

Zorginstituut Nederland t.a.v.
Mevrouw drs. M.J.A. van Eijndhoven
Arts M&G
Adviseur sector zorg

Onderwerp: consultatie standpunt Lyme Borreliose

Amersfoort, 31 augustus 2015

Geachte mevrouw van Eijndhoven, collega,

De Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten en de Stichting Tekenbeetziekten wil het Zorginstituut Nederland allereerst bedanken voor de aan ons geboden consultatie mogelijkheden over het concept standpunt Lyme Borreliose van het Zorginstituut Nederland.

De vraag die in geschil is, is of de langdurige behandeling met (combinaties van) antibiotica bij personen met aanhoudende klachten; specifieke of niet specifieke; waarbij al dan niet sprake is geweest van een aangetoonde en behandelde primaire infectie met Lyme Borreliose voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee te verzekeren zorg is in het kader van de Zorgverzekeringswet.

Aanleiding voor het Zorginstituut Nederland om tot een beoordeling en standpuntbepaling te komen zijn o.a. Lyme Borreliose behandelingen uitgevoerd door het Borreliose Centrum te Augsburg die gebaseerd zijn op de International Lyme And Associated Diseases Society (ILADS) richtlijn (bron 1) en de richtlijn van de Deutsche Borreliose Gesellschaft (bron 2). De betrokken verzekeraars hebben deze behandelingen niet vergoed omdat deze behandelingen afwijken van de Nederlandse CBO richtlijn 2013 (bron 3) voor de ziekte van Lyme.

Als reactie op bovenstaande vraag geeft dit consultatie document zowel het standpunt weer van de Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten (NVLP) als van de Stichting Tekenbeetziekten (STZ). Deze reactie is na zorgvuldige onderlinge raadpleging gemaakt.

Het document is verdeeld in de volgende hoofdstukken:

- 1. Standpunt van de NVLP en STZ over de wenselijkheid van vergoeding van langer durende antibioticabehandelingen bij de ziekte van Lyme. Het gaat dan om antibioticabehandelingen die in duur, toedieningsvorm en/of medicatiecombinaties afwijken van de CBO richtlijn van 2013.**
- 2. Onderbouwing van het standpunt van de NVLP en de STZ met eindconclusie.**
- 3. Aanvullingen en verbeteringen met betrekking tot de tekst van de concept beoordeling door het Zorginstituut Nederland.**

- 4. Informatie over het tot stand komen van de CBO richtlijn 2013 en de mate van betrokkenheid van patiënten als partij in het eindresultaat. Betrokkenheid van patiëntenorganisaties is een belangrijk kwaliteitscriterium voor het Zorginstituut Nederland (bron 4).**
- 5. Literatuurlijst en relevante studies die nog niet meegenomen zijn in de conceptbeoordeling van het Zorginstituut Nederland.**

1. Standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten en de Stichting Tekenbeetziekten over de wenselijkheid van vergoeding van langer durende antibioticabehandelingen bij de ziekte van Lyme of persisterende Lyme geassocieerde klachten.

De NVLP en STZ staan op het standpunt dat vergoeding van langer durende antibiotica-behandelingen vanuit het basis ziektekostenverzekeringspakket bij de ziekte van Lyme of bij persisterende Lyme geassocieerde klachten zeer wenselijk blijft.

Het gaat hierbij om antibiotica behandelingen die in duur, toedieningsvorm en/of medicatiecombinaties af kunnen wijken van de definitieve CBO richtlijn van 2013 maar binnen de conceptversie van de CBO richtlijn van oktober 2011 (bron 5) blijven vallen waar de NVLP en de Lyme experts van het Radboudumc mee in hadden gestemd.

In de concept CBO richtlijn van oktober 2011, die wel onderschreven werd door de NVLP en de Lyme experts van het Radboudumc, stond de aanbeveling om "bij behandeling van een patiënt met chronische Lyme-geassocieerde klachten zonder aantoonbare organische afwijkingen alle mogelijke verklaringen en behandelingen met de patiënt te bespreken waarbij de klinische waarschijnlijkheid dat er een actieve Lyme-infectie bestaat uitgangspunt kan zijn". In de consensustekst van deze concept CBO richtlijn deed de richtlijncommissie geen uitspraak voor of tegen behandeling.

De NVLP en STZ onderschrijven nog steeds bovengenoemde aanbeveling en niet de aanbeveling voor patiënten met de ziekte van Lyme en persisterende klachten zoals verwoord staat in paragraaf 4.3.3. van de definitieve versie van de CBO richtlijn uit 2013.

Daarin wordt geadviseerd om deze patiënten uit te leggen dat "als er geen organische oorzaak is gevonden, dat het onwaarschijnlijk is dat de klachten worden veroorzaakt door een actieve infectie met de *Borrelia burgdorferi*, dat langdurige behandelingen met antibiotica in deze situatie geen effect hebben laten zien en dat antibiotische behandeling daarom geen standaardbehandeling is. "Daarnaast wordt geadviseerd na te gaan of verlichting mogelijk is door het aanpakken van psychologische en sociale factoren".

De NVLP en STZ zijn van mening dat de patiënt en zijn/haar klachten centraal moeten staan bij de behandeling.

Hierbij dient de mogelijkheid te blijven bestaan om op individueel niveau af te kunnen wijken van de definitieve CBO richtlijn van 2013, indien de behandelend arts dit na een zorgvuldige afweging en met uitleg over de voor- en nadelen van de antibioticabehandeling wenselijk acht. Hierbij kan opgemerkt worden dat medische richtlijnen geen wettelijk voorschriften zijn.

CBO richtlijnen zijn ontworpen als kwaliteitsinstrumenten en aanbevelingen waar, beargumenteerd en na zorgvuldige afweging, van afgeweken mag en kan worden.

Gemiddelde patiënten bestaan vooral in statistieken. Zorg aan patiënten is maatwerk. Een medicus kan daarom besluiten van de richtlijn af te wijken.

Het CBO geeft hierover het volgende aan (bron 6) :

“Patiënten zijn degenen die het beste kunnen aangeven welke uitkomsten van behandeling voor hen belangrijk zijn, en welke uitgangspunten bij het afwegen van de voor- en nadelen van verschillende behandelopties gehanteerd moeten worden”.

Interessant is ook wat minister Schippers zelf over de richtlijn zegt:

"Ondertussen is het wel zo dat als er een impasse ontstaat en er tijdelijk een richtlijn moet komen, ik blijf ben met het feit dat er ook wat is. Als je moet zeggen dat er niks is, hebben mensen ook helemaal niks waaraan zij zich kunnen houden. Wij hebben handvatten nodig. Die handvatten zijn in de richtlijn verder uitgewerkt. De richtlijn is geen wettelijk voorschrift. Er wordt daarin uitgegaan van gemiddelde patiënten. Deze richtlijn is dus net als alle andere richtlijnen. Het kan ook zo zijn dat zorgverleners tot andere conclusies komen en afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van de richtlijn is soms zelfs noodzakelijk als de situatie van de patiënt dat vereist. Als er van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit wel beargumenteerd en gedocumenteerd worden volgens het comply or explain-principe. Vervolgens kunnen wij daar weer van leren bij de ontwikkeling van de richtlijn, want een en ander is geen statisch geheel."

Na te lezen via;

http://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/plenaire_verslagen/detail.jsp?vj=2013-2014&nr=83&version=2

Na te luisteren via; <http://debatgemist.tweedekamer.nl/debatten/burgerinitiatief-ziekte-van-lyme>"

Zolang er nog geen gouden standaard is voor de diagnostiek en behandeling van persisterende Lyme geassocieerde klachten blijft er dan ruimte voor het doorbehandelen van patiënten op geleide van hun klachten en reactie op behandeling.

2. Onderbouwing van het standpunt van de NVLP en de STZ met eindconclusie.

In het conceptrapport van het Zorginstituut wordt de langdurige behandeling beoordeeld bij eerder voor Lyme borreliose “adequaat” behandelde patiënten met persisterende niet specifieke klachten. De term “adequaat” kan, in de betekenis van voldoende en afdoende behandeld, in deze gevallen niet gesteld worden want er blijven persisterende en ernstig invaliderende klachten (bron 2, 5,7, 8, 9, 10, 15) bestaan bij deze behandelde patiënten. Er kan alleen gesteld worden dat er behandeld is conform de gehanteerde richtlijn.

In landen waar besmette teken en tekenbeten bij mensen regelmatig voorkomen zoals bijvoorbeeld Engeland (bron 8) Amerika (bron 9) , Canada (bron 10), Duitsland (bron 2), Polen (bron 11), Frankrijk, Italië (bron 12), en Nederland (bron 13) is al jarenlang sprake van een controverse over de betrouwbaarheid van de diagnostische tests en over wat de goede behandeling is bij de ziekte van Lyme en Lyme geassocieerde klachten.

Vooral wanneer het gaat om de behandeling van patiënten met persisterende klachten is er veel discussie.

In al deze landen komen regelmatig patiënten voor met persisterende Lyme geassocieerde klachten na reguliere behandelingen. Dan gaat het niet om zeldzaam voorkomende gevallen die als hoge uitzonderingen de gehanteerde behandelingen in hun effectiviteit bevestigen.

In Nederland varieert de schatting over het percentage persisterende klachten bij voor Lyme behandelde patiënten tussen de 6 en 23%. (RIVM bron 13).

Recente studies van de CDC (bron 9) in Amerika schatten de incidentie van de ziekte van Lyme in Amerika op 300.000 tot 420.000 gevallen per jaar. In Amerika geeft de NIH/CDC (bron 9) aan dat van de behandelde patiënten met de ziekte van Lyme naar schatting 10 tot 20% persisterende klachten houdt.

Het onderzoek van Aucott uit 2012 (bron 14), waarbij Lyme patiënten met een erythema migrans en een snelle reguliere behandeling werden vervolgd, komt tot een percentage persisterende klachten van 36 %.

De Amerikaanse Lyme patiënten belangenbehartiger en non profit organisatie

LymeDisease.org laat op haar informatie pagina zien dat de percentages patiënten met persisterende klachten kunnen variëren van 10 tot 50% afhankelijk van hoe de klachten en de verbetering daarvan gedefinieerd worden: objectief of subjectief.

Objectief kan omschreven worden als waarneembaar/vaststelbaar voor een ander bijvoorbeeld een arts, in het Engels: “sign” of “objective finding”.

Subjectief kan omschreven worden als de klacht (beleving) zoals weergegeven door de patiënt, in het Engels: “symptom”. Het Nederlandse woord symptoom kent niet dit onderscheid en kan zowel een klacht van een patiënt als een objectief kenmerk van een ziekte betekenen.

Het volgende citaat van Lorraine Johnson, JD, MBA, van juli 2015 is in dit verband veelzeggend:

<https://www.lymedisease.org/lymepolicywonk-growing-number-of-chronic-lyme-patients-still-no-government-action-plan/>

“So estimates range from 10-50%. Why the big difference? The differences are likely the result of what measure of success is used. Some studies measure success based on whether objective findings, like a swollen knee or a rash is resolved. Others actually consider whether the patient continues to have symptoms or is restored to wellness and able to get on with their life. Patients care about whether they get well period.

Resolution of an objective finding is meaningless if you can't work!”

Patiënten willen niet alleen voor één objectiveerbaar symptoom behandeld worden. Zij willen middels behandeling genezing bereiken of zodanige klachtenvermindering dat zij weer in staat zijn om zowel in hun sociale leven als in de maatschappij te functioneren.

Deze gegevens uit de internationale praktijk (bron 2,5,7,8,9,10,11,12,13,14,15) betekenen dat de reguliere op zichzelf zeer waardevolle antibioticabehandelingen, naast als niet volledig adequaat in de zin van voldoende en afdoende, ook als beperkt effectief omschreven kunnen worden en methodologisch zeker niet als effectief omschreven kunnen worden in de betekenis van steeds doeltreffend.

In de wereldliteratuur zijn inmiddels vele artikelen gepubliceerd over zowel onderzoeken in vitro (bron 16) als proefdieronderzoeken bij paarden, honden, muizen en apen (bron 18,21,22,23) waaruit blijkt dat borrelia bacteriën (er zijn verschillende stammen waarvan de aantallen binnen Europese landen kunnen verschillen) niet alleen complexe bacteriën zijn maar ook in staat zijn om kortdurende en langer durende antibiotica behandelingen (bij Embers zelfs drie maanden doxycycline en ceftriaxon bron 18) te overleven.

In een voor de bacterie toxische leefomgeving zoals bijvoorbeeld bij toediening van antibiotica laat de borrelia burgdorferi sensu lato opvallende overlevingsstrategieën zien.

Voorbeelden hiervan zijn het vormen van cystes (bron 17,19) en slijmlagen, het veranderen van oppervlakte-eiwitten, het stoppen met delen of het sterk vertragen van de delingssnelheid (bron 23), het zich verstoppelen in slecht doorbloed weefsel zoals kraakbeen (bron 24) en het veroorzaken van immunosuppressie bij de gastheer (bron 20).

Deze strategieën kunnen de effectiviteit van bepaalde antibiotica duidelijk verminderen en het afweersysteem van de gastheer op het verkeerde been zetten.

Natuurlijk zijn de resultaten van deze onderzoeken niet zonder meer een op een over te zetten naar de mens.

Maar gegeven de schaarsheid van RCT onderzoeken bij de mens over de effecten van lange termijn (3 maanden of meer) antibioticabehandelingen bij persisterende Lyme-geassocieerde klachten leveren in vitro- en proefdieronderzoeken belangrijk passend bewijs dat het plausibel maakt dat borrelia bacteriën reguliere antibiotica behandelingen kunnen overleven, het afweersysteem kunnen misleiden (bron 20,26) en afwisselend actief/passief langdurig aanwezig kunnen blijven in levende organismes zoals de mens (bron 19,20,23,24,25,45).

Dit houdt met grote waarschijnlijkheid in dat bij Lyme patiënten met persisterende klachten de reguliere behandeling zoals aanbevolen in de CBO richtlijn 2013 niet “adequaat” is geweest, en vervolgbehandeling dus nodig is.

Daarnaast zijn er verschillende observationele studies die als passend bewijs (bron 13,27,28) aantonen dat, langer behandelen met bepaalde antibiotica dan regulier, de klachten van de behandelde patiënten duidelijk verminderen en de kwaliteit van hun leven belangrijk verbeteren. De Gezondheidsraad komt in haar notitie Lyme onder de loep uit 2013 (bron 29) ook tot de aanbeveling om een tweede antibiotica kuur van 6 weken serieus te overwegen bij persisterende klachten.

Verder laat de Gezondheidsraad, bij patiënten met kenmerkende persisterende klachten die eerder antibiotisch behandeld zijn, de mogelijkheid open aan de behandelde arts om een afweging te maken en deze patiënten verder te behandelen met antibiotica.

In de conceptstandpuntbepaling van het Zorginstituut Nederland staat onder paragraaf 3.5 (bron 30) dat het DCC een gunstig effect van langdurige antibioticabehandeling niet kon aantonen maar ook niet kon uitsluiten.

In het Zorginstituut Nederland document “beoordeling stand van wetenschap en praktijk” van januari 2015 (bron 31,32) worden 4 pakketcriteria genoemd die gebruikt worden om zorg uit te zonderen van of toe te voegen aan het basisverzekeringspakket te weten: **noodzakelijkheid, effectiviteit, uitvoerbaarheid en kosteneffectiviteit.**

Ad: noodzakelijkheid

Onder noodzakelijkheid wordt verstaan:

- a) Medische noodzaak tot behandeling
- b) Ernst van het gezondheidsprobleem
- c) Zorgbehoefte en ziektelast
- d) Noodzakelijkheid van verzekeren van de interventie

In het enquêteonderzoek dat de NVLP samen met De Stichting Ombudsman in 2011 (bron 7) heeft uitgevoerd naar de ziekte van Lyme en dat belangrijk heeft bijgedragen aan het burgerinitiatief richting Tweede Kamer en het opzetten van het expertisecentrum bij het Radboudumc worden o.a. de volgende conclusies getrokken:

Conclusie 3a:

Van de mensen met een standaard antibioticakuur heeft 89% er tijdelijk baat bij gehad en had daarna gedeeltelijke, blijvende, later optredende of erger wordende klachten. Hieruit blijkt dat de ziekte na standaardbehandeling kan evolueren.

Conclusie 3b:

Men krijgt geen of met moeite erkenning voor blijvende klachten na standaardbehandeling waardoor men moeite heeft met het vinden van een reguliere vervolgbehandeling in Nederland. Men is hiervoor, tegen hoge (eigen) kosten, aangewezen op zorg in het buitenland of niet-reguliere zorg in Nederland. Zowel de waardering voor als het vertrouwen in de reguliere zorg in Nederland van lymepatiënten is dan ook laag.

Conclusie 4a:

De gevolgen van het chronisch ziek zijn door de ziekte van Lyme zijn groot: er is gemiddeld een arbeidsverlies van 54% en 10-30% heeft op het gebied van huishouden, mobiliteit, woonvoorzieningen en op juridisch vlak hulp nodig, die men vaak zelf bekostigt.

Conclusie 4b:

De gevolgen van de ziekte van Lyme voor schoolgaanden of studerenden zijn groot: bij meer dan de helft leidt de ziekte tot grote leerproblemen en hoog verzuim. Bij meer dan een kwart leidt de ziekte tot het beëindigen van de scholing/studie. Uit de enquête blijkt dat er voor deze groep weinig begrip en (formeel) ondersteuning is.

In het Amerikaanse onderzoek (bron 9) uit 2014 van Lorraine Johnson e.a. PubMed [24749006](#) "Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey" staan de volgende conclusies:

Based on our survey results, CLD patients suffer from significantly impaired HRQoL, (Health-related quality of life) utilize healthcare services more frequently and have greater limitations on their ability to work compared to the general population and patients with other chronic diseases. The heavy burden of illness associated with CLD highlights the need for earlier diagnosis of Lyme disease to avoid progression to CLD, as

well as the need for innovative treatment approaches to reduce the burden of illness and concomitant costs posed by this illness.

Uit de studie van Steensma en Dubbelboer uit 1999, gehouden onder 391 Lyme patiënten in Nederland (bron **33**) bleek dat 71% nog duidelijke dagelijkse beperkingen had na de behandeling, dat 50% ondanks de duidelijke klachten niet verder behandeld werd en 35% van de patiënten in loondienst in de WAO belandde.

De NVLP en STZ vinden dat aan het pakketcriterium **noodzakelijkheid** bij de ziekte van Lyme of bij chronische Lyme geassocieerde klachten op basis van bovengenoemde onderzoeken voldaan kan worden.

Ad: effectiviteit

Onder effectiviteit wordt verstaan

- a) Relevante meerwaarde voor de patiënt
- b) Verlichting van lijden
- c) Stijging van kwaliteit van leven
- d) Genezing
- e) Afremming van verdere achteruitgang

Onderzoek van Stricker uit 2011 (bron **27**) laat zien dat verlichting van lijden door verlengde antibiotica infuusbehandelingen en stijging van kwaliteit van leven bij persisterende Lyme-geassocieerde klachten goed mogelijk is.

Ook uit het vragenlijst onderzoek van de NVLP en Stichting Ombudsman (bron **7**) komt naar voren dat een tweede antibiotica behandeling verlichting van lijden en een stijging van de kwaliteit van leven mogelijk kan maken.

De NVLP en de STZ vinden dat aan het pakketcriterium **effectiviteit** op basis van de begrippen passend bewijs en plausibiliteit, voortkomend uit resultaten van in vitro onderzoek, proefdieronderzoeken, observationele- en vragenlijstonderzoeken bij mensen met Lyme geassocieerde persisterende klachten, voldaan kan worden (bron **7,15,16,27,28,34,35**).

Het valt de NVLP en STZ verder op dat veel onderzoeken alleen gaan over behandelingen met doxycycline en ceftriaxon en weinig over andere antibiotica combinaties die mogelijk effectiever kunnen zijn (bron **34,36**). Ook de rol van tekenbeet co-infecties bij het onderhouden van de klachten, naast besmetting met borrelia bacteriën, wordt vrijwel niet meegenomen in onderzoek.

Meer en nog betrouwbaarder onderzoek is dan ook zeker nodig. Zowel om de betrouwbaarheid van de diagnostische tests te verhogen als om de wetenschappelijke onderbouwing en effectiviteit van de behandeling bij de ziekte van Lyme inclusief de bijdrage van tekenbeet co-infecties verder te verbeteren.

Ad: uitvoerbaarheid

Onder uitvoerbaarheid wordt verstaan:

- a) Welke factoren belemmeren of bevorderen een succesvolle uitvoering
- b) Bestaat er voldoende draagvlak
- c) Wat zijn de kosten
- d) Moeten tarieven vastgesteld worden

Het geven van antibiotische medicatie (pillen) of vergelijkbare medicatie voor langere tijd is in de praktijk prima uitvoerbaar en kan om kosten te drukken door huisartsen gedaan worden, zo nodig met specialistische consultatie.

Het geven van infuusbehandelingen (bijvoorbeeld langer dan 30 dagen) vereist specialistische begeleiding en is kostbaarder. Maar infuusbehandelingen kunnen, om kosten te drukken naast in een daghospitaal, ook thuis met begeleiding van een wijkverpleegkundige gedaan worden. Het risico op antibioticaresistentie en nadelige bijwerkingen van de medicatie kan, door het hanteren van zorgvuldige bewakingsprotocollen en tussentijdse monitoring gestuurd vanuit bij voorkeur de Lyme expertisecentra, goed beheersbaar gehouden worden.

Het burgerinitiatief leverde naast ca. 70.000 handtekeningen ook een unaniem besluit in de Tweede Kamer op voor het opzetten van een expertisecentrum voor behandeling en onderzoek naar de ziekte van Lyme.

De NVLP en STZ zijn naast het Radboudumc, het AMC en het RIVM zeer nauw betrokken bij het tot stand komen en aansturen van dit expertisecentrum. Er kan daarom gesproken worden van een breed draagvlak.

De kosten van antibioticabehandelingen met pillen zijn beperkt.

Doxycycline 2 x 100 mg. per dag gegeven kost ca. 0,36 euro per dag. Dit is exclusief receptkosten en consulten van de huisarts of specialist.

Ceftriaxon 2 x 1000 mg. per dag, gegeven gedurende 6 weken, kost ca. 12 a 15 euro.

De kosten van infuusbehandelingen zijn duidelijk hoger i.v.m. de specialistische zorg en de wijze van toediening.

Hoewel deze gegevens er wel zijn geeft de Nederlandse Zorg Autoriteit per individueel ziekenhuis geen informatie over behandelingskosten dus ook niet over de kosten van daghospitaal infuusbehandelingen met antibiotica.

De NVLP en STZ vinden dat aan het pakketcriterium **uitvoerbaarheid** kan worden voldaan op basis van bovengenoemde argumenten en gegevens.

Ad kosteneffectiviteit

Onder kosteneffectiviteit wordt verstaan:

- a) De verhouding tussen de kosten en de effecten zijn in brede zin acceptabel
- b) Verschil in kosten wordt afgezet tegen verschil in effecten middels kosteneffectiviteitanalyses

- c) Gemeten verschil in effectiviteit wordt (meestal) uitgedrukt in eenheid gezondheidswinst of eenheid ziektelast respectievelijk de QALY of DALY
- d) QALY staat voor quality adjusted life year hetgeen een jaar in optimale gezondheid betekent. Het tegenovergestelde van QALY is DALY. DALY staat voor disability adjusted life year hetgeen een jaar met ziektelast en slechte gezondheid betekent. DALY clustert de ziektelast waarbij mortaliteit en morbiditeit geaggregeerd worden.

Afgezien van de kosten van medische consumptie en studie uitval zijn de kosten verbonden aan bijvoorbeeld arbeidsverzuim hoog, namelijk het dubbele van het brutosalaris van de verzuimende medewerker. Als voorbeeld: een medewerker met serieuze persistente Lyme geassocieerde klachten die hierdoor 2 jaar volledig niet kan werken en een bruto jaarsalaris verdient van 60.000 euro betekent voor de werkgever gemiddeld 240.000 euro aan verzuimgerelateerde onkosten.

In het onderzoek van het RIVM (bron 37: Hofhuis e.a. Arbeidsgerelateerde ziektelast door Lyme- Borreliose in Nederland) worden de ziektekosten in Nederland (voor de werkende bevolking) van tekenbeten en Lyme infecties, al dan niet arbeidsgerelateerd, berekend op 22 miljoen euro: 297.000 per 100.000 werknemers.

Van deze kosten wordt 75% veroorzaakt door persistente Lyme geassocieerde klachten. Directe niet gezondheidszorgkosten zijn in deze berekening nog niet meegenomen.

Er zijn in Nederland, voor zover bekend bij de NVLP en STZ, geen kosteneffectiviteitanalyses uitgevoerd naar langere of gecombineerde behandelingen bij de ziekte van Lyme of bij persistente Lyme geassocieerde klachten. Een betrouwbare rekenkundige onderbouwing ontbreekt derhalve.

Wel is bekend dat de kosten voor behandeling in academische ziekenhuizen veel hoger zijn dan die van huisartsen en algemene ziekenhuizen. Beperking van langdurige antibiotica behandelingen tot binnen de wetenschappelijke muren van de academische ziekenhuizen zal leiden tot een toestroom van patiënten naar deze ziekenhuizen, met forse gevolgen voor wachtlijsten en kosten.

Bovendien zal de uitstroom naar buitenlandse artsen verder toenemen hetgeen in strijd is met het beleid van de minister en de in mei 2014 door de Tweede Kamer unaniem aangenomen motie.

In het Zorginstituut Nederland document “beoordeling stand van wetenschap en praktijk” van januari 2015 wordt naast de pakketcriteria ook aangegeven dat in een situatie van zwakker bewijs; RCT onderzoeken over langere antibiotica behandelingen bij persistente Lyme geassocieerde klachten zijn zeer schaars; het zorgvuldig verzamelen, registreren, monitoren en evalueren van behandelingsdata, bijvoorbeeld door de in oprichting zijnde expertisecentra, belangrijke aanvullende redenen kunnen zijn om deze behandelingen in het basispakket te blijven verzekeren.

De NVLP en STZ zijn van mening dat op dit moment de situatie van een zorgvuldige dataregistratie, middels de in oprichting zijnde expertisecentra bij patiënten met de ziekte van Lyme en persistente Lyme geassocieerde klachten, gerealiseerd gaat worden.

Verder wordt in het document beoordeling stand van wetenschap en praktijk van januari 2015 aangegeven dat, in een situatie van slechte prognose of slechte kwaliteit van leven; de

zogenaamde “rug tegen de muur patiënten”; een beperkte bewijskracht t.a.v. de effectiviteit van de behandeling acceptabel is.

Nieuwe interventies zoals langer behandelen met meerdere en/of andere antibiotica combinaties kunnen dan ingezet worden bij patiënten met persisterende Lyme geassocieerde en ernstige invaliderende klachten die niet of onvoldoende reageren op de reguliere behandeling.

“Iets doen geeft dan kans op een stabilisatie of een verbetering, niets doen geeft dat niet”.

Er kan dan van het credo dat medici normaal hanteren bij behandelen, namelijk als eerste niet schaden en bij twijfel afzien van behandeling, afgeweken worden omdat in bepaalde gevallen afzien van behandelen ook schade kan veroorzaken.

Er zijn jammer genoeg niet veel onderzoeken gedaan naar de ziektelast en kwaliteit van leven bij patiënten met persisterende Lyme geassocieerde klachten. Maar de onderzoeken van de NVLP/Stichting ombudsman (bron 7), van Dubbelboer en Steensma (bron 33) en Lorriane Johnson e.a. (bron 9) laten in de praktijk een sterk verontrustend beeld zien m.b.t. de kwaliteit van leven van patiënten met persisterende Lyme geassocieerde klachten.

Het onderzoek van Lorraine Johnson betrof een gevalideerd vragenlijstonderzoek bij 5057 Amerikanen. Na selectie bleven 3070 over waarvan vaststond dat er sprake was van een Lyme infectie (EM en/of positieve labtesten: Elisa, Western Blott, PCR).

De scores van de Lyme patiënten op dagelijks ervaren gezondheid/klachten waren slechter dan van patiënten met diabetes, kanker, chronische lage rugpijn, astma en depressie.

Opvallend was ook dat 43% van deze Lyme patiënten volledig gestopt was met werken als gevolg van hun klachten, slechts 15 % werkte nog volledig, 13% had voorafgaand aan de Lyme infectie geen werk en 26% had werkaanpassingen nodig zoals ander lichter werk, minder uren werken etcetera.

Dit zijn opmerkelijk hoge percentages. Zeker wanneer rekening gehouden wordt met het feit dat Amerika een veel slechter niveau van sociale voorzieningen kent (bijvoorbeeld vaak geen doorbetaling van loon bij ziekte) dan Nederland.

De NVLP en STZ zijn van mening dat, gezien de resultaten van vragenlijstonderzoeken bij patiënten met persisterende Lyme geassocieerde klachten (bron 7,9,33,37) en gebaseerd op onze ervaring, een slechte kwaliteit van leven bij zeker de helft van hen voorkomt.

Het onthouden van de mogelijkheid van behandeling onder goede medische begeleiding anders dan conform de CBO richtlijn van 2013 vinden de NVLP en STZ op basis van bovengenoemde gegevens niet acceptabel.

De NVLP en STZ vinden het zeker aannemelijk dat, naast natuurlijk een goede preventie, een effectieve behandeling van persisterende Lyme geassocieerde klachten kosteneffectief kan zijn.

Gegeven de ziektelast kostenberekening uit het RIVM onderzoek (bron 37) en de conclusies 4a en 4b uit het enquête onderzoek van de stichting Ombudsman (bron 7), namelijk een gemiddeld arbeidsverlies van 54 % bij persisterende Lyme geassocieerde klachten en meer dan een kwart beëindigt zelfs studie of scholing, en gegeven de resultaten van het DALY onderzoek in Nederland van van den Wijngaard e.a. uit 2015 (bron 38) met als een van de uitkomsten een DALY van 1.661 (is relatief hoog) per patiënt met persisterende Lyme geassocieerde klachten, kan deze aanname plausibel zijn.

Eindconclusie:

Samenvattend vinden de NVLP en STZ dat gesteld kan worden dat het behandelen conform de huidige CBO richtlijn 2013 in een aanzienlijk aantal gevallen niet als adequaat (voldoende en afdoende) noch als voldoende effectief (in de zin van steeds doeltreffend) omschreven kan worden. Uit proefdier- en laboratorium onderzoek komen sterke aanwijzingen dat borrelia bacteriën complexe bacteriën zijn met verschillende overlevingsstrategieën in een voor hen giftige omgeving waardoor zij in staat zijn om antibioticabehandelingen van enkele weken en zelfs langer te overleven.

Bij patiënten met persisterende Lyme-geassocieerde klachten is sprake van een grote lijdensdruk met een jarenlange slechte kwaliteit van leven bij een aanzienlijk percentage van hen: minimaal de helft of meer. Als gevolg hiervan valt een groot percentage langdurig uit in werk en studie. Deze groep veroorzaakt ook in belangrijke mate (75% of meer) de ziektelast kosten (bron 37).

Langer behandelen of met andere combinaties van antibiotica behandelen dan in de CBO richtlijn 2013 staat kan de kwaliteit van het leven verbeteren en het lijden verlichten.

Niets doen is in dit geval de patiënt schade berokkenen.

Aan de pakketbeheer onderwerpen: noodzakelijkheid, effectiviteit, uitvoerbaarheid en kosteneffectiviteit kan volgens de NVLP en STZ worden voldaan. En natuurlijk is veel meer onderzoek en dataregistratie nodig om betere, effectievere behandelingen te ontwikkelen

De conclusie van het Zorginstituut Nederland op pagina 22, dat langdurige behandeling met antibiotica bij patiënten met persisterende Lyme-geassocieerde klachten niet effectief is, kan wetenschappelijk gezien niet onderbouwd worden, zie ook de conclusie van het Dutch Cochcrane Centre dat aangeeft dat het effect van langdurige antibiotica behandeling ook niet uitgesloten kan worden. Wanneer de wetenschap over persisterend Lyme-geassocieerde klachten nog in ontwikkeling is dienen de ervaringen uit de praktijk extra te tellen.

Zoals eerder vermeld staan de NVLP en STZ daarom op het standpunt dat zolang er nog geen gouden standaard is voor de diagnostiek en behandeling van persisterende Lyme geassocieerde klachten er ruimte moet blijven voor het doorbehandelen van patiënten op geleide van hun klachten en reactie op behandeling.

Het vergoeden van deze behandelingen dient in het basisverzekeringspakket te blijven.

Gezien de ernst van persisterende Lyme-geassocieerde klachten en de invaliderende effecten daarvan op de patiënten dient het voordeel en niet het nadeel van de twijfel bij de patiënt gelegd te worden.

De volgende citaten zijn van Sir William Osler, Canadees hoogleraar geneeskunde, grondlegger van het huidige patiëntgerichte geneeskunde onderwijs en een van de vier stichters van Johns Hopkins Hospital:

"He who studies medicine without books sails an uncharted sea, but he who studies medicine without patients does not go to sea at all. "Listen to your patient, he is telling you the diagnosis,"

3. Aanvullingen/verbeteringen m.b.t de tekst van de concept beoordeling door het ZIN

Het valt de NVLP en STZ op dat in de concept beoordeling van het ZIN geen aandacht besteed wordt aan rechterlijke uitspraken in Nederland over het vergoeden van langer durende antibiotica behandelingen bij persisterende Lyme geassocieerde klachten waarbij sprake is van een conflict over de vergoeding van deze behandelingen tussen de verzekerde en de verzekeraar. De rechter heeft zich in het voordeel van de verzekerde uitgesproken en daarbij ook een interpretatie gegeven van het begrip “wetenschap en praktijk” (bron **39, 40**). De NVLP en STZ zijn van mening dat, het ZIN in zijn weging over wel of niet vergoeden van antibiotica behandelingen die afwijken van de CBO richtlijn van 2013, deze jurisprudentie mee hoort te nemen.

In de concept beoordeling van het ZIN wordt gerefereerd aan het RCT PLEASE onderzoek uitgevoerd door het Radboudumc. Dit onderzoek, hoewel belangrijk, is echter nog niet gepubliceerd. Het is methodologisch onjuist dat aan dit onderzoek gerefereerd wordt en dat een samenvatting van dit onderzoek in de conceptbeoordeling opgenomen is.

De NVLP en STZ vinden het opvallend dat het Zorginstituut Nederland in de conceptbeoordeling geen enkele aandacht besteedt aan de resultaten van in vitro onderzoeken naar de effectiviteit van antibiotica bij het bestrijden van borrelia bacteriën. Ook de resultaten van proefdieronderzoeken lijken niet te worden meegewogen in het kader van aanvullend passend bewijs, pathofysiologie en plausibiliteit.

Uit het beoordelingskader stand van de wetenschap en praktijk van januari 2015 wordt duidelijk dat alleen onderzoek bij mensen meegewogen wordt in de beoordeling door ZIN. In een situatie waarin bijna nog geen lange termijn RCT onderzoek of systematische reviews beschikbaar zijn bij mensen en zelfs korte termijn RCT onderzoeken naar antibiotica behandelingen bij de ziekte van Lyme schaars zijn bij de mens vinden de NVLP en STZ dit wetenschappelijk niet juist.

Het volgende voorbeeld geeft weer waarom in vitro onderzoek zomaar van belang kan zijn:

“Penicilline werd als antibioticum in 1928 door de artsbacterioloog Alexander Fleming ontdekt door een in eerste instantie mislukt in vitro experiment naar stafylokokken. Fleming trof op zijn voedingsbodems met stafylokokken de schimmel penicillium notatum aan en vroeg zich af waarom alle bacteriën rondom de schimmel verdwenen waren”. De waarnemingen en conclusies van Fleming vormden later de basis voor de ontwikkeling van de antibiotica behandelingen tegen infectieziekten bij mens en dier.

De CBO richtlijn van 2013 wordt op pagina 7 omschreven als evidence based. Dat is niet geheel correct zoals ook blijkt uit de beschrijving die daarna volgt.

Op pagina 9 wordt de term adequaat gebruikt bij eerder voor Lyme borreliose behandelde patiënten. De term behandeling conform de richtlijn is een juiste beschrijving.

Op pagina 10 wordt aangegeven dat de ziekte van Lyme alleen door borrelia bacteriën wordt veroorzaakt. Het is zeker niet uitgesloten dat tekenbeet co-infecties door bijvoorbeeld bartonella, babesia e.a. ook een rol kunnen spelen bij ziekte van Lyme en bij persistente klachten.

Bij moeilijk behandelbare Lyme patiënten wordt vaak een mix van min of meer latente infecties aangetroffen die een weerslag op het afweersysteem kunnen hebben.

Deze co-infecties kunnen ook via andere routes dan via de teek opgelopen zijn. Maar in de teek zijn inmiddels wel tientallen verschillende ziekteverwekkers gevonden (bron 41). Hoe hun rol is, is nog onduidelijk. Meer onderzoek hiernaar is zeker gewenst.

Op pagina 10 staat vermeld dat de kans op besmetting klein is in de eerste 24u. na de tekenbeet. Dit is niet geheel correct. Ook binnen 24u. bestaat er al een redelijke kans op besmetting. (bron 42)

Op pagina 11 wordt aangegeven dat mensen “soms” besmet kunnen raken zonder dat ze een rode kring hebben gezien. Het begrip “soms” is onjuist en de manier waarop een erythema migrans er meestal uit kan zien kan totaal anders zijn dan een rode kring met opheldering bijvoorbeeld rode grillige vlek, eczeemachtige vlekken , blauwige vlekken en meerdere verspreide vlekjes (bron 44).

In ca. 30 a 40% gevallen van besmetting is er geen erythema migrans. (bron 43).

Op pagina 20 paragraaf 3.6 standpunt internationale verzekeraars staat vermeld dat het goede nieuws is dat patiënten met PTLDS bijna altijd beter worden na verloop van tijd en dat het slechte nieuws is dat het maanden kan duren voordat met zich weer volledig goed voelt. Deze bewering wordt wetenschappelijk gezien op geen enkele manier onderbouwd en staat in schril contrast met bijvoorbeeld de resultaten van de onderzoeken naar ziektebelasting, kwaliteit van leven en arbeidsongeschiktheid bij patiënten met Lyme-geassocieerde klachten.

4. Informatie over het tot stand komen van de CBO richtlijn 2013 en de mate van betrokkenheid van patiënten als partij in het eindresultaat. Betrokkenheid van patiëntenorganisaties is een belangrijk kwaliteitscriterium voor het Zorginstituut Nederland.

Op aanvraag van de NVLP startte in 2008 een richtlijnherziening om te komen tot een duidelijke verbetering van het diagnose- en behandelbeleid.

De richtlijnherziening had tot doel om, met name voor chronische en complexe patiënten, het beleid te verbeteren en de in de praktijk ondervonden problemen en tekortkomingen door een nieuwe richtlijn beter te ondervangen.. De opdracht van VWS en ZonMw was om dit te doen met inachtneming van de argumenten vanuit de patiënten vertegenwoordigd door de NVLP.

De NVLP en de vertegenwoordigers van het Lyme centrum Radboudumc (Lyme-experts en mede onderzoekers van de PLEASE studie) hebben de richtlijn niet onderschreven vanwege

een procedureel onjuist proces. Dat juist deze twee partijen de uiteindelijke richtlijn niet hebben onderschreven kan opmerkelijk genoemd worden.

Er lag na meer dan 3 jaar intensieve discussie op basis van de literatuur en stand van de wetenschap, expert opinion, patiëntenperspectief en overige overwegingen een consensusrichtlijn (oktober 2011) bij de richtlijncommissie die zowel de NVLP als het Radboudumc konden onderschrijven.

Waarbij, zoals al eerder vermeld is, de aanbeveling was om "bij behandeling van een patiënt met chronische Lyme geassocieerde klachten zonder aantoonbare organische afwijkingen alle mogelijke verklaringen en behandelingen met de patiënt te bespreken waarbij de klinische waarschijnlijkheid dat er een actieve Lyme infectie bestaat uitgangspunt kan zijn".

In de consensusstekst stond letterlijk dat de commissie geen uitspraak deed voor of tegen behandeling. Dit betekende dat er plaats was voor het doorbehandelen van deze patiënten met antibiotica op geleide van de klachten en de reactie op de behandeling.

In de richtlijn was bereikt dat er voor artsen en patiënten voldoende speelruimte zat om op genuanceerde wijze tot individueel maatwerk te komen bij de diagnose en behandeling van persisterende Lyme geassocieerde klachten.

Gezien de bestaande onzekerheden lag de nadruk op maatwerk en het klinisch oordeel van de arts in samenspraak met zijn patiënt.

De bereikte verbeteringen voor de patiënten werden in 2012 plotseling teruggedraaid.

Na het bereiken van de consensus werden onder druk van bepaalde partijen de aangebrachte nuanceringsen uit de richtlijn geschrapt.

Er vond een procedureel onjuist krachtenspel plaats onder aanvoering van enkele commissieleden, waarbij de patiënten en hun belangen op onterechte wijze aan de kant werden geschoven.

Dit is de reden geweest waarom zowel de vertegenwoordigers van het Lyme-centrum Radboudumc als de NVLP de huidige CBO richtlijn 2013 niet meer konden onderschrijven. Belangrijk is hierbij op te merken dat, tegen het eind van het proces om tot een consensusrichtlijn te komen, de aanpassing niet op basis van nieuwe literatuur of nieuwe wetenschappelijke inzichten tot stand kwam.

5. Literatuurlijst en relevante studies die nog niet meegenomen zijn in de conceptbeoordeling van het Zorginstituut Nederland.

1. ILADS richtlijn 2014
2. DBG Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose Leitlinien, mei 2011
3. CBO richtlijn 2013
4. <https://www.zorginstituutnederland.nl/kwaliteit/het+kwaliteitsinstituut>
5. Concept CBO richtlijn oktober 2011
6. <http://www.cbo.nl/themas/evidence-based-werken-richtlijnen-/projecten/richtlijnen>
7. Enquête onderzoek NVLP/ Stichting De Ombudsman 2011: “De ziekte van Lyme, een onderschat probleem. Onderzoek naar de gevolgen voor patiënten en maatschappij, conclusie 3a
8. Dubrey S.W. e.a. Lyme disease in the United Kingdom
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24198341>
9. Lorraine Johnson e.a. PubMed [24749006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24749006/) “Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey”
10. Sperling J.L.H. e.a.: Evolving Perspectives on Lyme Borrelioses in Canada, the open neurology Journal 2012, 6
11. Grażyna Biesiada, Jacek Czepiel, Maciej R. Leśniak, Aleksander Garlicki, Tomasz Mach: Lyme disease review, Arch Med Sci 2012; 8, 6: 978-982
12. A Rizzoli (annapaola.rizzoli@iasma.it)^{1,2}, H C Hauffe^{1,2}, G Carpi¹, G I Vourc’h³, M Neteler¹, R Rosà¹ Lyme borreliosis in Europe, 2011 volume 16
13. Agnetha Hofhuis (Agnetha.Hofhuis@rivm.nl), Natascha Meunier¹, Kees van den Wijngaard¹, Fedor Gassner², Margriet Harms¹, Wilfrid van Pelt: Arbeidsgerelateerde ziektelast door Lyme-borreliose in Nederland, dec. 2013
14. John N. Aucott, Alison W. Rebman e.a.: Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: is there something here? Qual Life Res (2013) 22:75–84, DOI 10.1007/s11136-012-0126-6
15. Joanne Rubel: overzicht van 67 wetenschappelijke artikelen vanaf 1977-2000, Relapse/Persistence of Lyme Disease Despite Antibiotic Therapy, 16-09-2003
16. [John R. Caskey](#) and [Monica E. Embers](#) Persistier Development by B. burgdorferi Populations In Vitro, <http://aac.asm.org/content/early/2015/07/21/AAC.00883-15>
17. Joanne Rubel: overzicht van 71 wetenschappelijke artikelen vanaf 1900-2001: Survival in adverse conditions. Lyme disease: The Strategy of Morphological Variation in Borrelia burgdorferi & Other Spirochetes, December 2001
18. Monica E. Embers^{1*}, Stephen W. Barthold⁴ e.a., Persistence of Borrelia burgdorferi in Rhesus Macaques following Antibiotic Treatment of Disseminated Infection PLoS ONE 7(1): e29914. doi:10.1371/journal.pone.0029914, 2012
19. Joanne Rubel: overzicht van wetenschappelijke artikelen over cyste vorming: Studies on the Cystic Form of Borrelia burgdorferi, Mechanisms of Persistence, September 2003
20. Rebecca A. Elsner^{1,2a}, Christine J. Hastey^{1,2b}, Kimberly J. Olsen¹, Nicole Baumgarth Suppression of Long-Lived Humoral Immunity Following Borrelia burgdorferi Infection Infection. PLoS Pathog 11(7): e1004976. doi:10.1371/journal.ppat.1004976, 2015

21. Hodzic et al from UC Davis in California Persistence of *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice: *Antimicrob Agents Chemother* (2008;52(5):1728-36)
22. [Hodzic E](#)¹, [Imai D](#)¹, [Feng S](#)¹, [Barthold SW](#)¹. Resurgence of persisting non-cultivable *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice. *PLoS One*. 2014 Jan 23;9(1):e86907. doi: 10.1371/journal.pone.0086907. eCollection 2014
23. [Hodzic E](#) Lyme Borreliosis: Is there a preexisting (natural) variation in antimicrobial susceptibility among *Borrelia burgdorferi* strains? *Bosn J Basic Med Sci*. 2015 Jul 8;15(3):1-13. doi: 10.17305/bjbms.2015.594
24. Yrjänäinen H, Hytönen J, Hartiala P, Oksi J, Viljanen MK. Persistence of borrelial DNA in the joints of *Borrelia burgdorferi*-infected mice after ceftriaxone treatment. *APMIS*. 2010 Sep 1;118(9):665-73.
25. [Sharma B](#)¹, [Brown AV](#)¹, [Matluck NE](#)¹, [Hu LT](#)², [Lewis K](#)³. *Borrelia burgdorferi*, the Causative Agent of Lyme Disease, Forms Drug-Tolerant Persister Cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Aug;59(8):4616-24. doi: 10.1128/AAC.00864-15. Epub 2015 May 26.
26. [Kraiczy P](#)¹, [Skerka C](#), [Kirschfink M](#), [Zipfel PF](#), [Brade V](#) Immune evasion of *Borrelia burgdorferi*: insufficient killing of the pathogens by complement and antibody. *Int J Med Microbiol*. 2002 Jun;291 Suppl 33:141-6.
27. Raphael B Stricker, Allison K DeLong, Christine L Green, Virginia R Savely, Stanley N Chamallas, Lorraine Johnson, Benefit of intravenous antibiotic therapy in patient referred for treatment of neurologic Lyme disease, *International Journal of General Medicine*, 03-09-2011
28. [Massengo SA](#)¹, [Bonnet F](#), [Braun C](#), [Vital A](#), [Beylot J](#), [Bastard J](#). Severe neuroborreliosis: The benefit of prolonged high-dose combination of antimicrobial agents with steroids--an illustrative case. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005 Feb;51(2):127-30
29. Gezondheidsraad: Lyme onder de loep, 26-06-2013
30. Zorginstituut Nederland: Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk post-treatment Lyme Borreliosis syndrome (PTLDS), concept 30-06-2015
31. Zorginstituut Nederland: "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" januari 2015
32. College voor zorgverzekeringen: "Pakketbeheer in de praktijk , deel 3", 14-10-2013
33. Steensma JD †, Dubbelboer JS. Lyme-ziekte in een ander perspectief: een onderzoek naar de ervaringen van 391 Lyme-patiënten, *Med. Contact* 1999;26:966-9
34. Jie Feng¹, Paul G. Auwaerter², Ying Zhang Drug Combinations against *Borrelia burgdorferi* Persists In Vitro: Eradication Achieved by Using Daptomycin, Cefoperazone and Doxycycline, *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0117207 March 25, 2015
35. [Daniel J. Cameron](#)* Proof That Chronic Lyme Disease Exists, *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2010; 2010: 876450. [10.1155/2010/876450](https://doi.org/10.1155/2010/876450)
36. [Feng J](#), [Wang T](#)¹, [Shi W](#), [Zhang S](#), [Sullivan D](#), [Auwaerter PG](#), [Zhang Y](#) Identification of novel activity against *Borrelia burgdorferi* persists using an FDA approved drug library. *Emerg Microbes Infect*. 2014 Jul;3(7):e49. doi: 10.1038/emi.2014.53. Epub 2014 Jul 2
37. Agnetha Hofhuis (Agnetha.Hofhuis@rivm.nl), Natascha Meunier, Kees van den Wijngaard, Fedor Gassner, Margriet Harms, Wilfrid van Pelt (Wilfrid.van.pelt@rivm.nl) Arbeidsgerelateerde ziektelast door Lyme- Borreliose in Nederland, december 2013
38. Cees C. van den Wijngaard, Agnetha Hofhuis, Margriet G. Harms, Juanita A. Haagsma, Albert Wong, G.A. de Wit, Arie H. Havelaar, Anna K. Lugne', Anita W.M. Suijkerbuijk,

- Wilfrid van Pelt: The burden of Lyme borreliosis expressed in disability-adjusted life years; The European Journal of Public Health Advance Access published June 16, 2015
39. Vonnis Rechtbank Zeeland-West Brabant, kanton Tilburg 15-07-2015 zaak rolnr. 3781661 CV EXPL 15-526.
 40. Het Europese Hof van Justitie: Arrest Smits Peerbooms in zaak C-157/99, 12-07-2001
 41. Utrecht centrum voor teken gebonden ziekten: <http://www.uctd.eu/nl/ziekteverwekkers/>
 42. Transmission rate of Bb from bites of infected ticks <http://lymerick.net/Transmission-Bb-rate-time.htm>
 43. **Schmidt R, Kabatzki J, Hartung S, Ackermann R** Erythema migrans borreliosis in the Federal Republic of Germany. Epidemiology and clinical aspects [Dtsch Med Wochenschr.](#) 1985 Nov 22;110(47):1803-7
 44. **Bennet L, Fraenkel CJ, Garpmo U, Halling A, Ingman M, Ornstein K, Stjernberg L, Berglund J** Clinical appearance of erythema migrans caused by *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii*--effect of the patient's sex. [Wien Klin Wochenschr.](#) 2006 Sep;118(17-18):531-7.
 45. Adriana Marques, Sam R. Telford III, Siu-Ping Turk, Erin Chung, Carla Williams, Kenneth Dardick, Peter J. Krause, Christina Brandeburg, Christopher D. Crowder, Heather E. Carolan, Mark W. Eshoo, Pamela A. Shaw, and Linden T. Hu, Xenodiagnosis to Detect *Borrelia burgdorferi* Infection: A First-in-Human Study. *Clinical Infectious Diseases* 2014;58(7):937-45

Namens de NVLP en de STZ

Drs. K.T. Niks

bedrijfsarts