline, both for the same lengths of time as the antibiotics were administered	Outcomes at day 180 SF-36 total score improved <u>All patients</u> Group 1: 23/57 vs. Group 2: 21/58 RR= 1.1 (95% CI 0.7 to 1.8) <u>Sero+</u> Group 1: 13/35 vs. Group 2: 14/35 RR= 0.9 (95%-CI 0.5 to 1.7) <u>Sero-</u> Group 1: 10/22 vs. Group 2:7/23 RR= 1.5 (95% CI 0.7 to 3.2) SF-36 physical component improved <u>All patients</u> Group 1: 20/57 vs. Group 2: 15/58 RR= 1.4 (95% CI 0.8 to 2.4) <u>Sero+</u> Group 1: 11/35 vs. Group 2: 10/35 RR= 1.1 (95% CI 0.5 to 2.3) <u>Sero-</u> Group 1: 9/22 vs. Group 2: 5/23 RR= 1.9 (95% CI 0.7 to 4.7) SF-36 mental component improved <u>All patients</u> Group 1: 19/57 vs. Group 2: 22/58 RR= 0.9 (95% CI 0.5 to 1.4) <u>Sero+</u>	Results critical appraisal: Low risk of performance bias, detection bias and selective reporting; unclear risk of selection bias (randomization and concealment of allocation), attrition bias and other bias. Dropouts: All patients: 7/64 vs. 7/65 Sero+: 4/39 vs. 4/39 Sero-: 3/25 vs. 3/26 14 withdrew from the study and 13 had incomplete follow-up neuropsychological tests because of early termination of the study for lack of efficacy.

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
	<p>coexisting condition that could have accounted for their symptoms, or were unable to discontinue medications that could interfere with the evaluation of their response to the treatment regimen (e.g., narcotic analgesics or prednisone in a dose of 10 mg per day or more). Patients with a positive polymerase-chain-reaction (PCR) test for <i>B. burgdorferi</i> DNA in plasma or cerebrospinal fluid at base line were also excluded."</p> <p>Patient characteristics: Sex (M/F): Group 1: 32/32 Group 2: 29/36; mean age \pmSD: Group 1: 54 \pm14 Group 2: 53 \pm13; white race: Group 1: 60 (94%) Group 2: 60 (92%).</p> <p>Disease characteristics: duration of symptoms, yr \pmSD: Group 1: 4.7 \pm3.0 Group 2: 4.2 \pm2.8; no. of antibiotic courses \pmSD: Group 1: 3.0 \pm1.4 Group 2: 2.7 \pm1.3;</p>		<p>Group 1: 11/35 vs. Group 2: 16/35 RR= 0.7 (95% CI 0.4 to 1.3)</p> <p><u>Sero-</u> Group 1: 8/22 vs. Group 2: 6/23 RR= 1.4 (95% CI 0.6 to 3.4)</p> <p>MOS-SF-36 domains "Statistical tests comparing the scores in the antibiotic group with those in the placebo group showed no statistically significant difference at any of the time points."</p> <p>FIQ (modified version of Fibromyalgia Impact Questionnaire): clinical improvement = decrease >25% from baseline score <u>All patients</u> Group 1: 28/51 vs. Group 2: 22/53 RR= 1.3 (95% CI 0.9 to 2.0) "Separate comparisons of the FIQ scores in the antibiotic group and the placebo group of the seropositive study and of those in the two treatment groups in the seronegative study found no statistically significant differences according to treatment."</p> <p>Other instruments (SDMT, CalCAP, AVLT, BVRT, COWA, BDI, MMPI-2) No significant differences between the groups (antibiotics or placebo). See Table 3 of Kaplan 2003 for details.</p>	

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
			<p>Study-related adverse events <u>All patients</u> Group 1:16/64 vs Group 2: 11/65; RR= 1.5 (95% CI 0.7 to 2.9)</p> <p>“Most of the adverse events were minor and resolved without intervention or sequelae.” There were two study-related serious adverse events, both in the antibiotic group: life-threatening pulmonary embolism and fever, anemia, and gastrointestinal bleeding.</p> <p>“Rash, diarrhea, and vaginal pruritus occurred more frequently among the patients in the antibiotic groups (9 of 64 patients) than among those in the placebo groups (2 of 65 patients)”</p> <p>“There were no infections associated with the intravenous catheter, and there were no deaths”</p>	
<p>(Krupp <i>et al.</i>, 2003)</p> <p>Design: RCT</p> <p>Source of funding: Roche Laboratories provided active medication and placebo; grant from NIAID.</p> <p>Setting: primary care, patients primarily from</p>	<p>Eligibility criteria: 1) age 18 to 70 years; 2) history of physician-documented erythema migrans or CDC-defined late manifestation of Lyme disease confirmed by positive ELISA and Western blot (WB) serology; 3) completion (6 months before study entry) of standard antibiotic therapy for Lyme disease as defined by at least a 3-week course of oral antibiotic therapy or</p>	<p>Group 1: 28 days of IV administration of ceftriaxone (2 g/d)</p> <p>vs.</p> <p>Group 2: IV placebo</p> <p>“The first day of treatment occurred</p>	<p>Clinical improvement in fatigue (FSS-11), n (%) <u>ITT analysis (drop-outs considered to be not improved)</u> Group 1: 18/28 (64%) Group 2: 5/27 (19%) RR= 3.5 (95% CI 1.5 to 8.0)</p> <p><u>Analysis on available sample</u> Group 1: 18/26 (69%) Group 2: 5/22 (23%) RR= 3.1 (95% CI 1.4 to 6.9)</p>	<p>Results critical appraisal: Low risk of bias for all items except unclear risk of reporting and other bias.</p> <p>Dropouts: n=9; data from 2 patients available for the analysis ceftriaxone group: n=3 because adverse events (data available for n=1 at 6 months) and placebo: n=6;</p>

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
<p>Suffolk County, Long Island</p> <p>Sample size: n=55; group 1 n=28, group 2 n=27 (of which 3 never started)</p> <p>Duration: enrolment from January 1997 to July 1999; follow-up 6 months</p>	<p>3 weeks of IV ceftriaxone; 4) current severe fatigue defined by an elevated score (≥ 4.0) on a modified version of the Fatigue Severity Scale (FSS).</p> <p>Exclusion criteria: Patients with any medical disorder documented by history or review of medical records that confounded the assessment of severe fatigue or cognitive loss (e.g., B12 deficiency, anemia, hypothyroidism, or head trauma) were excluded. In addition, patients with a history of cephalosporin allergy and severe psychiatric disorders as noted on the screening clinical evaluation were also excluded. However, patients identified with a lifetime history of depressive disorders using the research psychiatric interview, which was administered as part of the baseline evaluation, were not excluded.</p> <p>Patient characteristics: Sex (M/F): Group 1: 13/15 Group 2: 13/14 Mean age \pmSD:</p>	<p>in the General Clinical Research Center of SBU Hospital under the supervision of a treating nurse. Subsequently, patients self-administered their medication at home; a nurse visited them twice weekly to monitor compliance and adverse events."</p>	<p>Other fatigue measures (score at 6 months and change from baseline) were also statistically significant.</p> <p>Clinical improvement in mental speed, n (%) Group 1: 2/26 (8%) Group 2: 2/22 (9%) RR= 0.9 (95% CI 0.1 to 5.5)</p> <p>Other mental speed measures (score at 6 months and change from baseline) were also not statistically significant.</p> <p>Adverse events "No statistically significant differences in frequency of serious or minor adverse events between the two study groups. However, diarrhea occurred more often in the ceftriaxone group (43% vs. 25%; RR= 1.7, 95% CI 0.8 to 3.9)*."</p> <p>Severe events Group 1: 1/28 Group 2: 3/24 RR= 0.3 (95% CI 0.0 to 2.6) "Four potentially life-threatening adverse events occurred during the study: three cases of IV sepsis (in the placebo group) and one case of anaphylaxis (in the ceftriaxone group)."</p> <p>"The patients who developed infected IV lines</p>	<p>3 never started and 3 discontinued due to adverse effects (data available for n=1 at 6 months).</p>

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
	<p>Group 1: 48.0 ±11.8 Group 2: 47.0 ±9.7</p> <p>No significant differences between the two groups</p> <p>Disease characteristics: Prior antibiotic treatment: 100%; ≥2 weeks of IV ceftriaxone: 43% vs 52%. Fatigue, cognitive speed impairment, pain, impaired health functioning, psychiatric disorder, depressive symptoms</p>		<p>discontinued treatment prematurely. Additional reasons for discontinuation of study drug in the ceftriaxone group were two instances of minor allergic reactions.”</p> <p>* unclear on which denominators these percentages are based (12/28 and 6/24 presumably)</p>	
<p>(Luft <i>et al.</i>, 1996)</p> <p>Design: RCT</p> <p>Source of funding: In part by a grant and supplying the drugs from Pfizer Central Research. Pfizer Central Research provided data management and biostatistical support. Drs. Luft and Dattwyler and Ms. Bosler were supported in part by grants from New York State and the National</p>	<p>Eligibility criteria: Age at least 12 years, weight at least 45 kg. Erythema migrans lesions at least 5 cm in diameter were photographed for documentation.</p> <p>Exclusion criteria: Pregnant or nursing women; frank arthritis or objective evidence of central nervous system or cardiac (second- or third-degree block) involvement at time of presentation; evidence of meningismus or Bell palsy with pleocytosis (>7 cells/mm³); and history of 1) nervous system,</p>	<p>Group 1: Amoxicillin, 500 mg three times daily for 20 days</p> <p>vs.</p> <p>Group 2: Azithromycin 500 mg, once daily plus placebo two times daily for 7 days followed by placebo three times a day for 13 days</p>	<p>Clinical response at day 20</p> <p>Complete response* Amoxicillin: 93/106 (88%) Azithromycin: 84/111 (76%) RR=1.2 (95% CI 1.0 to 1.3)</p> <p>* complete clearance of erythema migrans and all objective signs and greater than 75% relief of all presenting symptoms</p> <p>Relapse at 20 days Group 1: 4/103 (4%) Group 2: 17/106 (16%) RR= 0.2 (95% CI 0.1 to 0.7)</p> <p>Adverse events <u>All</u> Group 1: 29/106 (24%)</p>	<p>Results critical appraisal: Unclear risk of selection bias (randomization and concealment of allocation), attrition bias, reporting and other bias; low risk of performance and detection bias.</p> <p>Dropouts: Group 1: 16/122 Group 2: 13/124</p> <p>Group 1: received <50% of study medication as result of adverse events n=5, no return to follow up</p>

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
<p>Institutes of Health (AI32454).</p> <p>Setting: multicenter, outpatient</p> <p>Sample size: n=246; group 1 n=124, group 2 n=122</p> <p>Duration: enrolment between June 1990 and October 1991; follow-up 20 days</p>	<p>cardiac, rheumatic, or collagen vascular disease, 2) an immediate hypersensitivity reaction to β-lactam antibiotics or macrolides, 3) any antibiotic therapy within 72 hours before enrolment or use of any antibiotic during the study other than those supplied, or 4) antibiotic treatment for Lyme disease during the preceding 12 months.</p> <p>Patient characteristics: Sex (M/F): Group 1: 56/50 Group 2: 68/43 Mean age Group 1: 44.4 \pm? Group 2: 41.1 \pm?</p> <p>The baseline characteristics were similar, except that the azithromycin group had more patients with multiple erythema migrans lesions.</p> <p>Disease characteristics: No statistically significant differences in flu-like illness (38% vs 33%) and seropositivity at any timepoint (75% vs 72%). Most common signs of disease:</p>		<p>Group 2: 43/111 (35%) RR= 0.7 (95% CI 0.5 to 1.0)</p> <p>Diarrhea was significantly more common (F = 0.02) among the azithromycin recipients.</p> <p><u>Therapy discontinued because of AE</u> Group 1: 6/124 (5%) Group 2: 2/122 (2%) RR= 3.0 (95% CI 0.6 to 14.3)</p> <p>Note: Of these 8 patients, 7 were excluded from analysis because they had received less than 50% of their study medication.</p>	<p>examination n=9, noncompliance n=2</p> <p>Group 2 received <50% of study medication as result of adverse events n=2, no return to follow up examination n=8, did not meet entry criteria n=3</p>

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
	lymphadenopathy, pain on neck flexion, muscle tenderness, joint tenderness, fatigue, joint pain, headache, muscle pain, anorexia, fever and stiff neck, ECG abnormalities, mild liver function abnormalities.			
(Oksi <i>et al.</i> , 2007) Design: RCT Source of funding: Bristol-Myers Squibb provided the AMOX tablets. Roche covered part of the costs of the study. Setting: multicentre study at the Turku University Central Hospital, the Helsinki University Central Hospital, and the Åland Central Hospital Sample size: n=152; 145 analysed (group 1 n= 73, group 2 n= 72) Duration: enrolment from 1998 to 2003;	Eligibility criteria: a clinical diagnosis confirmed by microbiological tests and the intent-to-treat decisions of the investigators Exclusion criteria: allergy to penicillin or cephalosporins, age below 16 years, pregnancy, and receipt of any antibiotic therapy within 1 month of the onset of ceftriaxone treatment. Patient characteristics: Sex (M/F): Group 1: 35/38 Group 2: 36/36; mean age (range): Group 1: 52.3 (19-87) Group 2: 50.5 (16-80); Disease characteristics: "The diagnosis was definite in 53 (72.6%) AMOX patients and 54 (75.0%) PBO patients and possible	Initiation of therapy: Not specified <i>(the group of patients is probably heterogeneous: patients who received initial treatment and second treatment)</i> Initial treatment for both groups intravenous ceftriaxone (CRO) 2 g daily for 21 days Group 1: amoxicillin (AMOX), 1g twice daily, 100 days. vs. Group 2: Placebo	VAS (symptom severity) measured by patient [no difference between groups was calculated since the measures of variation are not reported] <u>After initial treatment with CRO</u> Group 1: 30mm Group 2: 30mm <u>12 months after therapy</u> Group 1: 18mm Group 2: 18mm VAS measured by investigator <u>After initial treatment with CRO</u> Group 1: 34mm Group 2: 34mm <u>12 months after therapy</u> Group 1: 14mm Group 2: 14mm [The VAS value scale ranged from 0 to 100, with the value 50 standing for the baseline before intravenous treatment, 0 for totally symptom free, and 100 for a definitely poor outcome.]	Results critical appraisal: unclear risk of selection bias (randomization method), reporting bias and other bias; low risk of selection (concealment of allocation), performance, detection and attrition bias. Dropouts: n=7 Seven patients were withdrawn from the study, five because of discontinuation of the investigated drug and two because of an evident diagnosis other than disseminated LB that was established during the follow-up period.

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
follow-up 12 months.	in 20 (27.4%) AMOX patients and 18 (25.0%) PBO patients. Of the 107 patients with definite LB, 62 (30 AMOX, 32 PBO) had LNB, 45 (22 AMOX, 23 PBO) had LA, and 4 had other manifestations of the disease. Four patients had both LNB and LA."	(PBO), twice daily, 100 days	<p>Excellent or good outcome (VAS <30 mm): Group 1: 59/73 Group 2: 55/72 RR= 1.1 (95%-CI 0.9 to 1.3)</p> <p><i>Note: This study also reported separate results for patients with definite LB, with definite LNB and definite LA. We have used this outcome for this table because the results were reported for the two groups as a whole (Group 1 and Group 2).</i></p> <p>Moderate side effects (diarrhea; fever peaks; facial paresis) During intravenous CRO treatment Group 1 and 2: 42/145</p> <p>Moderate side effects (diarrhea; fever peaks;) Group 1: 19/73 Group 2: 8/72 RR= 2.3 (95% CI 1.1 to 5.0)</p> <p>Diarrhea was reported in 33 (22.8%) patients during intravenous CRO treatment and in 19 (13.1%) patients during oral treatment (15 in the AMOX group and 4 in the PBO group, p=0.012). Fever peaks (total number of periods: 17) during treatments occurred in 15 (10.3%) patients; of these peaks, four occurred during PBO treatment, four during AMOX treatment, and nine during CRO treatment.</p>	

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
<p>(Oksi <i>et al.</i>, 1998)</p> <p>Design: RCT</p> <p>Source of funding: Maud Kuistila Foundation, Finnish Medical Foundation, and the Orion Corporation Research Foundation.</p> <p>Setting: the Turku University Central Hospital</p> <p>Sample size: n=62; 60 analyzed (group 1 n=30, group 2 n=30)</p> <p>Duration: period of enrolment not specified; follow-up 12 months</p>	<p>Eligibility criteria: not specified</p> <p>Exclusion criteria: not specified</p> <p>Patient characteristics: Sex (M/F): ? mean age (range): Group 1: 42.4 (±?) Group 2: 42.7 (±?).</p> <p>Disease characteristics: The diagnosis of the patients was based on clinical (according to guidelines developed by the Centers for Disease Control) and laboratory findings. All 60 patients had been symptomatic for more than 2 months prior to the diagnosis and initiation of treatment for disseminated Lyme borreliosis. Twelve (6 in each group) of the 21 patients with a history of erythema migrans had been treated with antibiotics for 10–14 days at the time erythema migrans appeared, and the remaining nine patients were previously untreated for Lyme borreliosis. Twenty-two patients in each group had serum antibodies against <i>Borrelia burgdorferi</i>.</p>	<p>Initiation of therapy: initial therapy (<i>the group of patients is probably heterogeneous: patients who received initial treatment and second treatment</i>)</p> <p>Group 1: oral cefixime 200mg combined with probenecid 500mg, three times daily, 100 days</p> <p>vs.</p> <p>Group 2: intravenous ceftriaxone 2 g daily for 14 days followed by oral amoxicillin , 500mg combined with probenecid 500mg three times daily, 100 days</p>	<p>Excellent clinical response (no definition provided) Group 1: 12/30 Group 2: 12/30 RR= 1.0 (95% CI 0.5 to 1.9)</p> <p>Good or excellent clinical response (no definition provided) Group 1: 26/30 Group 2: 28/30 RR= 0.9 (95% CI 0.8 to 1.1)</p> <p>Adverse events Group 1: 2/30 Group 2: 4/30 RR= 0.5 (95% CI 0.1 to 2.5)</p> <p>Note: <i>aside adverse effect the study reported of Herxheimer-like reactions (Group 1: 12/30 Group 2: 18/30 RR= 0.7 (95% CI 0.4 to 1.1))</i></p>	<p>Results critical appraisal: High risk of performance and detection bias, unclear risk of selection (allocation of concealment and randomization method), reporting and other bias; low risk of attrition bias.</p> <p>Dropouts: n=2 One patient from each group was excluded from the study because of a change of antimicrobial agents for clinical reasons or because of the patient's refusal to continue therapy.</p>

Study ID/ Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Critical appraisal of study quality
	Nineteen patients in the cefixime group and 18 in the ceftriaxone/amoxicillin group had <i>Borrelia burgdorferi</i> DNA in their plasma or cerebrospinal fluid as detected by PCR.			

Tabel 9. Cohortonderzoeken

Study ID/Methods	Patient characteristics	Intervention	Results
<p>(Clarissou <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>Design: open-label prospective study; non-comparative cohort</p> <p>Source of funding: not described</p> <p>Sample size: n=100</p> <p>Enrolment: January 1999 - July 2002</p>	<p>Eligibility criteria: 18 years of age or more, presenting with chronic symptomatology (greater than 6 months) compatible with what already had been described as chronic Lyme disease in NEJM articles and with either a history of erythema migrans, positive <i>B. burgdorferi</i> serology, or tick-bite.</p> <p>Exclusion criteria: The patients had to have been already treated with an antibiotic course recommended for the primary or the secondary phase of Lyme disease. They should not have previously received a prolonged antibiotic treatment (longer than four weeks), and should not have received antibiotics or anti-inflammatory drugs in the three previous months. Patients presenting with primary forms of Lyme disease with recent tick-bites, and secondary forms (acute meningoradiculitis, myocarditis, arthritis) were not included in the study.</p> <p>Patient characteristics: Mean age (range): 45.1 yrs (42–48)</p> <p>Sex (M/F): 35/65</p>	<p>Type/Dosage/Duration Patients were treated with an antibiotic effective against <i>B. burgdorferi</i> for at least three months. When the clinical condition was not clearly improved at month 3, the antibiotic course could be prolonged to six months. Doses are not reported.</p> <p>The most frequently used antibiotics were amoxicillin (39%), ceftriaxone (31%), doxycycline (27%), clarithromycin (4%), and more rarely penicillin G (1%) or tinidazole (2%). Note: <i>This doesn't add up to 100%</i></p>	<p>Decrease in number and intensity of signs and symptoms under antibiotic treatment [as reported by the patients] N=96 were evaluated at month 3 and n=68 at month 6 after the beginning of antibiotic treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurological symptoms: 94% at baseline; 73% at month 3; 71% at month 6. • Articular signs: 91% at baseline; 34% at month 3; 31% at month 6. • Systemic: 88% baseline; 55% at month 3; 44% at month a6. • Cutaneous signs: 76% at baseline; 29% at month 3; 28% at month 6. <p>Percentage of patients presenting with more than four organ categories Decrease from 82% at inclusion to 39% at month 3 and 31% at month 6</p> <p>Clinical score of chronic TAPOS [checklist assessed by a physician] At month 6 (n=64; <i>Note: discrepancy of the authors, earlier they mentioned n=68</i>): 43 presented with "very probable", 16 "probable" and five "little probable" chronic TAPOS.</p>

	<p>Disease characteristics:</p> <p>The most frequently reported symptoms at the time of inclusion were neurological (94%), articular (91%), systemic (88%), and cutaneous (76%).</p> <p>A history of <i>erythema migrans</i> was found in 53% of the patients, <i>B. burgdorferi</i> serology was positive in 51%, a history of tick-bite in 69%, and the combination of several organ categories of suggestive symptoms in 82% for more than four organ categories, 10% for four, and 8% for three associated organ categories.</p> <p>Among the 100 patients, 67 were classified as "very probable", 27 patients as "probable", and six patients "little probable" of chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS).</p>		<p>Adverse events</p> <p>No case of clinical aggravation or serious adverse event was reported in the three groups. The 100 patients included in the study received from three to six months of antibiotic treatment. No patient experienced severe adverse effects linked to treatment. Only some benign side effects were listed, such as cutaneous rashes, gastro-intestinal disturbances, or taste impairment.</p>
<p>(Donta, 2003)</p> <p>Design: prospective, comparative cohort</p> <p>Source of funding: not described</p> <p>Sample size: n= 235</p> <p>Enrolment: inclusion at the University of Connecticut's Lyme Disease Clinic between 1992 and 1993, and at Boston</p>	<p>Eligibility criteria:</p> <p>Symptoms existed for 3 months or more, with or without a prior history of tick bite (29% with known bite) or rash (29% with known rash).</p> <p>A combination of at least two of three major symptoms, i.e. fatigue, neurological (e.g. paresthesias, cognitive dysfunction, radicular pains), and musculoskeletal (e.g. arthralgias, myalgias, stiffness); many patients had</p>	<p>Type/Dosage/Duration</p> <p>Hydroxychloroquine, 200 mg twice daily, and a macrolide antibiotic – clarithromycin- 500 mg twice daily, azithromycin 250–500 mg daily, or erythromycin 500 mg three times daily.</p> <p>Median 6 months (1 – 18 months)</p> <p>In those whose symptoms completely resolved, treatment was generally continued for 1 more month. In those whose symptoms were improved, but</p>	<p>Cure</p> <p>[defined as the absence of symptoms for 1 or more years following cessation of therapy as assessed by the patient]</p> <p><1 yr n=3 (9% of total) 1–3 yr n=4 (6%) >3 yr n=4 (3%)</p> <p>Marked improvement</p> <p>[defined as having recovered 75% or more of previous normal function]</p>

<p>University Medical Center from 1993–1997.</p>	<p>other symptoms as well, such as visual and auditory disturbances, palpitations, gastrointestinal disturbances, and genitourinary dysfunction.</p> <p>Exclusion criteria: All patients were evaluated for alternative diagnoses such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and other neurologic disorders.</p> <p>Patient characteristics: Median age (range): 41 yrs (15–78)</p> <p>Sex (M/F): 63/172</p> <p>Disease characteristics: Patients with a multi-symptom complex typical of chronic Lyme disease, i.e. fatigue, musculoskeletal pain, and neurocognitive dysfunction and with serologic reactivity against <i>B.burgdorferi</i></p> <p>Patients were divided based on duration of prior symptoms: <1 year; 1-3 years; >3 years.</p>	<p>not resolved, treatment was generally continued for 1–2 more months before stopping or changing therapies. In those who failed treatment, the therapy was continued for a minimum of 3 months prior to being judged a treatment failure.</p>	<p>as assessed by the patient] <yr n=30 (85%) 1-3 yr n=51 (79%) >3 yr n= 93 (72%)</p> <p>Failure of treatment [as assessed by the patient] <1 yr n=2 (6%) 1-3 yr n=10 (15%) >3 yr 33 (25%)</p> <p>Type of macrolide antibiotics No significant differences in treatment outcome</p> <p>Adverse events Not described.</p>
<p>(Donta, 1997)</p> <p>Design: prospective, non-comparative cohort</p> <p>Source of funding: not described</p>	<p>Eligibility criteria: A combination of at least two of three sets of major symptoms: fatigue, neurological complaints (e.g., paresthesias/cognitive dysfunction, and radicular pains), and musculoskeletal</p>	<p>Type/Dosage/Duration Tetracycline hydrochloride (500 mg three times daily). The treatment was continued until the patient’s symptoms resolved or the patient’s condition improved.</p>	<p>Serological reactivity 100% positive at baseline (n=254); 81% positive (either EIA or western immunoblotting) after treatment</p> <p>Treatment outcome [as assessed by</p>

<p>Sample size: n= 277</p> <p>Enrolment: at the University of Connecticut's Lyme Disease Clinic (Farmington, CT) between 1988 and 1993 and at Boston University Medical Center (Boston) from 1993 to1995.</p>	<p>complaints (e.g., arthralgias, myalgias, and weakness).</p> <p>Exclusion criteria: All patients were evaluated for alternative diagnoses such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and other neurologic disorders.</p> <p>Patients characteristics: Mean age: 39 years (13 to 75 years)</p> <p>Sex: 2/3 were female (no exact numbers were presented)</p> <p>Disease characteristics: Many patients had other symptoms such as visual and auditory disturbances, palpitations, and gastrointestinal and genitourinary dysfunction (the combination of major symptoms and other symptoms has also been noted in other studies).</p> <p>Patients were divided based on duration of prior symptoms: <1 year; 1-3 years; >3 years.</p> <p>70% of the patients had prior antibiotic treatments</p>	<p>Mean duration of treatment: 4 months (1 to 11 months)</p> <p>For those patients whose symptoms completely resolved, treatment was generally continued for 1 more month. For those patients whose conditions improved but whose symptoms did not resolve, treatment was generally continued for 1–2 more months before stopping or changing therapy. For those patients for whom treatment failed, therapy was continued for at least 3 months before being judged a failure.</p>	<p>the patients] Cure: n=49 (20.6%) Improvement: n=166 (69.7%) Failure: n=23 (9.7%) [cure: defined as the absence of symptoms for 1 year or more following cessation of therapy] [improvement: defined as having recovered ≥75% of previous normal function, as assessed by the patient] Note: <i>Treatment outcomes available of 238/277 included patients</i></p> <p>No significant differences in treatment outcomes between those patients for whom western immunoblotting or EIA was positive and those patients who were seronegative</p> <p>Patients who were treated with any antibiotics at any time before the onset of tetracycline therapy had fewer cures (16% vs. 31%, respectively) and a generally poorer outcome than did those who were not previously treated. However, not significant.</p> <p>There was a tendency to fewer cures (14% vs. 32%, respectively) and more failures (11% vs. 7%, respectively) for females than for males</p> <p>There were no differences in treatment outcomes</p>
---	---	---	---

			<p>Adverse events Not described.</p>
<p>(Gasser <i>et al.</i>, 1995)</p> <p>Design: open, non-comparative pilot trial</p> <p>Source of funding: not reported, though the methods suggest that the medication is supplied by Roussel UCLAF and Hoffmann-La Roche.</p> <p>Setting: clinic (not further specified)</p> <p>Sample size: n=18</p> <p>Duration: Follow up: 12 months.</p>	<p>Eligibility criteria: Objective evidence of late Lyme borreliosis, according to the diagnostic criteria described by Dattwyler et al. 1988</p> <p>Exclusion criteria: Not described.</p> <p>Patient characteristics: Not described.</p> <p>Disease characteristics: All patients had involvement of at least two organ systems as seen in typical stage II/III Lyme disease.</p>	<p>Type/Dosage/Duration</p> <p>Orall roxithromycin 300mg twice a day and oral co-trimoxazole (trimethoprim/sulphamethoxazole 120/600 mg) twice a day, during 5 weeks</p>	<p>Recovery N=13/17</p> <p>Note: <i>The four patients that had remaining symptoms subsequently received IV penicillin G (3x10 million IU/d) over 18 days. Two of these patients recovered, but two continued to show persistent symptoms after 1 year follow-up. In the last two patients further treatment with IV ceftriaxone (2g two times daily) also failed.</i></p> <p>Adverse events n=7/17 (n=2 developed mild, reversible leukopenia at the end of treatment, and returned to normal after 3 months; n=2 had a transient, reversible rise in SGOT and SGPT; n=3 noticed mild gastrointestinal symptoms within the first few days.) None of these effects required interruption of therapy.</p>
<p>(Stricker <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>Design: prospective monitoring study</p> <p>Setting: outpatient setting</p>	<p>Eligibility criteria: All patients had significant neuropsychiatric symptoms for at least three months and positive testing for <i>B. burgdorferi</i> considered to be consistent</p>	<p>Type/Dosage/Duration</p> <p>Variability of intravenous antibiotics, length and dose of intravenous therapy and different intravenous devices (IVD): Daily and pulsed ceftriaxone up to 70%</p>	<p>Complication rate of intravenous antibiotic therapy <u>Overall:</u> n=24 (12%, 95%CI 18% to 30%)</p>

<p>Source of funding: Not described. One of the authors is a salaried employee of QMedRx Inc.</p> <p>Sample size: n= 200</p> <p>Enrolment: from January 2006 to March 2007</p>	<p>with a diagnosis of neurologic Lyme disease by their treating physicians.</p> <p>Exclusion criteria: Not described.</p> <p>Patient characteristics: Mean age (yrs): 41 ± 14 (range 11-76)</p> <p>Sex (M/F): 59/141</p> <p>Disease characteristics: Patients with neurologic Lyme disease. Symptoms included Bell's palsy, meningoradiculitis, migraines, encephalopathy, mood disorders or psychosis associated with tick exposure in a Lyme endemic area.</p>	<p>of total treatments. Other types were doxycycline, cefotaxime, azithromycin, levofloxacin, and vancomycin.</p> <p>Probiotic therapy with daily oral acidophilus and/or saccharomyces was routinely recommended to all patients to prevent <i>Clostridium difficile</i> enterocolitis.</p> <p>Mean duration of therapy 118 ± 111 days (range 7 to 750)</p>	<p>Medication complications: n=9 (4.5%, 95% CI 5 to 13%) (n=7 (3.5%) experienced allergic reactions to the antibiotic medication (n=6 ceftriaxone, n=1 imipenem); n=2 (1.0%) had gallbladder toxicity.</p> <p>IVD complications: n=15 (7.5%, 95% CI 10 to 20%) (n=5 (2.5%) skin infiltration; n=6 (3%) suspected line infections, only one of the IVD infections was confirmed, and no resistant organisms were cultured from any patient; n=4 thrombotic complications) Representing an incidence of 0.63 per 1,000 IVD-days. The IVD problems occurred with an average of 81 days after initiation of treatment (range, 7-240 days). None of the IVD complications were fatal.</p>
<p>(Stricker <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>Design: prospective, non-comparative cohort</p> <p>Source of funding: QMedRx Inc and Turn the Corner Foundation</p> <p>Setting: patients from 18 states across the US were referred by their treating physicians to a single homecare company that administers intravenous</p>	<p>Eligibility criteria: Significant neuropsychiatric symptoms (Bell's palsy, meningoradiculitis, migraine, encephalopathy, mood disorders, and/or psychosis) for at least 3 months and positive testing for <i>B. burgdorferi</i>, considered to be consistent with a diagnosis of neurologic Lyme disease by their treating physicians; treatment with ceftriaxone.</p> <p>Exclusion criteria:</p>	<p>Type/Dosage/Duration Intravenous ceftriaxone (dosage not reported) via an intravascular device using the SASH (saline/admixed drug/saline/heparin) protocol</p> <p>Ursodiol therapy was offered in conjunction with this antibiotic to prevent gallbladder.</p> <p>The last follow-up day was on average 96 days after enrolment (median 69,</p>	<p>Changes in symptom severity by follow-up time group, at the time of the last follow-up visit (conditional odds ratios (95% CI), using the first week in treatment as the reference; as reported by the article)</p> <p>Arthralgias 1-4 weeks: 1.57 (1.02-2.4) 5-8 weeks: 1.49 (0.97-2.29) 9-12 weeks: 1.54 (0.94-2.53)</p>

<p>antibiotic therapy in the outpatient setting.</p> <p>Sample size: n=225; only ceftriaxone treated subjects with more than one visit over at least one week and up to one year follow up were included in the analysis: n=158</p> <p>Enrolment: from April 2008 through August 2009;</p>	<p>Allergy to ceftriaxone.</p> <p>Patient characteristics: Mean age 41 years (range 15-67)</p> <p>Sex (M/F): 32/126</p> <p>Disease characteristics: The four target symptoms made up the majority of significant (levels 4 and 5) severity scores at baseline, i.e., myalgias (41%), arthralgias (48%), fatigue (66%), and cognition (42%). Of the other 24 symptoms, only neck pain (37%), headache (35%), back pain (33%), and insomnia (32%) had similar severity scores.</p>	<p>range 7–354 days), corresponding to the length of antibiotic therapy; 32 patients were on treatment 1–4 weeks, 33 for 5–8 weeks, 28 for 9–12 weeks, 37 for 13–24 weeks, and 28 for 25–52 weeks.</p>	<p>13-24 weeks: 1.30 (0.84–2.02) 25-52 weeks: 1.57 (0.93–2.66)</p> <p><u>Myalgias</u> 1-4 weeks: 1.41 (0.95–2.11) 5-8 weeks: 1.56 (1.04–2.34) 9-12 weeks: 1.52 (0.96–2.4) 13-24 weeks: 2.14 (1.41–3.25) 24-52 weeks: 2.08 (1.24–3.5)</p> <p><u>Fatigue</u> 1-4 weeks: 1.44 (0.96–2.17) 5-8 weeks: 1.88 (1.25–2.82) 9-12 weeks: 1.51 (0.94–2.42) 13-24 weeks: 2.12 (1.39–3.23) 24-52 weeks: 2.22 (1.32–3.73)</p> <p><u>Cognition</u> 1-4 weeks: 1.25 (0.78–1.98) 5-8 weeks: 1.35 (0.86–2.12) 9-12 weeks: 0.96 (0.57–1.61) 13-24 weeks: 1.10 (0.69–1.75) 24-52 weeks: 1.97 (1.11–3.48)</p> <p>Adverse events "Medication-related and catheter-related complications were immediately reported to the treating physician and the homecare service, and appropriate measures were taken to deal with the complication." However, the publication does not report any complication.</p>
--	--	--	---

Tabel 10. Overzicht van het aantal en type bijwerkingen per studie

Reference	Bijwerkingen in interventiegroep				Bijwerkingen in controle / placebogroep			
	Maag-lever- darmstoornissen	(Allergische) huidreacties	Afwijkingen van het bloedbeeld	Overige	Maag-lever- darmstoornissen	(Allergische) huidreacties	Afwijkingen van het bloedbeeld	Overige
(Breier et al., 1996)	Phenoxymethylpenicillin three times daily with 1.5 mio IU (21 days)				Minocycline twice daily with 100 mg (21 days)			
	4/21 (19%)	2/21 (10%)	-	1/21 (5%): fatigue and memory impairment	12/18 (66%)	1/18 (6%)	-	-
(Cameron, 2008)	Amoxicillin 3 g per day (at least 3 months)				Placebo (at least 3 months)			
	17/52 (33%)*	7/52 (13%)	-	1/52 (2%) chest burning and shortness of breath 5/52 (10%) Jarisch- Herxheimer	7/34 (21%)	2/34 (6%)	-	2/34 (6%) lump in throat, weight loss 3/52 (6%) Jarisch- Herxheimer
(Dattwyler et al., 2005)	Intravenously or intramuscularly ceftriaxone (28 days)				Intravenously or intramuscularly ceftriaxone (14 days)			
	29/63 (46%)	9/63 (14%)	2/63 (3%)	-	34/80 (43%)	-	-	-
(Dattwyler et al., 1990)	Amoxycillin/probenecid 500 mn 3 daily (21 days)				Doxycycline 100 mg twice a day (21 days)			
	-	1/38 (3%)	-	-	1/37 (3%)	1/37 (3%)	-	-
(Fallon et al., 2008)	Intravenous ceftriaxone 2 g/d (10 weeks)				Intravenous placebo and then 14 weeks off all antibiotics (10 weeks)			
	2/23 (9%)	3/23 (13%)	2/23 (9%)	-	-	-	-	2/14 (14%) Staphylococcal, worsening joint pain infection
(Kaplan et al., 2003)	Intravenous ceftriaxone, 2 g daily (30 days), followed by oral doxycycline, 200 mg daily (60 days)				Intravenous and oral placebos (90 days)			
	9/64 (14%) rash, diarrhea, and vaginal pruritus		3/64 (5%)	4/64 (6%) not specified	2/65 (3%) rash, diarrhea, and vaginal pruritus		-	7/65 (11%)
(Klempner et al., 2001)								

* Geteld als het aantal bijwerkingen ipv het aantal patiënten met bijwerkingen

Reference	Bijwerkingen in interventiegroep				Bijwerkingen in controle / placebogroep			
	Maag-lever-darmstoornissen	(Allergische) huidreacties	Afwijkingen van het bloedbeeld	Overige	Maag-lever-darmstoornissen	(Allergische) huidreacties	Afwijkingen van het bloedbeeld	Overige
(Krupp <i>et al.</i> , 2003)	Intravenous ceftriaxone, 2 g daily (28 days)				Intravenous placebo (28 days)			
	12/28 (43%)	-	-	1/28 (4%) anaphylaxis 2/28 (7%) minor allergic reactions	4/24 (17%)	-	-	3/24 (13%) intravenous sepsis
(Luft <i>et al.</i> , 1996)	Amoxicillin, 500 mg three times daily (20 days)				Azithromycin, 500 mg once daily (7 days)			
	-	6/122 (5%) [†]	-	43/122 (35%) total number of any adverse event	2/124 (2%) [‡]	-	-	29/124 (24%) total number of any adverse event
(Oksi <i>et al.</i> , 2007) [§]	Initial treatment of intravenous ceftriaxone 2 g daily for 3 weeks, followed by amoxicillin 1 g twice daily (100 days)				Initial treatment of intravenous ceftriaxone 2 g daily for 3 weeks, followed by placebo twice daily (100 days)			
	15/73 (21%)	-	-	4/73 (5%) high fever peaks	4/72 (6%)	-	-	4/72 (6%) high fever peaks
(Oksi <i>et al.</i> , 1998)	Oral cefixime 200 mg combined with probenecid 500 mg three times daily (100 days)				Intravenous ceftriaxone 2 g daily (14 days) followed by oral amoxicillin 500 mg combined with probenecid 500 mg three times daily (100 days)			
	2/30 (7%)	-	-	12/30 (40%) Herxheimer-like reactions	4/30 (13%)	-	-	18/30 (60%) Herxheimer-like reactions
(Clarissou <i>et al.</i> , 2009)	Prolonged antibiotic treatment (all kinds possible) (at least 3 months) Around 75% of the study patients experienced an exacerbation of signs and symptoms, either early acute reactions typical of Jarish-Herxheimer syndrome, or later subacute reactions. Exacerbation of signs could last several weeks or even several months in some patients, with the possibility of cyclic evolution				No comparison			
(Gasser <i>et al.</i> , 1995)	Roxithromycin 300 mg b.i.d.p.o. and co-trimoxazole				No comparison			

[†] These adverse events are also included with the category "overige"

[‡] These adverse events are also included with the category "overige"

[§] 9/145 (6%) patients reported high fever peaks during initial treatment of intravenous ceftriaxone; 2/145 (1%) concomitant intensive headache, 1/145 (<1%) severe pain in the knee; 3/145 (2%) facial paresis 3 days after the onset of CRO treatment. About 72/145 (50%) transient intensification of symptoms during CRO treatment

Reference	Bijwerkingen in interventiegroep				Bijwerkingen in controle / placebogroep			
	<i>Maag-lever-darmstoornissen</i>	<i>(Allergische) huidreacties</i>	<i>Afwijkingen van het bloedbeeld</i>	<i>Overige</i>	<i>Maag-lever-darmstoornissen</i>	<i>(Allergische) huidreacties</i>	<i>Afwijkingen van het bloedbeeld</i>	<i>Overige</i>
	trimethoprim/sulphamethoxazole 120/600 mg b.i.d.p.o. (5 weeks)							
	5/17(29%)	-	2/17 (12%)	-				
(Stricker <i>et al.</i> , 2010)	Intravenous antibiotics (mean 118 days; range 7-750 days)				No comparison			
	2/200 (1%)	7/200 (3.5%)	-	15/200 (7.5%) Intravascular device (IVD) complications				

Bijlage 5. Niet-geïnccludeerde onderzoeken

Awaiting classification

Tabel 11 Full-text niet beschikbaar (n=2)

Reference	Intervention (duration)	Initiation of therapy	N	FU	Notes
(Galev <i>et al.</i> , 2005)	Ceftriaxone 2 g/day (10 days) followed by Ceftriaxone of 4 g weekly (in the course of 5 weeks)	Pulse therapy	12	Unclear	Non-comparative cohort Article not available
(Klemann <i>et al.</i> , 2011)	Antibiotic treatment (at least 6 months)	Have had previous antibiotic treatment	90	Unclear	No PDF article available

Excluded

Tabel 12 Richtlijnen (n=6)

Title	Authors	Publication year	Notes
Heart failure in adults	Institute for Clinical Systems Improvement	1997 (revised 2011 Aug)	The primary aim of the guideline was not to discuss Lyme disease management but heart failure
A season of change	National Guidelines Clearinghouse Editorial Staff	2007	Expert commentary
European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.	European Federation of Neurological Societies - Medical Specialty Society; Peripheral Nerve Society - Disease Specific Society.	2006 Apr (revised 2010 Mar).	Revised 2010 (this version is included)
Late intrauterine fetal death and still birth	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - Medical Specialty Society	2010	The primary aim of this guideline was not to discuss Lyme disease management but fetal death
ACR Appropriateness Criteria® vertigo and hearing loss.	American College of Radiology - Medical Specialty Society	1996 (revised 2008)	The primary aim of this guideline was not to discuss Lyme disease management but hearing problems
ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities	American college of Cardiology / American heart association task force on practice guidelines	1998 (revised 2008 May)	The primary aim of this guideline was not to discuss Lyme disease management but cardiac rhythm abnormalities

Tabel 13 Systematic reviews (n=5)

Reference	Intervention	Objective	Notes
(Donovan <i>et al.</i> , 2002)	Pharmacotherapy of Lyme disease	To review the data regarding the pharmacotherapy of Lyme disease, Rocky Mountain spotted fever (RMSF), and the human ehrlichioses.	No information on long treatment or prolonged treatment
(Magid <i>et al.</i> , 1992)	All treatments	What is the optimal treatment of persons bitten by ixodes ticks?	No information on long treatment or prolonged treatment
(Monsel <i>et al.</i> , 2007)	Early treatment	To provide clinicians with guidelines for the antibiotherapy of early-localized Lyme disease	Article in French

(Stanek and Strle, 2009)	Unspecified	This review addresses new research on diagnosis, treatment, and eco-epidemiology.	No information on long treatment or prolonged treatment
(Warshafsky <i>et al.</i> , 2010)	Antibiotic prophylaxis	To update our prior meta-analysis on antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease, to obtain a more precise estimate of treatment effect	No information on long treatment or prolonged treatment

Tabel 14 RCT's and CCT's (n=10)

Reference	Intervention (duration)	Initiation of therapy	N	FU	Design	Notes
(Barsic <i>et al.</i> , 2000)	Orally with azithromycin, 500 mg bid on the 1st day, followed by 500 mg once daily for the next 4 days or doxycycline (40 patients) 100 mg bid (14 days)	First treatment	88	1 year	RCT	--
(Caperton <i>et al.</i> , 1990)	Ceftriaxone intravenously vs placebo (14 days)	First treatment	60	2 years	RCT	Patients with inflammatory arthritis and antibody titers to <i>Borrelia burgdorferi</i> Characteristics from abstract. This article was not available but can be added when requested.
(Ljostad <i>et al.</i> , 2008)	Oral doxycycline 200 mg per day or 2 g intravenous ceftriaxone per day (14 days)	First treatment	102	4 months	RCT	Other article commented on this study (Wormser <i>et al.</i> , 2009; Wormser and Halperin, 2008)
(Ljostad and Mygland, 2010)	Idem		Idem	1 year		
(Maretic <i>et al.</i> , 2002)	Azithromycin, 500 mg bid on the 1st day, followed by 500 mg once daily for the next 4 days or doxycycline 100 mg bid or amoxycillin tid 500 mg, or clavo-amoxycillin tid 625 mg (14 days)	First treatment	186	Unclear	RCT	Article in Croatian Probably Croatian translation of (Barsic <i>et al.</i> , 2000).
(Massarotti <i>et al.</i> ,	Oral azithromycin, 500 mg on the	First	55	180 days	RCT	--

1992)	first day followed by 250 mg once a day for 4 days; (2) oral amoxicillin 500 mg and probenecid 500 mg, three times a day of each for 10 days; or (3) doxycycline, 100 mg twice a day for 10 days (5 or 11 days)	treatment					
(Nadelman <i>et al.</i> , 1992)	Cefuroxime axetil, 500 mg twice daily, or doxycycline, 100 mg three times daily (20 days)	First treatment	123	1 year	RCT	--	
(Shoemaker <i>et al.</i> , 2006)	Atovaquone suspension or placebo plus cholestyramine (3 weeks)	Second treatment	25	12 weeks	RCT	--	Patients with borrelia burgdorferi/Babesia microti coinfection and persistent symptoms despite prior treatment with atovaquone and azithromycin.
(Borg <i>et al.</i> , 2005)	ceftriaxone or doxycycline (10 – 14 days)	First treatment	65	6 months	CCT	--	
(Lapinski <i>et al.</i> , 2003)	Doxycycline 0,2 g/day vs ceftriaxone 2,0 g/day (28 days)	First treatment	64	Unclear	CCT	--	Article in Polish
(Ogrinc <i>et al.</i> , 2006)	100 mg of oral doxycycline twice daily for 4 weeks or 2 g of intravenous ceftriaxone daily for 2 weeks followed by 100 mg of doxycycline twice daily for another 2 weeks (14 or 28 days)	First treatment	46	1 year	CCT	--	

Tabel 15 Observationale onderzoeken (n=21)

Reference	Intervention (duration)	Initiation of therapy	N	FU	Design	Notes
(Alaedini <i>et al.</i> , 2010)	Ceftriaxone vs placebo and effect of IV antibiotic therapy on antibody profile	unknown	19	10 weken	Prospective cohort	Conference abstract
(Cerar <i>et al.</i> , 2010)	Doxycycline 100 mg or cefuroxime axetil 500 mg twice daily (15	First infection	398	12 months	Prospective cohort	≥15 years of age

	days)						
(Rohacova <i>et al.</i> , 1996)	2 g ceftriaxone once daily (14 days)	First treatment	46	1 year	Prospective cohort (not comparative)	--	
(Stupica <i>et al.</i> , 2011)	Oral treatment with either oxycycline 100mg or cefuroxime axetil 500mg twice daily (15 days)	First treatment	151/2 52	12 months	Prospective cohort (not comparative)	--	
(Henningsson <i>et al.</i> , 2010)	Oral doxycycline (63%), intravenous ceftriaxone (25%), benzylpenicillin (9%) or cefuroxime (1%) for 10–21 days (median, 14 days)	First treatment	150	5 years	Retrospective cohort (not comparative)	--	
(Jobe <i>et al.</i> , 2011)	Doxycycline 100 mg twice daily (10 to 21 days)	First treatment	37	6 months	Retrospective cohort (not comparative)	--	
(Kowalski <i>et al.</i> , 2010)	Antibiotics: "doxycycline, amoxicillin, or other" studie arm ≥16 days treatment duration: mean 17.4, 17.5 en 19.0 days)	First treatment	607	Mean 2,9 years	Retrospective cohort (not comparative)	--	
(Maraspin <i>et al.</i> , 2011b)	Intravenous ceftriaxone 2 g daily (14 days)	First treatment	187	18 months	Retrospective cohort (not comparative)		Pregnant women with erythema migrans
(Nowakowski <i>et al.</i> , 1995)	Doxycycline (14 or 20 days)	First treatment	27	1 year	Retrospective cohort	--	
(Eikeland <i>et al.</i> , 2011)	Intravenous ceftriaxone (2 g daily) and oral doxycycline (200 mg daily) (14 days)	First treatment	102	30 months	Case control	--	
(Kowalski <i>et al.</i> , 2011)	Doxycycline 100 mg twice daily (median duration of treatment was 21 days (range 7–30 days))	First treatment	50	Mean duration 4.7–4.8 years	Case control		Patients with Lyme facial nerve palsy.
(Maraspin <i>et al.</i> , 2011a)	Antibiotic treatment (Not described)	Unclear	177	Not described	Case control		Conference abstract
(Bonnaud <i>et al.</i> ,	Ceftriaxone IV 2 g/day (21 days)	First	1	Not	Case serie		Conference abstract

2010)		treatment		described		
(Bulut <i>et al.</i> , 2009)	Cefuroxime axetil or sulbactam ampicillin or amoxicillin clavulanic acid (Not described)	First treatment	4	Not described	Case serie	Characteristics from abstract. This article was not available but can be added when requested.
(Karosi <i>et al.</i> , 2010)	Antibiotic treatment (7 days)	First treatment	1	Not described	Case report	--
(Kluge <i>et al.</i> , 2000)	Ceftriaxon (Rocephin) 2 g/d (21 days)	First treatment	1	6 months	Case report	--
(Maraspin <i>et al.</i> , 1999b)	Ceftriaxone 2 g daily (unclear)	First treatment	1	Unclear	Case report	--
(Nadelman <i>et al.</i> , 1991)	Intravenous ceftriaxone (3 weeks)	First treatment	1	Unclear	Case report	--
(Voeten <i>et al.</i> , 2007)	Ceftriaxone 100 mg/ kg/day with a body weight of 35.6 kg (3 weeks)	First treatment	1	Unclear	Case report	Children
(Szechinski <i>et al.</i> , 1996)	Cefotaxime (21 days)	Second treatment	2	Unclear	Case report	Article in Polish
(Weber <i>et al.</i> , 1993)	Original treatment protocol for first treatment: Oral azithromycin 500 mg once daily or phenoxymethylpenicillin (10 days). Second treatment was beyond the protocol and variable between patients.	First treatment, with partly second treatment beyond the protocol of the RCT	9/65	Median of 17 (range 3-32) months (for total population)	Case report	This study was originally a RCT assessing the effects of two types of antibiotics to treat erythema migrans. Several cases however, received retreatment with other antibiotics after the initial treatment e.g. received doxycycline 10 months after standardized treatment with azithromycin because of Myalgia and IgM 1 : 32 b IgG from 1:512 to 1:64. (wel opgenomen in CBO richtlijn)

Tabel 16 Zwangeren en/of kinderen (n=15)

Reference	Intervention (duration)	Initiation of therapy	N	FU	Design	Notes
(Andrzejewski <i>et al.</i> , 2008)	Ceftriaxone intravenously or amoxycycline orally (4 weeks)	First treatment, with	19	Unclear	Prospective cohort	Children, arthritis

		prolongation up to three treatments				
(Arnez <i>et al.</i> , 1999)	Efuroxime axetil 30 mg/kg/day or phenoxymethyl penicillin 100 000 IU/kg/day (14 days)	First treatment	100	12 months	Prospective cohort	Children (younger than 15 years of age)
(Arnez <i>et al.</i> , 2002)	Azithromycin 20 mg/kg/day for the first day followed by 10 mg/kg/day for a further four days and henoxymethylpenicillin 100,000 IU/kg/day for 14 days	First treatment	Un-clear	12 months	Prospective cohort	Children (younger than 15 years of age)
(Eppes and Childs, 2002)	Cefuroxime axetil 20 mg/kg/d and 30 mg/kg/d with amoxicillin 50 mg/kg/ d (20 days)	First treatment	43	12 months	RCT	Children (≥ 6 years)
(Feder and H.M., 2008)	-	-	-	-	Narrative review	Children
(Kuhn <i>et al.</i> , 2012)	Antibiotic treatment (6 months)	First treatment	4		Prospective cohort	Children
(Lakos and Solymosi, 2010)	Untreated, penicillin IV, ceftriaxone IV 2 (15 days)	First treatment	97	Not described	Case serie	Pregnant woman
(Maraspin <i>et al.</i> , 1996)	Henoxymethylpenicillin 1 million IU thrice per day, benzylpenicillin 10 million units twice per day, and ceftriaxone 2 g daily (14 days).	First treatment	58	Unclear	Cohort	Pregnant women
(Maraspin <i>et al.</i> , 1999a)	Phenoxymethyl penicillin 1 million IU t.i.d., benzyl penicillin 10 million IU b.i.d., and ceftriaxone 2 g (14 days)	First treatment	105	Unclear	Case report	Pregnant women
(Riccabona <i>et al.</i> , 1993)	Ceftriaxone (unknown)	First treatment	43	Unclear	Prospective cohort	Children suffering from borreliosis, meningitis and septicaemia.
(Seuge <i>et al.</i> , 2011)	Ceftriaxone (unknown)	Unclear	9	Unclear	Case report	Children

(Shapiro, 2008)	Unknown	-	-	-	Narrative review	Characteristics from abstract. This article was not available but can be added when requested.
(Skogman <i>et al.</i> , 2008)	Antibiotic treatment (unclear)	First	177	6 months	Prospective cohort	Children
(Tory <i>et al.</i> , 2010)	Antibiotic treatment (unknown)	First treatment and follow up with other treatments	99	Unclear	Retrospective cohort	--
(Vazquez <i>et al.</i> , 2003)	Antibiotics (no specialized protocol)	First treatment	43	Unclear	Retrospective cohort	Childeren

Tabel 17 Overige redenen (n=23)

Reference	Design	Notes
(Cameron, 2009)	Discussion article	--
(Carrasco <i>et al.</i> , 2002)	Narrative review	--
(Coumou <i>et al.</i> , 2011)	Narrative review	Very clear report about all aspects of Lyme disease infection. "This review presents the most recent, and when available Dutch, evidence-based information"
(Djukic <i>et al.</i> , 2011)	Accuratesse studie	--
(Fish <i>et al.</i> , 2008)	Narrative review	--
(Grygorczuk <i>et al.</i> , 2008)	Narrative review	Characteristics from abstract. This article was not available but can be added when requested.
(Halperin, 2008)	Narrative review	--
(Hansmann, 2009)	Narrative review	Characteristics from abstract. This article was not available but can be added when requested.
(HytOnen <i>et al.</i> , 2008)	Narrative review	--
(Holzbauer <i>et al.</i> , 2010)	Lettre	--
(Klempner <i>et al.</i> , 2008)	Editorial	--

2012)		
(Lantos, 2011)	Narrative review	--
(Maloney, 2009)	Editorial	--
(Maloney, 2011)	Narrative review	--
(Marques, 2008)	Rapport	Post-Lyme disease syndrome
(Murray and Shapiro, 2010)	Narrative review	Characteristics from abstract. This article was not available but can be added when requested.
(Nau <i>et al.</i> , 2009)	Selective review of the literature	Characteristics from abstract. This article was not available but can be added when requested.
(O'Connell, 2009)	Narrative review	"Controlled trials in patients with post-Lyme symptoms have shown no evidence of persistent infection and no sustained benefit from prolonged antibiotic treatment". Marques A. Chronic Lyme disease: a review. <i>Infect Dis Clin N Am</i> 2008; 22: 341e60. Feder Jr HM, Johnson BJ, O'Connell S, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". <i>N Engl J Med</i> 2007; 357: 1422e30.
(Perry and Brogden, 1996)	Narrative review	Characteristics from abstract. This article was not available but can be added when requested.
(Puechal and Sibilia, 2009)	Rapport	--
(Sanchez and Drutman, 2012)	Narrative review	Characteristics from abstract. This article was not available but can be added when requested.
(Stricker and Johnson, 2008)	Narrative review	--
(Szantyr, 2009)	Editorial	--

Bijlage 6. Lopende onderzoeken

Tabel 18 Protocollen gevonden in trialregisters (n=2)

Author/Affiliation	Title	Completion date	Aim	Condition	Inclusion criteria	Intervention	Outcomes
Prof. B.J. Kullberg, UMC St.Radboud NTR2469	A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of prolonged antibiotic treatment after intravenous ceftriaxone in patients with (possible) persistent Lyme disease. (PLEASE)	September 2013	To establish whether prolonged antibiotic treatment of patients diagnosed with presumed PLD (ILADS) leads to better patient outcomes than short-term treatment as endorsed by the Dutch CBO guidelines.	Lyme, Borrelia	Males or non-pregnant, non-lactating females (who agree to take other contraceptives) who are 18 years or older, Presumed or proved PLD, who signed written info.	(I) iv ceftriaxone 2000 mg qd: oral doxycycline 100 mg with placebo for 12 weeks; (II) iv ceftriaxone 200 mg qd: clarithromycin 500 mg with hydroxychloroquine 200 mg for 12 weeks; (III) ceftriaxone 2000 mg: double placebo for 12 weeks.	Primary outcome Global SF-36 Secondary outcomes SF-36, Actometer, Neuropsychological impairment, Economic evaluation, Fatigue of Checklist Individual Strength
Jarmo Oksi, Turku University Hospital & Helsinki University hospital, Finland NCT01635530	Study of Lyme Neuroborreliosis	May 2016	to determine whether four weeks treatment with oral doxycycline is as effective as three weeks treatment with intravenous ceftriaxone in patients with Lyme neuroborreliosis to improve laboratory diagnostics of Lyme neuroborreliosis and further define the manifestations and	Lyme Neuroborreliosis	Age ≥18 Patients with typical clinical manifestations of Lyme neuroborreliosis and intrathecal antibody production against Borrelia burgdorferi; erythema migrans within three months; presence of antibodies against Borrelia burgdorferi bacteria in blood	Ceftriaxone 2 g intravenous once a day, three weeks Versus Doxycycline: 100mg tablet two times per day, four weeks.	The condition of study subjects [Time Frame: 12 months] [Designated as safety issue: No] The condition of study subjects will be measured with scale (including numbers 0-10) before the treatment with antibiotic, 4 months and 12 months after

Author/Affiliation	Title	Completion date	Aim	Condition	Inclusion criteria	Intervention	Outcomes
			epidemiology of the disease in Finland.				the treatment.

Bijlage 7. Details van de Risk of Bias beoordeling

Breier 1996

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Patients were randomly assigned by means of a computerized list, no further details described.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No information on method of allocation reported, thus unclear
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	No information on blinding reported: possible risk of bias for subjective outcomes (such as adverse events)
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No information on blinding reported: possible risk of bias for subjective outcomes (such as adverse events)
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	9/30 of the penicilin group and 12/30 of the minocycline group stopped treatment before 21 days and were excluded from the study. Of these patients two men aged 37 and 63 years, respectively, who were treated for 14 days (penicillin) or 4 days (minocycline), respectively, developed memory impairment, fatigue and concentration deficits. However, serology was negative in both patients 1 year after erythema migrans. Reasons of other drop outs not described (other than 'stopped treatment'). . No ITT (Patients who stopped treatment before 21 days were excluded from the study).
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Psychological tests mentioned in methods, but not reported.
Other bias	Low risk	The study appears to be free of other sources of bias

Cameron 2008

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomization was performed with a 1:2 randomization ratio (amoxicillin to placebo) using a computer-generated list of random numbers.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	It is unclear whether the allocation was concealed.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No detailed information on blinding reported, however, as the study is placebo controlled using identical capsules (who were prepared and blinded by a compounding pharmacist), it seems unlikely that this may have introduced bias.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No detailed information on blinding reported, however, as the study is placebo controlled using identical capsules (who were prepared and blinded by a compounding pharmacist), it seems unlikely that this may have introduced bias.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	High dropout rate and reasons for dropouts not fully equally distributed between the two groups.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	According to the published protocol the secondary outcome would be Review of symptom severity (ROSS). However, this outcome is not clearly described and possibly reported in a different publication.
Other bias	Unclear risk	This study was supported with a grant of the Lyme Disease Association. Furthermore, subjects randomized to Group 1 were less likely to have a history of a tick bite (44% vs. 68%, $P=0,03$)

Dattwyler 1990

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	"We here describe a randomised prospective trial in which we compared amoxicillin/probenecid with doxycycline for treatment of erythema migrans." Details on method of randomization were not described.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Details on method and procedure of randomization were not described; no information about allocation concealment was given.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	"...were given either amoxicillin 500 mg plus probenecid 500 mg three times a day for 21 days or doxycycline 100 mg twice a day for 21 days." The interventions differ in dosage/administration; however, lack of blinding is not likely to influence the outcomes.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	"All patients were evaluated at 2 weeks, 3 months, and 6 months after treatment. The clinical features of Lyme disease were described to each patient and they were advised to notify the clinic immediately if signs or symptoms of progression developed." The patients are the outcome assessors in this study and they are not blinded; however, the lack of blinding is not likely to influence the outcomes.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low drop out rates in both groups, unlikely that reasons for drop out are related to type of intervention.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	The study protocol is not available, but the outcomes described in the methods section of the article correspond with the results presented.
Other bias	Unclear risk	Sponsored by the New York State en van de Vangee Moore Foundation

Dattwyler 2005

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Details on method of randomization were not described.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No information about allocation concealment was given.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Participants and personnel were not blinded as the study has an open-label design.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	"At all visits, the individual investigator evaluated and ranked the clinical signs and symptoms of Lyme disease as to severity (mild, moderate, severe). Vital signs, as well as, the occurrence of any adverse events were recorded at each visit." Participants and personnel were not blinded as the study has an open-label design.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	High drop out rates, not equally distributed between groups (15/80 in group 1 vs. 20/63 in group 2). Reasons for withdrawal were related to therapy related adverse events in 3/15 in group 1 and 10/20 in group 2. For 9 drop outs in group 1 no reasons were described.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	The study protocol is not available, but the outcomes described in the methods section of the article correspond with the results presented..
Other bias	Unclear risk	Sponsored by a grant from Hoffmann - La Roche, inc. Groups seem comparable at baseline.

Fallon 2008

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Using permuted blocks of size 20 based on a computer-based randomization list.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	An unmasked off-site pharmacist, who had no contact with patients, ensured that patients were sent the assigned treatment; this pharmacist was the only unmasked individual during the 24 weeks of each patient's masked treatment.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Participants and personnel had been masked, except for an unmasked off-site pharmacist, who had no contact with patients who ensured that patients were sent the assigned treatment; this pharmacist was the only unmasked individual during the 24 weeks of each patient's masked treatment. The neuropsychological technicians were not privy to information about adverse events.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Participants and personnel had been masked, except for an unmasked off-site pharmacist, who had no contact with patients who ensured that patients were sent the assigned treatment; this pharmacist was the only unmasked individual during the 24 weeks of each patient's masked treatment. The neuropsychological technicians were not privy to information about adverse events.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	20/23 continued in the treatment group and 12/14 in the placebo group
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Very little outcomes are reported in the protocol. but all are reported in the article.
Other bias	Unclear risk	Roche Laboratories provided active medication and placebo.

Klempner 2001 and Kaplan 2003

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either antibiotics or placebo.No further information provided.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	It is not clear wether the allocation was concealed.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Study was described as double blind. Patients in the placebo group received an iv dextrose solution that was the same color as the ceftriaxone solution and oral placebo capsules identical in appearance to the doxycycline, both for the same lengths oof time as the antibiotics were administered.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	The patients were the outcome assessors. Compliance and safety were monitored by home visits by study nurses every other day during the intravenous-treatment phase and twice (on days 45 and 75) during the oral-treatment phase. We assume that they were blinded as well.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Reasons for drop-out not reported per group. 115/129 were analysed for outcomes. Patients who had discontinued the treatment period were excluded for analysis what may have led to selective reporting bias though it is only in 10% of the patients.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	In the protocol the outcomes effectiveness and safety were mentioned. All outcomes seem to be reported in the publications.
Other bias	Unclear risk	The National Institutes of Health supported this study with a grant.Roche supplied the ceftriaxone and Pfizer doxycycline.

Krupp 2003

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	"The randomization plan was generated by the study biostatistician using a computerized random number generator. Eligible patients were randomized according to a simple randomization scheme using two blocking constraints to ensure that the two study groups would contain the same number of patients, and that there would be no run of five or more consecutive patients assigned to the same group."
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	"The pharmacist was informed of the randomization assignment and was responsible for labeling the study drug and maintaining a master list linking the patients and their treatment assignments."
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	"All clinical staff and patients were masked regarding treatment assignment and CSF markers. To mask patients and the visiting nurses, study drugs looked identical and were both administered by an infusion pump (McGaw Company) with tinted tubing."
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	"All clinical staff and patients were masked regarding treatment assignment and CSF markers. To mask patients and the visiting nurses, study drugs looked identical and were both administered by an infusion pump (McGaw Company) with tinted tubing."
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Eighty-seven percent (48/55) of the randomized patients completed 6-month follow-up visits, 26/28 patients in the ceftriaxone group and 22/27 in the placebo group.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	The study protocol is not available. All outcomes measures mentioned in the Methods section are reported.
Other bias	Unclear risk	Roche Laboratories provided active medication and placebo.

Luft 1996

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	"Patients were stratified by the presence of flu-like constitutional symptoms (such as fever, chills, headache, malaise, fatigue, arthralgias, and myalgias) and then randomly assigned to one of the two treatment arms. Each center was given a randomization schedule for two types of presenting symptoms: erythema migrans alone and erythema migrans with flu-like symptoms. These randomization schedules consisted of sequential numbers to which the following study drug regimens were allocated: 500 mg of azithromycin once daily and placebo doses twice daily (to match the three-times-daily dosing regimen of amoxicillin); or amoxicillin, 500 mg three times daily."
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not described.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	"The drugs were provided by Pfizer Central Research in a double-matching (dummy) form so that all pills for both groups of patients were identical. All patients received the oral (active or placebo) medication for 20 days, but those in the azithromycin group received active drug for only 7 days. Both the clinical investigator and the patient were blinded to treatment assignments."
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	"The drugs were provided by Pfizer Central Research in a double-matching (dummy) form so that all pills for both groups of patients were identical. All patients received the oral (active or placebo) medication for 20 days, but those in the azithromycin group received active drug for only 7 days. Both the clinical investigator and the patient were blinded to treatment assignments."
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Dropout=29/246. Reasons for dropout were AEs (7 were excluded because they received <50% of study medication as result of adverse events), 17 did not return for follow-up examination, 2 were noncompliant, 3 did not meet entry criteria. Reasons did not differ between the groups.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	The study protocol is not available. However, all outcomes that are mentioned in the methods section are reported as outcomes.
Other bias	Unclear risk	Grant from Pfizer Central Research, Groton, Connecticut. Dr. Gadgil collaborated with the Project Leaders, Drs. Luft and Dattwyler, in designing the trial. Pfizer Central Research provided data management and biostatistical support. The interpretation and presentation of the results were the responsibility of the Project Leaders. The study appears to be free of other sources of bias.

Oksi 1998

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Patients were randomized into two groups. No further information about randomization is given.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No information given.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Study describes as 'open'
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Study describes as 'open'
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low dropout rate. Reasons for dropout (n=2) are refusal to continue therapy or after change of antimicrobial agents
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	The study protocol is not available. However, all outcomes that are mentioned in the methods section are reported as outcomes.
Other bias	Unclear risk	This study is supported by the Maud Kuistila Foundation, the Finnish Medical Foundation, and the Orion Corporation Research Foundation.

Oksi 2007

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomization was double-blind.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Labelling of preparations, including AMOX or PBO, was carried out randomly in the pharmacy of Turku University Central Hospital. Labelled containers marked with a code.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Investigators had no access to the codes before the end of the study.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Outcomes were measured by patients themselves and by the investigators. The investigators had no access to the codes before the end of the study.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Seven patients were withdrawn from the study, five because of discontinuation of the investigated drug and two because of evidence diagnosis other than disseminated LB that was established during follow-up.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	The study protocol is not available
Other bias	Unclear risk	Bristol-Myers Squibb supported this study by supplying the AMOX tablets and Roche covered part of the costs of the study.

Bijlage 8. Studie-indeling en uitkomsten per ziektestadium

<i>Categorie 1: Initiële behandeling</i>				
Erythema migrans (EM) / Borrelia lymfocytroom: vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme (1 ^e stadium) Rode kring op de plek van de tekenbeet; rode zwellingen				
Studie	Vergelijking	Symptomen	Kwaliteit van leven	Bijwerkingen
Breier 1996 (RCT)	<u>Phenoxyethylpenicillin</u> 1.5 mio IU, 3d, 21 days versus <u>Minocycline</u> 100 mg, 2d, 21 days	Curation at day 21 (no definition for cure provided) Signs or symptoms of late Lyme borreliosis after 1 year	Not measured	Moderate side effects (vertigo; nausea; gastrointestinal complaints; others)
Dattwyler 1990 (RCT)	<u>Amoxicillin</u> 500 mg, 3d + <u>probenecid</u> , 500 mg, 3d, 21 days versus <u>Doxycycline</u> 100 mg, 2d, 21 days	Late disease absent Fatigue Arthralgia Major late disease	Not measured	Not described
Luft 1996 (RCT)	<u>Amoxicillin</u> 500 mg, 3d, 20 days versus <u>Azithromycin</u> 500 mg, 1d, 7 days	Complete response at day 20 Relapse a day 20	Not measured	Adverse events Therapy discontinued because of adverse events
Vroeg gedissemineerde ziekte van Lyme (2 ^e stadium) Infectie van orgaansystemen, zoals de grote gewrichten (intermitterende gewrichtsontstekingen); het geleidings-systeem van het hart (hartklachten); de huid (meerdere rode kringen); en het centrale zenuwstelsel (hevige zenuwpijnen of – uitval).				
Studie	Vergelijking	Symptomen	Kwaliteit van leven	Bijwerkingen
Dattwyler 1990 (RCT)	<u>Amocycillin + probenecid</u> 500 mg, 3d, 21 days versus <u>Doxycycline</u> 100 mg, 2d, 21 days	Late disease absent Fatigue Arthralgia Major late disease	Not measured	Not described

Oksi 2007 (RCT)	<u>Amoxicillin</u> 1 g, 2d, 100 days versus <u>Placebo</u> Initial treatment for both groups IV <u>ceftriaxone</u> , 2 g, 1d, 21 days.	VAS symptom severity measured by patient VAS measured by investigator Excellent or good outcome (VAS <30 mm)	Not measured	Moderate side effects during IV ceftriaxone treatment (diarrhea; fever peaks; facial paresis) Moderate side effects: diarrhea; fever peaks
Laat gedissemineerde (of late) ziekte van Lyme (laatste stadium) Chronische infecties van orgaansystemen				
Studie	Vergelijking	Symptomen	Kwaliteit van leven	Bijwerkingen
Gasser 1995 (cohort)	<u>Roxithromycin</u> , 300 mg, 2d + <u>cotrimoxazole</u> (trimethoprim / sulphamethoxazole 120/600 mg), 2d, 35 days	Recovery	Not measured	Adverse events
Dattwyler 2005 (RCT)	IV or IM <u>ceftriaxone</u> , 1d, 14 days versus IV or IM <u>ceftriaxone</u> , 1d, 28 days	Cure or improvement at 12 months	Not measured	Adverse events Serious adverse events Therapy discontinued because of adverse events
Oksi 1998 (RCT)	IV <u>ceftriaxone</u> , 2 g, 1d, 14 days, followed by <u>amoxicillin</u> , 500 mg, 3d + <u>probenecid</u> 500 mg, 3d, 100 days versus <u>Cefixime</u> , 200 mg, 3d + <u>probenecid</u> 500 mg, 3d, 100 days	Excellent clinical response Good or excellent clinical response	Not measured	Adverse events
Stricker 2010 (cohort)	Daily and pulsed IV <u>ceftriaxone</u> up to 70% of total treatments. Other types of IV treatment: <u>doxycycline</u> , <u>cefotaxime</u> , <u>azithromycin</u> , <u>levofloxacin</u> , <u>vancomycin</u> . Daily oral acidophilus and/or saccharomyces Mean length 118 ± 111 days (range 7 to 750)	Not measured	Not measured	Complications Medical complications IVD complications Fatal complications
Stricker 2011	IV <u>ceftriaxone</u> (dosage not reported) via an intravascular device using the SASH	Arthralgia Myalgia	Not measured	Not described

(cohort)	(saline/admixed drug/saline/heparin) protocol	Fatigue Cognition		
<i>Categorie 2. Additionele behandeling bij persisterende klachten</i>				
Na optreden van niet-specifieke klachten Vermoeidheid, spier- en gewrichtspijn en cognitieve klachten				
Studie	Vergelijking	Symptomen	Kwaliteit van leven	Bijwerkingen
Cameron 2008 (RCT)	<u>Amoxicillin</u> , 3g, 1d, 3 months versus <u>Placebo</u>	Not measured	SF-36 physical component SF-36 mental component	Any adverse event Therapy discontinued because of adverse events
Clarissou 2009 (cohort)	Antibiotic effective against <i>B. burgdorferi</i> for at least 3 months. When the clinical condition was not clearly improved at month 3, the antibiotic course could be prolonged to 6 months. Doses not reported.	Number and intensity of signs and symptoms [patient reported]: neurological symptoms, articular signs, systemic cutaneous signs Clinical score of chronic TAPOS Checklist assessed by a physician.	Not measured	Adverse events
Donta 2003 (cohort)	<u>Hydroxychloroquine</u> , 200 mg, 2d plus <u>clarithromycin</u> , 500 mg, 2d, <u>azithromycin</u> , 250–500 mg, 1d, or <u>erythromycin</u> , 500 mg, 3d Treatment was continued until the patient's symptoms resolved or the patient's condition improved.	Cure [absence of symptoms for ≥ 1 years following cessation of therapy] Marked improvement [defined as having recovered 75% or more of previous normal function] Failure of treatment All outcomes are patient reported.	Not measured	Not described
Donta 1997 (cohort)	<u>Tetracycline hydrochloride</u> , 500 mg, 3d. Treatment was continued until the patient's symptoms resolved or the patient's condition improved.	Cure [absence of symptoms for ≥ 1 years following cessation of therapy] Marked improvement [defined as having recovered 75% or more of previous normal function] Failure of treatment All outcomes are patient reported.	Not measured	Not described
Fallon 2008 (RCT)	IV <u>ceftriaxone</u> 2 g/d, 10 weeks, thereafter 14 weeks off all antibiotics versus <u>Placebo</u>	Neurocognitive performance	Not measured	Adverse events

Kaplan 2003 / Klemptner 2001 (RCT)	IV <u>ceftriaxone</u> 2 g/d, 30 days, followed by <u>doxycycline</u> , 100 mg, 2d, 60 days	Fybromyalgia impact questionnaire (SDMT, CaICAP, AVL, BVRT, COWA, BDI, MMPI-2)	SF-36 overall SF-36 physical component SF-36 mental component MOS-SF-36	Adverse events Serious adverse events Infections Death
versus				
<u>Placebo</u>				
Krupp 2003 (RCT)	IV <u>ceftriaxone</u> 2 g/d, 28 days	Clinical improvement in fatigue (FSS-11) Clinical improvement in mental speed	Not measured	Minor and serious adverse events Diarrhea Severe events
versus				
<u>Placebo</u>				

Referentias

Alaedini A, Fallon BA, Chandra A, Keilp JG (2010) Effect of IV antibiotic therapy on antibody profile in patients with post-treatment Lyme encephalopathy. *Annals of Neurology* Conference: 135th American Neurological Association, ANA Meeting San Francisco, CA United States. Conference Start: 20100912 Conference End: 20100915. Conference Publication: S58, doi:<http://dx.doi.org/10.1002/ana.22175>

Andrzejewski A, Wozniakowska-Gesicka T, Wisniewska-Ligier M (2008) Arthritis in the course of *Borrelia burgdorferi* infection in children. *Przegląd Pediatryczny* 38 107-110

Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljić E, Strle F (2002) Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. *Wiener Klinische Wochenschrift* 114 498-504

Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljić E, Strle F (1999) Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. *Wiener Klinische Wochenschrift* 111 916-922

Barsic B, Maretić T, Majerus L, Strugar J (2000) Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. *Infection* 28 153-156, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s150100050069>

Bonnaud I, Debiais S, Saudeau D, Pallix M, De TB (2010) An atypical case of bilateral anterior ischemic optic neuropathy. *Cerebrovascular Diseases* Conference: 19th European Stroke Conference Barcelona Spain. Conference Start: 20100525 Conference End: 20100528 Sponsor: Boehringer Ingelheim, Bayer Schering Pharma, Allergan, Ferrer Group, Otsuka Pharmaceutical, et al.. Conference Publication: 85, doi:<http://dx.doi.org/10.1159/000321266>

Borg R, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Strle F (2005) Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 37 449-454, doi:<http://dx.doi.org/10.1080/00365540510027228>

Bransfield R, Brand S, Sherr V (2001) Treatment of patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 345 (19): 1424-1425, doi:10.1056/NEJM200111083451913 [doi]

Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E (1996) Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. *Infection* 24 (1): 69-72

Bulut C, Tufan Z, Altun S, Altinel E, Kinikli S, Demiroz AP (2009) An overlooked disease of tick bites: Lyme disease. *Mikrobiyoloji Bulteni* 43 487-492

Cadavid, D., Auwearter, P., Aucott, J., and Rumbaugh, J. Treatment for the neurological complications of Lyme disease. Cochrane Neuromuscular Disease Group . 2009. Ref Type: Electronic Citation

Cameron D (2008) Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Minerva Med* 99 489-496

Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, Bock S, Burrascano J, Dickey C, Horowitz R, Phillips S, Meer-Scherrer L, Raxlen B, Sherr V, Smith H, Smith P, Stricker R (2004) Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2 (1 Suppl): S1-13, doi:ERI0201S [pii]

Cameron DJ (2009) Insufficient evidence to deny antibiotic treatment to chronic Lyme disease patients. *Med Hypotheses* 72 (6): 688-691, doi:S0306-9877(09)00063-2 [pii];10.1016/j.mehy.2009.01.017 [doi]

Caperton EM, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC (1990) Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. *Archives of Internal Medicine* 150 1677-1682, doi:<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.150.8.1677>

Carrasco DA, Vander SM, Tyring SK (2002) A review of antibiotics in dermatology. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 6 128-150, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s10227-001-0039-4>

CBO. Conceptrichtlijn Lymeziekte. 2012.
Ref Type: Personal Communication

Cerar D, Cerar T, Ruzic-Sabljić E, Wormser GP, Strle F (2010) Subjective Symptoms after Treatment of Early Lyme Disease
93. *American Journal of Medicine* 123 79-86, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.05.011>

Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, Perronne C, Salomon J (2009) Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS). *Med Mal Infect* 39 108-115,
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2008.11.012>

Coumou J, van der Poll T, Speelman P, Hovius JWR (2011) Tired of Lyme borreliosis: Lyme borreliosis in the Netherlands. *Netherlands Journal of Medicine* 69 101-110

Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ (1990) Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 336 (8728): 1404-1406, doi:0140-6736(90)93103-V [pii]

Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, Franklin M, Hilton E, Bryant GL, Agger WA, Maladorno D (2005) A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr* 117 (11-12): 393-397

Djukic M, Schmidt-Samoa C, Nau R, von SN, Eiffert H, Schmidt H (2011) The diagnostic spectrum in patients with suspected chronic Lyme neuroborreliosis--the experience from one year of a university hospital's Lyme neuroborreliosis outpatients clinic. *Eur J Neurol* 18 (4): 547-555, doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03229.x [doi]

Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH, Rivera-Miranda G, Rochefort E (2002) Treatment of tick-borne diseases. *Annals of Pharmacotherapy* 36 1590-1597

Donta ST (1997) Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis* 25 Suppl 1 S52-S56

Donta ST (2001) Treatment of patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 345 (19): 1424

Donta ST (2003) Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. *Med Sci Monit* 9 (11): I136-I142, doi:3706 [pii]

Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Ljostad U (2011) European neuroborreliosis: Quality of life 30months after treatment. *Acta Neurologica Scandinavica* 124 349-354,
doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01482.x>

Eppes SC, Childs JA (2002) Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. *Pediatrics* 109 1173-1177,
doi:<http://dx.doi.org/10.1542/peds.109.6.1173>

Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, Slavov I, Cheng J, Dobkin J, Nelson DR, Sackeim HA (2008) A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 70 992-1003,
doi:<http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000284604.61160.2d>

Feder J, H.M. (2008) Lyme Disease in Children. *Infectious Disease Clinics of North America* 22 315-326, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2007.12.007>

- Fish AE, Pride YB, Pinto DS (2008) Lyme Carditis. *Infectious Disease Clinics of North America* 22 275-288, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2007.12.008>
- Galev A, Zvetkov V, Genov K (2005) Pulse therapy with ceftriaxone on Lyme neuroborreliosis. *Problems of Infectious and Parasitic Diseases* 33 15-17
- Gasser R, Wendelin I, Reisinger E, Bergloff J, Feigl B, Schafhalter I, Eber B, Grisold M, Klein W (1995) Roxithromycin in the treatment of Lyme disease--update and perspectives. *Infection* 23 Suppl 1 S39-S43
- Golder S, McIntosh MH, Duffy S, Glanville J (2006) Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in MEDLINE and EMBASE. *Health Information And Libraries Journal* 23
- Grygorczuk S, Zajkowska J, Kondrusik M, Moniuszko A, Pancewicz S, Pawlak-Zalewska W (2008) Failures of antibiotic treatment in Lyme arthritis. *Przegl Epidemiol* 62 581-588
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schunemann HJ (2011) GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64 (4): 383-394, doi:S0895-4356(10)00330-6 [pii];10.1016/j.jclinepi.2010.04.026 [doi]
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ (2008) What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 336 (7651): 995-998, doi:336/7651/995 [pii];10.1136/bmj.39490.551019.BE [doi]
- Halperin JJ (2008) Infectious disease. *Reviews in Neurological Diseases* 5 106-108
- Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, Krupp L, Gronseth G, Bever CT, Jr. (2007) Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 69 (1): 91-102, doi:01.wnl.0000265517.66976.28 [pii];10.1212/01.wnl.0000265517.66976.28 [doi]
- Hansmann Y (2009) Treatment and prevention of Lyme disease. *Current problems in dermatology* 37 111-129, doi:<http://dx.doi.org/10.1159/000213071>
- Henningsson AJ, Malmvall B-E, Ernerudh J, Matussek A, Forsberg P (2010) Neuroborreliosis - an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. *Clinical Microbiology and Infection* 16 1245-1251, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03059.x>
- Hofhuis A, Harms MG, van der Giessen JWB, Sprong H, Notermans DW, van Pels W (2010) Ziekte van Lyme in Nederland 1994-2009. *Infectieziekte Bulletin* 21 84-87
- Holzbauer SM, Kemperman MM, Lynfield R (2010) Death due to community-associated *Clostridium difficile* in a woman receiving prolonged antibiotic therapy for suspected Lyme disease. *Clin Infect Dis* 51 (3): 369-370, doi:10.1086/654808 [doi]
- Hovius JWR, Speelman P (2012) Chronische Lymeziekte: een verwarrende entiteit. *Tijdschr Infect* 7 (20): 29
- Hytönen J, Hartiala P, Oksi J, Viljanen MK (2008) Borreliosis: Recent research, diagnosis, and management. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 37 161-172, doi:<http://dx.doi.org/10.1080/03009740801978897>
- Jobe DA, Kowalski TJ, Bloemke M, Lovrich SD, Callister SM (2011) Rapid decline of OspC borreliacidal antibodies following treatment of patients with early Lyme disease. *Clinical and Vaccine Immunology* 18 1034-1037, doi:<http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00063-11>
- Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, Evans J, Weinstein A, Schmid CH, Klempner MS (2003) Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 60 (12): 1916-1922

- Karosi T, Racz T, Szekanecz E, Toth A, Sziklai I (2010) Recurrent laryngeal nerve paralysis due to subclinical Lyme borreliosis. *J Laryngol Otol* 124 (3): 336-338, doi:S0022215109990867 [pii];10.1017/S0022215109990867 [doi]
- Klemann W, Huismans B, Heyl S (2011) *Prolonged antibiotic therapy in PCR confirmed persistent Lyme disease*. GRIN Publishing GmbH: Munich
- Klempner MS, Halperin JJ, Baker PJ, Shapiro ED, O'Connell S, Fingerle V, Wormser GP (2012) Lyme borreliosis: The challenge of accuracy. *Netherlands Journal of Medicine* 70 3-5
- Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, Norton D, Levy L, Wall D, McCall J, Kosinski M, Weinstein A (2001) Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease
43. *New England Journal of Medicine* 345 85-92,
doi:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200107123450202>
- Kluge K, Krahl D, Kramer K, Yaguboglu R (2000) Juxta-articular fibroid nodules and acrodermatitis chronica atrophicans in late stage Lyme borreliosis. *Hautarzt* 51 345-348,
doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s001050051130>
- Kowalski TJ, Berth WL, Mathiason MA, Agger WA (2011) Oral antibiotic treatment and long-term outcomes of Lyme facial nerve palsy. *Infection* 39 (3): 239-245, doi:10.1007/s15010-011-0107-7 [doi]
- Kowalski TJ, Tata S, Berth W, Mathiason MA, Agger WA (2010) Antibiotic treatment duration and long-term outcomes of patients with early Lyme disease from a Lyme disease-hyperendemic area. *Clinical Infectious Diseases* 50 512-520, doi:<http://dx.doi.org/10.1086/649920>
- Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, Dattwyler R, Chandler B (2003) Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 60 1923-1930
- Kuhn M, Grave S, Bransfield R, Harris S (2012) Long term antibiotic therapy may be an effective treatment for children co-morbid with Lyme disease and autism spectrum disorder. *Med Hypotheses* 78 (5): 606-615, doi:S0306-9877(12)00048-5 [pii];10.1016/j.mehy.2012.01.037 [doi]
- Kullberg BJ, Berende A, van der Meer JW (2011) The challenge of Lyme disease: tired of the Lyme wars. *Neth J Med* 69 (3): 98-100
- Lakos A, Solymosi N (2010) Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. *International Journal of Infectious Diseases* 14 e494-e498, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2009.07.019>
- Lantos PM (2011) Chronic Lyme disease: The controversies and the science. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 9 787-797, doi:<http://dx.doi.org/10.1586/eri.11.63>
- Lapinski TW, Grzeszczuk A, Prokopowicz D (2003) The recurrences of Lyme arthritis. *Polski Merkuriusz Lekarski* 14 236-238
- Ljostad U, Mygland A (2010) Remaining complaints 1 year after treatment for acute Lyme neuroborreliosis; Frequency, pattern and risk factors. *European Journal of Neurology* 17 118-123, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02756.x>
- Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, Mygland A (2008) Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology* 7 690-695, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422%2808%2970119-4>
- Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, Masters EJ, Grunwaldt E, Gadgil SD (1996) Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 124 785-791

- Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS (1992) Prevention of Lyme disease after tick bites - A cost-effectiveness analysis. *New England Journal of Medicine* 327 534-541
- Maloney EL (2009) Re: A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Prolonged Lyme disease treatment: enough is enough. *Neurology* 72 384-385
- Maloney EL (2011) The management of ixodes scapularis bites in the upper Midwest. *Wisconsin Medical Journal* 110 78-81
- Maraspin V, Cimperman J, Lotric FS, Ruzic SE, Strle F (2011a) Course and outcome of Erythema migrans in patients with underlying rheumatological disease. *Clinical Microbiology and Infection Conference: 21st ECCMID/27th ICC Milan Italy*. Conference Start: 20110507 Conference End: 20110510. Conference Publication: S819, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03559.x>
- Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F (1996) Treatment of erythema migrans in pregnancy. *Clinical Infectious Diseases* 22 788-793
- Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F (1999a) Erythema migrans in pregnancy. *Wiener Klinische Wochenschrift* 111 933-940
- Maraspin V, Lotric-Furlan S, Strle F (1999b) Ceftriaxone associated hemolysis. *Wiener Klinische Wochenschrift* 111 368-370
- Maraspin V, Ruzic-Sabljić E, Pleterski-Rigler D, Strle F (2011b) Pregnant women with erythema migrans and isolation of borreliae from blood: Course and outcome after treatment with ceftriaxone. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 71 446-448, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.07.017>
- Maretic T, Strugar J, Santini M, Barsic N, Rakusic S (2002) Azithromycin in the treatment of Erythema migrans. *Infektoloski Glasnik* 22 71-75
- Marques A (2008) Chronic Lyme Disease: A Review. *Infectious Disease Clinics of North America* 22 341-360, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2007.12.011>
- Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, Messner RP, Wong JB, Johnson RC, Steere AC (1992) Treatment of early Lyme disease. *American Journal of Medicine* 92 396-403, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343%2892%2990270-L>
- McCaulley ME (2001) Treatment of patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 345 (19): 1424
- Monsel G, Canestri A, Caumes E (2007) Antibiotherapy for early localized Lyme disease. *Medecine et maladies infectieuses* 37 463-472, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2006.01.022>
- Murray TS, Shapiro ED (2010) Lyme disease. *Clinics in Laboratory Medicine* 30 311-328, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cl.2010.01.003>
- Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I (2010) EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 17 (1): 8-4, doi:ENE2862 [pii];10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x [doi]
- Nadelman RB, Arlin Z, Wormser GP (1991) Life-threatening complications of empiric ceftriaxone therapy for 'seronegative Lyme disease'. *Southern Medical Journal* 84 1263-1264, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/00007611-199110000-00024>
- Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP (1992) Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Annals of Internal Medicine* 117 273-280

- Nau R, Christen H-J, Eiffert H (2009) Lyme disease - Current state of knowledge. *Deutsches Arzteblatt* 106 72-82, doi:<http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2009.0072>
- Nowakowski J, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP (1995) Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. *Journal of the American Academy of Dermatology* 32 223-227, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622%2895%2990130-2>
- O'Connell S (2009) Lyme borreliosis. *Medicine* 37 644-648, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.09.010>
- Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljic E, Strle F (2006) Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. *Wiener Klinische Wochenschrift* 118 696-701, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00508-006-0698-7>
- Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkäranta A, Nyman D, Granlund H, Carlsson SA, Seppälä I, Valtonen V, Viljanen M (2007) Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 26 571-581
- Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK (1998) Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 17 715-719
- Perry CM, Brogden RN (1996) Cefuroxime axetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 52 125-158
- Puechal X, Sibilia J (2009) What should be done in case of persistent symptoms after adequate antibiotic treatment for Lyme disease? *Current problems in dermatology* 37 191-199, doi:<http://dx.doi.org/10.1159/000213077>
- Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM (1993) Ceftriaxone-induced cholelithiasis - A harmless side-effect? *Klinische Padiatrie* 205 421-423
- Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J (1996) Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Infection* 24 88-90, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/BF01780667>
- Sampson M, McGowan J, Cogo E, Grimshaw J, Moher D, Lefebvre C (2009) An evidence-based practice guideline for the peer review of electronic search strategies. *J Clin Epidemiol* 62 (9): 944-952, doi:S0895-4356(08)00320-X [pii];10.1016/j.jclinepi.2008.10.012 [doi]
- Sanchez MR, Drutman SB (2012) Current topics in infectious diseases of the skin. *Expert Review of Dermatology* 7 93-106, doi:<http://dx.doi.org/10.1586/edm.11.86>
- Seuge L, Fischbach M, Laugel V, Lipsker D (2011) Children Lyme Borreliosis: Retrospective study of 16 cases. *Presse Medicale* 40 359-364, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2011.03.013>
- Shapiro ED (2008) Lyme disease. *Hot Topics in Infection and Immunity in Children IV Advances in Experimental Medicine and Biology*. 609 185-195, doi:http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-73960-1_14
- Shoemaker RC, Hudnell HK, House DE, Van KA, Pakes GE (2006) Atovaquone plus cholestyramine in patients coinfecting with *Babesia microti* and *Borrelia burgdorferi* refractory to other treatment. *Advances in Therapy* 23 1-11, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/BF02850341>
- Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P (2008) Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. *Pediatric Infectious Disease Journal* 27 1089-1094, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31817fd423>

Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP (2011) Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 17 69-79

Stanek G, Strle F (2009) Lyme borreliosis: A European perspective on diagnosis and clinical management. *Current Opinion in Infectious Diseases* 22 450-454, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e32832ee880>

Stricker RB, DeLong AK, Green CL, Savely VR, Chamallas SN, Johnson L (2011) Benefit of intravenous antibiotic therapy in patients referred for treatment of neurologic Lyme disease. *Int J Gen Med* 4 639-646, doi:10.2147/IJGM.S23829 [doi];ijgm-4-639 [pii]

Stricker RB, Green CL, Savely VR, Chamallas SN, Johnson L (2010) Safety of intravenous antibiotic therapy in patients referred for treatment of neurologic Lyme disease. *Minerva Med* 101 (1): 1-7, doi:R10102947 [pii]

Stricker RB, Johnson L (2008) Chronic Lyme disease and the 'Axis of evil'. *Future Microbiology* 3 621-624, doi:<http://dx.doi.org/10.2217/17460913.3.6.621>

Stupica D, Lusa L, Cerar T, Ruzic-Sabljić E, Strle F (2011) Comparison of post-lyme borreliosis symptoms in erythema migrans patients with positive and negative borrelia burgdorferi sensu lato skin culture. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 11 883-889, doi:<http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2010.0018>

Szantyr BM (2009) Re: A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Prolonged Lyme disease treatment: enough is enough. *Neurology* 72 385-386

Szechinski J, Kowalski M, Sobieszczanska B (1996) Our experience in treatment of Lyme arthritis with claforan (cefotaxime). *Reumatologia* 34 446-451

Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP (2010) Outcomes of children treated for lyme arthritis: Results of a large pediatric cohort. *Journal of Rheumatology* 37 1049-1055, doi:<http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090711>

Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED (2003) Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. *Pediatrics* 112 (2): e93-e97

Voeten M, Landstra AM, Maseland MHH, Van Setten PA (2007) Serious side effects of frequently used antibiotics in childhood: Biliary sludge or stones induced by ceftriaxone and thrombocytopenia induced by co-trimoxazole. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 151 1299-1303

Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP (2010) Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65 1137-1144, doi:<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq097>

Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, Thurmayr R (1993) Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis, AZITHROMYCIN IM VERGLEICH ZU PENICILLIN V IN DER THERAPIE DER FRUHEN LYME-BORRELIOSE. *Infection* 21 367-372, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/BF01728915>

Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB (2006) 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* 43 (9): 1089-1134, doi:CID40897 [pii];10.1086/508667 [doi]

Wormser GP, Halperin JJ (2008) Oral doxycycline for neuroborreliosis. *The Lancet Neurology* 7 665-666, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422%2808%2970120-0>

Wormser GP, Shapiro ED, Halperin JJ, Porwancher RB, O'Connell S, Nadelman RB, Strle F, Radolf JD, Hovius JWR, Baker PJ, Fingerle V, Dattwyler RJ (2009) Analysis of a flawed double-blind,

placebo-controlled, clinical trial of patients claimed to have persistent Lyme disease following treatment

123. *Minerva Med* 100 171-172

Wyller DJ (2001) Treatment of patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 345 (19): 1425, doi:10.1056/NEJM200111083451914 [doi]

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewinds-

lieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

