

Gezondheidsraad

Lyme onder de loep



Gezondheidsraad

Lyme onder de loep



Aan de voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal

Onderwerp : aanbieding advies *Lyme onder de loep*
Uw kenmerk : brief van voorzitter Tweede Kamer der Staten-Generaal d.d. 27 april 2011
Ons kenmerk : I-832-11/VR/bp/893-E
Bijlagen : 2
Datum : 26 juni 2013

Geachte voorzitter,

Graag bied ik u hierbij het advies *Lyme onder de loep* aan. Het is opgesteld door een speciaal benoemde commissie van de Gezondheidsraad. In deze brief licht ik de totstandkoming toe en breng ik een aantal bevindingen onder uw aandacht die met name voor de Tweede Kamer van belang zijn.

Een breed opgezet adviestraject

Voor de Gezondheidsraad is dit een bijzonder advies, omdat het de eerste keer is dat de raad een aanvraag kreeg die zijn oorsprong vindt in een burgerinitiatief. Dit was een van de redenen om het perspectief van patiënten en behandelaars nadrukkelijk in de advisering te betrekken. Door focusgroeponderzoek zijn de ervaringen en visies van groepen betrokkenen in kaart gebracht.

Daarnaast heeft de commissie het Dutch Cochrane Centre (DCC) een literatuuronderzoek laten doen om een gefundeerd oordeel te kunnen geven over een van de meest bediscussieerde punten bij Lymeziekte: langdurig behandelen met antibiotica bij aanhoudende symptomen en klachten.

De aandacht voor het ervaringsperspectief en het uitzetten van de studie bij het DCC hebben tijd gevraagd. Maar deze aanpak heeft de commissie wel in staat gesteld een afgewogen advies uit te brengen. Juist vanwege de onduidelijkheid die patiënten en behandelaars in de huidige praktijk soms parten speelt, is die zorgvuldigheid van groot belang.



Onderwerp : aanbieding advies *Lyme onder de loep*

Ons kenmerk : I-832-11/VR/bp/893-E

Pagina : 2

Datum : 26 juni 2013

Ik ben het eens met de aanpak van de commissie en deel haar conclusies. De beraadsgroepen Geneeskunde en Infectie en Immunitet, twee vaste colleges van advies binnen de Gezondheidsraad, hebben het advies getoetst.

Belangrijke aandachtspunten

In de meeste gevallen wordt lymeziekte tijdig onderkend en met succes behandeld. Dit neemt niet weg dat de laboratoriumdiagnostiek en de behandeling van latere stadia van lymeziekte lastige punten zijn. Die spelen overigens evenzeer in het buitenland.

Het advies laat zien dat de beschikbare laboratoriumtests niet altijd het zo dringend gewenste uitsluitsel geven, en dat soms een gang langs verschillende laboratoria wordt gemaakt. Standaardisatie tussen de laboratoria is daarom dringend nodig. Daarnaast is niet altijd duidelijk hoe in niet-geaccrediteerde laboratoria wordt gewerkt en hoe betrouwbaar de resultaten zijn. Tegelijkertijd is de Inspectie voor de Gezondheidszorg met de huidige wetgeving onvoldoende in staat toezicht te houden op deze niet-geaccrediteerde laboratoria. Een verruiming van de juridische mogelijkheden van de Inspectie zou hier welkom zijn.

De commissie spreekt op verschillende plaatsen in het advies over de complexe aard van lymeziekte en over de onzekerheid in de diagnostiek. Deze complexiteit en onzekerheid geven aanleiding tot veel discussie, maatschappelijk, maar ook in de spreekkamer. Het blijkt niet gemakkelijk om breed gedeelde uitgangspunten te vinden. Hoewel de dynamiek die zo ontstaat wel te verklaren is, is deze uiteindelijk niet in het belang van de zorg voor patiënten. Een groot deel van de aanbevelingen van de commissie heeft tot doel meer duidelijkheid in de situatie te scheppen. Ik hoop dan ook dat het advies artsen en patiënten kan helpen om vanuit gedeelde uitgangspunten te komen tot een passende behandeling.

Met vriendelijke groet,

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

Lyme onder de loep

aan:

de voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal

Nr. 2013/12, 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.



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. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013;
publicatienr. 2013/12.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. A closer look at Lyme disease. The Hague:
Health Council of the Netherlands, 2013; publication no. 2013/12.

Infographics: Schwandt Infographics, Houten.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-999-1

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive summary *19*

1 Inleiding *27*

1.1 Aanleiding voor de advisering *27*

1.2 Werkwijze van de commissie *28*

1.3 Indeling van het advies *28*

2 Recente initiatieven en het adviestraject *31*

2.1 Recente initiatieven *31*

2.2 Activiteiten binnen het adviestraject *34*

3 Oorzaak en epidemiologie *39*

3.1 Ontstaan en beloop *39*

3.2 Overdracht via de schapenteek *40*

3.3 Bacteriën die lymeziekte veroorzaken *43*

3.4 Het vóórkomen van de ziekte van Lyme *44*

3.5 Andere bij teken aangetroffen micro-organismen *44*

3.6 Conclusie *45*

4	Afweerreacties en ziekteverschijnselen	47
4.1	Afweerreacties	47
4.2	Kenmerkende ziekteverschijnselen	48
4.3	Niet-kenmerkende klachten	51
4.4	Aanhoudende ziekteverschijnselen na behandeling	52
4.5	Conclusie	52

5	Het stellen van de diagnose	53
5.1	Anamnese en lichamelijk onderzoek	53
5.2	Diagnostische testen	54
5.3	Aandachtspunten vanuit wetenschappelijk perspectief	60
5.4	Ervaringsperspectief	62
5.5	Conclusie	63

6	Behandeling met antibiotica	65
6.1	Gedifferentieerde aanpak	65
6.2	Behandeling van patiënten met kenmerkende symptomen	67
6.3	Behandeling van patiënten met niet-kenmerkende klachten	69
6.4	Resultaten van kortdurend gebruik van antibiotica	71
6.5	Resultaten van langer gebruik van antibiotica	71
6.6	Ervaringsperspectief	74
6.7	Conclusie	75

7	Als behandeling met antibiotica niet geïndiceerd is	77
7.1	Gedifferentieerde aanpak	77
7.2	Mogelijkheden voor behandeling	78
7.3	Belang van goede behandelrelatie	80
7.4	Ervaringsperspectief	80
7.5	Conclusie	81

8	Informatievoorziening, kennis en scholing	83
8.1	Informatievoorziening en preventie	83
8.2	Kennis bij artsen	84
8.3	Kwaliteit van de behandelrelatie	84
8.4	Variatie in expertise en aanpak	85
8.5	Conclusie	85

9	Conclusies en aanbevelingen	87
9.1	Het belang van gedeelde uitgangspunten	87
9.2	Verbeteren van de diagnostiek	88
9.3	Verbeteren van de behandeling	89
9.4	Verkrijgen van meer inzicht	91
9.5	Ontwikkelen en bundelen van kennis en expertise	91
9.6	Verbeteren van de informatievoorziening	92

Literatuur 93

Bijlagen 99

A	De adviesaanvraag	101
B	De commissie	103
C	Geraadpleegde ervaringsdeskundigen en artsen	105
D	Britse top 10 onderzoeksvragen lymeziekte	107
E	Onderzoeksprioriteiten focusgroeponderzoek	109

Samenvatting

Een complex beeld

Vroeg herkende Lymeziekte na een tekenbeet is goed te behandelen met antibiotica. Het beeld wordt echter complexer als de symptomen minder duidelijk zijn of als de patiënt een later stadium van de ziekte doormaakt. Ook kunnen er aanhoudende klachten zijn waarvan niet duidelijk is of ze veroorzaakt worden door de ziekte van Lyme.

Dat is belastend voor patiënten, en ook behandelaars stelt dit voor een uitdaging. Binnen de beroepsgroep heerst bijvoorbeeld verdeeldheid over de juiste koers bij aanhoudende klachten. De grote hoeveelheid informatie op het internet, met een enorme variatie in inhoud en betrouwbaarheid, draagt verder bij aan de complexiteit. Gedeelde uitgangspunten zijn dan soms moeilijk te vinden.

Voor de Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten (NVLP) was deze situatie reden om een burgerinitiatief aan de Tweede Kamer aan te bieden. De Kamer heeft zich daarop gewend tot de Gezondheidsraad, met het verzoek om de stand van wetenschap in kaart te brengen, aan te geven waar kennis ontbreekt, en aanbevelingen te formuleren.

Met die opdracht is de raad aan de slag gegaan, om zo vanuit de beste beschikbare kennis, met een breed georiënteerde commissie van experts en met gebruik van de ervaringen van betrokkenen te komen tot een advies dat bijdraagt aan gedeelde uitgangspunten tussen arts en patiënt.

Vroege en late Lymeziekte

De bacterie die Lymeziekte veroorzaakt, *Borrelia*, wordt overgedragen door teken. In verschillende landen komen verschillende soorten (of combinaties van soorten) voor. Niet elke teek is besmet, en een beet van een besmette teek maakt bovendien niet altijd ziek. Als de teek snel wordt verwijderd, vermindert dit de kans op infectie.

Raakt iemand wel geïnfecteerd, dan kunnen verschillende gevolgen zichtbaar worden. We spreken van vroege lokale Lymeziekte wanneer het eerste, meest kenmerkende verschijnsel optreedt: *erythema migrans*, een zich meestal ringvormig uitbreidende, roodgekleurde uitslag van de huid. De ziekte kan zich vervolgens onder meer uitbreiden naar de gewrichten (Lyme-artritis) of naar het zenuwstelsel (neuroborreliose), en kan een ernstig beloop hebben. Dit wordt vroege gedissemineerde Lymeziekte genoemd.

Van late Lymeziekte is sprake wanneer *acrodermatitis chronica atrophicans* (ACA) wordt vastgesteld. Dit is een donkerrode of paarse verkleuring van de huid, vaak op de ledematen. In deze fase kunnen ook neuroborreliose, Lyme-artritis en Lyme-carditis optreden. Naast specifieke symptomen die horen bij deze ziektebeelden kunnen ook klachten als hoofdpijn, spierpijn en vermoeidheid optreden. Het lastige daarbij is dat die verschijnselen niet alleen voorkomen bij Lymeziekte.

Het is nog niet goed bekend hoe de bacterie deze zeer verschillende ziektebeelden veroorzaakt.

Het stellen van een diagnose

Om de diagnose Lymeziekte te kunnen stellen zijn een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek van groot belang. Hoewel de 'rode ring' in veel gevallen goed herkend kan worden, komen ook andere vormen van *erythema migrans* voor en treedt *erythema migrans* soms ook niet op, wat de diagnose kan bemoeilijken.

Vaak wordt dan laboratoriumonderzoek gedaan. Bij Lymeziekte kan de uitslag van dit onderzoek om verschillende redenen echter lastig te interpreteren zijn. Ten eerste is het tijdstip van testen van belang. De (meest gebruikte) testen naar antistoffen geven de eerste tijd na infectie een negatieve uitslag omdat patiënten pas na weken antistoffen hebben ontwikkeld. Ten tweede kan een test die antistoffen detecteert geen onderscheid maken tussen een infectie die nog

actief is en een die al effectief behandeld is. Antistoffen blijven namelijk jarenlang in het bloed aanwezig, ook als er geen bacteriën meer in het lichaam zijn.

Er is bovendien een flink aantal testen op antistoffen in gebruik, die niet altijd gevalideerd zijn en niet altijd op dezelfde manier worden uitgevoerd. Daarnaast worden nog andersoortige methoden gebruikt. Het gevolg kan zijn dat uitslagen elkaar tegenspreken. Dit kan patiënten ertoe aanzetten het zo gewenste uitsluitsel te verkrijgen middels herhaalde testen in verschillende laboratoria, soms ook in het buitenland.

Behandelen in verschillende situaties

Bij een diagnose van Lymeziekte is behandeling met antibiotica aangewezen, bij voorkeur zo snel mogelijk. De meeste patiënten herstellen dan volledig. Soms slaat de behandeling echter niet goed aan en houdt de patiënt last van voor Lymeziekte kenmerkende symptomen. Er moet dan opnieuw met antibiotica worden behandeld.

Het kan ook voorkomen dat er restschade ontstaat die traag of zelfs niet herstelt. Daarnaast kan het voorkomen dat patiënten na behandeling lang last houden van klachten die niet kenmerkend zijn voor Lymeziekte. De gedachte dat deze klachten worden veroorzaakt door een nog actieve infectie leidt geregeld tot een langdurige behandeling met antibiotica, hoewel niet bekend is of dat ook effectief is. Uit een speciaal voor het advies uitgevoerd onderzoek kwam geen bewijs naar voren voor een gunstig effect van langdurig antibioticagebruik, al kan dat ook niet worden uitgesloten.

In deze situatie, en met de beschikbare kennis van dit moment, is er behoefte aan een heldere lijn. Omdat mensen zich in uiteenlopende stadia bij een behandelaar melden, met verschillende symptomen en klachten en een verschillende behandelgeschiedenis, zijn zes groepen onderscheiden, met bij elk een aanbeveling voor de aanpak.

Het lastigst is hierbij de omgang met langdurige en niet voor Lymeziekte kenmerkende klachten, zoals moeheid, hoofdpijn en spierpijn (groepen 4, 5 en 6). Dit stelt zowel de patiënt als de behandelaar voor een uitdaging. Bij groepen 4 en 5 zijn wel antistoffen tegen Lymeziekte aangetoond, maar dit betekent niet dat de aanhoudende klachten ook nog door deze ziekte veroorzaakt worden, al is dat wel mogelijk. Een arts kan in deze gevallen (nogmaals) antibiotica geven, maar ook andere behandel mogelijkheden exploreren.

Patiënten met (mogelijke) Lymeziekte: gedifferentieerde aanpak

Patiënten met de ziekte van Lyme kunnen zich presenteren met zeer verschillende ziektebeelden. Daarnaast zijn er patiënten bij wie de diagnose Lymeziekte niet kan worden gesteld, maar die hun ziektebeeld wel als de ziekte van Lyme ervaren. Hier past een gedifferentieerde aanpak.

Patiënten met kenmerkende symptomen

1. Vroege lokale en vroege gedissemineerde Lymeziekte



Mogelijke symptomen:

- EM
- gewrichtsontstekingen
- infectie zenuwstelsel
- hartafwijkingen



Niet eerder
antibiotisch behandeld

Antibiotische behandeling



2. Late Lymeziekte



Mogelijke symptomen:

- ACA
- gewrichtsontstekingen
- infectie zenuwstelsel
- hartafwijkingen



Niet eerder
antibiotisch behandeld

Antibiotische behandeling



3. (Persistente) kenmerkende symptomen



Mogelijke achtergrond
symptomen:

- persistente Lymeziekte
- herinfectie
- restschade



Eerder antibiotisch
behandeld

Afweging arts



Figuur Patiënten met (mogelijke) Lymeziekte: gedifferentieerde aanpak.

Patiënten met (langdurige) niet-kenmerkende klachten

4. Niet-kenmerkende (langdurige) klachten



Pijn in spieren, hoofd en gewrichten, stijve nek, lusteloosheid, vermoeidheid, concentratieproblemen



Eerder antibiotisch behandeld

5. Niet-kenmerkende (langdurige) klachten



Positieve uitslag serologisch onderzoek
Pijn in spieren, etc.



Niet eerder antibiotisch behandeld

6. Niet-kenmerkende (langdurige) klachten



Negatieve uitslag serologisch onderzoek
Pijn in spieren, etc.



Niet eerder antibiotisch behandeld

Arts maakt inschatting op basis van anamnese en onderzoek.

Arts maakt inschatting op basis van anamnese, onderzoek en serologie.

Arts maakt inschatting op basis van anamnese, onderzoek en serologie.

Aanwezigheid antistoffen wijst op contact met lymbacterie, niet per se op actieve infectie.

Afwezigheid antistoffen wijst in andere richting dan Lymeziekte.

Actieve infectie waarschijnlijk: antibiotica

Actieve infectie waarschijnlijk: antibiotica

Actieve infectie onwaarschijnlijk: geen antibiotica, wel andere behandel mogelijkheden onderzoeken

Actieve infectie onwaarschijnlijk: geen antibiotica, wel andere behandel mogelijkheden onderzoeken

Actieve infectie onwaarschijnlijk: geen antibiotica, wel andere behandel mogelijkheden onderzoeken



Bij de patiënten uit groep 6 zijn geen antistoffen te detecteren. Dit maakt het waarschijnlijk dat de klachten een andere oorzaak hebben. Antibiotica voorschrijven is dan niet zinvol, en ook hier moet een ander behandelperspectief geboden worden.

Daarbij is een brede aanpak van belang, met aandacht voor lichamelijke, psychische en sociale factoren. Cognitieve gedragstherapie is effectief gebleken bij de behandeling van aanhoudende klachten na bijvoorbeeld kanker en andere aandoeningen. Voor de context van Lymeziekte is echter nog geen toegespitste cognitieve gedragstherapie beschikbaar die op effectiviteit is onderzocht.

Leren van ervaringen

De commissie heeft zich in haar advisering niet alleen gebaseerd op de stand van wetenschap; ook ervaringen uit de praktijk zijn van belang geweest. Hiervoor zijn focusgroeptijdenkomsten georganiseerd met patiënten, behandelaars en hoogrisicogroepen. De problemen met diagnostiek en behandeling die hierboven vanuit wetenschappelijk perspectief zijn besproken werden ook zo ervaren in de praktijk. Ook werd gesproken over een gebrek aan kennis over Lymeziekte bij artsen. Verder vonden zowel behandelaars als patiënten de omgang in de spreekkamer soms problematisch.

Versterken van gedeelde uitgangspunten

Lymeziekte kan patiënten en behandelaars voor een lastige opgave stellen. In een deel van de gevallen is niet zonder meer duidelijk wat een behandeling met antibiotica nog kan opleveren, en of de klachten wel het gevolg zijn van Lymeziekte. Deze onduidelijkheid kan leiden tot een moeizame relatie tussen patiënten en hun behandelaars.

Gefundeerde en breed gedragen uitgangspunten zijn dan ook van groot belang. Daarom adviseert de commissie onder meer om onderzoek te doen naar betere testen en beveelt zij een consistente toepassing in geaccrediteerde laboratoria aan. De (na)scholing van artsen op het gebied van Lymeziekte moet nader worden bekeken en waar nodig verbeterd. Onderzoek onder patiënten bij wie Lymeziekte is vastgesteld kan licht werpen op de factoren die het beloop van de ziekte beïnvloeden.

Om de discussie over langdurige behandeling met antibiotica goed te kunnen voeren moet het resultaat van een lopend onderzoek op dit punt worden afgewacht. Geven de uitkomsten voldoende informatie, dan kunnen de adviezen over antibioticagebruik opnieuw worden bekeken. Anders is meer onderzoek nodig.

Een netwerk van gespecialiseerde behandelcentra kan de herkenning en behandeling van Lymeziekte verbeteren. Bij aanhoudende klachten of restschade is een brede benadering nodig, met een open oog voor alle mogelijke factoren. Samenwerking van specialisten kan daarbij helpen.

Daarnaast moet de overheid zorgen voor eenduidige informatievoorziening over Lymeziekte aan het publiek. Voorkomen is daarbij beter dan genezen. Hier- toe worden overigens al vele goede initiatieven ontplooid.

Met deze en andere aanbevolen maatregelen kunnen belangrijke stappen worden gezet om de onzekerheid in de diagnostiek en behandeling van Lymeziekte terug te dringen. Dat is in het belang van goede zorg voor patiënten – inclusief patiënten bij wie de klachten niet met de ziekte van Lyme in verband gebracht kunnen worden. Ook zal het artsen en patiënten kunnen helpen om vanuit gedeelde uitgangspunten te overleggen over een passende behandeling.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. A closer look at Lyme disease. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2013; publication no. 2013/12.

A complex picture

When diagnosed at an early stage, following a tick bite, Lyme disease responds well to treatment with antibiotics. However, the picture becomes more complex in patients whose symptoms are not particularly clear. The same is true of patients with later stage disease. Some individuals may experience persistent symptoms whose cause cannot clearly be linked to Lyme disease.

This is both stressful for patients and a real challenge for physicians. Within the profession itself, for example, there is disagreement concerning the best way to deal with persistent complaints. The matter is made even more complex by the vast amount of information available on the internet, which can vary enormously in terms of content and reliability. This can sometimes make it difficult to reach a common viewpoint.

This situation led the Dutch Association for Lyme Patients to submit a citizens' initiative to the Lower House of the Dutch Parliament. The Lower House then turned to the Health Council of the Netherlands. It asked the Council to review the level of knowledge, to identify any gaps in the relevant body of scientific knowledge, and to formulate recommendations.

The Council acted on these instructions, with a view to helping physicians and patients to reach common viewpoints. It enlisted a broad-based committee of experts, harnessed the best available knowledge, and used the experiences of all those involved.

Early-stage and late-stage Lyme disease

Borrelia, the bacterium that causes Lyme disease, is transmitted by ticks. There are a range of species of the bacterium, with different species (or combinations of species) occurring in different countries. Not every tick is infected, nor indeed does a bite from an infected tick inevitably result in Lyme disease. If ticks are removed quickly, this reduces the risk of infection.

However, if an infection does develop, then a range of visible effects can appear. Early localised Lyme disease is when the first, most characteristic, symptom appears. Known as erythema migrans (EM), this is usually a ring-shaped, red-coloured, spreading skin rash, also referred to as bullseye rash. The disease can then spread to the joints (Lyme arthritis) or to the nervous system (neuroborreliosis), and can run a severe course. This is referred to as early disseminated Lyme disease.

A diagnosis of acrodermatitis chronica atrophicans (or ACA) is indicative of late-stage Lyme disease. This is a dark red or purple discolouration of the skin, often appearing on the limbs. Neuroborreliosis, Lyme arthritis and Lyme carditis can also occur at this stage. Aside from the specific symptoms associated with these clinical pictures, complaints such as headaches, muscular pain and fatigue can also occur. The thorny issue here, however, is that the latter complaints are not restricted to Lyme disease alone.

It is not yet fully understood how the bacterium in question is able to give rise to these very different clinical pictures.

Making a diagnosis

A carefully compiled case history and a physical examination are essential elements in reaching a diagnosis of Lyme disease. In many cases, the “bullseye” is easily recognizable. However, erythema migrans can take other forms, and may not always be present, making it more difficult to reach a diagnosis.

Laboratory testing is often used in an attempt to resolve this issue. In the case of Lyme disease, however, the results of such tests can be difficult to interpret. The reasons for this are as follows. Firstly, the time at which the test takes place is of significance. The antibody test (the test most commonly used) initially produces a negative result, as it takes patients several weeks to develop antibodies. Secondly, tests that detect antibodies are unable to distinguish between an infection that is still active and one that has been effectively treated.

This is because antibodies remain in the blood for years, even after the bacteria have been eliminated from the body.

Furthermore, many different antibody test kits are in use, not all of which have been validated. These kits also differ in terms of the test procedures involved. In addition, many other types of methods are in use. As a result, contradictory test results may be obtained. Driven by the desire for a conclusive result, patients may take repeated tests in different laboratories, sometimes outside the Netherlands.

Therapy in a range of different situations

If Lyme disease has been diagnosed then antibiotic therapy is indicated, preferably as soon as possible. Most of these patients will make a full and complete recovery. Occasionally, however, such treatment is not fully effective, and patients continue to suffer from symptoms characteristic of Lyme disease. Another course of antibiotics is then indicated.

In some cases, there may also be residual damage that heals slowly, if at all. Alternatively, following their course of treatment, some patients may exhibit long-term complaints that are not typical of Lyme disease. The view that these complaints are caused by a persistent, active infection leads some physicians to prescribe long-term antibiotic therapy, although the effectiveness of this approach is by no means certain. A study carried out specifically for the purposes of this advisory report failed to find evidence that long-term antibiotic use has any beneficial effects. By the same token, however, it was unable to exclude the existence of such effects.

In this situation, and in the light of current knowledge, there is a need for clear policy. Different individuals exhibit widely varying stages of the disease on their first visit to a physician. Their symptoms and complaints will vary, as will their treatment history. In view of this, six distinct groups have been identified, each with its own recommended approach.

The most difficult aspect here is how to tackle long-term complaints that are not characteristic of Lyme disease, such as fatigue, headache and muscular pain (groups 4, 5 and 6). This poses a challenge to both patients and physicians. While antibodies to Lyme disease are present in groups 4 and 5, this does not necessarily mean that their persistent symptoms are actually due to this disease, even though that may be a possibility. Physicians can prescribe a course (or a further course) of antibiotics in such cases. Alternatively, they may decide to explore other treatment options.

Patients with suspected or confirmed Lyme disease: differentiated approach

Lyme disease patients may present with a wide range of clinical pictures. In addition, there are patients in whom a diagnosis of Lyme disease cannot be confirmed, but who nevertheless perceive their clinical picture to be Lyme disease. A differentiated approach is best suited to such situations.

Patients with characteristic symptoms

1. Early localised Lyme disease and early disseminated Lyme disease



- Possible symptoms:
- EM
 - inflamed joints
 - nervous system infection
 - heart defects



No previous antibiotic therapy

Antibiotic therapy



2. Late-stage Lyme disease



- Possible symptoms:
- ACA
 - inflamed joints
 - nervous system infection
 - heart defects



No previous antibiotic therapy

Antibiotic therapy



3. Characteristic symptoms (which may be persistent)



- Possible background symptoms:
- persistent Lyme disease
 - reinfection
 - residual damage



Previous antibiotic therapy

Judgement of physician



Figure Patients with suspected or confirmed Lyme disease: differentiated approach.

Patients with non-characteristic (long-term) complaints

4. Non-characteristic (long-term) complaints



Pain in muscles, head and joints, stiff neck, lethargy, fatigue, concentration problems



Previous antibiotic therapy

Physician makes judgement based on case history and examination.

Active infection likely: antibiotics

Active infection unlikely: no antibiotics, but explore other treatment options



5. Non-characteristic (long-term) complaints



Positive result following serological testing

Pain in muscles, etc.



No previous antibiotic therapy

Physician makes judgement based on case history, examination and serology. Presence of antibodies indicates contact with Lyme bacteria, not necessarily an active infection.

Active infection likely: antibiotics

Active infection unlikely: no antibiotics, but explore other treatment options



6. Non-characteristic (long-term) complaints



Negative result following serological testing

Pain in muscles, etc.



No previous antibiotic therapy

Physician makes judgement based on case history, examination and serology. Absence of antibodies indicates something other than Lyme disease.

Active infection unlikely: no antibiotics, but explore other treatment options



Group 6 contains patients in whom no antibodies can be detected. This means that their symptoms are probably due to something other than Lyme disease. In such cases, it makes little sense to prescribe antibiotics. Here too, alternative treatment perspectives should be offered.

In this connection, it is important to adopt a comprehensive approach, with a focus on physical, psychological, and social factors. Cognitive behavioural therapy has been shown to be effective in the treatment of complaints that persist after treatment for disorders such as cancer. There have, as yet, been no studies into the effectiveness of courses of cognitive behavioural therapy specifically tailored to the context of Lyme disease.

Learning from experience

The Committee did not restrict its advisory process to the level of knowledge in this field, it also drew on people's real-life experiences. To this end, it held focus group meetings involving patients, physicians, and high-risk groups. The above-mentioned problems with diagnosis and treatment, which are discussed here from a scientific perspective, were echoed in everyday situations. Those concerned also expressed the view that there was a lack of knowledge about Lyme disease among physicians. In addition, both physicians and patients felt that their consulting room discussions were sometimes rather strained and awkward.

Strengthening common viewpoints

Lyme disease can pose difficult challenges, both for patients and physicians. In some cases the potential benefits of a course of antibiotics are not immediately apparent, nor has it been confirmed that the symptoms involved are actually due to Lyme disease. This uncertainty can undermine the relationship between patients and their physicians.

This underscores the importance of well-founded and widely accepted viewpoints. The Committee has made a number of recommendations to this end, one of which was that research should be carried out into improved test methods. It also recommended that such tests should routinely be carried out by accredited laboratories. The training (and continuing education) of physicians in the field of Lyme disease should be reviewed and improved where necessary. Studies involving patients with a confirmed diagnosis of Lyme disease could help to shed light on factors that influence the course of the disease.

Any meaningful discussion of the pros and cons of long-term antibiotic therapy will have to await the results of an on-going study into this issue. If the results provide sufficient useful information, then existing recommendations on antibiotic use can be reviewed. If not, then more research will be needed.

The recognition and treatment of Lyme disease could be improved by establishing a network of specialised treatment centres. Persistent complaints or residual damage require a broad-based approach. It is also important to keep an open mind with regard to all of the possible factors that might be involved. Cooperation between specialists can be helpful in this regard.

In addition, the government should provide the public with clear information about Lyme disease. After all, prevention is better than cure. Indeed, many fine initiatives have already been launched to this end.

Together with other recommended measures, these steps will be important in alleviating public uncertainty about the diagnosis and treatment of Lyme disease. This is in the interests of good patient care, including the care of those whose complaints do not appear to be linked to Lyme disease. It will also help physicians and patients to discuss appropriate treatment, based on common viewpoints.

Inleiding

1.1 Aanleiding voor de advisering

De afgelopen jaren is er veel te doen over de ziekte van Lyme, een bacteriële infectieziekte die door teken op mensen wordt overgedragen. De ziekte lijkt in opmars te zijn: huisartsen registreren steeds meer patiënten met tekenbeten en met de ziekte van Lyme. Bij het grote publiek leven bovendien veel vragen en op het internet circuleren verschillende verhalen en theorieën over de ziekte, afkomstig van uiteenlopende bronnen. Dit leidt tot verwarring, zowel bij patiënten als bij behandelaren. Ook is er discussie over de vraag of er zoiets bestaat als ‘chronische lymeziekte’. Duiden langdurige klachten na behandeling op persistentie van de bacterie of niet?

De behandelaren hebben in dit debat nog geen eenduidige positie ingenomen. Sterker nog, een deel van de discussie speelt binnen de beroepsgroep zelf. De overtuiging van sommige artsen dat aanhoudende klachten na behandeling duiden op persistentie van de bacterie heeft ertoe geleid dat zij patiënten langdurig behandelen met antibiotica, soms zelfs jarenlang. Aan de andere kant van het spectrum zijn er artsen die lymeziekte afdoen als een ongecompliceerde ziekte met een ongecompliceerde diagnostiek en een excellente prognose. Deze verdeeldheid wekt geen vertrouwen bij de patiënt, die niet goed weet wat te geloven en wat niet. De discussie wordt het meest gevoerd in de Verenigde Staten. Het gebruik van de term ‘*Lyme wars*’ illustreert de heftige vorm die zij daar bij sommige patiënten en artsen heeft aangenomen. Maar ook in Nederland is sprake van

een controverse. Dit blijkt mede uit het burgerinitiatief dat in mei 2010 door de Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten (NVLP) werd ingediend bij de Tweede Kamer. De NVLP spant zich in om de ziekte meer onder de aandacht te brengen van burgers, artsen en de overheid, en geeft onder meer voorlichting en organiseert lotgenotencontact. Het initiatief werd ondersteund door meer dan 70.000 handtekeningen.

Naar aanleiding van dit burgerinitiatief heeft de Tweede Kamer de Gezondheidsraad op 27 april 2011 om advies gevraagd over Lyme ziekte. De Kamer verzoekt de raad de stand van wetenschap in kaart te brengen op het gebied van diagnostiek en behandeling, en te inventariseren welk onderzoek gewenst is.

1.2 Werkwijze van de commissie

Ter beantwoording van de adviesvragen heeft de Gezondheidsraad een commissie ingesteld (de samenstelling van deze commissie staat in bijlage B). De commissie heeft gewerkt langs twee sporen. Zij heeft enerzijds de stand van wetenschap in kaart gebracht. Dit is vooral gebeurd door middel van literatuuronderzoek. Verder heeft de commissie het *Dutch Cochrane Centre* (DCC) gevraagd om een onafhankelijke review van de literatuur over langdurige antibioticabehandeling.

Anderzijds vond de commissie het ervaringsperspectief dermate belangrijk dat zij het Athena Instituut van de Vrije Universiteit opdracht heeft gegeven knelpunten en wensen voor onderzoek te inventariseren. Hiervoor zijn verschillende groepen belanghebbenden geraadpleegd (onder andere patiënten en behandelaren), in zogenoemd focusgroeponderzoek. Verder heeft de commissie gesprekken gevoerd met artsen en heeft zij in een hoorzitting gesproken met bestuursleden van de NVLP over hun in samenwerking met de Stichting de Ombudsman opgestelde rapport 'Ziekte van Lyme – een onderschat probleem'.

1.3 Indeling van het advies

Als eerste gaat de commissie in hoofdstuk 2 in op de ontwikkelingen en initiatieven rond de ziekte van Lyme die speelden ten tijde van het adviestraject. Ook wordt in dat hoofdstuk de werkwijze rond het ervaringsperspectief nader toegelicht. In hoofdstuk 3 komen vervolgens de oorzaak en epidemiologie van Lyme ziekte aan de orde, met daarna in hoofdstuk 4 een beschrijving van de optredende afweerreacties en ziekteverschijnselen. De commissie bespreekt de diagnostiek van de ziekte van Lyme in hoofdstuk 5 en daarna gaat zij in de hoofdstukken 6 en 7 in op de behandeling. In deze hoofdstukken komen ook de knelpunten op het

gebied van diagnostiek en behandeling aan bod die naar voren kwamen in het focusgroeponderzoek. Hoofdstuk 8 gaat in op de algemene informatievoorziening over Lymeziekte en de kennis en scholing van behandelaren. In hoofdstuk 9 ten slotte formuleert de commissie haar aanbevelingen.

Recente initiatieven en het adviestraject

Er is de afgelopen tijd meer aandacht gekomen voor de ziekte van Lyme in zowel het medisch-wetenschappelijk, het publieke als het politieke domein. Er zijn activiteiten ontplooid door patiënten- en beroepsverenigingen, de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en diverse kennisinstituten en uitvoeringsorganisaties. Deze initiatieven hebben raakvlakken met de advisering door de Gezondheidsraad.

In dit hoofdstuk schetst de commissie daarom welke ontwikkelingen zich hebben voorgedaan rond de ziekte van Lyme en hoe zij daarvan gebruik heeft gemaakt in dit advies. Daarnaast beschrijft de commissie welke activiteiten zij zelf heeft ondernomen om inzicht te krijgen in de ervaringen van belanghebbenden met lymeziekte en op welke manier zij dit ervaringsperspectief in het advies een plaats heeft gegeven.

Op verschillende plaatsen in dit hoofdstuk worden onderwerpen genoemd waar de commissie pas in latere hoofdstukken inhoudelijk op in zal gaan.

2.1 Recente initiatieven

Burgerinitiatief ziekte van Lyme

De Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten heeft de afgelopen jaren veel gedaan om de ziekte meer onder de aandacht te brengen van burgers, artsen en de overheid. Naast onder meer het geven van voorlichting en het faciliteren van lot-

genotencontact heeft de NVLP in mei 2010 een burgerinitiatief ingediend bij de Tweede Kamer.

Het burgerinitiatief van de NVLP omvat acht petitiepunten:

- 1 het instellen van een meld- of informatieplicht voor de ziekte van Lyme
- 2 het aanpassen van de artsenopleiding en het bijscholen van artsen over de Borreliabacterie, het ziekteverloop en vooral het stellen van een snelle klinische diagnose van de ziekte van Lyme
- 3 de ontwikkeling van goede gestandaardiseerde testen, waarbij o.a. rekening gehouden wordt met de verschillende stammen en de complexe microbiologie van de Borreliabacterie
- 4 het inrichten van een Lyme-expertisecentrum Nederland, waar onder andere onderzoek naar de Borreliabacterie, het ziekteverloop en behandelingen gecoördineerd wordt
- 5 meer onderzoek en aandacht voor de diagnose en individuele behandeling van chronische Lyme-borreliose met langere, hoger gedoseerde en gecombineerde antibiotica
- 6 meer onderzoek naar en aandacht voor de behandeling van tekenbeet co-infecties, die het ziektebeeld ernstiger kunnen maken en de behandeling kunnen bemoeilijken
- 7 bredere en grootschaliger voorlichting over teken, tekenbeten, de mogelijke gevolgen en het waarschuwen van bezoekers van natuur- en recreatiegebieden
- 8 het in Europees verband aandringen op de ontwikkeling van een tekenbeetvaccin.

Naar aanleiding van dit burgerinitiatief heeft de Tweede Kamer de Gezondheidsraad in april 2011 gevraagd haar te adviseren over de stand van wetenschap en ontbrekend onderzoek ten aanzien van diagnostiek en behandeling van de ziekte van Lyme.

Acties minister van VWS

In een brief aan de Tweede Kamer van 20 juni 2011 beschreef de minister van VWS welke projecten zij heeft uitgezet bij het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) en andere partijen om de ziekte van Lyme integraal aan te pakken:

- standaardisatie van de bestaande diagnostische methodes (CIb en Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM))
-

- onderzoek naar de ziektelast van de verschillende stadia van de ziekte van Lyme en naar de haalbaarheid en wenselijkheid van een meldplicht voor de ziekte van Lyme (CIb)
- op de hoogte blijven van de ontwikkelingen op het gebied van een vaccin tegen de ziekte van Lyme (CIb)
- onderzoek naar mogelijkheden van tekenbestrijding in Nederland en naar de effecten van landschapsbeheer en –inrichting op de tekenpopulatie (CIb en de Universiteit Wageningen, Natuurmonumenten, Provinciale Landschappen en Staatsbosbeheer)
- intensiveren van voorlichting en communicatie over het voorkomen van tekenbeten en het verwijderen van teken (CIb en GGD'en, de NVLP, Stigas, Natuurmonumenten en Staatsbosbeheer).

De minister legde in haar brief de verantwoordelijkheid voor standaardisatie van testen, het opstellen van richtlijnen en goede (bij)scholing primair bij de beroepsgroepen. Daarnaast raadt zij ziekenhuizen die een gespecialiseerd centrum opzetten aan om dit in goed overleg met elkaar en het CIb te doen. De minister gaf daarnaast aan dat zij mede op basis van het advies van de Gezondheidsraad via ZonMw onderzoek uit wil zetten om verder bij te dragen aan kennisvermeerdering, en daardoor aan verbetering van de diagnostiek en behandeling van lymeziekte.

Herziening CBO-richtlijn lymeziekte

In 2008 is een richtlijncommissie, ondersteund door het kwaliteitsinstituut voor de zorg CBO, begonnen met een herziening van de richtlijn voor lymeziekte uit 2004. Deze herziene richtlijn is *evidence based*. Dit wil zeggen dat de wetenschappelijke literatuur op systematische wijze is gezocht en op niveau van bewijskracht is beoordeeld. Op basis van de bewijskracht zijn vervolgens conclusies en aanbevelingen voor de richtlijn geformuleerd.

De commissie heeft gebruik gemaakt van de openbare conceptversie van de richtlijn, zoals deze is voorgelegd aan de beroepsgroepen. Bij het ter perse gaan van dit advies was de herziene richtlijn nog niet gepubliceerd. Waar de commissie naar de richtlijn verwijst, doelt zij op de conceptrichtlijn uit juli 2012.

Consensus Beraad Laboratorium Diagnostiek Lyme

In 2010 is op initiatief van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en in samenwerking met de NVMM het Consensus Beraad Laborato-

rium Diagnostiek Lyme opgericht. Doel van dit samenwerkingsverband was om overeenstemming te bereiken over de beste test voor de diagnostiek van Lyme-ziekte. De resultaten van dit overleg zijn in 2012 gepubliceerd in een themanummer van het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie. De commissie maakt hiervan gebruik in hoofdstuk 5 van het advies.

Britse inventarisatie van onderzoeksvragen op Lymegebied

Ten tijde van het adviestraject heeft in het Verenigd Koninkrijk de patiëntenorganisatie Lyme Disease Action (LDA) in samenwerking met de *James Lind Alliance* (JLA)* de tien belangrijkste onbeantwoorde vragen over de ziekte van Lyme geïdentificeerd. In 2013 wordt deze top 10 onder de aandacht gebracht van onderzoekers en financiers.

De top 10 (bijlage D) is tot stand gekomen door het inventariseren van onbeantwoorde vragen via een internet *survey*.¹ De daarin verzamelde vragen zijn beoordeeld op relevantie (vragen waarop het antwoord al bekend was en vragen waarnaar op dit moment onderzoek wordt gedaan zijn afgevallen). De resterende 26 vragen zijn door artsen en patiënten gezamenlijk geprioriteerd tijdens een door medewerkers van JLA geleide en gefaciliteerde bijeenkomst.

De meeste vragen in de top 10 gaan over de behandeling van Lymeziekte, maar ook de diagnostiek komt aan bod. Er zijn geen vragen over de arts-patiënt relatie of de bejegening, omdat de *survey* niet op dat type vragen was gericht.

2.2 Activiteiten binnen het adviestraject

Zoals beschreven in de inleiding bestaat er veel onduidelijkheid over de ziekte van Lyme. Binnen de beroepsgroep heerst verdeeldheid over de behandeling van bepaalde groepen patiënten en op internet is veel tegenstrijdige informatie te vinden. Dit leidt tot verwarring en het tast het vertrouwen van patiënten in hun behandelaars aan. Juist vanwege deze controverse heeft de commissie geoordeeld dat zij alleen goed kan adviseren als zij zicht heeft op het perspectief van patiënten en behandelaars: welke knelpunten ervaren zij in de diagnostiek en behandeling van Lymeziekte en waar liggen volgens hen prioriteiten voor onder-

* De *James Lind Alliance* is een met het Nederlandse Athena Instituut vergelijkbare organisatie die patiënten en klinici bij elkaar brengt om gezamenlijk de belangrijkste onzekerheden of onbeantwoorde vragen rond (effecten van) behandeling van ziekten te identificeren en bij onderzoekers uit te zetten. De JLA is onderdeel van het *James Lind Initiative* en wordt gefinancierd door het *National Institute for Health Research*. <http://www.lindalliance.org/>.

zoek? Om dit in kaart te brengen heeft de commissie verschillende activiteiten ondernomen.

Hoorzitting over rapport Stichting De Ombudsman / NVLP

In september 2011 publiceerde de NVLP het rapport dat zij samen met Stichting De Ombudsman had opgesteld.² De aanleiding voor dit onderzoek was de wens het Burgerinitiatief te onderbouwen met gegevens over met name de patiënten die in het rapport worden omschreven als chronische lymepatiënten. Het onderzoek werd uitgevoerd met behulp van een schriftelijke enquête onder (vooral) leden van de NVLP. De enquête bevatte vragen over de route die patiënten doorliepen vanaf de eerste klachten tot en met de behandeling, over ondervonden knelpunten in diagnostiek, behandeling en in het contact met artsen, en over de invloed van Lymeziekte op het dagelijks functioneren.

In het rapport is een aantal aanbevelingen geformuleerd met daarin ook wensen voor onderzoek:

- meer gericht wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaak, de uitingsvormen en het behandelen van de latere en chronische stadia van de ziekte van Lyme, en naar betere diagnostiek
- vergelijkend onderzoek onder verschillende groepen lymepatiënten kan aanwijzingen geven voor nader onderzoek naar de pathologie van de ziekte van Lyme.

Een drietal aanbevelingen betrof informatievoorziening en het ontwikkelen en delen van kennis en expertise:

- meer specialisatie in de geneeskunde ten aanzien van de ziekte van Lyme
- intensiveren van de voorlichting aan huisartsen, met name over het herkennen van de eerste klachten
- investeren in een expertisecentrum waar lymepatiënten met chronische klachten terecht kunnen, doorbehandeld kunnen worden en waar men open staat voor het patiëntenperspectief.

In een hoorzitting is dit rapport aan de commissie gepresenteerd. Tijdens deze bijeenkomst heeft de commissie vragen gesteld bij de methodologie van het betreffende rapport. De commissie heeft de diverse aanbevelingen en suggesties wel meegenomen in haar overwegingen.

Focusgroeponderzoek

Ter aanvulling van de stand van wetenschap op basis van de medisch-wetenschappelijke literatuur heeft de Gezondheidsraad het Athena Instituut van de Vrije Universiteit te Amsterdam opdracht gegeven knelpunten, mogelijke oplossingen en de rol van onderzoek daarin in kaart te brengen door raadpleging van verschillende groepen belanghebbenden. Deze belanghebbenden zijn (ouders van) patiënten, behandelaren en hoogrisicogroepen. Deze raadpleging geeft uit de eerste hand inzicht in wat leeft bij de verschillende groepen. De resultaten heeft de commissie gebruikt bij het formuleren van aanbevelingen voor onderzoek in hoofdstuk 9.

Focusgroeponderzoek is een beproefde, kwalitatieve methode om ervaren knelpunten in kaart te brengen en onderzoeksagenda's op te stellen. Het Athena Instituut heeft veel ervaring met deze methode en heeft eerder in opdracht van de Gezondheidsraad gewerkt.³⁻⁵

Via focusgroepen (in grootte variërend van zes tot tien deelnemers) kunnen in gemiddeld twee uur tijd persoonlijke en gedeelde ervaringen in de breedte worden geïdentificeerd rondom specifieke onderwerpen. In gesprek met elkaar expliciteren en verhelderen de deelnemers ervaringen, meningen en de achterliggende argumenten en worden deze op validiteit getoetst.

De focusgroepmethode zorgt voor een goede balans tussen het structureel achterhalen van informatie en het bieden van ruimte voor persoonlijke verhalen. Er is sprake van horizontale, dat wil zeggen niet-hiërarchische, communicatie tussen alle betrokkenen. Een nadeel van de methode is de kans dat door groepsdynamiek of door dominante deelnemers bepaalde onderwerpen onevenredig veel aandacht krijgen. Hier wordt voor gecompenseerd door de groepen te laten begeleiden door een ervaren moderator en/of door meerdere focusgroepen te organiseren.

In totaal zijn zeven focusgroeppijeenkomsten gehouden.⁶ De groepen bestonden uit:

- patiënten met kortdurende lymeziekte
- patiënten met lang(er) durende lymeziekte (twee groepen)
- ouders van kinderen met de ziekte van Lyme
- huisartsen
- beroepsbeoefenaren met een verhoogd risico op de ziekte van Lyme
- recreanten met een verhoogd risico op de ziekte van Lyme.

Een focusgroep met medisch specialisten was ook beoogd, maar bleek logistiek niet te realiseren. In plaats daarvan zijn negen medisch specialisten geïnterviewd.

De deelnemers aan de verschillende focusgroepen zijn gerekruteerd via de netwerken van de commissie, de NVLP en het Athena Instituut.

De deelnemers werd gevraagd welke knelpunten zij hebben ervaren en vervolgens welk onderzoek volgens hen nodig is om deze knelpunten op te lossen. Tot slot is hun gevraagd uit de onderzoekswensen een top drie aan te wijzen. In bijlage E geeft de commissie voor elk van de focusgroepen de top drie weer.

Het volledige verslag van het Athena Instituut⁶ is gepubliceerd in de achtergrondstudies bij dit advies. Deze zijn te vinden op de website van de Gezondheidsraad.

Gesprekken met artsen

Mede op verzoek van de NVLP zijn gesprekken gevoerd met een aantal medisch specialisten, parallel aan het focusgroeponderzoek. Deze artsen werden aanbevolen door de NVLP vanwege hun open houding tegenover (de behandeling van) Lymeziekte. Drie van deze medisch specialisten hebben ook meegewerkt aan het focusgroeponderzoek.

In de gesprekken viel op dat deze artsen patiënten zagen die vanuit het hele land naar hen toe kwamen. De belangrijkste verschillen met ‘andere’ artsen waren dat zij ruim de tijd namen om met hun patiënten over hun klachten te praten (niet beperkt tot een consult van tien tot twintig minuten), dat zij vaak breder diagnostisch onderzoek deden en in de keuze van behandeling ook vaker gemotiveerd afweken van de richtlijn.

Deze artsen gaven aan dat het belangrijk is in gesprek te blijven met de patiënt en de tijd te nemen om uit te leggen waarom de arts van mening is dat de patiënt al dan niet aan de ziekte van Lyme lijdt. Vooral gesprekken over de conclusie dat actieve Lymeziekte niet (meer) aan de orde is zijn moeilijk, maar met voldoende tijd en aandacht is hiermee wel een belangrijke stap te zetten in het herstelproces van de patiënt. Ook was hun ervaring dat het goed uit te leggen is aan patiënten dat het soms zinvol is om een psycholoog of psychiater te betrekken bij de behandeling. Als er voldoende tijd wordt genomen om dit toe te lichten, kan worden tegengegaan dat patiënten het gevoel krijgen niet serieus te worden genomen in hun klachten.

De artsen gaven aan behoefte te hebben aan een netwerk van gespecialiseerde collega's, zodat patiënten dicht bij huis geholpen zouden kunnen worden en de behandeling ingebed zou kunnen worden in wetenschappelijk onderzoek.

Zij noemden diverse onderwerpen voor onderzoek:

- *outcome research*, bijvoorbeeld op basis van statusonderzoek van door hen geziene en eventueel behandelde patiënten
- eenduidiger laboratoriumtesten, met de noodzaak van gouden standaard
- onderzoek naar de psychische en cognitieve effecten bij neuroborreliose
- onderzoek naar preventie van tekenbeten en vaccins tegen *Borrelia spp.*

Ervaringsperspectief in het advies

De commissie heeft de aanbevelingen en suggesties die uit de hoorzitting, het focusgroeponderzoek en de gesprekken naar voren kwamen meegenomen in haar overwegingen. Op verschillende plaatsen in het advies (als eerste in hoofdstuk 5, over de diagnostiek van Lymeziekte) maakt zij expliciet melding van het ervaringsperspectief van de verschillende groepen.

Oorzaak en epidemiologie

In dit hoofdstuk gaat de commissie nader in op de oorzaak en de epidemiologie van Lymeziekte. De ziekteverschijnselen komen in het volgende hoofdstuk aan bod.

3.1 Ontstaan en beloop

Lymeziekte kan ontstaan na infectie met een door teken overgedragen bacterie. De bacterie die de ziekte veroorzaakt werd in 1981 door de microbioloog Willy Burgdorfer aangetroffen in het darmstelsel van een teek.⁷ De bacterie werd naar hem genoemd: *Borrelia burgdorferi*. De ziekte is genoemd naar het stadje Old Lyme in de Verenigde Staten, waar in de jaren '70 van de vorige eeuw veel mensen gewrichtsklachten hadden.⁸

Het ontstaan en het beloop van Lymeziekte worden door een aantal factoren beïnvloed.⁹ Dat begint al bij de veroorzaker: er bestaan verschillende soorten van de Lyme bacterie, en Lymeziekte veroorzaakt door de ene soort kan zich anders uiten dan Lymeziekte veroorzaakt door een andere soort. Omdat de verdeling van de soorten bacteriën varieert (in de Verenigde Staten bijvoorbeeld wordt de ziekte door slechts één soort veroorzaakt, in Europa door meerdere soorten) vertonen patiënten uit verschillende landen soms verschillende ziekteverschijnselen.

Een tweede factor is het risico op infectie. Dit risico wordt bepaald door de aanwezigheid en activiteit van teken, de besmettingsgraad van teken, en

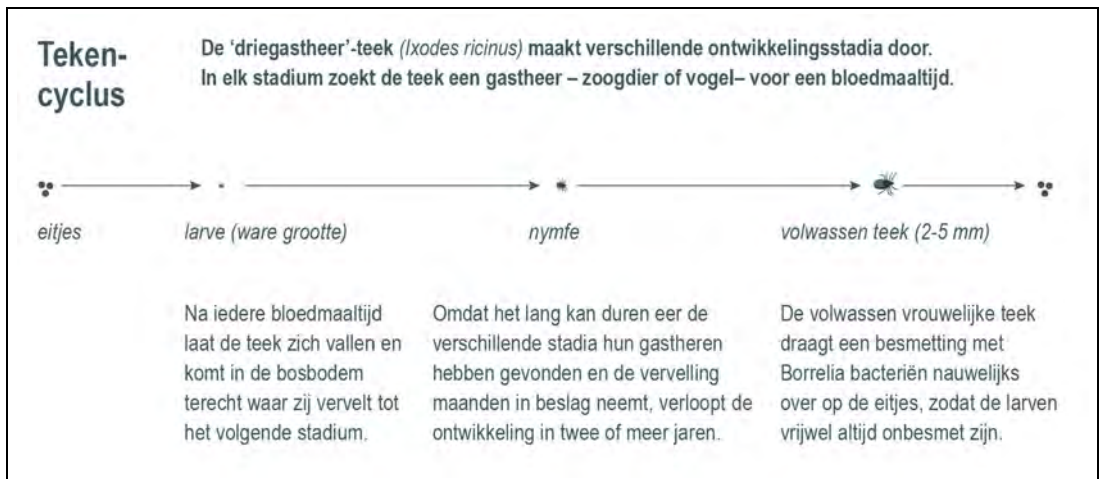
– vooral – de blootstelling van mensen aan teken. Type landschap en seizoen dragen ook bij aan de grote variatie in de kans op infectie van mensen.

De derde factor speelt na infectie: de bacterie kan meerdere orgaansystemen aantasten en de ziekteverschijnselen kunnen van patiënt tot patiënt verschillen. Lymeziekte kent verschillende stadia en de prognose hangt onder meer samen met het stadium waarin behandeling is ingezet.

3.2 Overdracht via de schapenteek

Een diertje – meestal een geleedpotige – dat ziekteverwekkers kan overbrengen op dier of mens wordt een vector genoemd. Voorbeelden hiervan zijn de mug die de malariaparasiet overbrengt en de rattenvlo die de pestbacterie overbrengt. Ook de veroorzaker van de ziekte van Lyme wordt overgedragen door een vector. In Nederland is dat de schapenteek (*Ixodes ricinus*).

Teken zijn spinachtige parasieten die zich op verschillende diersoorten en de mens voeden en zo bacteriën tussen dier en dier en tussen dier en mens kunnen overdragen. De schapenteek komt in heel Nederland voor en leeft in hoog gras en struikgewas in bossen, duinen, weilanden, tuinen, parken en heidegebieden.^{10,11}



Figuur 1a Levenscyclus van de teek.

De levenscyclus van de teek begint als eitje in de strooisellaag op de grond. Uit het eitje komt een larve, die door vervelling overgaat in een nymfe en vervolgens in een volwassen teek.¹² Geschat wordt dat deze cyclus in een gematigd klimaat twee tot zes jaar in beslag neemt. Dit is opvallend als men bedenkt dat de levensduur van sommige gastheren, zoals muizen en vogels, meestal korter is.^{13,14}

Voor een vervelling neemt de teek een ‘bloedmaaltijd’ op dier of mens. Hij zuigt zich vol met bloed en laat zich weer op de grond vallen. Tijdens een bloedmaaltijd kan de teek besmet raken met de Lyme bacterie en bij een volgende bloedmaaltijd kan hij deze weer aan zijn gastheer overdragen. Ook de mens kan geïnfecteerd raken met de *Borrelia* bacterie, al wordt hij beschouwd als een ‘toevallige gastheer’ en niet als een ‘reservoir gastheer’, omdat hij geen rol van betekenis speelt in het doorgeven van de bacterie op andere teken.

Overdracht van de Lyme bacterie naar de gastheer vindt meestal pas enige tijd na aanhechting van de teek plaats. Tijdige verwijdering van de teek vermindert daarom het risico op infectie van de gastheer in sterke mate. Na de laatste bloedmaaltijd kruipt de volwassen vrouwtjesteek in de bodem en legt daar eitjes. Hierna sterft ze. Overdracht van de Lyme bacterie op de eitjes is vrijwel niet mogelijk.

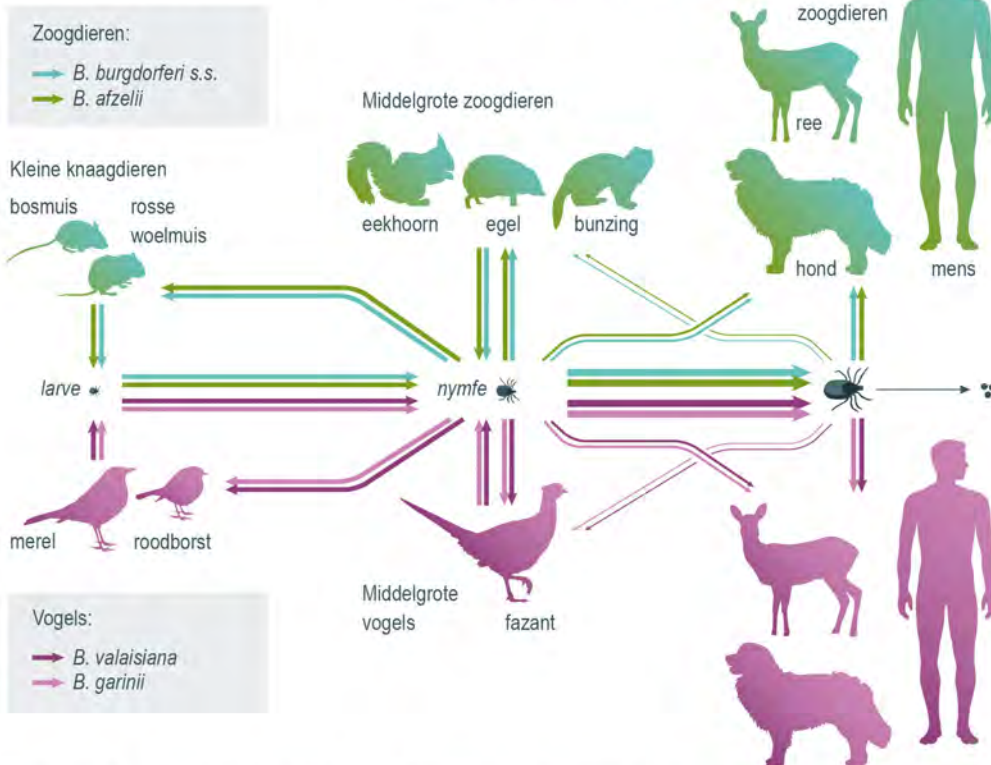
Teken worden actief wanneer de temperatuur boven de 7 graden Celsius komt¹⁵, en de meeste mensen worden dan ook gebeten tussen maart en oktober. De piek in het aantal beten ligt in de maanden mei en juni, omdat dan de meeste teken actief zijn en mensen meer en langer actief zijn in de natuur. In 2009 werden in Nederland ruim een miljoen mensen door een teek gebeten.^{10,11} Uit het zogeheten Tekenradar-onderzoek bleek dat 22 procent van de in 2012 ingestuurde teken besmet was met *Borrelia*. Een kleine drie procent van de door een besmette teek gebeten mensen kreeg de ziekte van Lyme. In 80 procent van deze gevallen bleef de ziekte beperkt tot *erythema migrans* (EM), de karakteristieke ronde uitslag (zie hoofdstuk 4).^{10,16}

Overdracht van Borrelia in het Nederlandse ecosysteem

De transmissie van de verschillende soorten Borrelia binnen het ecosysteem is weergegeven in pijlen. Verschillende zoogdieren en vogels kunnen in wisselende mate reservoir zijn voor onderstaande soorten Borrelia.

Vogels, kleine en middelgrote zoogdieren zijn vaak reservoirdieren voor een of meerdere soorten van de Borrelia bacterie.

Na besmetting blijven de bacteriën leven in het reservoirdier en kunnen vervolgens weer opgenomen worden door de volgende teek.



Een door de larve opgenomen bacterie blijft aanwezig tijdens de ontwikkeling tot het nymfe stadium en wordt ook overgedragen naar het adulte stadium.

In een populatie teken is het besmettingspercentage van adulten hoger dan van nymfen omdat adulten twee bloedmaaltijden hebben genomen. Soms zijn adulte teken met meerdere Borrelia soorten tegelijkertijd besmet, zowel van de vogel als van de zoogdiercyclus.

Figuur 1b Overdracht van Borrelia in het Nederlandse ecosysteem.⁸⁶

3.3 Bacteriën die Lymeziekte veroorzaken

Verschillende soorten

De ziekte van Lyme wordt veroorzaakt door verschillende soorten bacteriën van het geslacht *Borrelia*. Dit is een zogeheten spirocheet: een spiraalvormige bacterie. Samengenomen worden de *Borrelia*-soorten *Borrelia burgdorferi sensu lato* genoemd ('sensu lato': 'in brede zin'). Van slechts een aantal *Borrelia*-soorten is bekend dat zij de ziekte van Lyme kunnen veroorzaken bij de mens. Dit zijn *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (in strikte zin, verder te noemen: *B. burgdorferi s.s.*), *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia spielmanii* en *Borrelia bavariensis*.¹⁷ In de Verenigde Staten is *Borrelia burgdorferi s.s.* de enige veroorzaker van de ziekte van Lyme, terwijl in Europa alle genoemde veroorzakers voorkomen, *B. afzelii* en *B. garinii* het meest frequent.^{13,18}

Hoewel de belangrijkste kenmerken van de ziekte van Lyme op beide continenten dezelfde zijn, leveren de verschillende veroorzakers wel variatie op in optreden en manifestatie van de ziekte. Huidafwijkingen worden vaker geassocieerd met infectie met *B. afzelii* en neurologische klachten vaker met *B. garinii*, terwijl artritis vooral met *B. burgdorferi s.s.* is geassocieerd.^{12,19,20}

In dit advies spreekt de commissie als zij het in algemene zin over de verwekker van de ziekte van Lyme heeft over 'de Lyme bacterie'. Indien noodzakelijk noemt zij de verschillende *Borrelia*-soorten bij naam.

Verschillende ziekteverschijnselen

Wanneer de teek zich volzuigt met bloed maakt de Lyme bacterie zich los van de darm van de teek en verplaatst zich naar zijn nieuwe gastheer. De eerste tijd (weken tot maanden) na de infectie houdt de Lyme bacterie zich op in de huid. Daarna kan hij zich door het lichaam verspreiden. Verschillende soorten Lyme bacteriën lijken daarbij verschillende 'weefselvoorkeuren' te hebben. Zo lijkt *B. burgdorferi s.s.* (die vooral in de Verenigde Staten voorkomt) zich vooral via de bloedbaan te verspreiden en *B. garinii* (die vooral in Europa voorkomt) vooral via zenuwbanen.

Deze verschillende voorkeuren vinden hun weerslag in de variatie in de meest op de voorgrond tredende ziekteverschijnselen in deze werelddelen (zie hoofdstuk 4). Waardoor *Borrelia* zulke verschillende ziekteverschijnselen veroorzaakt, oftewel hoe de pathogenese verloopt, is ondanks verschillende hypothesen en enig onderzoek met proefdieren, nog niet goed bekend.²¹⁻²⁴

3.4 Het vóórkomen van de ziekte van Lyme

Het is om verschillende redenen lastig vast te stellen hoe vaak de ziekte van Lyme in ons land optreedt. Zo kent de ziekte verschillende uitingsvormen, kan er sprake zijn van niet-kenmerkende klachten en wordt de diagnose in sommige gevallen pas laat en zelfs niet gesteld.²⁵ Daarbij komt dat laboratoriumonderzoek niet altijd een antwoord kan geven op de vraag of er sprake is van een doorge-
maakte infectie of van een op dit moment actieve infectie.

Een indicatie kan komen van het meest kenmerkende symptoom van de ziekte van Lyme: het *erythema migrans* (EM). Dit is een ringvormige rode kleurverandering op de huid. In 2009 werd de incidentie van EM in Nederland geschat op 134 per 100.000 inwoners.²⁶ De werkelijke incidentie van lymeziekte zou nog hoger kunnen zijn omdat EM optreedt bij slechts een deel van de patiënten. Zo was in een Zweeds onderzoek bij 77 procent van de patiënten met lymeziekte in de ziektegeschiedenis EM bekend.²⁷

Het aantal mensen dat zich met EM meldde bij de huisarts is de afgelopen jaren gestegen, van 17.000 in 2005 tot 22.000 in 2009.¹⁰ Die stijging kan duiden op een toename van de ziekte van Lyme in Nederland, maar kan ook te maken hebben met de toegenomen bekendheid van de ziekte van Lyme.

3.5 Andere bij teken aangetroffen micro-organismen

Teken kunnen verschillende micro-organismen bij zich dragen. Ook in Nederlandse teken worden naast *Borrelia*-soorten andere bacteriën en eencellige parasieten gevonden.²⁸ Voorbeelden daarvan zijn de bacteriën uit de geslachten *Rickettsia* en *Anaplasma* (ook wel bekend onder de oude naam *Ehrlichia*) en de eencellige parasiet *Babesia*.

Verschillende van deze micro-organismen kunnen bij de mens ziekte veroorzaken.²⁸ Bij de bacteriën gaat het dan meestal om griepachtige ziekteverschijnselen zoals koorts en spierkrampen. Infectie met *Babesia* is meestal mild, maar kan bij mensen met een verminderde afweer een ernstiger beloop hebben.

Niet duidelijk is echter of de in Nederland aangetroffen soorten ook ziekte veroorzaken: er zijn nagenoeg geen ziektegevallen bekend van in Nederland opgelopen infecties met de genoemde soorten.²⁹ Ook is het niet duidelijk in hoeverre co-infecties (infecties met verschillende door teken overgedragen micro-organismen tegelijk dan wel via verschillende tekenbeten na elkaar) voorkomen bij de mens, en wat de invloed van een infectie met een ander micro-organisme is op het beloop van lymeziekte. Mogelijk speelt hierbij het feit dat de laborator-

undiagnostiek naar deze andere door teken overgedragen micro-organismen niet overal beschikbaar is.

3.6 Conclusie

De ziekte van Lyme wordt veroorzaakt door bacteriën van het geslacht *Borrelia*, die op de mens worden overgedragen door de schapenteek. Het vóórkomen van met *Borrelia* besmette teken varieert over Nederland. Over het vóórkomen en de ziekteverwekkende eigenschappen van andere micro-organismen in schapentekens is minder bekend.

De commissie vindt het van belang dat er meer inzicht komt in het belang van andere door teken overgedragen infecties dan alleen de ziekte van Lyme. Zij raadt dan ook aan daar onderzoek naar te verrichten. Als tweede adviseert de commissie de diagnostiek naar andere door teken overgedragen micro-organismen te verbeteren. Op de diagnostiek bij lymeziekte komt de commissie in hoofdstuk 5 terug.

Afweerreacties en ziekteverschijnselen

Het lichaam van de mens reageert op infectie met de lymebacterie met een afweerreactie. Ook kunnen er ziekteverschijnselen ontstaan, snel na de infectie of pas later. In dit hoofdstuk geeft de commissie van beide een overzicht. De commissie verwijst hierbij regelmatig naar een overzichtsartikel over Lymeziekte dat in 2012 is gepubliceerd in het Engelse tijdschrift *The Lancet*.¹⁸

4.1 Afweerreacties

Na infectie met de lymebacterie ontstaat in de gastheer een afweerreactie die erop is gericht de ziekteverwekker onschadelijk te maken. Deze reactie bestaat uit verschillende elementen, waarbij zowel cellen van het afweersysteem (cellulaire immuunrespons) als eiwitten geproduceerd door het afweersysteem, de zogeheten antistoffen (humorale immuunrespons), zijn betrokken.¹⁸ Bij cellulaire reacties wordt bijvoorbeeld de bacterie opgenomen en onschadelijk gemaakt door macrofagen, één van de celtypen die betrokken zijn bij de afweer. Deze macrofagen kunnen verschillende soorten micro-organismen opnemen. Antistoffen daarentegen, geproduceerd door de zogeheten B-cellen, worden specifiek aangemaakt tegen de infecterende bacterie.

Ondanks de gecombineerde cellulaire en humorale immuunrespons slaagt het lichaam er soms niet in de lymebacterie te elimineren. Voor deze persistentie van de bacterie zijn verschillende redenen. De eerste daarvan is dat de bacterie zich kan ophouden op plaatsen in het lichaam die minder goed voor het immuunsys-

teem bereikbaar zijn, zoals gewrichten en de hersenen,³⁰ en in de zogeheten extracellulaire matrix, de ruimte tussen lichaamscellen.¹⁸ Een tweede reden kan zijn dat de Lyme bacterie zijn 'zichtbaarheid' voor het immuunsysteem vermindert, bijvoorbeeld door de expressie van die delen waartegen de antistoffen zijn gericht (de zogeheten antigenen) te verminderen, door variatie in die antigenen aan te brengen, of door eiwitten tot expressie te brengen waarop het afweersysteem minder vat heeft.¹⁸ Ook kan de Lyme bacterie het immuunsysteem omzeilen door eiwitten van de gastheer aan zijn oppervlak te binden en zich zo als 'lichaamseigen' te vermommen.^{18,21-24}

4.2 Kenmerkende ziekteverschijnselen

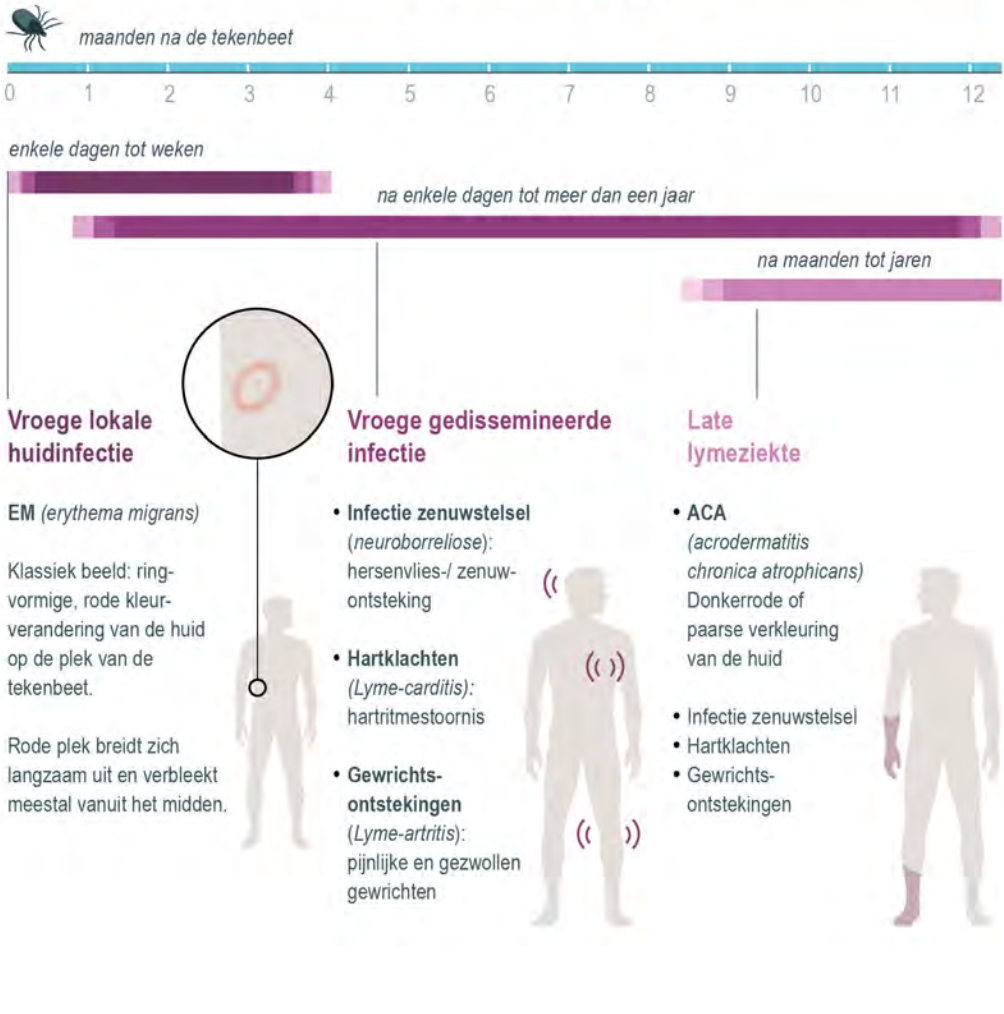
De ziekte van Lyme kent verschillende stadia van (vroeg optredende) lokale huidinfectie tot (late) verspreide infectie. De verschillende stadia gaan met verschillende ziekteverschijnselen gepaard. De commissie maakt bij de bespreking van die ziekteverschijnselen onderscheid tussen symptomen die kenmerkend zijn voor Lyme ziekte (bijvoorbeeld EM), en klachten die niet kenmerkend zijn voor Lyme ziekte (bijvoorbeeld moeheid).

Niet elke patiënt doorloopt alle stadia of weet dat hij die heeft doorlopen. Zo blijft het vaak bij het eerste stadium (EM), en kunnen veel patiënten met Lyme-arthritis zich niet herinneren andere klinische manifestaties van de ziekte te hebben gehad.¹⁸ De verschijnselen openbaren zich bovendien op sterk verschillende momenten na de tekenbeet. Zo treden de verschijnselen van een vroege lokale infectie op na enkele dagen tot een maand na de beet, terwijl een vroege gedissemineerde (verspreide) infectie zich openbaart na enkele weken tot enkele maanden. De verschijnselen behorend bij late Lyme ziekte treden op na maanden of zelfs na jaren (zie figuur 2).³¹

De commissie bespreekt hier de verschillende gevolgen en verschijnselen van infectie in volgorde van (mogelijk) optreden.

Kenmerkende symptomen

De ziekte van Lyme kent verschillende stadia: van lokale huidinfectie tot (late) verspreide infectie. Niet elke patiënt doorloopt alle stadia.



Figuur 2 Kenmerkende symptomen van de ziekte van Lyme.

Lokale huidinfectie

Zoals eerder gesteld is *erythema migrans* het meest kenmerkende symptoom van de ziekte van Lyme. EM ontstaat binnen enkele dagen tot weken na de tekenbeet.³² Het klassieke beeld van EM is een ringvormige, rode kleurverandering van de huid die optreedt op de plek van de tekenbeet. De bacteriën bevinden zich aan de uitbreidende randen van de rode plek in de huid en ‘kruipen’ steeds verder. De rode plek breidt zich zo langzaam uit, verbleekt vanuit het midden en verdwijnt na enkele weken tot een jaar.^{13,33}

EM kan echter ook anders van vorm zijn of niet vanuit het midden verbleken. In zeldzame gevallen treedt in plaats van EM een zogeheten lymfocytoom op, een blauwrode zwelling van enkele centimeters groot, meestal aan de oorlel (bij kinderen), of de tepel (bij volwassenen).^{13,32,36} EM treedt in Europa op bij 60 tot 80 procent van mensen met Lymeziekte.¹²

Vroege gedissemineerde infectie

De lymebacterie kan vanuit de huid in de bloedbaan terechtkomen en zich vervolgens verder door het lichaam verspreiden. Dan spreekt men van een gedissemineerde (verspreide) infectie. In deze fase van de ziekte kunnen uitingen van infectie van het zenuwstelsel (neuroborreliose), van de gewrichten (Lyme-artritis) en (minder vaak) van het hart (Lyme-carditis) optreden. Ook kan multipel EM ontstaan: het tegelijkertijd optreden van meerdere rode kringen op de huid.³²

Neuroborreliose

Wanneer de infectie zich heeft verspreid naar het zenuwstelsel, spreekt men van neuroborreliose. Bij vroege neuroborreliose kan een hersenvliesontsteking (meningitis) ontstaan. Ontsteking van de hersenzenuwen kan verlamming van de aangezichtsspieren tot gevolg hebben (facialis parese) en leiden tot dubbelzien, terwijl ontsteking aan de ruggenmergzenuwen (radiculitis) kan leiden tot hevige pijn in een arm, been of de romp, en tot veranderingen in tast, beweging en reflexen van de aangedane plek.^{32,34,36}

Lyme-artritis

Bij een vroege gedissemineerde infectie kunnen ook gewrichtsontstekingen optreden. Het gaat meestal om één of enkele pijnlijke en gezwollen grote gewrichten, zoals de knie.^{8,35} Deze ziekteverschijnselen gaan meestal vanzelf over, maar houden soms tot wel enkele maanden aan.³⁶ Bij Lyme-artritis spelen mogelijk zogeheten auto-immunreacties een rol: de onderdelen van het immuunsysteem die door de infectie worden opgewekt reageren dan ook met lichaamseigen materiaal. Op die manier blijft de immunreactie ook na het onschadelijk maken van de bacterie in stand en kunnen ziekteverschijnselen blijven bestaan.²¹

Lyme-carditis

Hartafwijkingen zijn zeldzame uitingsvormen van vroege gedissemineerde lymeziekte. Het meest voorkomende symptoom is een atrioventriculair blok.¹³ Dit is een stoornis van de prikkelgeleiding in het hart waardoor een hartritme-stoornis kan ontstaan.

Late lymeziekte

Het meest kenmerkende symptoom van late lymeziekte is *acrodermatitis chronica atrophicans* (ACA).^{13,18} ACA is een donkerrode of paarse verkleuring van de huid, vaak aan de strekzijde van de ledematen. In het begin is de huid iets verdikt en voelt ze warm aan. Later wordt de huid juist steeds dunner, tot ze ‘papierachtig’ aanvoelt.

De bij vroege gedissemineerde lymeziekte genoemde symptomen (neuroborreliose, Lyme-artritis en -carditis) kunnen ook bij late lymeziekte optreden.¹⁸

4.3 Niet-kenmerkende klachten

Patiënten met de ziekte van Lyme kunnen tijdens de verschillende fasen van de ziekte verschijnselen ervaren als koorts, pijn in spieren, hoofd en gewrichten, een stijve nek, lusteloosheid, vermoeidheid en concentratieproblemen.^{13,33} Deze klachten zijn vaak het meest prominent in het begin van de infectie, maar treden ook in de latere fasen van de ziekte op en kunnen na behandeling aanhouden. De klachten zijn niet kenmerkend voor de ziekte van Lyme; ze treden ook veelvuldig op tijdens of na andere (infectie)ziekten.

4.4 Aanhoudende ziekteverschijnselen na behandeling

In hoofdstuk 6 gaat de commissie in op de behandeling van patiënten met Lyme-ziekte met antibiotica. Voorafgaand daaraan merkt zij hier op dat het kan voorkomen dat de ziekteverschijnselen ook na behandeling persisteren.

Verreweg de meeste patiënten met de ziekte van Lyme genezen na behandeling met antibiotica. Sommige patiënten vertonen echter ook na antibiotische behandeling nog ziekteverschijnselen. Het aanhouden van die verschijnselen kan verschillende oorzaken hebben. Bij kenmerkende symptomen kan er sprake zijn van therapiefalen, van restschade of van een herinfectie. Niet-kenmerkende klachten, bijvoorbeeld ernstige moeheid, treden vaker op na behandeling van een infectieziekte en worden ook gemeld in het geval van Lymeziekte. Het ontstaansmechanisme van deze laatste klachten is niet bekend.

4.5 Conclusie

De ziekte van Lyme is een infectieziekte die gepaard gaat met uiteenlopende kenmerkende symptomen en niet-kenmerkende klachten. De pathogenese is complex en nog niet volledig bekend. De ziekteverschijnselen openbaren zich op sterk verschillende momenten na de tekenbeet. Niet elke patiënt doorloopt alle stadia van de ziekte of is zich daarvan bewust; de meeste patiënten maken alleen het eerste stadium door, mede door (tijdige) behandeling.

Na infectie met de Lyme-bacterie ontstaat in de gastheer een afweerreactie die erop gericht is de ziekteverwekker onschadelijk te maken. Deze reactie bestaat uit verschillende elementen, waarbij zowel cellen van het afweersysteem (cellulaire immuunrespons) als eiwitten geproduceerd door het afweersysteem, de zogeheten antistoffen (humorale immuunrespons), zijn betrokken.

Het stellen van de diagnose

De diagnose ‘lymeziekte’ is relatief eenvoudig te stellen wanneer de patiënt zich meldt met EM en zich kan herinneren dat hij door een teek is gebeten. In dat geval is het zeker dat de patiënt de ziekte van Lyme heeft, is nader onderzoek niet nodig en kan er meteen gestart worden met de behandeling met antibiotica.^{12,18,37} Vaak is de situatie echter niet zo simpel, bijvoorbeeld omdat de patiënt niet (meer) weet of hij door een teek is gebeten – en er daarmee geen duidelijk startpunt van het ziekteproces is aan te geven – maar ook omdat de ziekte zich kan uiten in verschillende kenmerkende symptomen en niet-kenmerkende klachten. Als het niet mogelijk is de diagnose ‘lymeziekte’ op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek te stellen of uit te sluiten is het noodzakelijk aanvullend onderzoek te verrichten, in eerste instantie laboratoriumonderzoek.

De commissie bespreekt in dit hoofdstuk de mogelijkheden van diagnostiek, en beoordeelt de testen die daarvoor beschikbaar zijn. Zij sluit af met een bespreking van aandachtspunten bij het stellen van de diagnose lymeziekte.

5.1 Anamnese en lichamelijk onderzoek

Om de diagnose lymeziekte te kunnen stellen zijn in eerste instantie een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek van groot belang, met daarbij aandacht voor de ziektegeschiedenis. Zo is het belangrijk te weten of er sprake is geweest van een tekenbeet bij de patiënt en, zo ja, wanneer en waar (dit kan vele maanden

voorafgaand aan de symptomen zijn geweest en bijvoorbeeld ook tijdens een vakantie in het buitenland). Een tweede punt is of de patiënt al eerder de ziekte van Lyme heeft gehad en hiervoor behandeld is.

Bij de ziekteverschijnselen speelt de vraag in hoeverre er sprake is van kenmerkende symptomen (EM, gewrichtsontsteking, aangezichtsverlamming) en niet-kenmerkende klachten (koorts, spierpijn, 'griepigheid', moeheid) een grote rol. Niet-kenmerkende klachten kunnen immers passen bij een groot scala aan aandoeningen, met zowel infectieuze als niet-infectieuze oorzaak.

Lichamelijk onderzoek kan kenmerkende afwijkingen aan het licht brengen, zoals EM of borrelielymfocytom, die zelfs als de patiënt zich geen tekenbeet herinnert of nog negatieve serologie heeft, een bewijs zijn voor Lymeziekte. Maar hoe kenmerkend ook, de herkenning van EM blijkt in de praktijk vaak lastig: terwijl de leerboeken vooral de meest karakteristieke vorm van EM tonen, worden rode huidafwijkingen die anders van vorm of aspect zijn nogal eens niet herkend als veroorzaakt door een tekenbeet. Ook de behandeling wordt vervolgens achterwege gelaten.

5.2 Diagnostische testen

5.2.1 Theoretische achtergrond

Beschikbare methodes

Van oudsher wordt bij het vermoeden van een bacteriële infectie als eerste onderzocht of de bacterie uit lichaamsmateriaal van de patiënt gekweekt kan worden. Bij de Lyme bacterie is dat echter zeer moeilijk en duurt het lang. De mogelijkheden voor het kweken van de Lyme bacterie zijn daardoor zeer beperkt.³⁷

Daarom is men aangewezen op andere methodes. De commissie bespreekt daarvan hier het (indirecte) serologisch onderzoek, gebruikt om de door de patiënt tegen de bacterie gevormde antistoffen aan te tonen, en het (directe) onderzoek naar de aanwezigheid van genetisch materiaal van de bacterie. Bij Lymeziekte is de serologie de belangrijkste methode.

Als eerste gaat de commissie in op de theoretische achtergrond van deze tests. Dat is van belang omdat zij daarmee de beperkingen van de tests beter uiteen kan zetten.

Voorspellende waarde

Laboratoriumonderzoek is erop gericht om door middel van tests op lichaamsmateriaal (bijvoorbeeld bloed of urine) aanvullende informatie te krijgen om een diagnose te kunnen stellen of uit te sluiten. Daarbij zijn de sensitiviteit en specificiteit van groot belang. De sensitiviteit (gevoeligheid) van een geneeskundige test is het percentage terecht positieve uitslagen onder de zieke personen, de specificiteit het percentage terecht negatieve testuitslagen onder de niet-zieke personen.

Mede op basis van de frequentie van het optreden van de betreffende aandoening is uit de sensitiviteit en specificiteit de kans te berekenen dat een negatieve testuitslag daadwerkelijk inhoudt dat de patiënt de aandoening of infectie waarop wordt getest niet heeft (de negatief voorspellende waarde) en de kans dat een positieve testuitslag daadwerkelijk inhoudt dat de patiënt de aandoening of infectie waarop wordt getest wél heeft (de positief voorspellende waarde).

Bij vrijwel iedere laboratoriumtest, ook bij die voor Lymeziekte, treden foutpositieve en foutnegatieve uitslagen op. In de regel heeft een betere sensitiviteit van een test (relatief weinig foutnegatieve uitslagen) een lagere specificiteit tot gevolg (relatief veel foutpositieve uitslagen). Omgekeerd leidt een betere specificiteit vaak tot een lagere sensitiviteit.

Belang van de voorafkans

Het optreden van foutpositieve en foutnegatieve uitslagen heeft gevolgen voor de betekenis van de uitslag van de test. Hierbij speelt de voorafkans – ook genoemd: a priori kans – op een aandoening een belangrijke rol. Als voorbeelden van die voorafkans noemt de commissie hier de kans op Lymeziekte bij iemand die zich geen tekenbeet kan herinneren en in een stad woont; in dat geval is de voorafkans laag. Anders ligt dit bij een boswachter die recent door een teek is gebeten; in dat geval is de voorafkans hoog.

Het probleem bij het inzetten van laboratoriumonderzoek bij iemand met een erg lage voorafkans is dat dan het aantal foutpositieve uitslagen al snel veel groter is dan het aantal terechtpositieve uitslagen. Het gevolg van het onder dergelijke omstandigheden inzetten van laboratoriumdiagnostiek is dat de kans dat iemand met een positieve testuitslag werkelijk de aandoening heeft waarop wordt getest (de positieve voorspellende waarde van de testuitslag) zeer laag wordt.³⁷ Het inzetten van laboratoriumdiagnostiek is dan niet zinvol.

De commissie benadrukt in navolging van de CBO-richtlijn om bij de beslissing over het al dan niet inzetten van aanvullend (laboratorium)onderzoek de voorafkansen op Lymeziekte te betrekken.³⁷

5.2.2 Serologische testen

Werking van de test

De vorming van antistoffen door B-cellen is een van de reacties van het lichaam op binnengedrongen micro-organismen, in dit geval de Lyme bacterie. Antistoffen zijn eiwitmoleculen die dat deel van de bacterie waartegen ze zijn opgewekt (het antigeen) herkennen en daaraan kunnen binden. Antistofmoleculen zijn op basis van hun opbouw onder te verdelen in klassen (en subklassen). Tijdens een infectie – ook bij Lymeziekte – worden meestal eerst immunoglobuline M (IgM) antistoffen gevormd, gevolgd door de IgG-antistoffen.

Bij serologisch onderzoek wordt gekeken naar de aanwezigheid van die antistoffen, bijvoorbeeld in bloed of in hersenvocht (dit laatste gebeurt bij een vermoeden van neuroborreliose, zie paragraaf 4.2.2). In het laboratorium zijn antistoffen aan te tonen door ze te laten binden aan hele bacteriën of aan geïsoleerde antigenen, en de gebonden antistoffen vervolgens zichtbaar te maken. Bij de diagnostiek van de ziekte van Lyme is de *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) meestal de eerst gebruikte test.

Het is gebruikelijk om bij een positieve testuitslag in de ELISA de uitslag te bevestigen met een tweede serologische laboratoriumtest, de zogeheten immunoblot. Omdat bij de immunoblot de verschillende antigenen van de Lyme bacterie van elkaar worden gescheiden, kan worden onderzocht tegen welke antigenen de antistoffen zijn gericht. Als ook uit de immunoblot de aanwezigheid van antistoffen blijkt, wordt de testuitslag als positief beschouwd.

Bevindingen uit onderzoek

Uit buitenlands onderzoek blijkt dat vroeg in de infectie de sensitiviteit van serologisch onderzoek relatief laag is, ook als zowel IgM als IgG antistoffen worden onderzocht. Bij EM is de sensitiviteit rond de vijftig procent, bij acute neuroborreliose tachtig procent.³⁸⁻⁴¹ Later tijdens de infectie, bij bijvoorbeeld patiënten met ACA of artritis, nadert de sensitiviteit de honderd procent.^{38,39,42-46} Herhalen van serologisch onderzoek op een tweede bloedmonster leidt vroeg in het ziekteproces (bij patiënten met EM) tot een stijging in de sensitiviteit.⁴¹ Deze resultaten vormen een weerslag van de zogenoemde window-fase tussen start van de

infectie en eerste aanmaak van antistoffen. De commissie komt op de window-fase in de volgende paragraaf terug.

In oktober 2012 publiceerde het Nederlandse Consensus Beraad Laboratorium Diagnostiek Lyme de resultaten van onderzoek naar de situatie in Nederland. Het beeld van een toenemende sensitiviteit van de serologie later in het ziekteproces werd bevestigd.⁴⁷ Opvallend is wel de grote variatie in uitslagen van de verschillende deelnemende laboratoria, vooral bij bloedmonsters van patiënten in de vroege fase van de ziekte.^{47,48} Een dergelijk grote variatie werd ook gevonden bij de specificiteit.⁴⁷ Het Consensus Beraad wijt de variatie in sensitiviteit en specificiteit aan het grote aantal verschillende testkits die er in de Nederlandse laboratoria worden gebruikt.^{47,48}

Diagnostische beperkingen

Als gevolg van de window-fase

Serologisch onderzoek is indirect onderzoek: er wordt niet gekeken naar de verwekker zelf, maar naar een reactie van het lichaam (de antistofvorming) op de infectie. Het ontwikkelen van antistoffen na infectie kost tijd. Bij Lymeziekte heeft dat tot gevolg dat een aanzienlijk deel van de patiënten met EM, dat immers al vroeg tijdens de infectie optreedt, nog geen antistoffen heeft kunnen aanmaken.¹³

In het algemeen duurt het bij Lymeziekte twee tot acht weken tot er zoveel antistoffen tegen de verwekker zijn gevormd dat deze duidelijk meetbaar zijn (de window-fase).^{37,46} Daarna zijn bij het overgrote deel van de patiënten antistoffen tegen de lymebacterie in het bloed aanwezig, en zullen ELISA en immunoblot een positieve testuitslag geven.

Eenmaal geproduceerde antistoffen kunnen lang aantoonbaar blijven, tot jaren na het opruimen van de infectie. De aanwezigheid van antistoffen wil dus niet per se zeggen dat er een actieve infectie gaande is. De aanwezigheid van antistoffen biedt ook geen volledige bescherming tegen de ziekte. Mensen die een infectie hebben doorgemaakt en antistoffen in hun bloed hebben, kunnen toch weer opnieuw geïnfecteerd raken en ziek worden.¹⁸

De window-fase verklaart waarom vroeg tijdens het ziekteproces onderzoek met serologische technieken tot een negatieve uitslag kan leiden. Het kan dan om verschillende redenen zinvol zijn enkele weken later een tweede bloedmonster op antistoffen te onderzoeken.³⁷ Zo is de aanwezigheid van antistoffen in het tweede bloedmonster bij afwezigheid in het eerste een duidelijke aanwijzing voor een actieve infectie. Ook een verschuiven van de (eerder gevormde) IgM-

antistoffen naar de (later gevormde) IgG-antistoffen kan daarvoor een aanwijzing zijn.

Het valt niet uit te sluiten dat er ook langer na infectie nog patiënten met actieve Lymeziekte zijn zonder aantoonbare antistoffen (door sommigen wel seronegatieve Lymeziekte genoemd), maar de commissie acht de kans daarop bij mensen met een normaal functionerend afweersysteem uiterst gering.

In de wetenschappelijke literatuur is een klein aantal seronegatieve patiënten met Lymeziekte beschreven. Vaak wordt er bij deze gevallen getwijfeld aan de betrouwbaarheid van de gehanteerde methoden^{37,49} of is er sprake van een onvoldoende functionerend afweersysteem.⁵⁰ Omdat de diagnose Lymeziekte in de praktijk dikwijls gebaseerd is op de uitslag van serologisch onderzoek, valt niet goed te onderzoeken hoe vaak actieve Lymeziekte met een negatieve uitslag optreedt. Formeel kan hierover dus moeilijk een uitspraak gedaan worden. Omdat er echter niet of nauwelijks patiënten zijn met kenmerkende symptomen bij wie antistoffen tegen de Lyme bacterie ontbreken, gaat de commissie ervan uit dat dit een zeer zeldzaam optredend fenomeen is.

Een ander gevolg van de window-fase is dat vroege succesvolle behandeling met antibiotica kan resulteren in een beperkte antistofontwikkeling.³⁷ De verwekker die de antistoffen induceert is immers niet meer in het lichaam aanwezig. Laboratoriumonderzoek op bloed van een snel behandelde lymepatiënt kan dus resulteren in een negatieve testuitslag, terwijl er wel degelijk sprake was van een infectie. Serologisch onderzoek levert dan niets op.

Als gevolg van een serologisch litteken

Zijn er eenmaal antistoffen aangemaakt, dan verdwijnen die niet zomaar, ook als de Lyme bacterie met behulp van het immuunsysteem en/of door behandeling met antibiotica alweer verdwenen is. Vaak blijven de antistoffen gedurende langere tijd – soms wel jaren – aantoonbaar. Ze worden daarom ook wel serologisch litteken genoemd.

Zo heeft tot tien procent van de mensen in Nederland antistoffen tegen de Lyme bacterie in het bloed als gevolg van een in het verleden doorgemaakte (en soms onopgemerkte) infectie.^{51,52} Bij mensen die (beroepshalve) een hoog risico op infectie met de Lyme bacterie lopen is dat percentage hoger, tot wel twintig procent.^{27,53}

Als een patiënt eenmaal antistoffen heeft, levert het herhalen van het onderzoek daarom meestal geen relevante informatie meer op. Op basis van alleen een positieve uitslag bij een serologische test kan dus niet worden geconcludeerd dat de patiënt op dat moment een infectie doormaakt.

Als gevolg van kruisreactiviteit

Een andere beperking bij de serologie wordt gevormd door de zogeheten kruisreactiviteit. In de praktijk blijkt dat antistoffen behalve het antigeen waartegen ze zijn opgewekt soms ook andere, daarop lijkende structuren herkennen (oftewel kruisreageren met die structuren). Daardoor kan een foutpositieve ELISA voor Lymeziekte optreden bij mensen die geen Lymeziekte hebben. In het algemeen vertonen IgM-antistoffen vaker kruisreactiviteit dan IgG-antistoffen. Met een immunoblot kan in de meeste gevallen een uitspraak worden gedaan over het eventuele optreden van kruisreactiviteit.

5.2.3 *Polymerase Chain Reaction*

Met de *Polymerase Chain Reaction* of PCR wordt gezocht naar het genetisch materiaal (bij de Lyme bacterie: het DNA) van de verwekker, bijvoorbeeld in huid- of gewrichtsbiopsen, hersenvocht of gewrichtsvocht. Daarmee is de PCR een directe test. Omdat in theorie één kopie van het DNA van de bacterie al kan worden aangetoond, is de PCR een zeer gevoelige test. Ondanks deze grote sensitiviteit kent de PCR echter ook beperkingen.

In vergelijking met de serologische testen staat de PCR voor Lymeziekte nog in de kinderschoenen; de testen die in Nederland worden gebruikt zijn tot nu toe alleen door de laboratoria zelf ontwikkeld, en de documentatie en validatie zijn niet altijd beschikbaar.³⁷

Het Consensus Beraad Laboratorium Diagnostiek Lyme noemt de waarde van de PCR bij de diagnostiek van Lymeziekte op dit moment daarom nog beperkt.⁵⁴ De opstellers van de CBO-richtlijn bevelen aan de PCR te gebruiken op huidmateriaal, gewrichtsmateriaal en hersenvocht (*liquor cerebrospinalis*), maar alleen als er op basis van de klinische verschijnselen en de uitslag van het serologisch onderzoek twijfel blijft bestaan over de diagnose.³⁷ Het gebruik van de PCR op bloed en urine van patiënten bij wie Lymeziekte mogelijk kan zijn wordt ontraden omdat de testen niet klinisch gevalideerd zijn en vooral nog in vergelijkend onderzoek tussen laboratoria niet reproduceerbaar lijken. De commissie is het hiermee eens.

5.2.4 *Andere diagnostische testen*

In sommige laboratoria zijn behalve de serologische testen en de PCR ook andere testen in gebruik. Voorbeelden hiervan zijn verschillende vormen van microscopie en histopathologie, testen waarbij naar de aanwezigheid van anti-

geen wordt gezocht, en de zogeheten lymfocytentransformatietest. Van recenter datum zijn testen die zijn gebaseerd op het aantonen van complexen van antigenen van de lymbacterie en antistoffen daartegen in het bloed, of op het aantonen van boodschappermoleculen (cytokines) tijdens verschillende fases van de infectie.⁵⁵ Verdere ontwikkeling van deze laatste test zou kunnen leiden tot een test waarmee onderscheid gemaakt kan worden tussen een actieve en een in het verleden doorgemaakte infectie.

Een aantal van deze testen (met name de lichtmicroscopische en lymfocytentransformatietesten), bleek in wetenschappelijk onderzoek niet te standaardiseren of te reproduceren. De commissie raadt het gebruik daarom af. Voor overzichten van de onderzoeksgegevens die over deze technieken bekend zijn volstaat de commissie met een verwijzing naar het Consensus Beraad Laboratorium Diagnostiek Lyme en naar de CBO-richtlijn.^{37,54,55}

Andere methodes, bijvoorbeeld histopathologische, kunnen helpen een klinische diagnose bij bijvoorbeeld ACA te ondersteunen.³⁷ Meer recent ontwikkelde methodes, bijvoorbeeld de test naar cytokines, zijn nog onvoldoende onderzocht om standaard gebruik in het laboratorium aan te bevelen.

5.2.5 Testen van teken op besmetting met *Borrelia*

De overdracht van de lymbacterie van teek naar mens ligt aan de basis van de ziekte van Lyme. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van een test waarmee vastgesteld zou kunnen worden of een bij een persoon gevonden teek besmet is met de bacterie.

De besmetting van de teek heeft echter geen goede voorspellende waarde voor de kans op infectie van de persoon die door de teek is gebeten.³⁷ Het testen van een teek heeft dan weinig zin. Hier komt bij dat er in de detailhandel thuis-tests te koop zijn waarvan niet duidelijk is hoe deze tests werken en hoe betrouwbaar ze zijn. De commissie raadt het gebruik van thuis-tests daarom af.

5.3 Aandachtspunten vanuit wetenschappelijk perspectief

Ondanks het optimaal inzetten van de combinatie van anamnese, lichamelijk onderzoek en (eventueel) laboratoriumonderzoek blijft het soms lastig de diagnose Lymeziekte te stellen of uit te sluiten, onder meer omdat de ziekte zich op verschillende manieren kan presenteren. Zo uit de ziekte zich bij kinderen vaker met een aangezichtsverlamming dan bij volwassenen. Ook kan een EM moeilijk te herkennen zijn door een andere presentatie dan de typerende rode ringvorm, en zeldzamer symptomen van Lymeziekte, zoals een lymfocytoom op oorlel of tepel,

kunnen worden gemist. Tot slot presenteert de ziekte zich regelmatig als neuroborreliose of artritis zonder dat eerst een EM is opgetreden.

De commissie noemt hier verschillende mogelijkheden om de kans op een duidelijke diagnose te vergroten. Tot slot geeft zij aan wat te doen als het diagnostisch traject niet tot een bevredigende uitkomst leidt.

Standaardisatie van laboratoriumonderzoek

Het Consensus Beraad beschouwt de variatie in de in ons land gebruikte laboratoriumtesten voor Lymeziekte als ongewenst, omdat deze er toe kan leiden dat een patiënt met – vooral – vroege Lymeziekte in het ene laboratorium een negatieve testuitslag zou hebben en in het andere een positieve.^{48,49} Het Beraad doet aanbevelingen die tot een optimalisatie van de gebruikte teststrategieën en een grotere standaardisatie in de interpretatie van laboratoriumdiagnostiek moeten leiden.⁴⁸ De commissie is het met het standpunt van het Beraad eens en dringt aan op spoedige en bindende standaardisatie van de in ons land gebruikte testen.

Mogelijkheid van nieuwe test

Eerder stelde de commissie dat als zich eenmaal antistoffen hebben gevormd, deze vaak lang na infectie aantoonbaar blijven, en dat herhaling van serologisch onderzoek in de praktijk daarom meestal geen relevante informatie meer oplevert. Uit onderzoek naar veranderingen in antistoftiters in de tijd komt echter naar voren dat de antistofconcentraties tegen het zogeheten C6-peptide sneller dalen bij patiënten met vroege Lymeziekte dan bij patiënten met late Lymeziekte.⁵⁶ Mogelijkerwijs kan dit onderzoek leiden tot een test waarmee onderscheid gemaakt kan worden tussen een actieve infectie en een in het verleden doorgemaakte infectie.

Diagnose op basis van volledig beeld

Het stellen van de diagnose Lymeziekte is vaak lastig en kan nog verder worden bemoeilijkt (of zelfs onmogelijk worden) als niet alle informatie hierbij wordt betrokken. De commissie waarschuwt voor het stellen van de diagnose op basis van onvoldoende gegevens, bijvoorbeeld alleen op basis van een uitslag van laboratoriumonderzoek.

Dit wringt des te meer als dit onderzoek wordt uitgevoerd in niet-gecertificeerde laboratoria, waar vaak niet duidelijk is of het onderzoek gestan-

daardiseerd wordt uitgevoerd, met valide testen, en hoe en door wie de testuitslag wordt geïnterpreteerd en vrijgegeven.

Het is van het grootste belang de volledige klinische presentatie en de ziekte-geschiedenis van de patiënt tezamen met die uitslag in ogenschouw te nemen. Andersom draagt het informeren van de arts-microbioloog over de klinische verschijnselen bij de patiënt bij aan het inzetten van het juiste laboratoriumonderzoek, en vervolgens aan de interpretatie van de resultaten daarvan.

Andere benadering bij onduidelijke uitslag

Ondanks inspanning van arts en patiënt is het niet uit te sluiten dat een diagnostisch traject moet worden afgesloten zonder eenduidige uitslag. Dat treedt vaker op bij patiënten met een lage voorafkans op Lymeziekte en met langdurige niet-kenmerkende klachten. Als de klachten aanwezig blijven en andere aandoeningen zijn uitgesloten, is sprake van onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten en is een andere benadering bij de behandeling nodig. De commissie komt hier in hoofdstuk 7 op terug.

5.4 Ervaringsperspectief

In deze paragraaf bespreekt de commissie het ervaringsperspectief op het onderwerp diagnostiek, zoals dat naar voren kwam uit met name de focusgroepen.

Het belang van goede en eenduidige diagnostiek is in alle focusgroepen benadrukt. Breed gedragen is de mening dat de testen die in Nederland worden gebruikt niet sluitend zijn. Er zijn te vaak onduidelijkheden over de uitslagen en daarmee over de diagnose.

Tussen de bevraagde groepen bestaan wel nuanceverschillen. De artsen stellen dat serologische testen nooit honderd procent waterdicht kunnen zijn, ook voor andere infectieziekten niet, en dat foutpositieve en foutnegatieve uitslagen nu eenmaal voorkomen. Desalniettemin hebben zij behoefte aan testen die het onderscheid kunnen maken tussen een doorgemaakte en een actieve infectie, en aan kennis over de validiteit van testen die buiten het reguliere Nederlandse zorgcircuit gebruikt worden, zoals de lymfocytentransformatietest, PCR en bioresonantie.

Patiënten zijn harder in hun oordeel over de op dit moment beschikbare laboratoriumtesten. Met name de ouders van kinderen met Lymeziekte en patiënten met langdurige klachten stellen dat de testen die in Nederland gebruikt worden niet toereikend zijn en te vaak wisselende en foutnegatieve uitslagen geven. De

patiëntengroepen geven aan behoefte te hebben aan betere testen en aan een meer open houding naar de in het buitenland gebruikte testen.

Een ander punt is dat patiënten rapporteren dat artsen regelmatig de diagnose ziekte van Lyme missen doordat ze bijvoorbeeld een *erythema migrans* niet als zodanig herkennen. Een deel van de huisartsen beaamt een EM niet altijd te herkennen.

5.5 Conclusie

De diagnose Lymeziekte wordt gesteld op basis van zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek en in veel gevallen ondersteund door laboratoriumonderzoek. Serologisch onderzoek is daarbij de eerste keus. De commissie is van mening dat laboratoriumonderzoek naar Lymeziekte dient te worden uitgevoerd met klinisch gevalideerde testen, in geaccrediteerde diagnostische laboratoria.

De commissie acht het tevens van belang dat de in ons land bestaande variatie in gebruikte serologische assays wordt teruggedrongen, en dringt daarom aan op spoedige en bindende standaardisatie van de gebruikte testen.

Veel van de andere soms ingezette laboratoriumtechnieken bleken in wetenschappelijk onderzoek niet te standaardiseren of reproduceren. De commissie ontraadt daarom het gebruik van deze testen. Bij testen die nog onvoldoende zijn onderzocht raadt zij verder onderzoek aan. Een laboratoriumtest waarmee het mogelijk is onderscheid te maken tussen een actieve infectie en een in het verleden doorgemaakte infectie zou van grote waarde zijn. De commissie raadt aan onderzoek naar ontwikkeling en validatie van dergelijke testen te bevorderen.

Behandeling met antibiotica

De ziekte van Lyme wordt veroorzaakt door een bacterie en kan daarom in principe met antibiotica worden behandeld. De afwegingen rond behandeling van de ziekte van Lyme kunnen echter lastiger zijn dan bij andere infectieziekten.

Daarom bespreekt de commissie in dit hoofdstuk de behandeling met antibiotica per groep patiënten. Bij het grootste deel leidt antibiotische behandeling tot volledig herstel. Omdat er echter ook patiënten zijn bij wie de klachten aanhouden, is er discussie ontstaan over verlengen van de behandeling. Ook daarop gaat de commissie in.

6.1 Gedifferentieerde aanpak

Omdat patiënten met Lymeziekte een flinke variatie kunnen vertonen in ziekteverschijnselen, de diagnose op verschillende momenten in het ziekteproces kan worden gesteld en ook de uitslagen van diagnostisch onderzoek kunnen verschillen, is een zorgvuldige afweging in de behandeling van groot belang.

Daarnaast zijn er patiënten bij wie de diagnose Lymeziekte niet kan worden gesteld, maar die hun ziekteverschijnselen daar wel aan toeschrijven. De langer durende ziektebeelden worden vaak aangeduid met de term ‘chronische Lymeziekte’. Zoals in hoofdstuk 1 is aangegeven, leidt deze term tot veel discussie.^{33,51,57} De commissie is geen voorstander van het gebruik van deze term, omdat naar haar mening hiermee zeer verschillende patiënten tot één groep worden gerekend. Ook de benaming ‘post-Lyme syndroom’ voor het optreden van

niet-kenmerkende klachten na antibiotische behandeling vindt de commissie niet wenselijk: deze klachten kunnen ook optreden na het doormaken van een andere infectie (bijvoorbeeld de ziekte van Pfeiffer of toxoplasmose) of zelfs zonder dat de patiënt een infectie heeft doorgemaakt (of als hij die infectie in ieder geval niet bewust heeft ervaren). Het ontstaansmechanisme van deze klachten is dan niet bekend.⁵⁸

Om recht te doen aan de diversiteit onder de patiënten en om een afgewogen advies te kunnen geven, deelt de commissie bij het bespreken van de behandeling met antibiotica de patiënten in op grond van ziekteverschijnselen (kenmerkende symptomen of niet-kenmerkende klachten), eerdere antibiotische behandeling, en – bij sommige groepen – de uitslag van het serologisch onderzoek. Zij heeft zich daarbij mede gebaseerd op verschillende publicaties.^{18,59}

De commissie komt tot de volgende zes categorieën patiënten:

- 1 patiënten met kenmerkende symptomen van vroege lokale en vroege gedissemineerde Lymeziekte, niet eerder behandeld met antibiotica (*vroege Lymeziekte*)
- 2 patiënten met kenmerkende symptomen van late Lymeziekte, niet eerder behandeld met antibiotica (*late Lymeziekte*)
- 3 patiënten met (persisterende) kenmerkende symptomen, eerder behandeld met antibiotica (*mogelijk persistente Lymeziekte, herinfectie of restschade*)
- 4 patiënten met (langdurige) niet-kenmerkende klachten, eerder behandeld met antibiotica
- 5 patiënten met (langdurige) niet-kenmerkende klachten, niet behandeld met antibiotica, met positieve serologie
- 6 patiënten met (langdurige) niet-kenmerkende klachten, niet behandeld met antibiotica, met negatieve serologie.

In de volgende paragrafen bespreekt de commissie de behandeling van de verschillende groepen patiënten. De commissie merkt hierbij op dat de beslissing om een individuele patiënt al dan niet te behandelen uiteraard de verantwoordelijkheid blijft van de behandelend arts, in overleg met de patiënt.

6.2 Behandeling van patiënten met kenmerkende symptomen

Patiënten met kenmerkende symptomen van vroege lokale en vroege gedissemineerde Lymeziekte, niet eerder behandeld met antibiotica

Antibiotische behandeling van deze categorie patiënten, bijvoorbeeld gedurende tien dagen bij patiënten met EM, is aangewezen. Voor een specifieke beschrijving van de behandeling verwijst de commissie naar de richtlijn Lymeziekte van het CBO.³⁷

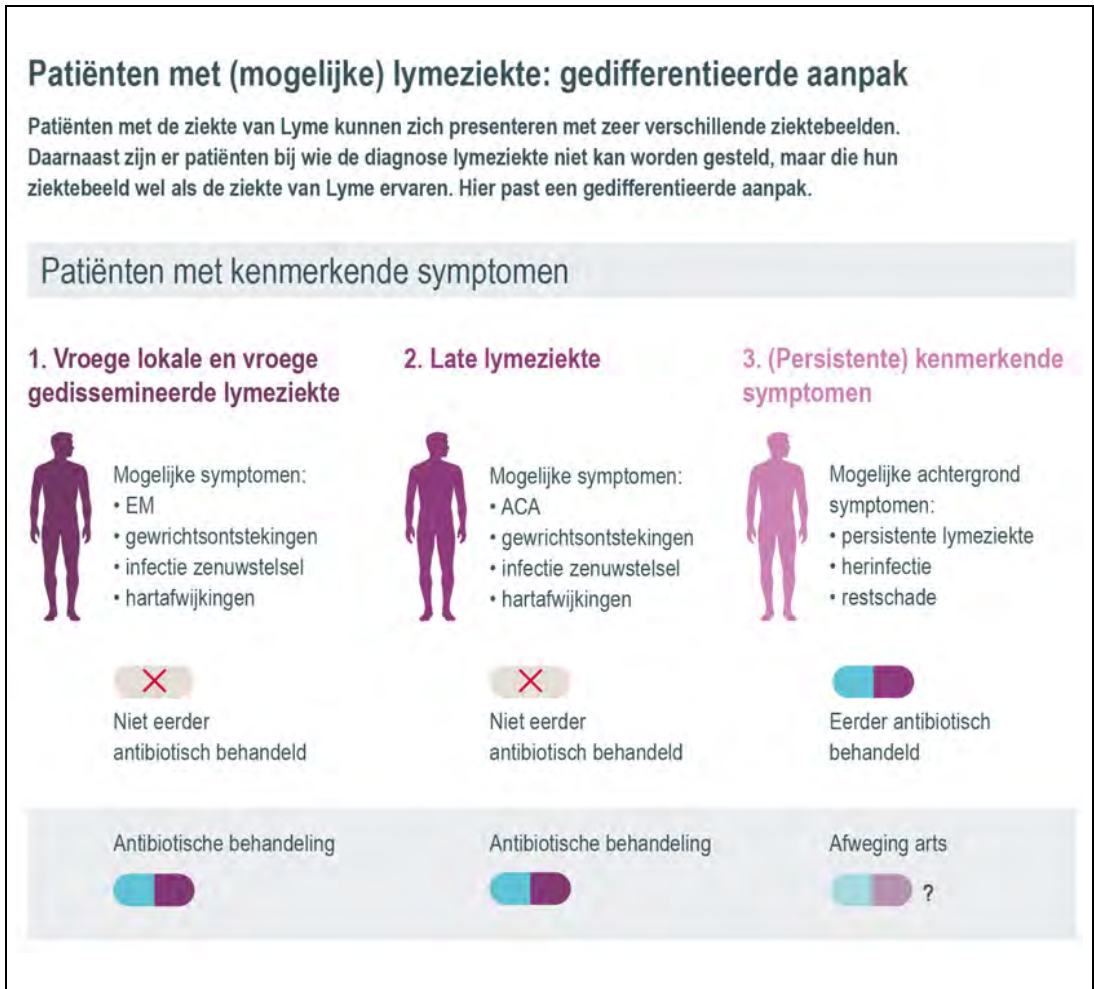
Patiënten met kenmerkende symptomen van late Lymeziekte, niet eerder behandeld met antibiotica

Antibiotische behandeling van deze categorie patiënten is aangewezen. De manifestatie van de ziekte kan verlenging van de behandeling of aanpassing van het type antibioticum noodzakelijk maken, bijvoorbeeld tot dertig dagen bij patiënten met artritis. Voor een specifieke beschrijving van de behandeling verwijst de commissie naar de richtlijn Lymeziekte van het CBO.³⁷

Patiënten met (persisterende) kenmerkende symptomen, eerder behandeld met antibiotica

Sommige patiënten vertonen ook na een eerdere antibioticabehandeling nog kenmerkende symptomen. Dit kan duiden op restschade – daarop komt de commissie in het volgende hoofdstuk terug – maar ook op persistentie van de oorspronkelijke aandoening of op een nieuwe manifestatie van de ziekte. Gaat het om de manifestatie van EM na een eerdere behandeling en na een langere klachtenvrije periode, dan blijkt uit recent gepubliceerd onderzoek dat dit in alle onderzochte gevallen wordt veroorzaakt door een infectie met een voor die patiënt nieuwe Lyme bacterie, en niet door persistentie van de eerste bacterie.⁶⁰ Voor de behandeling maakt dat overigens niet uit: bij zowel persistentie als herinfectie is (aanvullende) antibiotische behandeling aangewezen. Voor een specifieke beschrijving van de behandeling verwijst de commissie naar de richtlijn Lymeziekte van het CBO.³⁷

Samengevat ziet het behandeladvies er voor deze groep patiënten nu als volgt uit:



Figuur 3a Patiënten met (mogelijke) lymeziekte: gedifferentieerde aanpak. Patiënten met kenmerkende symptomen.

6.3 Behandeling van patiënten met niet-kenmerkende klachten

Patiënten met (langdurige) niet-kenmerkende klachten, eerder behandeld met antibiotica

Sommige patiënten met de ziekte van Lyme hebben ook na antibiotische behandeling (langdurig) niet-kenmerkende klachten. De behandelend arts dient in te schatten of er nog sprake is van een infectie met de lymebacterie, en op basis van deze inschatting te besluiten over het al dan niet opnieuw behandelen van de patiënt met antibiotica. Wanneer een infectie op grond van het oordeel van de arts nog waarschijnlijk is, vindt opnieuw behandeling met antibiotica plaats. Wanneer een infectie onwaarschijnlijk is, adviseert de commissie niet over te gaan tot behandeling met antibiotica, maar te kijken naar andere mogelijkheden om de patiënt te behandelen. De commissie komt daar in het volgende hoofdstuk op terug.

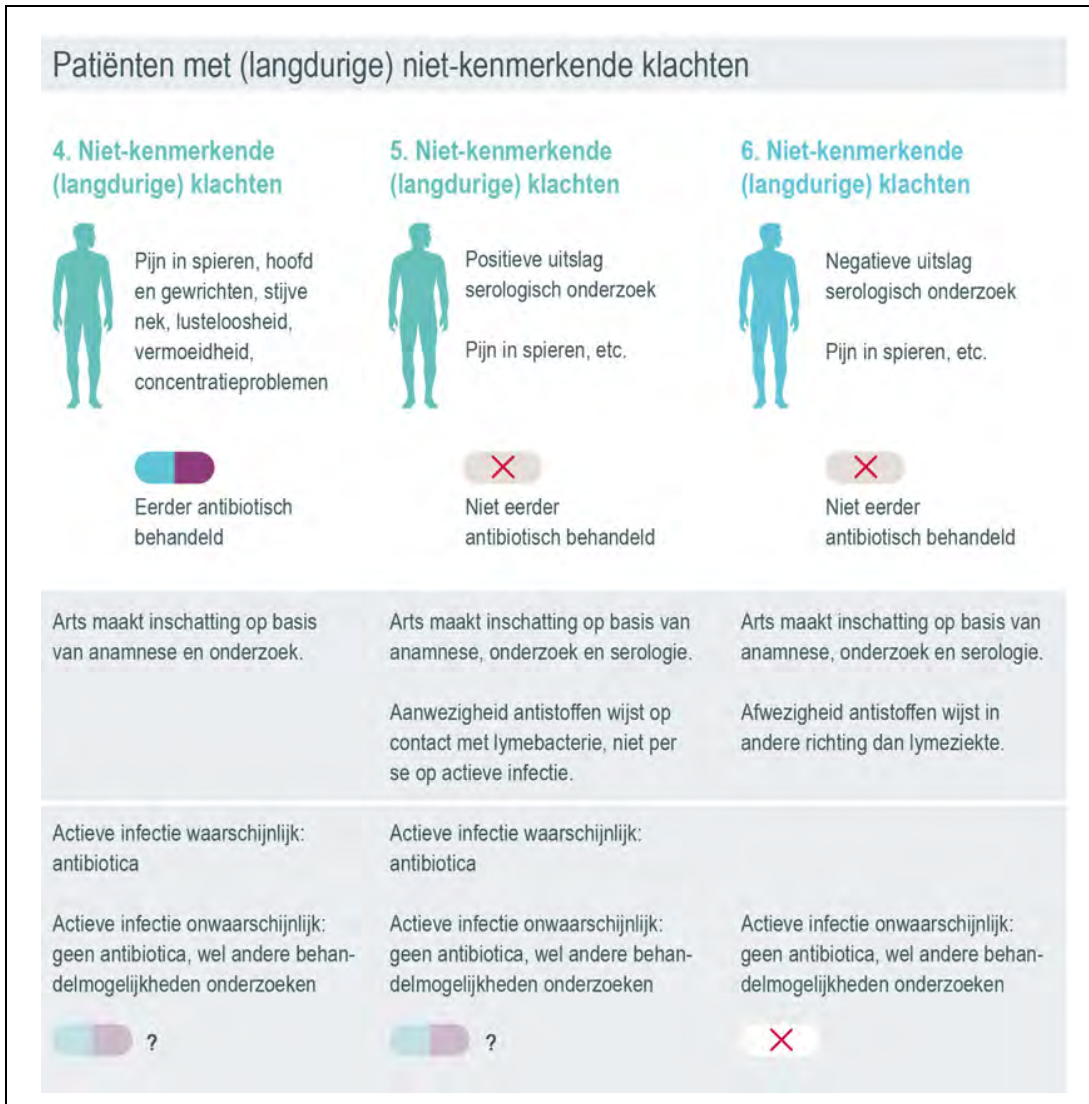
Patiënten met (langdurige) niet-kenmerkende klachten, niet behandeld met antibiotica, met positieve serologie

Als patiënten zich met alleen niet-kenmerkende klachten presenteren is de diagnose Lymeziekte niet te stellen. De commissie stelde eerder dat deze niet-kenmerkende klachten het gevolg kunnen zijn van verschillende aandoeningen. Soms is de basis voor deze klachten niet bekend. De aanwezigheid van antistoffen tegen de lymebacterie wijst er wel op dat de patiënt in contact is geweest met de bacterie, maar mag niet gelijk worden gesteld aan het op dat moment doormaken van een infectie. Antistoffen tegen de lymebacterie komen immers voor bij tot tien procent van de gezonde populatie.^{51,52}

Bij een patiënt met niet-kenmerkende klachten en een positieve serologie voor Lymeziekte dient de behandelend arts op basis van de anamnese een inschatting te maken van de waarschijnlijkheid van een op dat moment optredende (ofwel actieve) infectie. Wanneer er bijvoorbeeld sprake is van een duidelijke relatie in de tijd met een tekenbeet, kan er besloten worden om met antibiotica te behandelen.⁵⁹ Wanneer een infectie onwaarschijnlijk is, adviseert de commissie niet over te gaan tot behandeling met antibiotica, maar te zoeken naar andere mogelijkheden voor behandeling.

Patiënten met (langdurige) niet-kenmerkende klachten, niet behandeld met antibiotica, met negatieve serologie

Bij patiënten met (voor Lymeziekte) niet-kenmerkende klachten, een anamnese en lichamelijk onderzoek die niet wijzen op Lymeziekte en een negatieve serolo-



Figuur 3b Patiënten met (mogelijke) Lymeziekte: gedifferentieerde aanpak. Patiënten met (langdurige) niet-kenmerkende klachten.

gie voor Lymeziekte zijn er volgens de commissie geen aanwijzingen voor het doormaken van Lymeziekte. De combinatie van anamnese, kliniek en uitslag van serologisch onderzoek maakt dat een actieve infectie zeer onwaarschijnlijk is.³⁷ De commissie is dan ook van mening dat niet moet worden overgegaan tot behandeling met antibiotica.

De behandeladviezen voor de tweede groep patiënten zijn in figuur 3b in beeld gebracht.

6.4 Resultaten van kortdurend gebruik van antibiotica

De prognose van Lymeziekte na behandeling met antibiotica gedurende tien dagen is met name in de vroege stadia van de ziekte in het algemeen goed, al kan het lang duren voordat compleet herstel is bereikt. Zo heeft bij patiënten die zijn behandeld voor vroege Lymeziekte elf procent van de patiënten zes maanden na behandeling nog niet-kenmerkende klachten; later na behandeling daalt dit percentage naar vijf procent. Bij patiënten die zijn behandeld voor artritis als gevolg van Lymeziekte heeft zes tot zeventien procent van de patiënten aanhoudende klachten. Het is bij deze getallen niet duidelijk in hoeveel gevallen het om klachten als gevolg van restschade gaat en in hoeveel gevallen om een persisterende infectie. Bij patiënten die zijn behandeld voor neuroborreliose heeft een aanzienlijk deel van de patiënten een jaar na de behandeling nog niet-kenmerkende klachten (12 tot 33 procent) of restschade in de vorm van neuropathie, paresthesieën en sensibiliteitsstoornissen (9 tot 27 procent).³⁷

6.5 Resultaten van langer gebruik van antibiotica

Voorals als de klachten lang aanhouden kan de gedachte ontstaan dat behandeling met antibiotica heeft gefaald en de Lyme bacterie in het lichaam persisteert. Deze gedachte heeft geleid tot het langdurig behandelen van patiënten met antibiotica, soms gedurende jaren. Hierover is veel discussie.

De commissie bespreekt daarom de resultaten van het beschikbare onderzoek op dit punt. Ze betreft hierbij de in opdracht van de Gezondheidsraad uitgevoerde analyse van het *Dutch Cochrane Centre* naar de effectiviteit en bijwerkingen van langdurige antibioticabehandeling bij Lymeziekte.⁶¹ Een verslag van deze analyse is terug te vinden in de achtergrondstudies bij dit advies. Deze zijn te vinden op de website van de Gezondheidsraad.

Beschikbaar onderzoek

Het DCC beoordeelde 17 publicaties over onderzoek naar de effecten van een langere antibioticabehandeling bij patiënten met Lymeziekte. Dit onderzoek vertoont grote variatie, niet alleen in betrokken patiënten, opzet en uitvoering, maar ook in kwaliteit.

Elf van de publicaties ging over zogeheten *randomized controlled trials* (RCT's), waarbij verschillende groepen patiënten worden vergeleken. De andere publicaties beschreven observationeel onderzoek, waarbij een groep patiënten gedurende een bepaalde tijd wordt gevolgd. Aan de uitkomsten van RCT's wordt meer waarde gehecht dan aan die uit observationeel onderzoek.

Behandelingsresultaten

In slechts één RCT werden twee groepen patiënten vergeleken die gedurende verschillende tijd met hetzelfde antibioticum waren behandeld.⁶² Het betrof een onderzoek bij patiënten met late gedissemineerde Lymeziekte. Behandeling van deze patiënten met ceftriaxon gedurende 28 dagen resulteerde niet in een betere uitkomst dan behandeling met datzelfde middel gedurende 14 dagen.⁶²

De andere RCT's zijn veel minder geschikt voor een directe vergelijking van het effect van korte en langdurige antibiotische behandeling. Zo werd er in twee RCT's onderzoek gedaan naar dezelfde lengte van behandeling, maar verschillende antibiotica, bij patiënten met EM.^{63,64} In twee andere RCT's werd onderzoek gedaan naar verschillende antibiotica met een verschillende behandelingsduur bij patiënten met EM⁶⁵ en bij patiënten met late gedissemineerde Lymeziekte.⁶⁶ In vijf RCT's werd de behandeling met antibiotica vergeleken met het effect van een placebo bij patiënten met vroege gedissemineerde Lymeziekte⁶⁷ en bij patiënten met persisterende niet-kenmerkende klachten na een initiële behandeling met antibiotica⁶⁸⁻⁷². Over één van deze RCT's zijn twee publicaties verschenen.^{68,69} De langste onderzochte behandelduur was 100 dagen.⁶⁷

Het DCC concludeert dat uit het onderzoek geen aanwijzingen naar voren komen dat langdurige behandeling met antibiotica meer effect heeft dan de standaard behandeling.⁶¹ De (kleine) verschillen die gevonden worden tussen behandeling met antibiotica en gebruik van een placebo zijn volgens het DCC door beperkingen in de betreffende RCT's niet zonder meer te generaliseren. Ten aanzien van het beschikbare observationele onderzoek stelt het DCC dat dit geen harde conclusies toestaat, niet alleen door het ontbreken van een controlegroep, maar ook door de verschillen in opzet en de soms matige kwaliteit.⁶¹ De commissie onderschrijft dit.

Het DCC concludeert dat er geen literatuur van het hoogste bewijsniveau is verschenen. Gerandomiseerde klinische trials van goede kwaliteit ontbreken.

Op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur kan een effect van langere antibiotische therapie echter niet worden uitgesloten, oordeelt het DCC. De commissie is het hier mee eens, en beveelt daarom onderzoek aan naar de effectiviteit van langere antibiotische behandeling van patiënten met Lymeziekte, in de vorm van een RCT. De commissie stelt zich hierbij wel voor dat de behandelduur wordt beperkt tot 12 weken; als behandeling met antibiotica in die periode niet tot resultaten leidt is het onwaarschijnlijk dat een langere periode wel effect zal hebben.

De commissie realiseert zich dat er in de geneeskunde in andere gevallen soms wel met goede redenen tot langdurige behandeling met antibiotica wordt overgegaan, bijvoorbeeld bij de behandeling van tuberculose, chronische Q-koorts of een geïnfecteerde hartklepprothese. In het algemeen leidt behandeling dan tot een evidente, snel optredende verbetering van de klachten, met een afname van de ontstekingsreactie. De behandeling wordt langer voortgezet om een terugkeren van de symptomen tegen te gaan.

Bevindingen over bijwerkingen

Het gebruik van antibiotica kan, net als het gebruik van andere geneesmiddelen, bijwerkingen tot gevolg hebben. Voor een analyse van het optreden van bijwerkingen zijn vooral de hierboven genoemde vijf RCT's van belang waarin behandeling met antibiotica werd vergeleken met een placebo.⁶⁷⁻⁷² Additionele informatie kan worden verkregen uit de RCT waarin hetzelfde antibioticum gedurende een verschillende tijd werd gebruikt.⁶²

Ernstige bijwerkingen waren zeldzaam en traden in de antibioticagroep niet vaker op dan in de placebogroep. Klempner en medewerkers beschrijven het optreden van twee ernstige bijwerkingen in de antibioticagroep en geen in de placebogroep, en Krupp en medewerkers melden één ernstige bijwerking in de antibioticagroep en drie in de placebogroep.^{68,70}

Milde bijwerkingen, bijvoorbeeld diarree, komen veel vaker voor, bij wel een kwart tot de helft van de patiënten. In het onderzoek van Oksi en medewerkers komen deze milde bijwerkingen vaker voor in de antibioticagroep dan in de placebogroep.⁶⁷ Uit de andere onderzoeken bleek er wat de bijwerkingen betreft geen verschil tussen de antibioticagroep en de placebogroep, of werd over de statistische significantie van het gevonden verschil geen uitspraak gedaan.^{68,70-72} In het onderzoek waarin twee behandelperiodes van hetzelfde antibioticum werden

vergeleken was de uitval als gevolg van bijwerkingen groter na 28 dagen behandeling dan na 14 dagen behandeling.⁶²

6.6 Ervaringsperspectief

In deze paragraaf bespreekt de commissie het ervaringsperspectief op het onderwerp behandeling, zoals dat naar voren kwam uit met name de focusgroepen.

Behandeling is in alle focusgroepen besproken. Nogal wat patiënten geven aan dat zij voor vroege Lymeziekte slechts vijf dagen antibiotica hebben gehad, terwijl de richtlijn tien dagen aangeeft.

Het knelpunt wat betreft behandeling zit echter vooral bij de langdurige klachten. Patiënten maken zich zorgen over chronische Lymeziekte en geven aan dat een langere behandeling met antibiotica aangewezen zou zijn. Omdat ze die in Nederland niet kunnen krijgen zien zij zich genoodzaakt naar het buitenland te gaan. Patiënten geven ook zich gedwongen te voelen hun heil in de alternatieve geneeskunde te zoeken.

De deelnemende artsen, onder wie ook huisartsen, zeggen de richtlijn te volgen. Enkele specialisten geven aan soms langere behandelingen voor te schrijven. Omdat zij hierin slechts kunnen bouwen op casuïstiek en niet op wetenschappelijk bewijs, gebeurt dit echter slechts incidenteel.

Dit suggereert dat onderzoek op de volgende punten gewenst kan zijn: onderzoek naar effectiviteit van langere behandeling (maanden), onderzoek naar effectiviteit van combinaties van verschillende antibiotica en onderzoek naar effectiviteit van alternatieve behandelingen. Artsen spreken aanvullend de wens uit dat het effect van cognitieve gedragstherapie wordt onderzocht, al dan niet in combinatie met een antibioticabehandeling.

Een ander punt dat patiënten aandragen is het gevoelde gebrek aan nazorg. Na de behandeling blijven zij vaak met vragen zitten over nog aanwezige klachten of over de behandeling zelf. De deelnemende artsen hebben nazorg niet als onderwerp genoemd.

Tot slot geven zowel patiënten als zorgverleners aan dat een multidisciplinaire aanpak van de ziekte van Lyme veelal ontbreekt, terwijl hier wel behoefte aan is.

6.7 Conclusie

Over kortdurend gebruik van antibiotica

Lymeziekte is in principe goed te behandelen met antibiotica. Omdat er echter ook patiënten zijn bij wie de klachten na antibiotische behandeling aanhouden of terugkeren is er discussie over verlengen van die behandeling.

De commissie adviseert niet eerder behandelde patiënten met kenmerkende symptomen van vroege of van late lymeziekte (de door haar gedefinieerde groepen 1 en 2) met antibiotica te behandelen volgens de hiervoor geldende richtlijn. Bij patiënten met (persisterende) kenmerkende symptomen na een eerdere behandeling met antibiotica (groep 3) is er, tenzij het om restschade gaat, waarschijnlijk sprake van persistentie van de lymbacterie of van herinfectie. De commissie adviseert dan over te gaan tot aanvullende antibiotische behandeling volgens de hiervoor geldende richtlijn.

Bij behandelde patiënten met (langdurige) niet-kenmerkende klachten (groep 4) en bij onbehandelde patiënten met niet-kenmerkende klachten en een positieve uitslag van het serologisch onderzoek naar lymeziekte (groep 5) beveelt de commissie aan dat de behandelend arts op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek een inschatting maakt van de waarschijnlijkheid van een actieve infectie, en op basis daarvan besluit al dan niet over te gaan tot (aanvullende) antibiotische behandeling met de standaard gehanteerde behandelduur.

Bij onbehandelde patiënten met niet-kenmerkende klachten, een anamnese en lichamelijk onderzoek die niet wijzen op lymeziekte en een negatieve uitslag van het serologisch onderzoek naar lymeziekte (groep 6) raadt de commissie behandeling met antibiotica af.

Over langer gebruik van antibiotica

De commissie concludeert dat er bij de huidige stand van wetenschap onvoldoende onderzoeksresultaten zijn die pleiten voor een behandeling van patiënten met lymeziekte met antibiotica gedurende een langere tijd dan in de richtlijn is vastgelegd: tien dagen in het geval van bijvoorbeeld EM tot dertig dagen in het geval van bijvoorbeeld Lyme-artritis.

Behandeling kan verlengd worden met nog eens tien of dertig dagen als er nog kenmerkende symptomen aanwezig zijn en de arts meent dat die veroorzaakt worden door een nog actieve infectie.

Wanneer sprake is van restschade of alleen niet-kenmerkende klachten zal verlengen van de behandeling niet helpen. Dit wordt dan ook afgeraden.

Over verder onderzoek

Het beschikbare onderzoek kent een grote variatie in opzet en uitvoering en is soms van matige kwaliteit. De commissie acht het van groot belang dat er methodologisch adequaat onderzoek naar langere antibiotische behandeling van patiënten met Lymeziekte wordt uitgevoerd.

In ons land loopt een RCT naar langduriger behandeling, waarvan de resultaten naar verwachting eind 2014 beschikbaar komen.⁷³ De commissie beveelt aan om dan te analyseren of de resultaten van dit onderzoek aanleiding geven haar adviezen voor behandeling aan te passen.

De in het focusgroeponderzoek genoemde behoefte aan nazorg na behandeling voor Lymeziekte is een nieuw aandachtspunt.

Als behandeling met antibiotica niet geïndiceerd is

In het vorige hoofdstuk beschreef de commissie welke patiënten met Lymeziekte naar haar mening met antibiotica dienen te worden behandeld. Ook gaf de commissie aan voor welke patiënten die behandeling niet is aangewezen. Dat zijn volgens de commissie in ieder geval de patiënten bij wie actieve Lymeziekte niet (meer) kan worden vastgesteld. Maar ook al is behandeling met antibiotica niet aangewezen, de klachten van de patiënt moeten nog steeds serieus worden genomen, en arts en patiënt moeten samen verder zoeken naar oplossingen. Daarom gaat het in dit hoofdstuk over de aanvullende behandelmethodes waar patiënten met langdurige ziekteverschijnselen mogelijk baat bij hebben.

7.1 Gedifferentieerde aanpak

Wanneer behandeling met antibiotica niet geïndiceerd is, wil dat niet zeggen dat behandelaars patiënten met klachten niets meer te bieden hebben. Een gedifferentieerde aanpak is daarbij opnieuw geboden, omdat de patiënten verschillende beelden kunnen laten zien.

Het kan bijvoorbeeld gaan om patiënten met restverschijnselen na een door-gemaakte Lymeziekte, zoals schade aan zenuwen of blijvende of herhaald terugkerende artritis. Ook zijn er patiënten die traag herstellen van niet-kenmerkende klachten, zoals moeheid na een antibiotische behandeling. Andere patiënten ervaren klachten waarvan de samenhang met (al dan niet behandelde) Lymeziekte niet aannemelijk is.

Als er voor de klachten die de patiënten ervaren onvoldoende lichamelijke verklaring kan worden gevonden vallen ze – per definitie – onder de noemer ‘somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten’ (SOLK). De term SOLK dekt een breed scala aan klachten, zoals al blijkt uit de in Nederland gehanteerde definitie: ‘We spreken van Somatisch Onvoldoende verklaarde Lichamelijke Klachten (SOLK) bij lichamelijke klachten die langer dan enkele weken duren en waarbij bij adequaat medisch onderzoek geen somatische aan- doening wordt gevonden die de klacht voldoende verklaart.’⁷⁴ Het continuüm loopt van een enkelvoudige onvoldoende verklaarde lichamelijke klacht naar langdurig aanhoudende complexe combinaties van klachten die het dagelijks functioneren ernstig kunnen belemmeren.⁷⁴ Onder SOLK vallen verschillende onderling gerelateerde klachtenpatronen waarvoor geen ziektespecifieke afwij- kingen van structuur of functie kunnen worden aangetoond.⁷⁵ Veelal hebben deze klachtenpatronen benamingen gekregen vanuit het specialisme van de arts waar de patiënt terecht komt, bijvoorbeeld fibromyalgie (reumatologie) en chronische vermoeidheid (inwendige geneeskunde).

7.2 Mogelijkheden voor behandeling

De laatste jaren wordt bij de behandeling van patiënten met restschade of (lang- durige) niet-kenmerkende klachten steeds meer de nadruk gelegd op een inte- grale benadering, en minder op een aanpak gericht op alleen het lichaam of alleen de geest.⁷⁶

Symptomatische behandeling

Voor een deel van de patiënten zal bij de behandeling waarschijnlijk kunnen wor- den volstaan met een pragmatische aanpak, waarbij gezocht wordt naar manieren om symptomen te verlichten. De commissie beveelt dan ook aan klachten als gevolg van restschade symptomatisch te behandelen door bijvoorbeeld fysiothe- rapie of het voorschrijven van ontstekingsremmers.⁷⁷⁻⁷⁹

Klachtgerichte therapie

Wanneer patiënten belemmeringen blijven ervaren in het functioneren kan een klachtgerichte therapie aangewezen zijn, waarbij het omgaan met de belemme- ringen centraal staat. Deze bestaat in verschillende vormen. In haar bespreking beperkt de commissie zich echter tot de cognitieve gedragstherapie (CGT), omdat daarmee de meeste ervaring is opgedaan.

CGT is erop gericht de cognities en gedragingen van de patiënt te veranderen om hem of haar daarmee in staat te stellen controle over de klachten te verkrijgen.^{58,75,80} CGT blijkt effectief bij somatische aandoeningen zoals reumatoïde artritis en spierziektes, maar is ook toegepast bij verschillende groepen patiënten met onverklaarde klachten, zoals aanhoudende vermoeidheid na kanker of het chronische-vermoeidheidsyndroom.^{58,81,82} Bij deze laatste groep wordt bij een aanzienlijk deel van de patiënten herstel bereikt.

Hoewel de verschillende groepen patiënten die baat kunnen hebben bij CGT soms grote overlap aan klachtenpatronen vertonen, maakt de variatie in achtergrond specifieke aanpassing van de inhoud van de cognitieve gedragstherapie noodzakelijk. Per patiënt of patiëntengroep kijkt men dan welke factoren verantwoordelijk kunnen zijn voor het uitlokken of in stand houden van de klachten. De Gezondheidsraad beschreef in het advies over het chronische-vermoeidheidsyndroom één van de hierbij gehanteerde benaderingswijzen, het zogeheten ppp-model.⁵⁸ De drie p's in het ppp-model staan voor *predisposing* (predisponerend), *precipitating* (uitlokkend) en *perpetuating* (in stand houdend).⁸³

De opstellers van de richtlijn SOLK bevelen aan om in aanvulling hierop het biopsychosociaal model van Engel te hanteren.⁷⁴ Door de twee modellen met elkaar te combineren ontstaat een matrix waarmee de invloed van biologische, psychologische en sociale factoren op ontstaan en verloop van de ziekteverschijnselen in kaart gebracht kan worden. Ter illustratie geeft de commissie in onderstaand overzicht weer welke factoren een rol zouden kunnen spelen bij vermoeidheid na kanker.

Dit model scheidt de mogelijkheid voor arts en patiënt om te bespreken wat mogelijk uitlokkende factoren voor de klachten geweest kunnen zijn, zoals Lymeziekte. Ook kan de arts met de patiënt bespreken welke factoren de klachten mogelijk in stand houden. Omdat biologische, psychologische en sociale factoren met elkaar samenhangen, kan er bij behandeling vanuit het ene gebied ook verbetering optreden in het andere gebied.

	Voorbeschikkend	Uitlokkend	In stand houdend
Biologisch	Biologische kwetsbaarheid	Kanker	Fysieke deconditionering
Psychologisch	Persoonlijkheid	Kanker (en de gerelateerde stress en zorgen over ziekte en dood)	Angst dat kanker terugkeert
Sociaal	Ingrijpende ervaringen met kanker in de nabije omgeving	Kanker (en de schok in de sociale omgeving)	Gebrek aan steun na genezing van kanker

Er is de commissie geen onderzoek bekend naar het effect van CGT bij patiënten met langdurige klachten na Lymeziekte of patiënten bij wie de klachten aan Lymeziekte worden toegeschreven. Onderzoek naar de effectiviteit van CGT bij deze patiënten is gewenst.

7.3 Belang van goede behandelrelatie

Bij restschade en aanhoudende klachten is het, net als bij andere aandoeningen, van belang dat de arts de patiënt stimuleert om een actieve en verantwoordelijke rol op te nemen in het omgaan met de klachten. Dit wordt *patiënt empowerment* genoemd.⁸⁴ Tegelijkertijd is het van belang dat de arts oog heeft voor de kwetsbare positie waarin de patiënt is beland. Een goede arts-patiëntrelatie is van groot belang voor een gunstig beloop. Er kan op dit terrein nog veel aan vertrouwen en constructieve samenwerking worden gewonnen.⁸⁴

7.4 Ervaringsperspectief

In deze paragraaf bespreekt de commissie het ervaringsperspectief op behandeling als antibiotica niet geïndiceerd is, zoals dat naar voren kwam uit met name de focusgroepen.

Patiënten vinden dat Lymeziekte multidisciplinair benaderd zou moeten worden. Dit is zeker ook van toepassing op de patiënten die in dit hoofdstuk worden besproken: de mensen met aanhoudende klachten of restschade na behandeling voor de ziekte van Lyme.

Patiënten maken melding van artsen die hen niet serieus nemen en hen naar een psycholoog of psychiater sturen, omdat de arts vindt 'dat het wel tussen de oren zal zitten'. Daarom staan patiënten wantrouwend tegenover aanvullende behandelingsopties, zoals cognitieve gedragstherapie.

In de gesprekken met artsen werd aangegeven dat het betrekken van een psycholoog bij de behandeling goed uit te leggen is, als daar de tijd voor wordt genomen en het als aanvullende behandeling in het kader van een integrale aanpak wordt geplaatst.

Patiënten met langdurige klachten geven aan zich gedwongen te voelen oplossingen te zoeken in de alternatieve geneeswijzen, maar zeggen ook dat met goede nazorg veel twijfel en onrust weggenomen zou kunnen worden.

7.5 Conclusie

Behandeling van patiënten met Lymeziekte met antibiotica leidt niet altijd tot (snel) verdwijnen van de klachten. Aanhoudende, niet-kenmerkende klachten kunnen een somatische oorzaak hebben, maar kunnen ook samenhangen met psychische en sociale factoren.

Als er voor langdurige klachten onvoldoende somatische verklaring kan worden gevonden vallen ze – per definitie – onder de noemer ‘somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten’. Het is niet duidelijk of patiënten na acute Lymeziekte een grotere kans hebben op het ontwikkelen van langdurige klachten en, zo ja, welke patiënten dat dan zijn.

De commissie is van mening dat erkenning van de gezondheidsklachten en de problemen die patiënten daarmee hebben de basis dient te vormen voor het door arts en patiënt gezamenlijk verder zoeken naar oplossingen.

In de geneeskunde wordt bij de behandeling van patiënten met langdurige klachten steeds meer de nadruk gelegd op een integrale benadering, en minder op een aanpak gericht op alleen het lichaam of alleen de geest. De commissie adviseert deze benadering ook toe te passen bij patiënten met langdurige klachten die Lymeziekte hebben gehad of bij wie de klachten aan Lymeziekte worden toegeschreven.

Klachten als gevolg van restschade kunnen symptomatisch behandeld worden door bijvoorbeeld fysiotherapie of het voorschrijven van ontstekingsremmers. Vaak vormt cognitieve gedragstherapie een onderdeel van de integrale benadering bij de behandeling van patiënten met langdurige klachten. CGT is erop gericht de cognities en gedragingen van de patiënt te veranderen om hem of haar daarmee in staat te stellen controle over de klachten te verkrijgen. De therapie blijkt effectief bij patiënten met chronische-vermoeidheidsyndroom en reumatoïde artritis. Patiënten geven aan dat een goede nazorg veel ongerustheid zou wegnemen.

De commissie beveelt aan onderzoek te doen naar de effectiviteit van CGT bij patiënten met langdurige klachten die Lymeziekte hebben gehad of bij wie de klachten aan Lymeziekte worden toegeschreven.

Informatievoorziening, kennis en scholing

In het burgerinitiatief zijn twee punten opgenomen die de kennis en scholing van artsen en de informatievoorziening aan het brede publiek betreffen. De opdracht aan de commissie was te adviseren over diagnostiek en behandeling van Lymeziekte, en over ontbrekend onderzoek. Het focusgroeponderzoek werd dan ook primair vanuit die opdracht opgezet. De beperkte aandacht voor preventie door slechte informatievoorziening en het gebrek aan kennis over Lymeziekte bij artsen werden echter door alle focusgroepen als aandachtspunten genoemd. Om die reden wijdt de commissie aan deze onderwerpen een apart hoofdstuk.

8.1 Informatievoorziening en preventie

Preventie blijkt in alle focusgroepen een belangrijk aandachtspunt. Patiënten en ouders van kinderen met Lymeziekte geven aan dat er een gebrek is aan individuele en collectieve preventieve maatregelen. Als oorzaak noemen ze een gebrek aan actief aangeboden, betrouwbare informatie (door de overheid of andere instanties); ze missen één nationaal kennispunt. Op het internet is immers zeer uiteenlopende en tegenstrijdige informatie te vinden. Ook vinden patiënten en ouders het een probleem dat zij zelf naar informatie moeten zoeken, in plaats van dat deze actief wordt aangeboden.

De hoogrisicorecreanten stellen dat in het buitenland veel vaker borden staan bij natuurgebieden waarop de wandelaar wordt gewaarschuwd voor teken. Ook wordt daarbij getoond hoe op teken te controleren en hoe ze te verwijderen.

De beroepsgroepen met een verhoogd risico op tekenbeten en de ziekte van Lyme geven aan dat hun werkgevers en bedrijfsartsen over te weinig kennis beschikken over het risico op tekenbeten en lymeziekte, en dat ze te weinig weten over preventieve maatregelen. Lymeziekte zou wat hen betreft als beroepsziekte aangemerkt moeten worden.

Ook de commissie heeft geconstateerd dat de informatievoorziening op internet verre van optimaal is. Er is veel tegenstrijdige informatie en voor het brede publiek is niet duidelijk welke bronnen betrouwbaar zijn en welke niet, en waar de beste informatie te vinden is. De website van het RIVM komt bijvoorbeeld niet als eerste op bij het invoeren van 'ziekte van Lyme' in Google.* De commissie juicht de verschillende initiatieven die het RIVM neemt om de informatievoorziening over lymeziekte te verbeteren, met daarin een centrale rol voor de website⁸⁵, dan ook van harte toe.

8.2 Kennis bij artsen

Kennis of het gebrek daaraan bleek een breed gedeeld thema in de focusgroepen.

Patiënten stellen dat de kennis over de ziekte van Lyme bij veel huisartsen en specialisten te wensen overlaat. Naar hun mening weten artsen te weinig over het vóórkomen van lymeziekte in hun werkgebied, wordt een EM regelmatig niet als zodanig herkend, denken specialisten bij gewrichts- of neurologische klachten niet aan lymeziekte en weten zij onvoldoende over diagnostiek en behandeling.

Huisartsen en specialisten stellen dat er in de wetenschappelijke kennis hiaten bestaan op het gebied van de pathogenese, de diagnostiek (er is geen test die het onderscheid kan maken tussen een doorgemaakte en een actieve infectie) en de behandeling van aanhoudende klachten. Daarnaast geven enkele huisartsen aan dat zij soms kennis missen als het gaat om de diagnostiek (zowel anamnese, lichamelijk onderzoek als laboratoriumonderzoek) of de behandeling.

Artsen menen dat de kennis die door patiënten uit het buitenland gehaald wordt niet altijd bruikbaar is, omdat de herkomst of wetenschappelijke betrouwbaarheid daarbij onduidelijk zijn.

8.3 Kwaliteit van de behandelrelatie

In het verlengde van het knelpunt van kennis over lymeziekte bij artsen wordt in de focusgroepen de bejegening door artsen als een belangrijk knelpunt genoemd

* <https://www.google.nl/search?q=ziekte+van+lyme&ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:nl:official&client=firefox-a>, laatst geraadpleegd op 15-05-2013.

door patiënten en ouders van kinderen met Lymeziekte. Patiënten worden naar huis gestuurd met de mededeling dat ze geen Lymeziekte (kunnen) hebben, en aan de bestaande klachten wordt niets gedaan.

De deelnemende artsen hebben soms juist weer moeite met de wijze waarop zij door sommige patiënten worden bejegend als hun bevindingen niet overeenkomen met wat de patiënt van tevoren had gedacht. Ook vinden de artsen het lastig de grote hoeveelheid informatie die patiënten soms meebrengen op waarde te schatten. Niet altijd is duidelijk wat wetenschappelijk onderbouwd is en wat niet. Dat bemoeilijkt de communicatie.

De commissie vindt de genoemde problemen in de bejegening een punt van zorg.

8.4 Variatie in expertise en aanpak

Behandelaars van patiënten met Lymeziekte in Nederland vertonen variatie in expertise en aanpak. Behandelaars in de eerste en tweede lijn voelen zich soms onvoldoende toegerust om patiënten met (vooral late) Lymeziekte of patiënten die hun klachten aan Lymeziekte toeschrijven op de juiste manier te behandelen en tegemoet te treden. Daarbij hanteren de meer gespecialiseerde behandelcentra in de tweede of derde lijn ieder een verschillende aanpak. Bij de behandeling van klachten die tijdens of na Lymeziekte kunnen optreden mist vaak psychologische deskundigheid.

8.5 Conclusie

De commissie herkent verschillende knelpunten op het gebied van kennis en informatievoorziening: er bestaan lacunes in de wetenschappelijke kennis over Lymeziekte, de op internet te vinden informatie is zeer verschillend van kwaliteit en soms tegenstrijdig, en ook de uitkomsten in wetenschappelijke studies zijn niet altijd eenduidig.

De commissie maakt zich zorgen over het gesignaleerde en door een aantal huisartsen erkende gebrek aan kennis over Lymeziekte, dat niet alleen is toe te schrijven aan de lacunes in de wetenschappelijke kennis. Daarbij is er een variatie in de expertise en aanpak van Lymeziekte bij verschillende behandelaars.

Meer aandacht in de opleiding geneeskunde en deskundigheidsbevordering van artsen kan hier verbetering in brengen. Ook de informatievoorziening kan beter. Deze stappen zouden waarschijnlijk ook de ervaren problemen met de bejegening kunnen verminderen. Deelnemers aan het focusgroeponderzoek hebben namelijk aangegeven te verwachten dat met een betere kennis en informatie-

voorziening de arts-patiënt relatie veel minder onder druk zal komen te staan door verschillen van inzicht over de oorzaken van de klachten. Evengoed verdient het verbeteren van de bejegening over en weer aandacht.

Conclusies en aanbevelingen

In dit hoofdstuk bundelt de commissie haar conclusies en aanbevelingen op het gebied van de diagnostiek en de behandeling van Lymeziekte. Ook adviseert ze over de ontwikkeling en bundeling van kennis en expertise en de informatievoorziening. Stuk voor stuk zijn dit terreinen waarop nog winst te boeken valt. Daarnaast doet de commissie aanbevelingen om de geconstateerde lacunes in kennis op te vullen.

9.1 Het belang van gedeelde uitgangspunten

Vroeg herkende Lymeziekte kan vaak effectief behandeld worden met antibiotica. Zijn er aanhoudende symptomen of niet-kenmerkende klachten, dan wordt het beeld complexer en neemt de onzekerheid soms toe, zowel bij patiënten als behandelaars. Die onzekerheid kan vervolgens weer leiden tot een lastige dynamiek in de spreekkamer, waarbij het gebrek aan gedeelde uitgangspunten goed voelbaar wordt.

Met de aanbevelingen in dit afsluitende hoofdstuk en het behandeladvies voor de zes groepen patiënten hoopt de commissie bij te dragen aan een duidelijker en consistentere lijn in de diagnostiek en behandeling van Lymeziekte. Zo kan meer zekerheid worden geboden, en zullen steeds meer algemeen aanvaarde uitgangspunten ontstaan.

Toch zal volledige zekerheid voor iedereen niet mogelijk zijn. Daarom is in de advisering ook nadrukkelijk rekening gehouden met de lastige situatie waarin

patiënten zich bevinden wanneer klachten na behandeling voor Lymeziekte aanhouden zonder dat duidelijk is hoe dit komt. Ook wanneer langdurige klachten niet met Lymeziekte in verband gebracht kunnen worden en de arts ook geen andere verklaring kan bieden, vraagt dat om aandacht.

De omgang met dergelijke onzekerheid is een van de moeilijkste opgaven voor patiënten en behandelaars. Er moet dan gezocht worden naar wat in die situatie goede zorg is. Een constructieve samenwerking tussen patiënt en arts zal daarbij gemakkelijker zijn als de diagnostiek nog verder verbeterd wordt, omdat er dan minder aanleiding is voor twijfels. Maar het vergt ook van beide kanten de bereidheid om bij het uitblijven van een verklaring met elkaar in gesprek te gaan over wat nu de beste vorm van zorg is.

9.2 Verbeteren van de diagnostiek

De diagnose Lymeziekte wordt gesteld op basis van zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek en in veel gevallen ondersteund door laboratoriumonderzoek. Een probleem is dat de op dit moment beste laboratoriumtechniek een indirecte is: er wordt niet gekeken naar de Lyme bacterie zelf, maar naar de antistofvorming (een reactie van het lichaam op de bacterie). De commissie komt tot de volgende aanbevelingen:

- Bij de beslissing over het al dan niet inzetten van aanvullend (laboratorium)onderzoek is het gewenst de voorafkansen op Lymeziekte te betrekken.
- Laboratoriumonderzoek naar Lymeziekte dient te worden uitgevoerd met klinisch gevalideerde testen, in geaccrediteerde diagnostische laboratoria.
- In Nederland zijn verschillende serologische testen in gebruik die veelal wel zijn gevalideerd maar niet gestandaardiseerd. Dit heeft tot gevolg dat het testen van bloed van een patiënt met (vooral vroege) Lymeziekte in het ene laboratorium tot een negatieve testuitslag kan leiden en in het andere tot een positieve testuitslag. De commissie dringt daarom aan op spoedige en bindende standaardisatie van de in ons land gebruikte testen.
- Een laboratoriumtest waarmee het mogelijk is onderscheid te maken tussen een actieve infectie door de Lyme bacterie en een in het verleden doorgeemaakte infectie zou van grote waarde zijn. De commissie raadt aan onderzoek naar de ontwikkeling en validatie van dergelijke testen te bevorderen.

9.3 Verbeteren van de behandeling

Behandeling van patiënten met Lymeziekte met antibiotica

Lymeziekte is een bacteriële infectieziekte die in principe goed te behandelen is met antibiotica. Omdat er echter ook patiënten zijn bij wie de klachten daarna aanhouden of terugkeren is er discussie over verlengen van die behandeling. De commissie formuleert op dat punt adviezen die gebaseerd zijn op de stand van wetenschap. Zij benadrukt echter dat de beslissing om al dan niet tot behandeling over te gaan de verantwoordelijkheid is van de behandelende arts, in overleg met de patiënt.

Niet eerder behandelde patiënten met kenmerkende symptomen van vroege of van late Lymeziekte zouden naar de mening van de commissie met antibiotica behandeld moeten worden volgens de hiervoor geldende richtlijn. Bij patiënten met (persisterende) kenmerkende symptomen na een eerdere behandeling met antibiotica adviseert de commissie over te gaan tot een aanvullende antibiotische behandeling volgens de hiervoor geldende richtlijn, tenzij er sprake is van restschade.

Bij reeds met antibiotica behandelde patiënten met (langdurige) niet-kenmerkende klachten beveelt de commissie aan dat de behandelend arts op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek een inschatting maakt van de waarschijnlijkheid van een actieve infectie en op basis daarvan besluit al dan niet over te gaan tot (aanvullende) antibiotische behandeling met de standaard gehanteerde behandelduur. Dezelfde aanpak is aangewezen bij niet met antibiotica behandelde patiënten met niet-kenmerkende klachten en een positieve uitslag van het serologisch onderzoek naar Lymeziekte.

Bij onbehandelde patiënten met niet-kenmerkende klachten, een anamnese en lichamelijk onderzoek die niet wijzen op Lymeziekte en een negatieve uitslag van het serologisch onderzoek naar Lymeziekte raadt de commissie behandeling met antibiotica af.

De commissie constateert dat er onvoldoende onderzoeksresultaten zijn die pleiten voor antibiotische behandeling van patiënten met Lymeziekte gedurende meer dan vier weken, tenzij er duidelijke aanwijzingen zijn voor een persistente infectie. De commissie raadt langduriger behandeling op dit moment dan ook af. Zij tekent hierbij aan dat het gepubliceerde onderzoek een grote variatie kent in opzet en uitvoering en soms van matige kwaliteit is; meer onderzoek is dus nodig. Ten tijde van het opstellen van dit advies loopt er in ons land een onderzoek naar langere antibiotische behandeling van patiënten met doorge-

maakte Lymeziekte en langdurige niet-kenmerkende klachten.⁷³ De resultaten van dit onderzoek komen waarschijnlijk eind 2014 beschikbaar. De commissie komt tot de volgende aanbeveling:

- De commissie adviseert om als de resultaten van het nu in ons land lopende onderzoek beschikbaar komen te analyseren of deze aanleiding geven haar adviezen voor behandeling aan te passen en of verder onderzoek (in de vorm van RCT's) naar langere behandeling nodig is.

Behandeling van patiënten met restschade of (langdurige) niet-kenmerkende klachten

Behandeling van patiënten met Lymeziekte met antibiotica leidt niet altijd tot het (snel) verdwijnen van de ziekteverschijnselen. Soms kunnen deze persisteren, bijvoorbeeld door restschade aan zenuwen en gewrichten. Ook kan het voorkomen dat niet-kenmerkende klachten lang aanhouden. Bij het ontstaan hiervan spelen niet alleen somatische factoren een rol, maar mogelijk ook psychische en sociale.

Als er voor de aanhoudende klachten onvoldoende somatische verklaring kan worden gevonden vallen ze – per definitie – onder de noemer ‘somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten’. Het is niet duidelijk of patiënten na acute Lymeziekte een grotere kans hebben op het ontwikkelen van langdurige klachten en zo ja, welke dat dan zijn.

De commissie komt voor deze groep patiënten tot de volgende aanbevelingen:

- Het is van groot belang dat de klachten van de patiënt serieus worden genomen en dat arts en patiënt samen verder zoeken naar oplossingen.
 - Klachten als gevolg van restschade kunnen symptomatisch behandeld worden door bijvoorbeeld fysiotherapie of het voorschrijven van ontstekingsremmers.
 - In de geneeskunde wordt bij de behandeling van patiënten met restschade of aanhoudende niet-kenmerkende klachten steeds meer de nadruk gelegd op een integrale benadering, en minder op een aanpak die gericht is op alleen het lichaam of alleen de geest. Deze benadering verdient ook aanbeveling bij patiënten met aanhoudende ziekteverschijnselen die Lymeziekte hebben gehad of bij wie de klachten aan Lymeziekte worden toegeschreven.
 - Vaak vormt klachtgerichte therapie, bijvoorbeeld cognitieve gedragstherapie, een onderdeel van de integrale benadering bij de behandeling van patiënten met aanhoudende klachten. CGT, die erop gericht is de cognities en gedragingen van de patiënt te veranderen om hem of haar daarmee in staat te stel-
-

len controle over de klachten te verkrijgen, blijkt effectief bij patiënten met reumatoïde artritis, spierziekten en het chronische-vermoeidheidsyndroom. De commissie beveelt aan onderzoek te doen naar de effectiviteit van CGT bij patiënten met persisterende klachten die Lymeziekte hebben gehad of bij wie de klachten aan Lymeziekte worden toegeschreven.

9.4 Verkrijgen van meer inzicht

De commissie is bij haar advisering over Lymeziekte op verschillende lacunes in de wetenschappelijke kennis gestuit. De commissie denkt daarbij bijvoorbeeld aan pathogenese en co-infecties met andere micro-organismen. Ook uit bijvoorbeeld de focusgroepen zijn verschillende punten naar voren gekomen. Onderzoek is noodzakelijk om deze lacunes te vullen.

- De commissie adviseert een onderzoek op te zetten bij patiënten bij wie Lymeziekte is vastgesteld. Door hen te volgen kan worden vastgesteld of er predisponerende (bacteriële, immunologische) factoren zijn voor het ontwikkelen van late Lymeziekte en, als dat zo is, hoe dit proces kan worden beïnvloed.
- Ook adviseert de commissie onderzoek te doen naar de relevantie van co-infecties met andere door teken overgedragen micro-organismen en, als de noodzaak daartoe blijkt, de diagnostiek naar deze micro-organismen te verbeteren.

9.5 Ontwikkelen en bundelen van kennis en expertise

Behandelaars van patiënten met Lymeziekte in Nederland vertonen variatie in expertise en aanpak. Behandelaars in de eerste en tweede lijn voelen zich soms onvoldoende toegerust om patiënten met (vooral late) Lymeziekte of patiënten die hun klachten aan Lymeziekte toeschrijven op de juiste manier te behandelen en tegemoet te treden. De meeste gespecialiseerde behandelcentra in de tweede of derde lijn hebben ieder een eigen aanpak. Ook is er een tekort aan gespecialiseerde psychologische deskundigen. De commissie komt daarom tot de volgende aanbevelingen:

- Een uniforme, multidisciplinaire aanpak (inclusief psychologische deskundigheid) bij de behandeling van patiënten met vooral late Lymeziekte en van patiënten bij wie de klachten aan Lymeziekte worden toegeschreven is gewenst.
 - Het advies van de minister van VWS voor afstemming tussen gespecialiseerde behandelcentra voor Lymeziekte verdient implementatie. In aanvulling
-

daarop kan facilitering van de vorming van bijvoorbeeld een netwerk bijdragen aan uniformiteit in de aanpak.

- Huisartsen met veel ervaring op het gebied van Lymeziekte kunnen bij dit netwerk worden betrokken. Tegelijkertijd kan het netwerk ook dienen als informatiebron voor behandelaars met minder ervaring.
- Bij een integrale benadering zal het tekort aan psychologische deskundigheid nog versterkt worden. Deze deskundigheid moet dan ook verder ontwikkeld worden en geïncorporeerd worden in de behandelcentra.
- Een netwerk van gespecialiseerde behandelcentra vormt behalve een bron van kennis ook een potentiële bron van onderzoeksgegevens over (patiënten met) Lymeziekte. Het netwerk moet zo worden ingericht dat deze gegevens kunnen worden verzameld.
- Een inventarisatie van de (na)scholing van artsen op het gebied van diagnostiek en behandeling van Lymeziekte is wenselijk. Indien nodig moet het aanbod in de opleiding en nascholing worden vergroot.

Een vorm waarin de functies multidisciplinaire patiëntenzorg, opleiding, onderzoek, kennisdeling en implementatie worden gecombineerd is de academische werkplaats. Aan een dergelijke werkplaats kan een internationale dimensie toegevoegd worden door aansluiting te zoeken bij de onderzoeksactiviteiten die in het Verenigd Koninkrijk gestart worden, naar aanleiding van het traject van de *James Lind Alliance*. De commissie geeft deze organisatievorm als suggestie mee.

9.6 Verbeteren van de informatievoorziening

Uit het ervaringsperspectief blijkt een grote behoefte aan eenduidige, betrouwbare informatievoorziening. Dit kan via het internet, maar ook door voorlichtingsmateriaal bij natuurcentra, parken en wandelgebieden. Gezien de omvang van het probleem met Lymeziekte en de tegenstrijdige informatievoorziening op dit moment, meent de commissie dat hier een taak voor de overheid ligt. De commissie denkt hierbij ook aan andere ministeries dan alleen het ministerie van VWS. Zij juicht de verschillende al wel genomen initiatieven toe en komt in aanvulling daarop tot de volgende aanbeveling:

- De versterking van de voorlichting moet zo worden ingericht dat evaluatie van de effectiviteit mogelijk wordt, en deze evaluatie moet vervolgens ook worden uitgevoerd.
-

Literatuur

-
- 1 James Lind Alliance. internet. <http://www.lindalliance.org/index1.asp>. laatst geraadpleegd: 11-06-2013.
 - 2 Stichting de Ombudsman, Nederlandse vereniging voor Lyme patiënten. De ziekte van Lyme. Een onderschat probleem. 2011. Stichting de Ombudsman, Nederlandse vereniging voor Lyme patiënten.
 - 3 Athena Instituut, Vrije Universiteit Amsterdam. <http://www.falw.vu.nl/nl/onderzoek/athena-instituut/index.asp>. laatst geraadpleegd: 11-06-2013.
 - 4 Gezondheidsraad. Medische producten: nieuw en nodig! Achtergrondstudies bij de investeringsagenda voor onderzoek naar innovatieve en relevante medische producten. Den Haag: Gezondheidsraad; 2011: A10/10.
 - 5 Raad voor Gezondheidsonderzoek. Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie. Den Haag: Raad voor Gezondheidsonderzoek; 2006: 53. Internet: www.gr.nl.
 - 6 Athena Instituut. Onderzoeksagenda ziekte van Lyme. Behoeften van patiënten, hoogrisicogroepen en zorgverleners. Amsterdam: Athena Instituut, Vrije Universiteit Amsterdam; 2013. Internet: www.gr.nl.
 - 7 Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; 216(4552): 1317-1319.
 - 8 Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR e.a. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977; 20(1): 7-17.
 - 9 RIVM. Infectieziekten: Vectoren. http://www.rivm.nl/Thema_s/Infectieziekten/Zo%C3%B6nosen/Vectoren. laatst geraadpleegd: 11-06-2013.
-

- 10 Wageningen University, RIVM, Natuurkalender. Tekenradar. [Http://www.tekenradar.nl](http://www.tekenradar.nl). laatst geraadpleegd: 11-06-2013.
- 11 RIVM. Tekenradar. <http://www.tekenradar.nl/veelgestelde-vragen?session=318jom29p98onqfa2unau3m0f2>. laatst geraadpleegd: 11-06-2013.
- 12 Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, Vourc HG, Neteler M, Rosa R. Lyme borreliosis in Europe. *Euro Surveill* 2011; 16(27). <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19906>. laatst geraadpleegd: 11-06-2013
- 13 Marques AR. Lyme disease: a review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10(1): 13-20.
- 14 Sprong H, Takken W. Meer teken in de natuur: een goed teken? *Zoogdier* 2013; 23(2):1-4.
- 15 Perret JL, Guigoz E, Rais O, Gern L. Influence of saturation deficit and temperature on Ixodes ricinus tick questing activity in a Lyme borreliosis-endemic area (Switzerland). *Parasitol Res* 2000; 86(7): 554-557.
- 16 RIVM. Grootschalig onderzoek naar preventief antibioticagebruik tegen ziekte van Lyme. http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Algemeen_Actueel/Nieuwsberichten/2013/Grootschalig_onderzoek_naar_preventief_antibioticagebruik_tegen_ziekte_van_Lyme. laatst geraadpleegd: 15-4-2013.
- 17 Norris SJ, Lin T. Out of the woods: the remarkable genomes of the genus *Borrelia*. *J Bacteriol* 2011; 193(24): 6812-6814.
- 18 Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012; 379(9814): 461-473.
- 19 Radolf JD, Caimano MJ, Stevenson B, Hu LT. Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10(2): 87-99.
- 20 Parola P, Raoult D. Tick-borne bacterial diseases emerging in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(2): 80-83.
- 21 Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. The pathogenesis of lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. *Mol Med* 2008; 14(3-4): 205-212.
- 22 Norris SJ. How do lyme borrelia organisms cause disease? The quest for virulence determinants. *Open Neurol J* 2012; 6: 119-123.
- 23 Van Dam AP. Lyme-borreliose: recente inzichten in de pathogenese en diagnostiek. *Tijdschr Infect* 2006; 1: 23-30.
- 24 Moriarty TJ, Norman MU, Colarusso P, Bankhead T, Kubes P, Chaconas G. Real-Time High Resolution 3D Imaging of the Lyme Disease Spirochete Adhering to and Escaping from the Vasculature of a Living Host. *PLoS Pathog* 2008; 4(6): e1000090.
- 25 RIVM. Meer inzicht ziekte van Lyme door onderzoek. http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Algemeen_Actueel/Nieuwsberichten/2012/Meer_inzicht_ziekte_van_Lyme_door_onderzoek. laatst geraadpleegd: 11-06-2013.
- 26 Hofhuis A, Harms MG, van der Giessen JWB, Sprong H, Notermans DW, van Pelt W. Ziekte van Lyme in Nederland 1994-2009. *Infectieziekten Bulletin* 2010; 21(3): 84-87.
- 27 Berglund J, Eitrem R, Norrby SR. Long-term study of Lyme borreliosis in a highly endemic area in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1996; 28(5): 473-478.
-

- 28 Heyman P, Cochez C, Hofhuis A, van der Giessen J, Sprong H, Porter SR e.a. A clear and present danger: tick-borne diseases in Europe. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(1): 33-50.
- 29 Tijssse-Klasen E, Jacobs JJ, Swart A, Fonville M, Reimerink JH, Brandenburg AH e.a. Small risk of developing symptomatic tick-borne diseases following a tick bite in The Netherlands. *Parasit Vectors* 2011; 4: 17.
- 30 Embers ME, Ramamoorthy R, Philipp MT. Survival strategies of *Borrelia burgdorferi*, the etiologic agent of Lyme disease. *Microbes Infect* 2004; 6(3): 312-318.
- 31 Huppertz HI, Bartmann P, Heiningen U, Fingerle V, Kinet M, Klein R e.a. Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. *Eur J Pediatr* 2012. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00431-012-1779-4>. laatst geraadpleegd: 11-06-2013.
- 32 Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A e.a. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(1): 69-79.
- 33 Auwaerter PG, Bakken JS, Dattwyler RJ, Dumler JS, Halperin JJ, McSweeney E e.a. Antiscience and ethical concerns associated with advocacy of Lyme disease. *Lancet Infect Dis* 2011; 11(9): 713-719.
- 34 Halperin JJ. Nervous system lyme disease: is there a controversy? *Semin Neurol* 2011; 31(3): 317-324.
- 35 Huppertz HI, Dressler F. Lyme disease. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. Philadelphia: Saunders; 2011: 579-590.
- 36 Van den Broek P, van Everdingen J, Gassner F, Evenblij MH. Ziekte van Lyme. Nasleep van een Tekenbeet. 2012. Den Haag Bio-wetenschappen en Maatschappij.
- 37 CBO. Conceptrichtlijn Lymeziekte. 2012. CBO.
- 38 Hansen K, Asbrink E. Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the *Borrelia burgdorferi* flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1989; 27(3): 545-551.
- 39 Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992; 115 (Pt 2): 399-423.
- 40 Kuiper H, Cairo I, van Dam A., de Jongh B., Ramselaar T, Spanjaard L e.a. Solitary erythema migrans: a clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. *Br J Dermatol* 1994; 130(4): 466-472.
- 41 Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, Goldberg NS, Bittker S, Cooper D e.a. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. *Am J Med* 1996; 100(5): 502-508.
- 42 Hansen K, Pii K, Lebech AM. Improved immunoglobulin M serodiagnosis in Lyme borreliosis by using a mu-capture enzyme-linked immunosorbent assay with biotinylated *Borrelia burgdorferi* flagella. *J Clin Microbiol* 1991; 29(1): 166-173.
-

- 43 Wilske B, Fingerle V, Herzer P, Hofmann A, Lehnert G, Peters H e.a. Recombinant immunoblot in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. Comparison with indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assay. *Med Microbiol Immunol* 1993; 182(5): 255-270.
- 44 Bacon RM, Biggerstaff BJ, Schriefer ME, Gilmore RD, Jr., Philipp MT, Steere AC e.a. Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or peptide antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates. *J Infect Dis* 2003; 187(8): 1187-1199.
- 45 Goettner G, Schulte-Spechtel U, Hillermann R, Liegl G, Wilske B, Fingerle V. Improvement of Lyme borreliosis serodiagnosis by a newly developed recombinant immunoglobulin G (IgG) and IgM line immunoblot assay and addition of VlsE and DbpA homologues. *J Clin Microbiol* 2005; 43(8): 3602-3609.
- 46 Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. Prospective study of serologic tests for lyme disease. *Clin Infect Dis* 2008; 47(2): 188-195.
- 47 Ang CW, Brandenburg AH, van Burgel ND, Bijlmer H, Herremans T, Stelma FF e.a. Nationale vergelijking van serologische assays voor het aantonen van *Borrelia*-antistoffen. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2012; 20: 111-119.
- 48 Herremans T, van Burgel ND, Brandenburg AH, Meijer B, Verduyn Lunel F, Nabuurs-Franssen M e.a. Interlaboratoriumvariatie van de serologie voor de ziekte van Lyme in Nederland. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2012; 20: 105-110.
- 49 Ang CW, van Burgel ND. *Borrelia*-serologie in de Nederlandse situatie: interpretatie van testuitslagen en ontwikkelingen. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2012; 20: 120.
- 50 Harrer T, Geissdorfer W, Schoerner C, Lang E, Helm G. Seronegative Lyme neuroborreliosis in a patient on treatment for chronic lymphatic leukemia. *Infection* 2007; 35(2): 110-113.
- 51 Feder HM, Jr., Johnson BJ, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP e.a. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med* 2007; 357(14): 1422-1430.
- 52 Herremans M, Hofhuis A, Notermans D, Nozari N, Nijhuis C, Kortbeek LM e.a. Combining C6 ELISA and IgM immunoblot for the detection of antibodies in early Lyme infection. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2010; 18: S82.
- 53 Kuiper H, de Jongh BM, Nauta AP, Houweling H, Wiessing LG, van Charante AW e.a. Lyme borreliosis in Dutch forestry workers. *J Infect* 1991; 23(3): 279-286.
- 54 Ang CW. Diagnostische (on)mogelijkheden bij *Borrelia*-infecties. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2012; 20: 126-129.
- 55 Van Nunen FJHB, Sprong H, Hofhuis A, Bijlmer H, Herremans T. Detectie van *Borrelia burgdorferi* s.l.-specifieke immunocomplexen in patiënten met erythema migrans en neuroborreliose. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2012; 20: 130-133.
- 56 Philipp MT, Bowers LC, Fawcett PT, Jacobs MB, Liang FT, Marques AR e.a. Antibody response to IR6, a conserved immunodominant region of the VlsE lipoprotein, wanes rapidly after antibiotic treatment of *Borrelia burgdorferi* infection in experimental animals and in humans. *J Infect Dis* 2001; 184(7): 870-878.
-

- 57 Lantos PM. Chronic Lyme disease: the controversies and the science. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9(7): 787-797.
- 58 Gezondheidsraad. Het chronische-vermoeidheidssyndroom. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2005/02.
- 59 Hovius JWR, Speelman P. Chronische lymeziekte; een verwarrende entiteit. *Tijdschrift voor Infectieziekten* 2012; 7(1): 20-29.
- 60 Nadelman RB, Hanincova K, Mukherjee P, Liveris D, Nowakowski J, McKenna D e.a. Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease. *N Engl J Med* 2012; 367(20): 1883-1890.
- 61 Dutch Cochrane Centre. Effectiviteit en bijwerkingen van een langdurige antibioticabehandeling bij de ziekte van Lyme. Amsterdam: Dutch Cochrane Centre; 2013. Internet: www.gr.nl.
- 62 Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E e.a. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117(11-12): 393-397.
- 63 Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1990; 336(8728): 1404-1406.
- 64 Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. *Infection* 1996; 24(1): 69-72.
- 65 Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW e.a. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124(9): 785-791.
- 66 Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(10): 715-719.
- 67 Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A e.a. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(8): 571-581.
- 68 Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP e.a. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345(2): 85-92.
- 69 Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT e.a. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003; 60(12): 1916-1922.
- 70 Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S e.a. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003; 60(12): 1923-1930.
- 71 Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Minerva Med* 2008; 99(5): 489-496.
-

- 72 Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E e.a. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008; 70(13): 992-1003.
- 73 Kullberg BJ. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of prolonged antibiotic treatment after intravenous ceftriaxone in patients with (possible) persistent Lyme disease. NTR2469, 2012. <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2469>. laatst geraadpleegd: 11-06-2013.
- 74 Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling ggz. Multidisciplinaire richtlijn Somatisch Onvoldoende verklaarde Lichamelijke Klachten (SOLK) en Somatoforme Stoornissen. Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van SOLK en Somatoforme Stoornissen. 2010. Trimbos-instituut.
- 75 Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med* 1999; 130(11): 910-921.
- 76 White PD, Moorey S. Psychosomatic illnesses are not "all in the mind". *J Psychosom Res* 1997; 42(4): 329-332.
- 77 Sigal LH. Musculoskeletal features of Lyme disease: understanding the pathogenesis of clinical findings helps make appropriate therapeutic choices. *J Clin Rheumatol* 2011; 17(5): 256-265.
- 78 Moser MM. Treatment for a 14-year-old girl with Lyme disease using therapeutic exercise and gait training. *Phys Ther* 2011; 91(9): 1412-1423.
- 79 Woessner R, Treib J. [Pain, fatigue, depression after borreliosis. Antibiotics used up--what next?]. *MMW Fortschr Med* 2003; 145(38): 45-48.
- 80 Deary V, Chalder T, Sharpe M. The cognitive behavioural model of medically unexplained symptoms: a theoretical and empirical review. *Clin Psychol Rev* 2007; 27(7): 781-797.
- 81 Edwards TM, Stern A, Clarke DD, Ivbijaro G, Kasney LM. The treatment of patients with medically unexplained symptoms in primary care: a review of the literature. *Ment Health Fam Med* 2010; 7(4): 209-221.
- 82 Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *Clin Evid (Online)* 2011; 05(1101): 1.
- 83 Bleijenberg G, van der Meer JW. Chronic Fatigue Syndrome. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrisons's Principles of internal medicine*. The McGraw-Hill Companies; 2011: 3519.
- 84 Huibers MJH, Wessely S. The act of diagnosis: pros and cons of labelling chronic fatigue syndrome. *Psychological Medicine* 2006; 36: 895-900.
- 85 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Tekenbeten en lyme. http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Onderwerpen/T/Tekenbeten_en_lyme. laatst geraadpleegd: 11-06-2013.
- 86 Hovius KE. *Borrelia* infections in dogs. *Epidemiological, clinical and diagnostic aspects*: 1999.
-

-
- A De adviesaanvraag
 - B De commissie
 - C Geraadpleegde ervaringsdeskundigen en artsen
 - D Britse top 10 onderzoeksvragen Lymeziekte
 - E Onderzoeksprioriteiten focusgroeponderzoek

Bijlagen

De adviesaanvraag

Brief van 27 april 2011 van de voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal aan de voorzitter van de Gezondheidsraad:

Geachte mevrouw Gunning-Schepers,

Op 26 april jl. heeft de Kamer op grond van artikel 30 van het Reglement van Orde van de Tweede Kamer der Staten-Generaal besloten, de Gezondheidsraad advies te vragen over de Raad regerende aspecten met betrekking tot het bij de commissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport in behandeling zijnde Burgerinitiatief van de Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten. Specifiek wordt gedacht aan de stand van de wetenschap op het gebied van diagnostiek, therapie en gewenst onderzoek over de ziekte van Lyme.

De Kamer zou het bijzonder op prijs stellen als de Gezondheidsraad de Kamer nog dit jaar van advies zou kunnen dienen.

In de bijlage vindt u het betreffende Burgerinitiatief.

Met vriendelijke groet,

Gerdi A. Verbeet

Voorzitter van de Tweede Kamer
der Staten-Generaal

De commissie

-
- prof. dr. S.W.J. Lamberts, *voorzitter*
emeritus hoogleraar interne geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam
 - prof. dr. P.J. van den Broek
emeritus hoogleraar infectieziekten, Leids Universitair Medisch Centrum,
Leiden
 - dr. N.D. van Burgel
medisch microbioloog, Hagaziekenhuis, Den Haag
 - prof. dr. H. van der Horst
hoogleraar huisartsgeneeskunde, VU Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr. K.E. Hovius
dierenarts, kliniek voor dieren 't Heike, Veldhoven
 - prof. dr. M.J.H. Huibers
hoogleraar empirisch gestuurde psychotherapie, VU, Amsterdam
 - drs. B. van Kooten
neuroloog, Gelreziekenhuizen, Apeldoorn
 - prof. dr. B.J. Kullberg
hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten, Universitair Medisch
Centrum St. Radboud, Nijmegen
 - prof. dr. J.W.M. van der Meer
emeritus hoogleraar inwendige geneeskunde, Universitair Medisch Centrum
St. Radboud, Nijmegen
-

- dr. H. Sprong
projectleider teken-overdraagbare aandoeningen, Centrum voor Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- drs. J. Leek, *vervangend waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- drs. C. Schenk, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- dr. M.F.M. Langelaar, *secretaris* (tot 01-04-2012)
Gezondheidsraad, Den Haag
- drs. C.A. Dondorp, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. K. Groeneveld, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. ir. V.W.T. Ruiz van Haperen, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Geraadpleegde ervaringsdeskundigen en artsen

-
- drs. G. Bruijn, reumatoloog, MC Zuiderzee / Emmeloord
 - H. Hutink, lotgenotencontact, Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten, Amersfoort
 - S. Huyshe-Shires, voorzitter *Lyme Disease Action*, Penryn, Verenigd Koninkrijk
 - dr. H.C. Klein, psychiater, neurowetenschapper, Universitair Medisch Centrum Groningen
 - M. Mud, bestuurslid Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten, Amersfoort
 - drs. J.S. van Os, cardioloog, Tjongerschansziekenhuis, Heerenveen
 - G. Pekel, bestuurslid Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten, Amersfoort
 - dr. ir. D. Uitdenbogerd, petitionaris Burgerinitiatief Ziekte van Lyme

Deskundigen van het *European Centre for Disease Control and Prevention*, Dept. *Emerging and Vector-Borne Diseases*, Stockholm.

Deelnemers focusgroeponderzoek Athena Instituut.

Britse top 10 onderzoeksvragen lymeziekte

- 1 Wat is de beste behandeling voor kinderen en volwassenen met a) vroege lymeziekte zonder neurologische betrokkenheid en zonder erythema migrans en b) late lymeziekte van welke manifestatie ook? Geneesmiddel(en), dosering en duur hierbij betrekken.

What is the best treatment for children and adults presenting with a) early Lyme disease without neurological involvement and not including erythema migrans and b) late Lyme disease of any manifestation? To include consideration of drug(s), dose, duration.

 - 2 Welke kernvragen (klinisch en epime-diologisch) moeten worden gesteld om de diagnose lymeziekte te kunnen stellen bij kinderen en volwassenen in het Verenigd Koninkrijk en zou een wegingstabel bruikbaar en zinvol zijn?

What key questions (clinical and epidemiological) should be considered to help make a diagnosis of Lyme disease in children and adults in the UK and would a weighting table be useful?

 - 3 Hoe effectief zijn de op dit moment in het VK gebruikte tests in het detecteren van infecties, veroorzaakt door de verschillende genospecies en stammen *Borrelia burgdorferi s.l.* in het VK en welke enkelvoudige test of testcombinaties zijn het best om actieve lymeziekte te diagnosticeren dan wel uit te sluiten? Dient rekening gehouden te worden met het stadium van de ziekte en de leeftijd van de patiënt bij het interpreteren van deze testen?

How effective are the current UK tests in detecting infections due to the genospecies and strains of *B burgdorferi s.l* in the UK and which single test and what combination of tests performs best in diagnosing or ruling out active Lyme disease. Should stage of the disease and patient age be taken into account when interpreting these tests?

 - 4 Wat zijn de uitkomsten van gevallen waarbij langdurige behandeling is toegepast?

What are the outcomes of cases where long term treatment has been used?
-

- 5 Wat is de beste handelwijze wanneer symptomen terugkeren nadat een behandeling is afgerond?
What is the optimal course of action if symptoms relapse after a treatment course is finished?
- 6 Wat is de beste handelwijze wanneer symptomen persisteren na initiële behandeling: dient behandeling met antibiotica te worden voortgezet totdat alle symptomen over zijn of moet een andere dosis of type antibioticum worden gebruikt en wat is de handelwijze wanneer behandeling helemaal lijkt te falen?
What is the optimal course of action if symptoms persist after initial treatment: should antibiotic treatment be continued until all symptoms have resolved or should a different dose or different antibiotic be used and what is the course of action if treatment appears to fail completely?
- 7 Zijn aanhoudende symptomen na gebruikelijke behandeling het gevolg van aanhoudende infectie of een immuunrespons of een ander proces?
Are continuing symptoms following conventional recommended treatment due to continued infection, or an immune response or other process?
- 8 Hoe vaak komt terugkeer van symptomen en klachten en therapiefalen voor en zijn zij gerelateerd aan stadium van de ziekte, geslacht, co-infecties of andere factoren?
How common is relapse and treatment failure and is it related to disease stage, gender, co-infections or any other factor?
- 9 Zijn er lange termijn gevolgen wanneer behandeling laat wordt ingezet?
Are there long-term consequences if treatment is delayed?
- 10 Kan Lymeziekte via andere routes worden overgedragen: van persoon tot persoon via seksueel contact, via de placenta of borstvoeding, via orgaandonatie of bloedtransfusies?
Can Lyme be transmitted via other means: person to person sexually, transplacentally or by breast feeding; through organ donation; through blood transfusion?
-

Onderzoeksprioriteiten focusgroeponderzoek

Focusgroep	Onderwerpen van onderzoek
Patiënten met kortdurende Lymeziekte	<ol style="list-style-type: none"> 1 Betere, snellere diagnostiek 2 Kennis medici van symptomen 3 Bekendheid bij publiek vergroten
Patiënten met lang(er) durende Lymeziekte (aangedragen door de NVLP)	<ol style="list-style-type: none"> 1 Meer wetenschappelijke kennisdeling (NL en internationaal) 2 Betere technieken voor diagnostiek 3 Onderzoek naar combinatie antibiotica en andere behandelingen (bv. immuunondersteuning, ontgiften)
Patiënten met lang(er) durende Lymeziekte (aangedragen door leden van de commissie)	<ol style="list-style-type: none"> 1 Onderzoek behandeling (duur van behandeling, combinatie met andere behandelingen, combinatie antibiotica) 2 Kennis medici verbeteren 3 Internationaal kenniscentrum
Ouders van kinderen met Lymeziekte	<ol style="list-style-type: none"> 1 Betere technieken voor diagnostiek 2 Landelijk expertisecentrum/EU samenwerking 3 Kennis/deskundigheidsbevordering medici
Huisartsen	<ol style="list-style-type: none"> 1 Gevalideerde vragenlijsten voor chronische Lyme 2 Alternatieven voor antibiotica 3 Mechanisme post-infectieus beeld van Lyme
Beroepsbeoefenaren met een verhoogd risico op de ziekte van Lyme	<ol style="list-style-type: none"> 1 Effect Lymeziekte op arbeidsproductiviteit 2 Is Lyme een beroepsziekte? 3 Preventieoverzicht (internationaal)
Recreanten met een verhoogd risico op de ziekte van Lyme	<ol style="list-style-type: none"> 1 Betere, eenduidige informatie 2 Betere kennis eerste symptomen Lyme bij medici 3 Mogelijkheden/effectiviteit geïmpregneerde kleding

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.

