

Laat je niet Lymen

Bulletin van de Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten **Uitgave 1/2013**

Voorwoord **speciale editie richtlijnherziening**/3

Problematiek bij de ziekte van Lyme/4

Samenvatting knelpunten/6

Klinische uitingen bij Lyme-borreliose/7

Neurologische Lyme-borreliose/Neuroborreliose/10

Lyme-encefalopathie/14

Persisterende Lyme versus **Post Lyme Syndroom**/21

Behandeling van Lyme-borreliose/24

Aspecifieke klachten bij behandeling/26

De rol van lab-diagnostiek bij Lyme-borreliose/28

Commentaar op tekst **laboratoriumdiagnostiek**/31

Tekenbeet co-infecties bij Lyme-borreliose/38

Reactie op **laatste poging** in richtlijnproces/40

Bezwaarpunten eindresultaat richtlijn/42

Kwaliteitscriteria richtlijnen/48

Enkele verbeterpunten/49

Nawoord/60



Nederlandse Vereniging
voor Lyme patiënten

Colofon

Bestuur

Anton Riemslag Voorzitter
Jolanda Bekke Secretaris
Heleen Hutink Voorlichting
Miranka Mud Redactiecommissie
Gracia Pikel Belangenbehartiging
Hedwig Hermus Interim-penningmeester
Arie Verweij Evenementen

Ledenadministratie

Ledenadministratie Nederlandse Vereniging voor
Lymepatiënten (NVLP)
Stationstraat 79 G, 3811 MH Amersfoort
E-mail ledenadministratie@lymevereniging.nl
Opzeggingen graag schriftelijk vóór 1 november

Correspondentie richten aan

Secretariaat NVLP
Stationstraat 79 G, 3811 MH Amersfoort

Voor algemene informatie

Infolijn Ziekte van Lyme:
Telefoon 0900 2100022 (€ 0,25 per minuut)
Website www.lymevereniging.nl

Donaties

Uiteraard kunt u de NVLP ook financieel steunen.
Uw gift kunt u overmaken op ING-rekening 35.04.330
t.n.v. Ned. Ver. voor Lymepatiënten

Bulletin 'Laat je niet Lymen'

Redactie **Miranka Mud, Gracia Pikel**
Eindredactie **Miranka Mud**
Ontwerp **Studio Koelewijn, Den Haag**
Druk **Ando, Den Haag**

Het bulletin verschijnt vier keer per jaar aan het
eind van elk kwartaal. Kopij uiterlijk 6 weken voor
verschijning sturen naar:

Redactie 'Laat je niet Lymen'
Stationsstraat 79 G, 3811 MH Amersfoort
Telefoon 035 5260748
E-mail redactie@lymevereniging.nl

© 2013 NVLP / Aan de inhoud van dit bulletin kunnen
geen rechten worden ontleend

Voorwoord speciale editie richtlijnherziening

De Nederlandse richtlijnherziening

In 2004 kwam de medische richtlijn Lyme-borreliose tot stand. In deze richtlijn staat voor artsen aangegeven, hoe men Lymeziekte moet diagnosticeren en behandelen.

Deze richtlijn was een eerste stap om de diagnose en de behandeling van Lymeziekte in een leidraad voor artsen weer te geven. Hoewel dit ten dele was gelukt voor de eenvoudige ziektegevallen, schoot de richtlijn voor late/chronische Lymeziekte ernstig te kort. De richtlijn was onderwerp van veel kritiek bij zowel patiënten als medici. Belangrijke punten die in de praktijk wel aan de orde zijn, kwamen in deze richtlijn niet aan bod. Hierdoor werd er geen recht gedaan aan de ervaringen van veel patiënten en de complexiteit en onzekerheden van de ziekte. Dit leidde tot een te star diagnose- en behandelbeleid, waardoor te veel patiënten ten onrechte door de mazen van het net glipten.

De richtlijn blokkeerde flexibiliteit, individueel maatwerk bij diagnose en behandeling, wetenschappelijke discussie en de erkenning van hetgeen men nog niet zeker weet. Het document pretendeerde zekerheid waar deze er niet is en miste naar de mening van de NVLP nuancering.

Op aanvraag van de NVLP startte op 19 februari 2008 een herziening van deze richtlijn, gesubsidieerd door ZonMw. De NVLP nam actief deel aan dit proces met als doel het diagnose- en behandelbeleid te verbeteren. Deze herziening duurde maar liefst ruim vierenhalf jaar. Alexander Klusman en Miranka Mud participeerden als patiëntenvertegenwoordigers in de richtlijncommissie. Gracia Pekel, die vanaf het begin bij het hoofdstuk Lyme en arbeid betrokken was, werd de reserve kandidaat. Toen Alexander Klusman zich eind 2010 om gezondheidsredenen moest terugtrekken nam Gracia Pekel zijn plaats in. Alexander keek mee naar de verschillende richtlijnversies en de bereikte consensus en nam deel aan de besluitvorming hieromtrent.

Van consensus tot het terugtrekken van de NVLP

In de richtlijnherziening werd een consensus bereikt, waar de NVLP weliswaar niet helemaal tevreden mee was, maar die wel een vooruitgang voor de belangrijke groep chronische Lyme-patiënten betekende. Toen vlak voor het einde van het herzieningstraject de verworvenheden voor de chronische patiënten echter weer teruggedraaid werden, stapten de patiëntenvertegenwoordigers uit de richtlijncommissie en trok de NVLP zich als mandaterende vereniging terug. Zij konden de gang van zaken, de gevolgde procedure en het daaruit voortvloeiende eindresultaat niet steunen. Twee weken later bleken de internisten van het Lyme Expertise Centrum UMC St Radboud om dezelfde redenen de commissie te hebben verlaten.

In deze LJNL over de richtlijnherziening vindt u een kleine bloemlezing van de stukken die de patiëntenvertegenwoordigers tijdens de herzieningsperiode hebben ingebracht. Bij het maken van deze editie moesten we ervoor kiezen om sommige becommentarieerde onderwerpen, alle literatuurreferenties (zowel in de tekst zelf als alle bijgeleverde literatuur) alsook bijlagen en onze vele commentaarstukken en tekstvoorstellen achterwege te laten. Ook moesten we de wel geplaatste stukken soms drastisch inkorten. De LJNL zou anders honderden pagina's bevatten en niet te volgen zijn voor de lezers die de discussie in de commissie en de herzieningsstukken niet hebben meegekregen. Aan het eind van de hoofdstukken kunt u lezen wat er onder meer is ingeleverd. Om een voorbeeld te geven van onze werkwijze in de herziening, hebben we in het hoofdstuk Lyme-encefalopathie een commentaarstuk met referenties en tekstvoorstel geplaatst¹.

Deze speciale editie van de LJNL laat niet alleen iets van de visie en inbreng van de NVLP zien in de richtlijnherziening, maar het is vooral een uitgebreide LJNL over Lyme-borreliose vanuit het patiëntenperspectief.

Miranka Mud en Gracia Pekel



¹ We zijn ons bewust van de moeilijkheidsgraad van sommige teksten, waaronder ook Engelse en Duitse tekst, die overgeslagen kunnen worden. Wij hebben de bloemlezing in deze LJNL vastgelegd naar het origineel.



Problematiek bij de ziekte van Lyme

De ervaringen van lymepatiënten zijn vaak schrijnend te noemen. Menig lymepatiënt blijft verstoken van medische zorg en lijdt een gekweld, geïsoleerd leven van chronische ziekte zonder toekomstperspectief. Lymepatiënten lijden vaak niet alleen aan de directe gevolgen van deze nare slopende ziekte, maar ook aan het niet serieus genomen worden door de medische wereld. Zij leveren vaak een jarenlange strijd voor diagnose en behandeling van hun ziekte. Zij voelen zich dikwijls in de verdediging gedrukt, onheus bejegend.



Chronisch ziek zijn zonder medische behandeling, is een uitzichtloze situatie. Meerdere lymepatiënten geven aan liever kanker, aids of een andere ziekte te hebben; “dan krijgen wij tenminste een behandeling en hebben wij de kans om beter te worden”.

De weg die lymepatiënten afleggen door de medische wereld is vaak lang en onbevredigend. Menig lymepatiënt vertrekt voor medische zorg naar het buitenland (vaak met resultaat). Patiënten steken zich hiervoor in de schulden of maken hun spaargeld op. Anderen gaan over tot zelfbehandeling of belanden in het alternatieve circuit, waar zij door niet werkende alternatieve behandelingen naast hun geld ook de hoop verliezen. Soms krijgen zij in dit circuit naast dure alternatieve “medicijnen,” ook de antibiotica die hen door regulier werkende artsen werd geweigerd.

Doelstelling NVLP richtlijnherziening Lyme-borreliose

De NVLP acht de beschreven situatie waarin veel lymepatiënten verkeren mensonwaardig en onacceptabel. Daarom is verandering in het beleid ten opzichte van deze ziekte dringend gewenst. Patiënten mogen niet de dupe worden van de bestaande controversen en onduidelijkheid over diagnose en behandeling. De NVLP wil er verder op wijzen dat het hier niet om een zeldzame ziekte gaat, maar om een ziekte die duidelijk oprukt en ons allemaal aan gaat.

De NVLP wil geen zwart-wit discussie, noch een strijd tussen artsen en patiënten. De NVLP heeft ook oog voor de moeilijke opgave waar artsen vaak voor komen te staan, wanneer zij met een mogelijke lymepatiënt worden geconfronteerd. Artsen hebben eveneens behoefte aan een richtlijn die op de praktijk aansluit.

Rondom de ziekte van Lyme bestaat nog veel onzekerheid en verschil van opvatting. Veel onderzoek naar deze ziekte moet nog gedaan worden. Te veel lymepatiënten vallen buiten de diagnose en daarmee buiten een behandeling en worden hierdoor chronisch zieke patiënten. De NVLP vindt het belangrijk dat bestaande onzekerheden in een richtlijn erkend worden.

De huidige richtlijn hanteert echter een te rigide model met ongenueanceerde criteria en aanbevelingen die geen recht doen aan de vele onbeantwoorde vragen en niet goed aansluiten op de praktijk.

De NVLP streeft daarom naar een genuanceerde nieuwe richtlijn die aansluit op de praktijk van de problematiek, waarin de onzekerheden worden benoemd en de complexiteit van de ziekte wordt erkend. De NVLP streeft naar

genuanceerde diagnostische criteria waarmee de mate van (on)zekerheid kan worden uitgedrukt en waarin zowel de klinische symptomen als aanvullend testonderzoek op juiste wijze worden gewogen. De NVLP streeft naar meer ruimte voor individueel maatwerk en de mogelijkheid van een langere behandeling indien de klachten voortduren of terugkomen.

Tot slot

Naast een genuanceerde, objectieve, wetenschappelijke discussie, vinden wij menselijkheid, ethiek en invoelingsvermogen in deze zaak ook belangrijk. Wij proberen ons eveneens te verplaatsen in de vaak moeilijke positie van de arts in deze problematiek en hopen dat men aan de andere kant bereid is zich te verplaatsen in de vaak moeilijke positie van veel lymepatiënten. Wij hopen met u op een prettige wijze tot constructieve oplossingen te komen, wat het leed van veel lymepatiënten terug zal dringen en verzachten.

Ingeleverd:

- 1 Een inventarisatie van door patiënten ervaren algemene problemen rondom de ziekte van Lyme.
- 2 Problemen met de diagnose en behandeling die patiënten ervaren met casusbeschrijvingen.
- 3 De problematiek die patiënten ervaren bij arbeid en Lyme.
- 4 Belangrijke punten in de richtlijn voor de NVLP.
- 5 Lyme disease diagnoses and treatment, two schools of thought.
- 6 Passend bewijs (Ethische vragen bij het gebruik van evidence in het zorgbeleid), centrum voor ethiek en gezondheid.
- 7 Elk commissielid heeft de documentaire *Under Our Skin* en het boek *Cure Unknown* gekregen.

Samenvatting knelpunten

Een scala aan klachten en symptomen worden niet herkend of erkend als mogelijk gevolg van Lyme-borreliose. Het betreft onder andere de zogenaamde aspecifieke klachten zoals (ernstige) chronische vermoeidheid, (hevige) pijnklachten, neurologische en neuropsychiatrische klachten. Serieus onderzoek hiernaar wordt meestal niet verricht.



De diagnose wordt vaak verworpen alleen op basis van negatieve testuitslagen. De mogelijkheid van foutnegatieve uitslagen (falende testen of echte seronegativiteit) wordt niet overwogen.

Bij persistente klachten na korte behandeling wordt de mogelijkheid van een actieve infectie bij voorbaat uitgesloten. Persistente klachten worden zonder goede onderbouwing toegeschreven aan het Post Lyme Syndroom (PLS), een psychische stoornis of ander ziektebeeld zoals MS, CVS, fibromyalgie. Adequate behandeling voor persistente of terugkerende klachten wordt vervolgens niet geboden. Dit leidt tot onnodige invaliditeit, onnodig psychisch en lichamelijk lijden en onnodig verlies van arbeidsproductiviteit met alle maatschappelijke problemen en kosten vandien.

Belangrijkste uitgangsvragen vanuit patiëntenperspectief

- 1 Welke klachten, symptomen en syndromen kunnen door LB worden veroorzaakt?
- 2 Hoe kunnen persistente klachten na een korte behandeling met antibiotica worden verklaard? Wat is de wetenschappelijke onderbouwing van de twee meest genoemde verklaringen? (Post Lyme Syndroom en persistente infectie). Is het mogelijke PLS te onderscheiden van persistente infectie?
- 3 Wat is de diagnostische waarde van serologische testen in bloed en hersenvocht? Wat is de betrouwbaarheid van het twee-stappenprotocol? (screening met ELISA, pas blottest als ELISA positief is).
- 4 Welke andere onderzoeken en testen kunnen gebruikt worden bij de diagnostiek en behandel-evaluatie van LB? (urine PCR, CD57, C3a, C4a, Neuropsychologisch onderzoek, MRI, SPECT, onderzoek naar tekenbeet co-infecties).
- 5 Wat zijn (mogelijk) werkzame behandelingen bij persistente/terugkerende klachten na een korte antibiotische behandeling? (langdurige antibiotische behandeling, combinatietherapie, pulskuren, symptomatische behandeling).

Klinische uitingen bij Lyme-borreliose

Onvoldoende herkenning

De ervaring van patiënten en artsen die patiënten langdurig volgen, leert dat Lyme-Borreliose (LB) een zeer complexe ziekte is. Naarmate Lyme-borreliose langer bestaat, krijgt de ziekte steeds meer kenmerken van een multi-systeemziekte (net als Lues, TBC en HIV), die meerdere lichaamsfuncties en organen kan aantasten en een grote verscheidenheid aan klachten kan geven. Patiënten komen dan ook vaak bij verschillende specialisten terecht.

Lymepatiënten geven dikwijls een breed scala van symptomen aan, welke in de praktijk niet worden herkend of erkend als mogelijk gevolg van LB. Het betreft onder andere de zogenoemde “aspecifieke klachten” zoals chronische vermoeidheid, pijnklachten, maar ook wisselende neurologische en neuropsychiatrische klachten. Deze symptomen zijn voor patiënten vaak ernstig en zeer invaliderend, maar worden door artsen dikwijls gebagatelliseerd. Serieus onderzoek hiernaar wordt meestal niet verricht. Doordat deze ziekteverschijnselen met de huidige richtlijnen voor Lyme-diagnostiek vaak onvoldoende objectiveerbaar zijn, wordt “duidelijk en ernstig” al gauw veranderd in “onduidelijk en vaag” en wordt dikwijls niet tot behandeling overgegaan. Het zijn juist de patiënten die het ziekst zijn en het meest lijden, die worden gemist door de huidige richtlijn.

Misverstanden over pijn en vermoeidheid bij Lyme-borreliose

De meeste lymepatiënten geven (ernstige) vermoeidheid en pijnklachten aan, echter deze symptomen worden helaas vaak niet serieus genomen. “We zijn allemaal wel eens moe, iedereen heeft wel eens pijn:” “Pijn dat is toch meer iets subjectiefs, het zal wel tussen de oren zitten.” Lymepatiënten horen zeer regelmatig dergelijke onterechte uitspraken. Bovenstaande insinuaties doen de ernst van deze symptomen van LB geen recht. De vermoeidheid en pijn is bij LB vaak van dusdanige aard, dat de patiënt niet meer in staat is te functioneren en een ondragelijk leven lijdt. Patiënten hebben door de Lyme-encefalopathie dikwijls ook moeite zich goed in woorden uit te drukken.





Klinische uitingen en beloop van LB

Het in de CBO-richtlijn beschreven vaste beloop in fasen en het beperkte aantal beschreven verschijningsvormen is een te simpele voorstelling van zaken. Patiënten herkennen zich beter in de beschrijving van LB zoals die door artsen wordt gegeven, die patiënten langdurig volgen (onder andere de ILADS richtlijn). Deze beschrijving wordt ook door onderzoek en gepubliceerde casuïstiek bevestigd.

Uit onderzoek blijkt dat de bacterie al kort na een tekenbeet de bloedbaan kan bereiken en er dus al vroeg sprake kan zijn van een gegeneraliseerde infectie. De bacterie beschikt over diverse aanpassings- en overlevingsmechanismen en blijkt na een behandeling met antibiotica te kunnen persisteren. De infectie kan een zeer divers verloop hebben waarbij klachten in aard en ernst kunnen wisselen. Langere periodes met weinig of geen klachten komen voor. Lichamelijke of psychische belasting kunnen eerste symptomen of een recidief ook na lange tijd uitlokken (vergelijkbaar met Lues, TBC).

De symptomen van Lyme-borreliose zijn zeer divers en hebben vaak een wisselend en grillig beloop. Bijna elk orgaan of orgaansysteem kan zijn aangedaan bij Lyme-borreliose. Relatief veel voorkomende klachten zijn: **neurologische, psychiatrische, gewrichts-, hart-, oog-, huid- en interne afwijkingen (w.o. endocrinologische, immunologische)**. Daarnaast is er frequent sprake van zogenaamde aspecifieke klachten onder andere in de vorm van **ernstige vermoeidheid, telkens terugkerende griepachtige verschijnselen, temperatuursverhoging, transpireren, (hevige) pijnen** in spieren en rond gewrichten, in rug, nek, hoofd en neurogene pijnen.

Het zijn met name de neuropsychiatrische verschijnselen van chronische neuroborreliose, die een uiting zijn van **Lyme-encefalopathie en de ziektebeelden die lijken op neurodegeneratieve ziekten** zoals MS, Parkinson, dementie en ALS, die vaak niet herkend worden als (mogelijk) veroorzaakt door Lyme-borreliose. (zie literatuur met name van Fallon).

Diagnostisch proces

Lyme-borreliose is een complex ziektebeeld met vele verschijningsvormen, dat terecht de nieuwe grote imitator wordt genoemd (vergelijkbaar met Lues). Er is nog geen gouden standaard voor het met zekerheid vaststellen of uitsluiten van de diagnose LB. De diagnose van Lyme-borreliose is daarom een klinische diagnose en dient gebaseerd te zijn op een uitgebreide anamnese en het zorgvuldig in kaart brengen van de klinische verschijnselen in samenhang met aanvullend onderzoek, zoals serologisch lab-onderzoek. In vele gevallen kan slechts een

combinatie van gegevens tot de (meest waarschijnlijke) diagnose leiden. Bij de anamnese en het onderzoek moeten zowel 'aspecifieke klachten' (zoals vermoeidheid en pijn) als specifieke symptomen van verschillende orgaansystemen nauwkeurig in kaart worden gebracht. Verschillende mogelijke verklaringen moeten in de Differentiaal Diagnose worden overwogen en voor te snelle conclusies moet worden gewaakt. Dit geldt zowel voor het met zekerheid stellen als het uitsluiten van de diagnose. Een genuanceerde vorm van diagnostiek waarin de verschillende gradaties van zekerheid tot uiting komen, zou de realiteit van patiënten meer recht doen. (zie voorbeeld op <http://www.lymemed.nl/protocollen/diagnostiek.htm>)

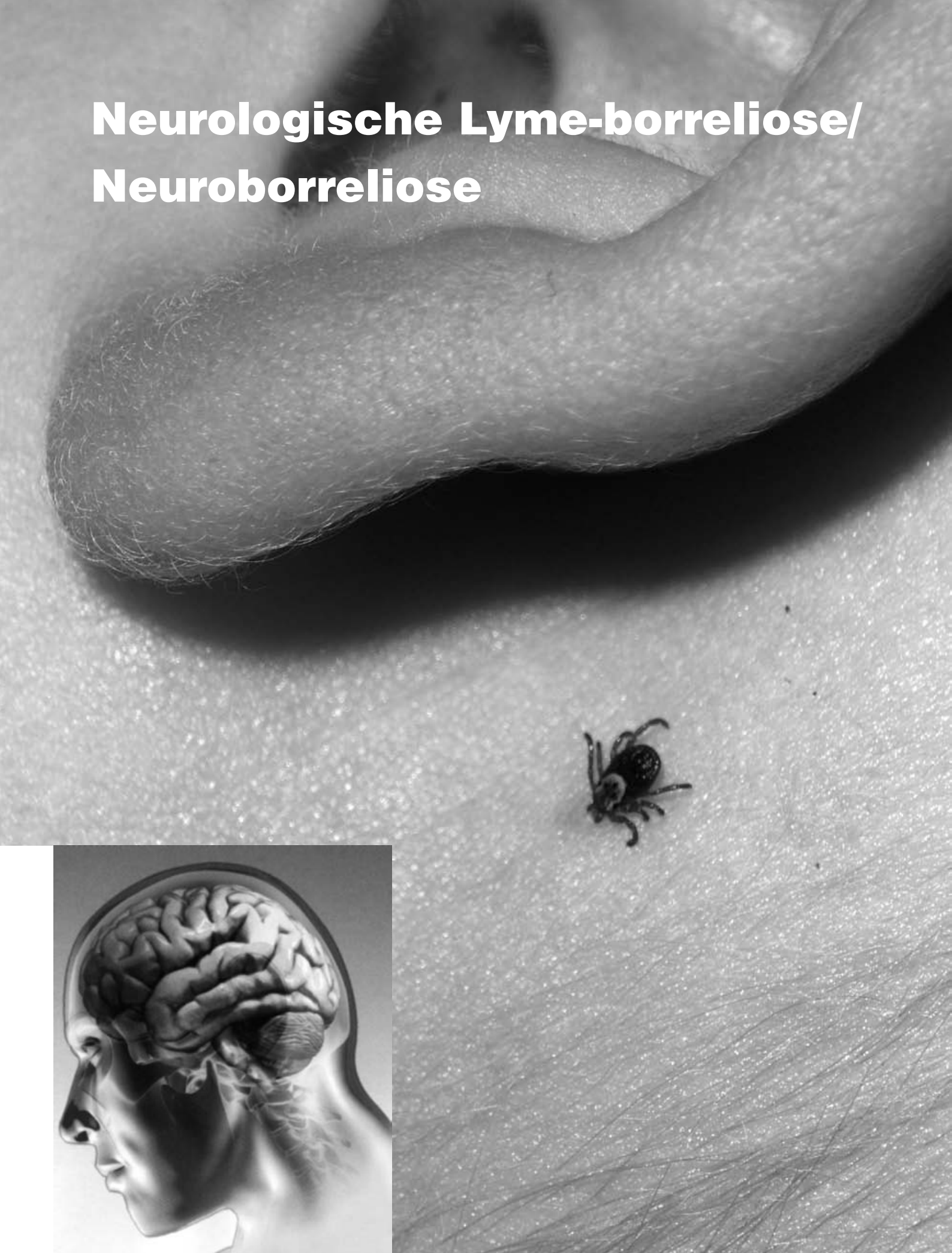
Conclusie

De huidige richtlijn geeft de klinisch werkende arts onvoldoende houvast. Veel symptomen worden met de huidige richtlijn niet herkend of erkend als passend bij Lyme-borreliose. Te veel patiënten krijgen hierdoor ten onrechte niet de diagnose '(mogelijk) Lyme-borreliose' en te veel patiënten krijgen daardoor ook geen tijdige behandeling. Het grillige verloop, de wisseling in symptomatologie en de diversiteit van mogelijke klachten, waarvan vele ook bij andere ziekten kunnen passen, plaatst de klinische onderzoeker voor een lastige taak. Het groeiende aantal patiënten met chronische en ernstig invaliderende klachten vraagt echter om een passend antwoord vanuit de reguliere geneeskunde, ook al zijn alle vragen nog niet met zekerheid te beantwoorden. Een richtlijn voor een genuanceerd diagnostisch proces dat recht doet aan de onzekerheden en complexiteit van deze ziekte is dringend nodig.

Ingeleverd:

- 1 Lijst van klinische uitingsvormen, symptomen en syndromen die bij LB kunnen voorkomen.
- 2 Literatuur:
 - <http://www.lymeinfo.net/medical/LDSymptoms.pdf>
 - Literatuur pijn en vermoeidheid en andere atypische symptomen bij LB.
 - Literatuur Lyme encefalopathie en neuropsychiatrische symptomen.
 - Literatuur neuroborreliose met presentatie lijkend op neurodegeneratieve ziekten.
 - Literatuur bij internistische ziektebeelden.
 - Literatuur alle klinische uitingsvormen beschreven in de richtlijn.
- 3 Problemen omtrent EM plus literatuur.
- 4 Onderbouwing voorkomen EM bij ongeveer 50% van de patiënten.
- 5 Stuk kinderen met Lyme plus literatuur.
- 6 Stuk zwangerschap en Lyme plus literatuur.
- 7 Praktische aanbevelingen bij de diagnostiek.
- 8 Discussiestuk diagnostische problemen bij Lyme-borreliose vanuit patiëntenperspectief.
- 9 Diverse publicaties en powerpoints over klinische uitingsvormen bij volwassenen en kinderen.
- 10 Meerdere commentaarstukken en tekstvoorstellen bij alle ziektebeelden die behandeld zijn in de richtlijn onderbouwd met literatuur.

Neurologische Lyme-borreliose/ Neuroborreliose



Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat de Bb-bacterie zeer snel vanuit het gebied van de tekenbeet in de bloedsomloop kan komen en zo door het hele lichaam circuleert. Deze complexe bacterie heeft een speciale manier om door de wanden van de bloedvaten te dringen en zijn weg te banen tot diep in de weefsels en organen van het menselijk lichaam. Bij proefdieren blijkt de lymespirocheet in een paar uur na een tekenbeet door de zogenoemde bloed-hersen-barrière heen in de hersenen binnen te kunnen dringen. De hersenen hebben een zeer beperkt vermogen tot immuunreacties. Onderzoek wijst uit, dat het lichaam bij Lyme-borreliose niet altijd immuuncellen en antistoffen tegen Bb in het hersenvocht produceert. Een deel van de patiënten met overtuigende neurologische LB testen negatief bij routineonderzoek van het hersenvocht. Dit is vooral het geval bij de chronische vorm van neurologische LB.

Neurologische symptomen bij Lyme-borreliose

Naast de specifieke acute neurologische aandoeningen, zoals ontsteking van hersen- en/of ruggenmergzenuwen, blijken in de praktijk de minder specifieke neurologische symptomen bij lymepatiënten vaker voor te komen en op de voorgrond te staan.

Veel lymepatiënten hebben zowel wisselende neurologische als neuropsychiatrische symptomen welke in de huidige richtlijn onvoldoende naar voren komen/benoemd worden en daardoor in de praktijk niet worden herkend als een uiting van Lyme-borreliose.

Neuropsychiatrische klachten worden meestal eveneens niet herkend en erkend als een uiting van neuroborreliose door de ziekte van Lyme veroorzaakt. Menig arts voelt zich bij presentatie van deze klachten in zijn of haar vermoeden bevestigd, dat de ziekte van psychische aard is. Deze conclusie is niet juist. Lymepatiënten met neuropsychiatrische symptomen komen hierdoor soms ten onrechte in de psychiatrie terecht, met al het leed van dien.

Lymepatiënten met neurologische LB noemen onder andere vaak de volgende klachten: voorbijgaande verlamningsverschijnselen, slecht kunnen lopen, hevige (zenuw)pijnen in het hoofd, gezicht, nek, rug en benen, nekstijfheid, aanvallen lijkend op epilepsie, migraineachtige pijnen, tintelingen en een verdoofd gevoel in delen van het gezicht en de ledematen, krachtsverlies, sensibiliteitsstoornissen, ernstige duizeligheid, evenwichtsstoornissen, gezichts- en gehoorstoornissen, niet goed kunnen denken, onthouden en concentreren, problemen met de spraak, slecht verdragen van licht en geluid, ernstige vermoeidheid, "brain fog", stemmings- en angststoornissen.

Het ziektebeeld kan soms ook lijken op Epilepsie, MS, ALS en Alzheimer Dementie. Dit zijn symptomen en ziektebeelden die relatief veel voorkomen en dat maakt het voor artsen soms moeilijk andere ziekten uit te sluiten en de diagnose LB met voldoende zekerheid te stellen. In de praktijk krijgen teveel lymepatiënten met beschreven late en chronische neurologische symptomen na een tekenbeet en/of erythema migrans (EM) geen behandeling. Dit geldt in nog grotere mate voor de patiënten die geïnfecteerd zijn, maar geen beet of EM hebben opgemerkt.

Chronische neuroborreliose

In de latere fase van de ziekte kunnen chronische ziekteverschijnselen van het centrale en perifere zenuwstelsel (chronische neuroborreliose) op de voorgrond staan, waaronder subacute/chronische encefalopathie. Over de prevalentie van chronische neuroborreliose bestaat geen consensus. Er zijn aanwijzingen dat deze vorm van de ziekte vaak gemist wordt.



De diagnostiek van encefalopathie is vaak moeilijk omdat het verloop sluipend is en de symptomen pas bij een goede anamnese en gedegen onderzoek aan het licht komen. De klachten die bij Lyme-encefalopathie relatief vaak gezien worden zijn: stemmingswisselingen, prikkelbaarheid, depressie, geheugenproblemen, verminderde concentratie, problemen met woordvinding, (ernstige) hoofdpijn, overgevoeligheid voor zintuiglijke prikkels (licht, geluid) en slaapproblemen.

Psychiatrische beelden die door Lyme-encefalopathie kunnen worden veroorzaakt of geïmiteerd omvatten: persoonlijkheidsveranderingen, dementie, ADHD, angststoornissen, stemmingsstoornissen en psychotische stoornissen.

Geen van deze symptomen en onderzoeksbevindingen zijn op zichzelf specifiek voor chronische neuroborreliose. Als de onderzoekend arts deze symptomen niet in hun samenhang interpreteert, kunnen zij als aspecifiek of bizar gekenmerkt worden en kan de diagnose makkelijk gemist worden.

Diagnostiek van chronische neuroborreliose

Lymeziekte heeft veel verschijningsvormen en de diagnose is detectivewerk dat niet op één soort bewijs gebaseerd kan worden. Vaak kan de diagnose slechts met een bepaalde waarschijnlijkheid gesteld worden.

Het is de combinatie van een zorgvuldige anamnese, lichamelijk onderzoek, psychiatrisch onderzoek, laboratoriumonderzoek, neuropsychologische testen en hersenscans die bij chronische neuroborreliose tot de juiste diagnose leidt. Ook als een patiënt geen aantoonbare neuroborreliose heeft, kan hij nog wel een andere vorm van lymeziekte (borreliose) hebben, al dan niet met neurologische klachten. (NB. Ook bij het ontbreken van symptomen van het centrale zenuwstelsel kunnen zenuwen buiten het centrale zenuwstelsel aangedaan zijn.) Aanvullend onderzoek in de vorm van neuropsychologisch onderzoek, liquoronderzoek, structureel en functioneel beeldonderzoek van de hersenen (MRI, PET, SPECT) speelt een belangrijke rol. Neuropsychologisch onderzoek van geheugen, aandacht, cognitieve verwerkingssnelheid, verbale vermogens kan objectieve tekenen van cognitief disfunctioneren aan het licht brengen, die bij het klinische onderzoek niet meteen evident zijn.

Waarde van onderzoek liquor bij chronische neuroborreliose

Over de waarde van het onderzoek van het hersenvocht door een lumbaalpunctie bij verdenking op neuroborreliose bestaat verschil van inzicht. In de CBO-richtlijn van 2004 wordt gesteld dat wanneer de bevindingen in het hersenvocht, vooral de serologische testen, niet afwijkend zijn de

patiënt geen neuroborreliose kan hebben. Dat wil zeggen geen infectie van het centrale zenuwstelsel.

De stelling dat chronische neuroborreliose altijd gepaard gaat met antistofproductie in het hersenvocht wordt echter weerlegd door diverse gepubliceerde casusbeschrijvingen en wetenschappelijk onderzoek. Bij het onderzoek van hersenvocht worden dezelfde testen en procedures gebruikt als in het bloed. Onderzoek naar deze serologische testen in bloed wijst op een matige betrouwbaarheid van deze testen.

Ook labonderzoek naar antistoffen in hersenvocht is niet 100% betrouwbaar. Dit serologisch onderzoek laat in een vroeg stadium van de ziekte vaak antistoffen zien, maar in een latere fase is ook de serologie van het hersenvocht in een deel van de gevallen negatief. Vaker is er dan nog wel een verhoogd eiwitgehalte of een verhoogd aantal cellen te vinden. Maar ook dat is niet altijd het geval. Bijvoorbeeld in een studie van Keller en anderen werd toch door middel van PCR, het DNA van *Borrelia burgdorferi* in het hersenvocht aangetoond bij 6 patiënten, die geen antistoffen of andere afwijkingen in het hersenvocht hadden. (Zie ook literatuur die wordt aangeleverd bij labdiagnostiek.)

Waarde van scans (MRI, PET, SPECT)

Net als laboratoriumtesten kunnen hersenscans niet gebruikt worden om neurologische LB met zekerheid uit te sluiten, omdat de afwijkingen niet altijd zichtbaar zijn. Een belangrijk gegeven is dat bij patiënten met neurologische LB bij de veel gebruikte MRI-scans vaker geen afwijkingen gevonden worden. Op computerscans van de hersenen kunnen afwijkingen te zien zijn, die wijzen op Lyme-encefalopathie. Echter lang niet bij alle patiënten met Lyme-encefalopathie zijn deze afwijkingen te zien. Dus ook hier sluit een onderzoek zonder afwijkingen de ziekte niet uit. Uit wetenschappelijke studies blijkt dat SPECT- en PET-scans de afwijkingen vaker aantonen, dan de veel gebruikte MRI-scans.

Waarde van neuropsychologisch testonderzoek

Ander onderzoek dat bruikbaar is bij het vaststellen van Lyme-encefalopathie is neuropsychologisch testonderzoek, waarmee klachten van verminderde aandacht en concentratie en geheugenproblemen objectief kunnen worden bevestigd.

Conclusie

Veel lymepatiënten met chronische neurologische symptomen voldoen niet aan de beschrijving in de cbo-richtlijn 2004, waarin acute vormen van neuroborreliose centraal staan. Te veel patiënten met (wisselende) neurologische en psychiatrische symptomen na een tekenbeet lopen door zonder tijdige behandeling te krijgen en worden hierdoor chronisch, ernstig zieke patiënten. Subacute/chronische encefalopathie lijkt als uiting van chronische neuroborreliose, zowel bij volwassenen als kinderen, vaak gemist te worden. Lymeziekte heeft veel verschijningsvormen en de diagnose is detectivewerk dat niet op één soort bewijs gebaseerd kan worden. Vaak kan de diagnose slechts met een bepaalde waarschijnlijkheid gesteld worden.

Onderzoek van het hersenvocht kan niet gebruikt worden om de diagnose neuroborreliose uit te sluiten. Uitslagen van MRI-scans kunnen eveneens niet gebruikt worden om patiënten van behandeling uit te sluiten.

Ingeleverd:

- 1 Literatuur neuroborreliose.
- 2 Symptomenlijst van chronische neuroborreliose bij volwassenen en kinderen (Fallon).
- 3 Teksten van dr. B. Fallon verbonden aan de medische faculteit van Columbia University in New York. Dr. Fallon is neuropsychiater en onderzoeker. Hij heeft talloze wetenschappelijke publicaties op het gebied van neuroborreliose op zijn naam staan. <http://www.columbia-lyme.org/>
- 4 Chronische encefalopathie bij volwassenen en kinderen.
- 5 Tekst diagnostiek van neuroborreliose onderbouwd met literatuur.
- 6 Controversen over chronische neuroborreliose onderbouwd met literatuur.
- 7 Diverse publicaties.
- 8 Meerdere commentaarstukken en tekstvoorstellen onderbouwd met literatuur.



Lyme-encefalopathie



In de laatste versie van de concepttekst worden onder het kopje chronische neuroborreliose slechts enkele regels aan Lyme-encefalopathie besteed. De vermelding dat dit “veel bediscussieerd” en “de etiologie en pathogenese* niet duidelijk” is, zonder de inhoud van deze discussie weer te geven is onbevredigend en suggereert dat er verder geen relevante informatie beschikbaar zou zijn. Dit doet geen recht aan al het belangwekkende onderzoek dat naar Lyme-encefalopathie verricht is en de vele patiënten die met dergelijke chronische klachten te kampen hebben. Dit onderwerp raakt de kern van het Lyme-debat en biedt de mogelijkheid de verschillen van inzicht en interpretatie van de wetenschappelijke gegevens inzichtelijk te bespreken.

Wij hebben in ons tekstvoorstel onder het kopje “*controversen over chronische neuroborreliose*” getracht de wetenschappelijke literatuur en mogelijke conclusies over Lyme-encefalopathie objectief weer te geven. Eerst volgt een beschouwing over de “*bediscussieerde*” term Lyme-encefalopathie.

Het gebruik van de term “Lyme-encefalopathie”

Naar aanleiding van eerdere tekstvoorstellen ontstond discussie over de term “*Lyme-encefalopathie*”. Van belang is helder te formuleren wat bedoeld wordt met bepaalde termen. Voor alle duidelijkheid worden eerst de definities van encefalopathie, encefalitis en post-encefalitis syndroom besproken. Daarna wordt ingegaan op de argumenten voor het gebruik van de term Lyme-encefalopathie.

Definitie Encefalopathie

Ziekte, schade of functiestoornis van de hersenen.

Encefalopathie kan zich uiten in een breed spectrum aan symptomen van milde, zoals geheugenproblemen, tot ernstige zoals dementie, insulten en coma. In het algemeen gaat encefalopathie gepaard met een veranderde mentale toestand (cognitieve en/of bewustzijnsstoornissen) en soms wordt dit vergezeld van lichamelijke verschijnselen (bijvoorbeeld motorische coördinatiestoornissen, tremoren, spiertrekkingen).

Pathogenese: Aangenomen wordt dat bij encefalopathie schade aan hersenweefsel kan ontstaan door ontstekingsreacties, metabole stoornissen, zuurstofgebrek en toxische invloeden. Vele oorzaken van encefalopathie zijn bekend. De belangrijkste zijn **infectieziekten**, leverschade, anoxie* en nierfunctiestoornissen.

Vaak wordt de term encefalopathie vooraf gegaan door een term die de oorzaak van de hersenfunctiestoornis omschrijft (bijv.: *hepatische encefalopathie, anoxische encefalopathie, Wernicke encefalopathie, HIV- encefalopathie of Lyme-encefalopathie*). Er zijn ongeveer 150 termen die in de literatuur voor de term encefalopathie worden geplaatst. Naast de variatie aan symptomen die bij verschillende vormen van encefalopathie worden beschreven, is de veranderde mentale toestand (mental state) een altijd obligaat aanwezig symptoom van encefalopathie.

Deze veranderde mentale toestand kan subtiel zijn en zich langzaam gedurende jaren ontwikkelen (bijvoorbeeld bij hepatische encefalopathie) of zeer uitgesproken zijn (bijvoorbeeld dementie) en zich snel ontwikkelen (bijvoorbeeld anoxische encefalopathie die snel tot coma en de dood kan leiden). Vaak presenteren symptomen van veranderde mentale toestand zich in de vorm van aandachtstekort, oordeels- en kritiekstoornis en slechte coördinatie van beweging (onhandigheid).

Encefalopathie wordt ook wel beschreven als een subacute vorm van een “organisch hersensyndroom” of “organic brain syndrome” (OBS).

“Organic brain syndrome” (OBS) is a general term used to describe decreased mental function due to a medical disease, other than a psychiatric illness.

Although the term organic brain syndrome is used to distinguish changes in cognitive/behavioral functions due to physical (organic) causes from those due to psychiatric (functional) causes, there has been a growing recognition of the organic bases of many psychiatric disorders. Therefore, the distinction between organic and functional has become blurred. ...

However, in practice, organic brain syndrome is conceptually useful to the practicing emergency physician by highlighting a sizable list of diagnoses to be considered before a patient with abnormal mentation and/or behavior is presumed to solely have a psychiatric illness. If a more precise diagnosis of a change in mental status can be determined, the nebulous term organic brain syndrome should be abandoned.

Pathophysiology

*Organic brain syndrome can be divided into 2 major subgroups: acute (delirium or acute confusional state) and chronic (dementia). A third entity, **encephalopathy (subacute organic brain syndrome)**, denotes a gray*



zone between delirium and dementia; its early course may fluctuate, but it is often persistent and progressive.

*The final common pathway of all forms of organic brain syndrome is an alteration in cortical brain function. **This condition results from (1) an exogenous insult or an intrinsic process that affects cerebral neurochemical functioning or (2) physical or structural damage to the cortex.** Some of the etiologies include trauma, mass lesions, hydrocephalus, strokes (ie, multi-infarct dementia), atrophy, infection, toxins or dementing processes.*

The end result of these disruptions of function or structure is impairment of cognition that affects some or all of the following: alertness, orientation, emotion, behavior, memory, perception, language, praxis, problem solving, judgment, and psychomotor activity. Knowledge of which areas of this spectrum are affected or spared guides both the workup and the diagnosis.” (Bron: Medscape 2009)

Definitie van Encefalitis en Postencefalitis syndroom

Encefalitis is een ontsteking van het hersenweefsel. De oorzaak van hersenontsteking kan een infectie in de hersenen zijn (bijv. mazelen) of een reactie van het immuunsysteem op een inenting of op een infectieziekte.

Symptomen als misselijkheid, braken, tremoren, nekstijfheid, koorts, zware hoofdpijn, maar ook verlamming en epileptische aanvallen komen voor. Er is een brede variatie in klachten en het beloop van encefalitis.

Vermoeidheid, terugkerende hoofdpijn, problemen met het geheugen, concentratie en balans worden vaak gerapporteerd alsmede stemmingswisselingen, agressie en prikkelbaarheid. In een aantal gevallen kan ook epilepsie optreden. Fysieke problemen kunnen zwakte, verlies van gevoel en van de controle over lichaamsfuncties en beweging omvatten. Spraak- en taalproblemen zijn gemeenschappelijke kenmerken en de snelheid van reactie en denken kan worden verminderd. (Zie ook Postencefalitis syndroom)

Pathogenese: Zenuwcellen kunnen bij encefalitis worden beschadigd of vernietigd door een ontstekingsreactie veroorzaakt door infectie of een (auto) immuunreactie of door de mechanische druk als gevolg van de ontsteking. **Hoewel encefalitis volgens de definitie niet altijd een infectieuze oorzaak heeft, wordt met deze term in de praktijk wel vaak een infectieuze encefalitis bedoeld.**

Postencefalitis syndroom is een psychische aandoening die zich kenmerkt door gedragsveranderingen na virale of

bacteriële hersenontsteking. Tot de symptomen behoren malaise, apathie* of avolentie* en prikkelbaarheid. Er kunnen veranderingen optreden in het eet-, slaap- of seksueel gedrag en de patiënt kan problemen krijgen met het sociaal inzicht. Ook kunnen er lichamelijke klachten van neurologische aard zijn, zoals verlamming, afasie en doofheid.

Er bestaan symptomatische overeenkomsten met *organische persoonlijkheidsstoornissen*. Het wezenlijke verschil is dat bij postencefalitis syndroom de symptomen reversibel* (zouden) zijn.

Is Lyme-encefalopathie een bruikbare term?

De termen encefalopathie en encefalitis worden in de medische literatuur soms door elkaar gebruikt en definities overlappen ook (zie boven). “*Encefalopathie*” kan veroorzaakt worden door een ontstekingsreactie in de hersenen (“*Encefalitis*”), maar dit is niet noodzakelijk het geval.

Bij het gebruik van de term encefalitis wordt impliciet vaak een infectieuze oorzaak verondersteld, in tegenstelling tot *encefalopathie* waar de oorzaak infectieus, immunologisch, metabool, toxisch of mechanisch kan zijn (combinaties zijn theoretisch ook mogelijk). De term *encefalopathie* verwijst dus enerzijds naar een objectieerbare organische stoornis in de hersenfunctie, maar anderzijds wordt de veronderstelde pathogenese niet geduid zoals bij “*encefalitis*” en deze term verdient daarom de voorkeur in het kader van Lymeziekte (zie verder).

In het kader van infectieziekten wordt “*encefalopathie*” bij talloze infecties beschreven (o.a. *HIV-encefalopathie*) waarbij een diffuse hersenaandoening met stoornissen in de mentale functies wordt bedoeld (zie definitie), zonder dat er suggesties gedaan worden over de pathogenese. In een recent overzichtsartikel worden bij HIV diverse mechanismen verondersteld. (Ellis RJ, Calero P, Stockin MD. 2009). Hier wordt de term “*HIV-associated neurocognitive disorders (HAND)*” als alternatief voor de term HIV-encefalopathie gebruikt.

De term *Lyme-encefalopathie* wordt ook veelvuldig gebruikt in de Lyme-literatuur voor chronische neurocognitieve symptomen vaak in combinatie met andere specifieke neurologische klachten die zowel voor als na een standaardbehandeling van Lyme-borreliose worden gezien.

De verschijnselen van encefalopathie werden door Logigian e.a. (1990) voor het eerst gedetailleerd beschreven in een cohort studie van 27 patiënten met een complex aan symptomen van geheugenverlies (81%), vermoeidheid

(74%), hoofdpijn (48%), depressie (37%), slaapprobleem (30%) en prikkelbaarheid (26%).

In 1997 gaven Logigian et al. de volgende definitie:

“Lyme encephalopathy (LE) is a neuropsychiatric disorder beginning months to years after the onset of infection with Borrelia burgdorferi. Objective evidence of memory impairment for verbal and, less commonly, visual information is usually present on formal neuropsychological testing even though standard bedside memory tests may be unrevealing. Other associated symptoms and signs may include mild depression, irritability, fatigue, and excessive daytime sleepiness.

CSF examination may show a positive polymerase chain reaction (PCR) for B burgdorferi DNA, local production of antibody to B burgdorferi, or the less specific finding of elevated protein or CSF may be normal. CSF pleocytosis is rarely found.”

Fallon beschreef dit syndroom in 2003 nog eens als volgt:

“Encephalopathy in these patients is characterized by disturbances in memory, attention, verbal fluency, and processing speed, and it is often accompanied by irritability, fatigue, sensory hyperacutities, and sleep disturbance.”

Deze omschrijvingen zijn volledig in overeenstemming met de gangbare definities van encefalopathie in de medische literatuur (zie eerder).

NB. De term “Post Lyme Syndroom” voldoet niet omdat deze term de onbewezen hypothese impliceert dat de actieve infectie zou zijn verdwenen terwijl hetzelfde beeld ook bij niet-behandelde patiënten met een actieve infectie voorkomt. (Zie ook de discussiestukken over persistentie). Om dezelfde reden voldoen de termen “postencefalitis syndroom” of “postinfectieus syndroom” niet.

Pathogenese van Lyme-encefalopathie

Halparin veronderstelde in 1989 al dat Lyme-encefalopathie veroorzaakt wordt door een milde encefalitis die verbetert onder antibiotische behandeling. Op basis van SPECT-onderzoek tonen Fallon et al. aan dat dit syndroom samengaat met lokale veranderingen in doorbloeding en metabolisme in de hersenen, met name in de witte stof en dat deze afwijkingen correleren met afwijkingen bij neuropsychologisch onderzoek (Fallon et al. 2009, 2003). Rupprecht et al. beschrijven in 2008, onderbouwd met vele referenties, uitvoerig hoe de Borrelia-spirocheet in het hersenweefsel kan doordringen, daar het immuunsysteem kan ontwijken en chronische ontsteking kan veroorzaken. Fallon et al. beschrijven in een recent review de diverse mechanismen die bij borreliose mogelijk een rol spelen in

de pathogenese van de ontstekingsreactie in het zenuwstelsel:

“The mechanisms by which B.b. infection leads to glial and neural cell impairment may be due to: (a) the direct action of spirochetes or spirochetal products on neural cells; (b) the induction by spirochetes of local, neurally produced cytotoxic or inflammatory mediators; or (c) the induction of an amplified inflammatory response, mediated by cross-reactive antibodies or cellular immune mediators.” (Fallon et al. 2009)

Halparin maakte in 1995 al het onderscheid tussen encefalomyelitis en encefalopathie en ziet beiden als **uiting van een actieve infectie**:

“Encephalomyelitis may occur early or late but is rare; encephalopathy is far more common and tends to occur in patients with evidence of systemic (but not necessarily CNS) Lyme disease.”

Een recente publicatie in het Am J. pathology (Londoño 2010) bevestigt dat ook een Borrelia-infectie elders in het lichaam ook op afstand tot een ontstekingsreactie in cerebro* kan leiden.

Diagnostiek van Lyme-encefalopathie

Fallon (2003) is op basis van onderzoek van mening dat functioneel beeldvormend onderzoek (o.a. SPECT) en neuropsychologisch onderzoek bij (verdenking op) Lyme-borreliose nuttig is bij de diagnostiek van Lyme-encefalopathie en het differentiëren tussen functionele en organische psychiatrische klachten.

“Functional brain imaging by means of SPECT has recently emerged as a new and very useful tool in the evaluation of patients with Lyme disease. In patients with Lyme disease, SPECT scans typically show multifocal areas of decreased perfusion in both the cortex and the subcortical white matter . . .

Patients with definite Lyme encephalopathy had significantly more deficits than patients with possible encephalopathy, who in turn had significantly more deficits than normal controls. ...

These results suggest that SPECT perfusion deficits are greater with more severe disease, that SPECT deficits



may be seen even in the absence of objective neuropsychological deficits, and that the perfusion deficits are at least partially reversible. SPECT scans, in their ability to detect diffuse cerebral abnormalities in the absence of other objective findings, such as an abnormal CSF, MRI, or focal neurological signs, may be particularly helpful in the process of differentiating neuropsychiatric Lyme disease from primary psychiatric disorders."

Conclusies:

- "Encefalopathie" is een in de geneeskunde veel gebruikte term voor een subacuut of chronisch hersensyndroom dat wordt veroorzaakt door een primair lichamelijke aandoening. Encefalopathie kan zich uiten in een breed spectrum aan symptomen van milde, zoals geheugenproblemen, tot ernstige zoals dementie, insulten en coma. In het algemeen gaat encefalopathie gepaard met een veranderde mentale toestand (cognitieve en/of bewustzijnsstoornissen) en soms wordt dit vergezeld van lichamelijke verschijnselen (bijvoorbeeld motorische coördinatiestoornissen, tremoren, spiertrekkingen).
Pathogenese: Aangenomen wordt dat bij encefalopathie schade aan hersenweefsel kan ontstaan door ontstekingsreacties, metabole stoornissen, zuurstofgebrek en toxische invloeden. Vele oorzaken van encefalopathie zijn bekend. De belangrijkste zijn infectieziekten, lever schade, anoxie en nierfunctiestoornissen.
- In het beloop van Lyme-borreliose kan zich een subacuut of chronisch organisch hersensyndroom voordoen dat "Lyme-encefalopathie" wordt genoemd. Dit syndroom wordt gekenmerkt door neurocognitieve stoornissen met klachten zoals geheugen- en concentratiestoornissen, woordvindingsproblemen, prikkelbaarheid en overgevoeligheid voor sensorische prikkels, slaapproblemen, hoofdpijn en ernstige vermoeidheid. Vaak worden tevens symptomen van een polyneuropathie waaronder neurogene pijn gerapporteerd.
- De pathogenese van Lyme-encefalopathie is niet geheel opgehelderd. Er zijn veel aanwijzingen dat dit syndroom veroorzaakt wordt door een "low grade" ontstekingsreactie in cerebro die direct of indirect wordt geïnduceerd door in het lichaam aanwezige *Borrelia-spirocheten*. Andere verklaringen (auto-immuunproces) zijn echter niet uitgesloten. Dit is aanleiding voor voortdurend wetenschappelijk debat. Zolang er geen betrouwbare test voorhanden is, die een gouden standaard biedt voor de aanwezigheid of afwezigheid van een actieve (persisterende) infectie, is consensus over de meest plausibele pathogenese van dit syndroom niet te verwachten.

Vast staat in ieder geval dat een actieve (persisterende) infectie als verklaring voor dit syndroom niet uit te sluiten is. Zolang de pathogenese niet volledig is opgehelderd, is het onderscheid tussen Lyme-encefalopathie en Lyme-encefalitis zinvol. De term Lyme-encefalopathie geeft aan dat het gaat om een organisch hersensyndroom, maar laat de pathogenetische* verklaring voor dit syndroom open.

- Daarom heeft de term "Lyme-encefalopathie" voor het eerder omschreven hersensyndroom voorsnog de voorkeur en kan een aparte beschrijving van dit syndroom niet achterwege blijven bij het hoofdstuk klinische verschijningsvormen. (Beschrijving van dit syndroom in de richtlijn bij chronische neuroborreliose ligt voor de hand).
- Functionele psychiatrische symptomen zoals depressie kunnen bij Lyme-borreliose ook optreden als aanpassingsstoornis in reactie op het ziek zijn. Deze moeten nosologisch* echter onderscheiden worden van Lyme-encefalopathie, al is het onderscheid klinisch soms moeilijk te maken en is een combinatie van functionele en organische psychiatrische symptomen theoretisch mogelijk. Objectieveerbare afwijkingen bij beeldvormend onderzoek (SPECT) of neuropsychologisch onderzoek zijn een aanwijzing voor een primair organisch syndroom (Lyme-encefalopathie).
- De term "Lyme-encefalopathie" zou gereserveerd moeten worden voor een subacuut of chronisch organisch hersensyndroom dat zich kan voordoen in het beloop van Lyme-borreliose, gekenmerkt door een symptomencomplex van neurocognitieve stoornissen met klachten zoals geheugen- en concentratiestoornissen, woordvindingsproblemen, prikkelbaarheid, overgevoeligheid voor sensorische prikkels, slaapproblemen, hoofdpijn en ernstige vermoeidheid.
- De term "Lyme-encefalitis" zou gereserveerd moeten worden voor die (meestal acute) beelden waarbij een actieve infectie met *Bb* in de hersenen bewezen of zeer waarschijnlijk wordt geacht op basis van het klinische beeld in combinatie met positieve liquorbevindingen.

*Verklaring medische begrippen

Pathogenese/pathogenetische: ziekte-oorzaak.

Anoxie: zuurstofgebrek.

Apathie: ziekelijke onverschilligheid, lusteloosheid.

Avolitie: onvermogen om initiatief te nemen.

Reversibel: omkeerbaar.

Cerebro: de hersenen.

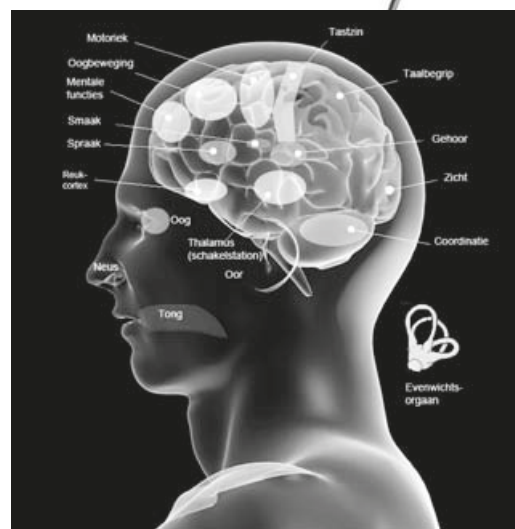
Nosologisch: betrekking hebbend op de ziekte.

Prevalentie: het voorkomen van de ziekte in de algemene bevolking.

Referenties

Bronnen van definities: Wikipedia: <http://en.wikipedia.org/wiki/Encephalopathy>; Medical dictionary <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com>; Medical dictionary: <http://www.medterms.com>; <http://emedicine.medscape.com/article/793247-overview>.

- Ellis RJ, Calero P, Stockin MD. HIV infection and the central nervous system: a primer. *Neuropsychol Rev*. 2009 Jun;19(2):144-51. Epub 2009 May 5. Review.
- Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med*. 1990 Nov 22;323(21):1438-44.
- Logigian EL et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. *Neurology*. 1997 Dec;49(6):1661-70.
- Halperin JJ. Treatment of Lyme Neuroborreliosis. 1989. *JID* 2(S6) S1499-S150.
- Fallon BA, Lipkin RB, Corbera KM, Yu S, Nobler MS, et al. Regional cerebral blood flow and metabolic rate in persistent Lyme encephalopathy. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 May;66(5):554-63.
- Fallon BA, Keilp J, Prohovnik I, Heertum RV, Mann JJ. Regional cerebral blood flow and cognitive deficits in chronic lyme disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003 Summer;15(3):326-32.
- Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. The pathogenesis of lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. *Mol Med*. 2008 Mar-Apr;14(3-4):205-12.
- Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. Inflammation and central nervous system Lyme disease. *Neurobiol Dis*. 2009 Nov 26.
- Halperin JJ. Treatment of Lyme Neuroborreliosis. 1989. *JID* 2(S6) S1499-S150.
- Halperin JJ. 1995 Apr 24. Neuroborreliosis. *Am J Med* 98(4A):52S-56S.
- Londoño D, Cadavid D. Bacterial Lipoproteins Can Disseminate from the Periphery to Inflammate the Brain. *Am J Pathol*. 2010 Apr 29.



Hier volgt ons tekstvoorstel, zie ook de bijlage met nog meer literatuurreferenties en citaten (bijlage niet opgenomen in deze LJNL).

Tekstvoorstel: Controversen over chronische neuroborreliose

Over de verschijningsvormen en prevalentie* van chronische neuroborreliose bestaan verschillen van inzicht die onder andere samenhangen met de definitie en diagnostische criteria en het ontbreken van een gouden standaard voor de diagnose. Tevens bestaat er verschil van inzicht over de pathogenese klinische beelden die tot chronische neuroborreliose worden gerekend.^{1,2,3}

Sommige auteurs zijn van mening dat de beschreven chronische “aspecifieke” klachten, neurologische en neuropsychiatrische symptomen niet kunnen worden toegeschreven aan een chronische infectie, maar berusten op een postinfectieus syndroom of een andere ziekte.¹ Andere auteurs benadrukken daarentegen dat chronische klachten bij onbehandelde patiënten met bewezen Lyme-borreliose niet wezenlijk verschillen van de persisterende klachten na standaardtherapie.^{2,3} Volgens hen zijn de symptomen van onder andere cognitieve veranderingen, depressie, hoofdpijn, vermoeidheid en prikkelbaarheid zowel voor als na standaardtherapie, vaak het gevolg van een organisch hersensyndroom (Lyme-encefalopathie) gekenmerkt door objectief aantoonbare cerebrale functiestoornissen, die zouden wijzen op een diffuse chronische ontstekingsreactie in cerebro. Dit zou volgens hen wijzen op een primair organische oorzaak en een actieve infectie waarschijnlijk maken.^{2,3}

Halparin veronderstelde in 1989 al dat Lyme-encefalopathie veroorzaakt wordt door een milde encefalitis die verbetert onder antibiotische behandeling.⁴ In diverse studies werden objectiveerbare cerebrale perfusiestoornissen en metabole stoornissen gevonden.⁵⁻¹⁰ Deze cerebrale afwijkingen correleren met cognitieve beperkingen.^{7,8,9} In een RCT bij persisterende chronische encefalopathie



na standaard behandeling vonden Fallon e.a. dat cognitieve stoornissen na herbehandeling met ceftriaxon tijdelijk verbeterden.¹⁰

Verschillende verklaringen voor deze cerebrale perfusiestoornissen en metabole stoornissen worden verondersteld:

- a Directe schadelijke invloed van in het centrale zenuwstelsel (CZS) aanwezige spirocheten of hun producten op neurale cellen;
- b In het CZS aanwezige spirocheten induceren indirect een lokale ontstekingsreactie door neurale cellen aan te zetten tot productie van ontstekingsmediatoren en cytotoxische stoffen;
- c Elders in het lichaam aanwezige spirocheten produceren lipoproteïnen die de bloed-hersenbarrière passeren en een ontstekingsreactie in cerebro induceren;
- d Spirocheten induceren een auto-immunreactie via kruis-reactieve antilichamen of een cellulaire immunreactie.^{11,12}

Conclusie

In het beloop van Lyme-borreliose kan zich een subacuut of chronisch organisch hersensyndroom voordoen dat "Lyme-encefalopathie" wordt genoemd. Dit syndroom kenmerkt zich door neurocognitieve stoornissen, klachten zoals *geheugen- en concentratiestoornissen, woordvindingsproblemen, prikkelbaarheid en overgevoeligheid voor sensorische prikkels, hoofdpijn, slaapstoornissen en ernstige vermoeidheid*. Objectiveerbare cerebrale perfusiestoornissen en metabole stoornissen worden bij dit syndroom gevonden.

Er zijn aanwijzingen dat dit syndroom veroorzaakt wordt door een ontstekingsreactie in cerebro die direct of indirect wordt geïnduceerd door in het lichaam aanwezige *Borrelia*-spirocheten, maar hiervoor is nog geen definitief bewijs. De pathogenese van "Lyme-encefalopathie" is daarom nog onderwerp van verder onderzoek en wetenschappelijke discussie.

Aanbeveling

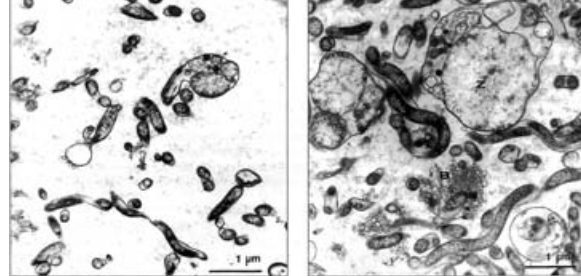
Bij klinische aanwijzingen voor het zogenoemde "Lyme-encefalopathie" syndroom in combinatie met aanwijzingen voor borrelia-besmetting moet een actieve infectie met *Borrelia burgdorferi* s.l. in de differentiaaldiagnose overwogen worden. Aanvullende diagnostiek ter objectivering van een organisch hersensyndroom is aangewezen.

Toelichting: Een SPECT-scan en/of neuropsychologisch onderzoek kan op indicatie aanvullende informatie geven bij klinische verdenking op encefalopathie. Dit onderzoek kan behulpzaam zijn bij de differentiaal diagnostiek van neuropsychiatrische klachten bij klinische verdenking op Lyme-borreliose en bij het objectiveren van behandelresultaten. Zie ook onze voorstellen voor diagnostiek bij neuroborreliose.

- ¹ Feder et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease", N Engl J Med. 2007 Oct 4;357(14):1422-30.
- ² Cameron D e.a.; ILADS Working Group. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Expert Rev Anti Infect Ther. 2004;2 (1 Suppl) :S1-13.
- ³ Fallon BA, Nields JA, Burrascano JJ, Liegner K, DelBene D, Liebowitz MR. The neuropsychiatric manifestations of Lyme borreliosis. Psychiatr Q. 1992 Spring;63(1):95-117.
- ⁴ Halperin, Treatment of Lyme Neuroborreliosis. 1989 JID 2(S6) S1499-S150.
- ⁵ Halperin JJ. 1995 Apr 24. Neuroborreliosis. Am J Med 98(4A):52S-56S.
- ⁶ Logigian EL et al. 1. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy, Neurology. 1997 Dec;49(6):1661-70.
- ⁷ Fallon BA, Das S, Plutchok JJ, Tager F, Liegner K, Van Heertum R. Functional brain imaging and neuropsychological testing in Lyme disease. Clin Infect Dis. 1997 Jul;25 Suppl 1:S57-63. Review.
- ⁸ Fallon BA, Keilp J, Prohovnik I, Heertum RV, Mann JJ. Regional cerebral blood flow and cognitive deficits in chronic lyme disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2003 Summer;15(3):326-32.
- ⁹ Fallon BA e.a. Regional cerebral blood flow and metabolic rate in persistent Lyme encephalopathy, Arch Gen Psychiatry. 2009 May;66(5):554-63.
- ¹⁰ Fallon BA et al. 1. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy, Neurology 2008 Mar 25;70(13):992-1003.
- ¹¹ Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. Inflammation and central nervous system Lyme disease, Neurobiol Dis. 2009 Nov 26.
- ¹² Londoño D, Cadavid D. Bacterial Lipoproteins Can Disseminate from the Periphery to Inflammate the Brain. Am J Pathol. 2010 Apr 29.

(referentie 1 was opgenomen in de tekst van de neurologen)

Persisterende Lyme versus Post Lyme Syndroom



Veel lymepatiënten ondervinden persisterende symptomen na een antibioticabehandeling. Zowel in de acute fase, wanneer de patiënt er wel op tijd bij is met behandeling als in een latere fase, wanneer de patiënt pas laat/te laat een behandeling met antibiotica krijgt. We hebben het dan niet over een paar niet-belemmerende restklachten, maar over klachten die de patiënt ernstig belemmeren in het functioneren en de kwaliteit van leven ernstig aantasten. We hebben het dan over zieke patiënten die lijden en chronisch ziek blijven.

Er is een grote groep chronisch zieke lymepatiënten die niet of niet voldoende opknappen van een standaard antibioticabehandeling en die in de medische wereld worden weggestuurd met de diagnose Post Lyme Syndroom (PLS).

Duidelijker vertaald komt deze diagnose neer op: “We kunnen niets meer voor u doen, u bent adequaat behandeld volgens de richtlijn, al bent u ernstig ziek en heeft de AB-behandeling onvoldoende geholpen, zoek het maar uit, succes verder.”

Deze mensen kunnen niet meer werken, lijden een beperkt en gekweld leven van chronische ziekte en hebben weinig tot geen toekomstperspectief.

Post Lyme Syndroom

Wanneer lymepatiënten met voortdurende symptomen doorbehandeld worden met antibiotica, knappen zij vaak verder op, krijgen een hogere kwaliteit van leven, blijkt uit de praktijk.

Naar onze mening is de diagnose “Post Lyme Syndroom” vooral in het leven geroepen om de grote “lastige” groep lymepatiënten met voortdurende symptomen een etiket te geven en te legitimeren dat verdere behandeling niet zinvol zou zijn. De symptomen van deze groep patiënten worden vaak gebagatelliseerd en worden vaak afgedaan als wat milde restverschijnselen. In de praktijk blijkt echter dat het om patiënten gaat die hun symptomen behouden, (ernstig) chronisch ziek blijven of zelfs nog zieker worden. Het concept PLS is niet goed wetenschappelijk onderbouwd en de definitie is gebaseerd op redeneerfouten en cirkelredenties. In de praktijk kan het niet goed worden

onderscheiden van persisterende of chronische LB.

Het concept PLS is gebouwd op de aanname dat 2-4 weken antibiotica altijd tot genezing leidt. Als argument hiervoor wordt gebruikt dat niet is aangetoond dat langer behandelen werkt. Daar zit een redeneerfout. Dat bepaalde onderzochte langere behandelingen niet blijvend werkzaam bleken klopt, maar dit betekent nog niet dat de infectie dus altijd weg is na een korte behandeling. Het kan ook betekenen dat de infectie niet (meer) gevoelig is voor de geboden behandeling. Voor de aanname dat de bacterie altijd weg is na een korte behandeling, is geen goede onderbouwing. Het valt ook niet aan te tonen dat de bacterie werkelijk weg is, omdat een betrouwbare test hiervoor ontbreekt. Goede argumenten voor de mogelijkheid van persistentie zijn er wel.

Een relatief groot aantal publicaties bewijst dat persistentie na korte behandeling voorkomt. Dit wordt verder ondersteund met dieronderzoek en ander onderzoek naar de microbiologische eigenschappen van de *Borrelia*. Daaruit blijkt dat deze bacterie beschikt over verschillende overlevingsmechanismen waarmee hij zich kan onttrekken aan de afweer van zijn gastheer en in staat is gebleken zich te beschermen tegen het effect van diverse gebruikte antibiotica.

In combinatie met het feit dat persistentie moeilijk is aan te tonen met kweek of PCR die een lage sensitiviteit hebben, kan verondersteld worden dat de in de literatuur beschreven aangetoonde persistentie slechts het topje van de ijsberg is.

Er is daarom naar onze mening meer onderbouwing voor persisterende infectie met mogelijk secundair immuunstoornissen, dan voor immunologische restverschijnselen zonder infectie zoals bij PLS wordt verondersteld.

Niemand kan hier een harde uitspraak over doen, omdat er geen goede criteria zijn om PLS en persisterende/chronische infectie te onderscheiden.

Klachten van “PLS” (zoals het nu wordt omschreven) en LB verschillen niet wezenlijk. Het onderscheid wordt door de CBO-richtlijn gemaakt op basis van de vraag of er wel of niet al behandeld is. Wat is het wetenschappelijk argu-



ment om de criteria voor de diagnose van LB na een arbitraire periode van 4 weken behandelen ineens te veranderen? Dit is raar en onwetenschappelijk. Er is immers geen enkele studie of ander bewijs waarmee kan worden aangetoond, dat een kuur van 4 weken in (bijna) alle gevallen de bacterie uitroeit.

Daarom is naar onze mening de enige conclusie, dat de diagnose LB vaak niet met absolute zekerheid gesteld kan worden en artsen individueel afwegingen op basis van klinische gegevens moeten maken. Dat geldt zowel voor als na behandeling.

Verder kan het niet zo zijn dat persisterende klachten als (vergelijkbaar met) een somatoforme stoornis worden afgedaan. Bij een somatoforme stoornis is per definitie geen lichamelijke verklaring voor de klachten gevonden. Dat kan nooit van toepassing zijn op een patiënt die Lyme heeft of mogelijk nog heeft (zolang niet aannemelijk is gemaakt dat de klachten geen relatie hebben tot LB). Zelfs als de klachten niet op persistentie berusten, maar een immunologische verklaring zouden hebben zoals voor PLS wordt verondersteld, is er een lichamelijke verklaring en kan de diagnose somatoforme stoornis niet gesteld worden.

Wat betreft behandeling moet alvast het volgende worden gesteld:

De eerder beschreven complexiteit van de ziekteverwekker leidt ook tot grote verschillen in beloop en reactie op behandeling. Het is daarom niet verbazend dat diverse gebruikte behandelprotocollen slechts bij een deel van de patiënten werkzaam zijn gebleken.

Er zijn nog maar weinig goede gecontroleerde wetenschappelijke studies (RCT's) over langere behandeling met antibiotica uitgevoerd en hun inconsistente uitkomsten kunnen niet zomaar worden gegeneraliseerd. Op basis van alle beschikbare informatie, met inbegrip van open studies, gepubliceerde casuïstiek en de ervaringen van artsen die grote groepen lymepatiënten hebben behandeld, kan niet zomaar worden geconcludeerd dat elke vorm van langer behandelen zinloos zou zijn. De voorlopige conclusie zou naar onze mening moeten zijn dat een langere antibiotische behandeling vermoedelijk betere uitkomsten geeft.

Samenvatting en conclusie

Veel vragen rond LB zijn nog niet beantwoord en dit plaatst de behandelend arts voor een aantal dilemma's: Hoe moet de diagnose worden gesteld, hoe moet het effect van de behandeling worden geëvalueerd, welk behandelprotocol is aangewezen en wanneer moet worden gewisseld van protocol of gestopt met de behandeling?

Het groeiende aantal lymepatiënten met chronische en ernstig invaliderende klachten vraagt echter om een passend antwoord vanuit de reguliere geneeskunde, ook al zijn alle vragen nog niet met zekerheid te beantwoorden en kan men niet terugvallen op de zekerheid van kant en klare "kookboek geneeskunde" met rigide "alles of niets" criteria en een standaard "één maat past allen" benadering.

Op basis van alle beschikbare wetenschappelijke informatie moet geconcludeerd worden dat het bewezen is dat *Borrelia burgdorferi* een korte behandeling van 2 - 4 weken kan overleven. Het is echter niet mogelijk om over de kans op persisterende infectie statistische uitspraken te doen, zolang goed systematisch onderzoek wordt gefrustreerd door het ontbreken van een betrouwbare test voor het aantonen of uitsluiten van een actieve infectie. Een goede wetenschappelijke onderbouwing van Post Lyme Syndroom als verklaring voor persisterende klachten na behandeling ontbreekt en dit concept is bovendien praktisch niet bruikbaar omdat het niet goed kan worden onderscheiden van persisterende LB.

De reële mogelijkheid van een persisterende infectie vraagt om verder onderzoek naar werkzame antibiotische behandelingen. Het evalueren van resultaten van behandelprotocollen wordt echter bemoeilijkt door de complexiteit van deze infectie, het grillige beloop met een grote diversiteit aan verschijningsvormen en het ontbreken van goede objectieve parameters. Daarom is men bij de afwegingen rond behandeling voorlopig nog aangewezen op een individueel klinisch oordeel. Hiermee zou in de nieuwe richtlijn meer rekening gehouden moeten worden.

Ingeleverd:

- 1 Literatuur persistentie.
- 2 Literatuur overlevingsmechanismen van de bacterie.
- 3 Dierstudies.
- 4 Literatuur percentage persisterende klachten na behandeling.
- 5 Diverse publicaties en een powerpointpresentatie.
- 6 Chronic Lyme: An Evidence Based Review.
- 7 Position Paper of the MedRID-Foundation Concerning the Controversy over Diagnosis and Treatment of Lyme Borreliosis.
- 8 The Need for Clinical Judgment in the Diagnosis and Treatment of Lyme Disease.
- 9 Discussiestukken.
- 10 Meerdere commentaarstukken en tekstvoorstellen onderbouwd met literatuur.





Behandeling van Lyme-borreliose

Alle deskundigen zijn het erover eens dat Lyme-borreliose in eerste instantie moet worden behandeld met antibiotica. Over de duur van behandeling bestaat echter verschil van inzicht. In Nederland wordt volgens de CBO-richtlijn uit 2004, 10 dagen tot maximaal 4 weken behandeld. Deze standaard behandeling met antibiotica leidt vaak tot het verdwijnen van symptomen, maar een deel van de patiënten houdt klachten of krijgt later weer klachten terug.

Het betreft vaak ernstig invaliderende klachten. De oorzaak en behandeling van deze 'persisterende' klachten zijn onderwerp van discussie. Sommige deskundigen stellen dat verder behandelen zinloos is en onnodige risico's met zich meebrengt. Zij baseren zich echter op een beperkte selectie van gegevens en lijken in hun selectie en interpretatie van gegevens toe te werken naar bevestiging van het vooringenomen standpunt. Alle gegevens die met dit standpunt niet in overeenstemming zijn, worden genegeerd. Dit is een schending van de regels voor evidence based medicine (EBM). Andere deskundigen komen op basis van alle beschikbare gegevens en hun klinische ervaring tot een andere conclusie. Zij zijn van oordeel dat bij voortdurende klachten doorbehandelen in veel gevallen een beter resultaat geeft.

Bij de vraag of een langere behandeling zinvol is, staan 2 vragen centraal:

- 1 Wat is de verklaring van persisterende klachten?
- 2 Wat is het effect van een voortgezette antibiotische behandeling?

Ad 1: De verklaring van persisterende klachten

In onze bijdrage over persistentie is al uitgebreid ingegaan op de mogelijke oorzaak van persisterende klachten en hun wetenschappelijke onderbouwing.

Een verklaring voor persisterende klachten die in de CBO-richtlijn 2004 wordt gegeven, is dat er sprake zou zijn van een voortdurende immunologische reactie nadat de bacterie is gedood. Dit wordt het zogenaamde 'Post

Lyme Syndroom' (PLS) genoemd. Als deze verklaring juist zou zijn, heeft verdere behandeling met antibiotica geen zin.

Er is echter geen goede wetenschappelijke onderbouwing van het PLS als verklaring voor persisterende klachten en dit veronderstelde syndroom is klinisch niet te onderscheiden van een persisterende infectie.

Een andere verklaring is een 'persisterende infectie' waarbij de bacterie nog aanwezig is en de infectie chronisch is geworden. In dat geval zou een verdere antibiotische behandeling zinvol kunnen zijn. Voor deze verklaring is veel ondersteuning in de literatuur te vinden. Op basis van alle beschikbare wetenschappelijke informatie moet geconcludeerd worden, dat het bewezen is dat *Borrelia burgdorferi* een korte behandeling van 2 - 4 weken kan overleven. Het is echter nog niet mogelijk om over de kans op persisterende infectie statistische uitspraken te doen. Zolang goed systematische onderzoek wordt gefrustreerd door het ontbreken van een betrouwbare test voor het aantonen of uitsluiten van een actieve infectie, is het erg moeilijk persistentie van Bb aan te tonen of hier betrouwbaar kwantitatief onderzoek naar te doen.

De sensitiviteit van PCR en kweek is laag en dit onderzoek wordt niet standaard uitgevoerd. Desondanks zijn gepubliceerde gedocumenteerde beschrijvingen van persistentie relatief talrijk (zie ook literatuur over persistentie). Het is daarom aannemelijk dat persistentie geen zeldzaamheid is en de gedocumenteerde casuïstiek van persistentie slechts 'het topje van de ijsberg' is. Ook onderzoek naar overlevingsmechanismen van Bb (o.a. cystenvorming, immuno-evasie en immuno-suppressie) wijst in deze richting. Gezien het voorgaande is het aannemelijk dat de kans op persisterende infectie reëel is en relevant voor de klinische praktijk.

Het aantonen van de bacterie is in de kliniek echter slechts bij uitzondering mogelijk en dit is daarom ook geen voorwaarde voor de diagnose voorafgaand aan een standaardbehandeling. De eis dat, alvorens langer kan worden behandeld, de aanwezigheid van de bacterie in ieder individueel geval 100% zeker (met kweek of PCR) zou moeten worden aangetoond, is daarom niet reëel. Ook als de bacterie niet rechtstreeks kan worden aangetoond, zou behandeling van persisterende klachten zich primair moeten richten op het bestrijden van een mogelijk of waarschijnlijk aanwezige persisterende infectie.

Ad 2: Interpretatie van de wetenschappelijke gegevens over het effect van voortgezette antibiotische behandeling

Het wetenschappelijk onderzoek naar langere behandeling bij persisterende klachten heeft helaas nog geen eenduidige uitkomsten opgeleverd. Het onderzoeken en interpreteren van resultaten van diverse behandelprotocollen wordt bemoeilijkt door de complexiteit van deze infectie, het grillige beloop met een grote diversiteit aan verschijningsvormen en het ontbreken van een betrouwbare test voor het aantonen of uitsluiten van een actieve infectie (zie literatuur labdiagnostiek). Daarbij komt nog de mogelijkheid van tekenbeet co-infecties. Het is in dat licht niet verwonderlijk dat het relatief geringe aantal publicaties geen eenduidig antwoord geeft.

Er zijn in de VS en Europa maar enkele RCT's gepubliceerd. In de veel geciteerde studie van Klempner werd geen verbetering gevonden na langere behandeling (4 weken ceftriaxon gevolgd door 3 maanden doxycycline). Op deze studie is echter veel methodologische kritiek. Ook in een Europese studie van Oksi e.a. uit 2007 kon niet worden aangetoond dat een intraveneuze behandeling gevolgd door orale behandeling betere resultaten gaf dan alleen 3 weken infuus. NB. het onderzoek van Oksi e.a. betrof de primaire behandeling en geen herbehandeling bij persisterende klachten. Ook op deze studie is methodologische kritiek.

De afwezigheid van bewijs betekent echter nog niet het bewijs van afwezigheid (van mogelijk effect). Negatieve resultaten afkomstig uit deze studies mogen niet zomaar gegeneraliseerd worden naar alle vormen van voortgezette behandeling. De conclusies zijn alleen van toepassing op de betreffende selectie patiënten, gebruikte antibiotica, dosering en duur van behandeling. Zie onder andere de publicatie van Cameron.

Twee andere RCT's van Krupp uit 2004 en Fallon uit 2007 geven aan dat voortgezette behandeling bij persisterende klachten enige verbetering geeft, al bleek deze verbetering in de studie van Fallon niet blijvend na staken van de behandeling. Open studies (o.a. van Donta e.a.) met grote patiëntengroepen lieten ook betere resultaten zien bij langere behandelprotocollen. Gepubliceerde casuïstiek en klinische ervaringen van specialisten die veel chronische lymepatiënten langdurig behandelen, wijzen eveneens in deze richting.

Op basis van alle beschikbare informatie, RCT's, open studies, gepubliceerde casuïstiek en de ervaringen van artsen die grote groepen lymepatiënten hebben behandeld, zijn er duidelijke aanwijzingen dat een langere antibiotische behandeling bij persisterende klachten betere

uitkomsten kan geven en mag zeker niet worden geconcludeerd dat elke vorm van langer behandelen zinloos is.

Conclusie

Alle deskundigen zijn het erover eens dat Lyme-borreliose in eerste instantie moet worden behandeld met antibiotica. Over de duur en aard van behandeling bestaat echter verschil van inzicht. Het wetenschappelijk onderzoek naar de werkzaamheid van verschillende voorgestelde behandelprotocollen voor LB is niet eenduidig. Het wordt bemoeilijkt door de complexiteit van deze infectie, het grillige beloop met een grote diversiteit aan verschijningsvormen en het ontbreken van goede objectieve parameters.

Het groeiende aantal lymepatiënten met chronische en ernstig invaliderende klachten vraagt echter om een passend antwoord vanuit de reguliere geneeskunde, ook al zijn alle vragen nog niet met zekerheid te beantwoorden.

Op basis van alle beschikbare gegevens moet de voorlopige conclusie zijn, dat een langere antibiotische behandeling bij een deel van de patiënten betere uitkomsten geeft. Meer onderzoek is dringend nodig. In afwachting van de uitkomsten van dit onderzoek kan, gezien de reële mogelijkheid van een persisterende infectie en eventuele tekenbeet co-infecties, een langere behandeling niet zomaar aan patiënten met chronische persisterende klachten worden onthouden. Er kunnen voor deze patiëntengroep echter nog geen algemeen geldende aanbevelingen over de aard en duur van eventuele voortgezette antibiotische behandeling worden gedaan. Bij deze patiënten zullen de afwegingen rond langere behandeling vooral gebaseerd moeten zijn op een individueel klinisch oordeel. Beslissingen hierover moeten in goed overleg met de patiënt worden genomen, na zorgvuldige voorlichting over de mate van (on)zekerheid, verschillen van inzicht en risico's van zowel langere antibiotische behandeling als symptomatische behandeling.

Ingeleverd:

- 1 Literatuur behandeling.
- 2 Aanvullende literatuur behandeling.
- 3 Praktische aanbevelingen bij de behandeling.
- 4 Diverse publicaties.
- 5 Meerdere commentaarstukken onderbouwd met literatuur.
- 6 Zie ook andere bijdragen met literatuurbijlagen: (Persisterende LB versus PLS, Rol van lab diagnostiek, Klinische uitingen en tekenbeet co-infecties).



Aspecifieke klachten bij behandeling

Aspecifieke klachten/minder specifieke klachten/subacute klachten worden uitvoerig beschreven in de literatuur bij Lyme-borreliose en komen ook in de praktijk veelvuldig bij lymepatiënten voor.

Naar onze mening zou men bij een ziekte die een dermate ernstig verloop kan hebben zoals de ziekte van Lyme en tot een ernstig lijden van de getroffen patiënten kan leiden, altijd het zekere voor het onzekere moeten nemen en tot behandeling moeten overgaan. Niet behandelen kan het nemen van een onaanvaardbaar groot risico voor de patiënt betekenen.

Bij het vermoeden van ziekten probeert men (vaak zware) medicijnen uit op basis van de aangegeven ziekteverschijnselen. Een verdenking van of aanwijzing voor een ziekte, dit geldt ook voor infectieziekten, is voor artsen doorgaans aanleiding genoeg om medicatie in te zetten en af te wachten hoe de patiënt hierop reageert.

Ontoereikende diagnostiek

Wij vragen ons af waarom er bij een verdenking van (persisterende) ziekte van Lyme of andere tekenbeetziekten veel moeilijker gedaan wordt dan bij mogelijke andere ziekten.

Bij Lyme wordt er constant met een afwezigheid of een te laag niveau van evidence gezwaaid. Het doet ons nu en dan denken aan een drenkeling die aan iemand aan de kant vraagt een reddingsboei toe te gooien, waarop er geantwoord wordt dat dit onmogelijk is, omdat er geen keurmerk op blijkt te staan.

Wij zijn van mening dat de objectieve aantoonbaarheid voor een groot deel bij het probleem met de testen ligt en een ontoereikende diagnostiek voor alle late vormen van Lyme, diagnostiek die verbetering en meer onderzoek behoeft.

Bovendien klachten die niet objectief aantoonbaar zijn, kunnen vaak in een (veel) later stadium wel aantoonbaar worden. Regelmatig blijkt men dan te laat met voortgezette behandeling en kan de schade onomkeerbaar zijn dan wel de ziekte ongeneeslijk zijn geworden.

Het mag niet zo zijn dat (ernstig) zieke patiënten door medici worden genegeerd omdat de stand van de wetenschap een achterstand op de praktijk heeft en de diagnostische mogelijkheden niet betrouwbaar dan wel ontoereikend zijn. Het negeren van een groep patiënten gaat, buiten het menselijke aspect, in tegen het doel waar artsen voor opgeleid zijn en de door hen afgelegde eed.

Onredelijke controverse

Wij zijn tevens van mening dat het onderwerp aspecifieke of minder specifieke klachten bij Lyme niet controversieel is. Hetzelfde geldt voor Lyme-encefalopathie. Al jarenlang wordt dit beschreven in de literatuur, ook als reagerend op AB-behandeling, het is meegenomen in wetenschappelijk onderzoek en toch heet het controversieel. Is er geen evidence of wil men de bestaande evidence niet zien? Wij vinden dat deze onderwerpen niet controversieel zijn, maar controversieel zijn gemaakt en dat is een groot verschil.

Iedereen die de geschiedenis bestudeert zal zien dat om onduidelijke, wellicht dubieuze redenen er plots een omslag is gemaakt van 180 graden aangaande de standpunten over bovenstaande onderwerpen. Zonder dat daar wetenschap of evidence aan ten grondslag ligt.

Er zijn op een gegeven moment criteria overgenomen die geschikt zijn voor epidemiologische standaarden en wetenschappelijk onderzoek, maar niet voor de klinische praktijk.

Met deze dubieuze omslag is de grootste groep patiënten buiten een diagnose en behandeling geplaatst. Lyme-borreliose is veel meer dan meningitis of een dikke knie, het staat bekend om zijn multi-systeem presentatie met gevarieerde aspecifieke symptomen. Het gaat dan ook om een combinatie van aspecifieke klachten die bij Lymeziekte passen en deze kunnen ook onder de mogelijkheid van een persisterende infectie vallen.

De urgentie van meer onderzoek mag behandeling niet in de weg staan

De medische wereld heeft een onredelijke controverse gevolgd en is daarmee alleen de zogenoemde acute patiënten gaan erkennen en behandelen en de rest wordt niet serieus genomen. Daarbij spelen de testen zoals eerder

genoemd een grote rol. Want zouden de zogenoemde aspecifieke klachten nog wel zo aspecifiek zijn, op het moment dat we wel een test hadden die ziekte-activiteit kon aantonen of als we een PCR hadden voor alle patiënten? Opnieuw testen doet men niet na behandeling, dan houdt men slechts PCR over wat alleen voor gewrichtsvocht en huid geschikt wordt gevonden. Gewrichtsvocht en huid is juist wat de meeste patiënten niet kunnen bieden, want de meeste patiënten hebben neurologische persisterende klachten.

PCR op urine en bloed wordt afgeserveerd, waar echter discussie over mogelijk is.

Er ontstaat dan een situatie waarbij patiënten voortdurende klachten houden die passen bij Lyme-borreliose, maar geen verdere behandeling krijgen omdat men de bacterie niet kan aantonen. Dit is een gebrek van de stand van de wetenschap en niet van de patiënt, waar patiënten dan ook niet de dupe van mogen worden.

Wij kunnen geen uitspraken doen over patiënten die tijdig zijn behandeld, dan persisterende klachten hebben en meteen volgens een aanbeveling behandeld worden, en of dat wel of niet werkt. Wij kennen dergelijke ideale omstandigheden bij patiënten simpelweg nog niet en wij denken dat dit gegeven al ernstig genoeg is.

Echter wij hebben wel ruimschoots de ervaring dat patiënten met zogenoemde persisterende aspecifieke klachten gunstig op behandeling reageren, waarbij wij van mening blijven dat de klachten vaak specifiek voor Lyme zijn dan men denkt. Ook dat heeft weer te maken met hoe men het benoemt, kijkt en oordeelt. Het gaat altijd om clusters van aspecifieke klachten die juist specifiek/kenmerkend zijn voor Lyme.

Wij begrijpen niet dat er voor Lyme andere regels lijken te gelden dan voor andere ziekten.

Men strooit op zoveel gebieden met medicijnen zelfs zonder bewijs van effectiviteit.

Antibiotica is bewezen effectief tegen Lyme-borreliose. Wat is dan het probleem om bij mensen die ziek blijven een poging te wagen?

Natuurlijk moet er nog veel meer onderzoek komen, wat voor meer ziekten geldt waarbij men ondanks dat toch behandeling uitprobeert. Gebrek aan onderzoek betekent toch niet dat een proefbehandeling het onderzoek in de weg staat? Het bestaan van beperkte of tegenstrijdige onderzoeken is immers niet ongewoon in de geneeskunde. Het merendeel van de geneeskunde wordt gepraktiseerd in een grijs gebied. Op evidence gebaseerde geneeskunde vereist toch alleen dat het wordt toegepast in overeen-

stemming met het reeds bestaande bewijs, en niet dat behandeling wordt onthouden gedurende het onderzoek?

Uitgebreid wetenschappelijk onderzoek gaat jaren duren, dat kost veel geld en veel tijd.

Patiënten worden nu geconfronteerd met tekenbeetzaken, voor hen is nu een redelijke oplossing/optie nodig. Je zal maar die patiënt zijn die na een tekenbeet geen dikke knie krijgt of meningitis, maar een subacute klachtenpresentatie, en die groep is naar onze mening groter, dan kan je het wel vergeten op het moment dat je klachten persisteren of je test niet meewerkt. Men beseft te weinig hoe het toegaat door de huidige richtlijn en wat voor een verregaande consequenties dit heeft voor mensenlevens en voor de maatschappij. Met het niet uitproberen van een behandeling, worden er slechts chronisch zieke mensen aan de samenleving toegevoegd, die baat zouden kunnen hebben bij verdere behandeling en daarmee weer zouden kunnen deelnemen aan de maatschappij en het arbeidsproces.

Gezien de vaak geregistreerde slechte kwaliteit van leven van deze patiënten, is het uitproberen van een behandeling zeker de moeite waard. Patiënten zouden ook het recht op deze keuze moeten hebben, het is uiteindelijk hún leven.

Het niet noemen van een behandelmogelijkheid vanwege gebrek aan wetenschappelijk bewijs zou een optie kunnen zijn zolang artsen niet worden beperkt in hun handelen.

“The absence of findings or evidence does not equal absence of disease.” Het lijkt ons beter om behandelend artsen dan meer vrijheid te geven om naar eigen inzicht te behandelen zoals ook bij andere ziekten gedaan wordt. Dit zou artsen en hun medisch inzicht ook meer recht doen. Het moet ook voor behandelend artsen zeer frustrerend zijn vaak zieke patiënten te zien en niets voor hen te kunnen doen vanwege een te rigide, beperkt ziekteconcept terwijl de patiënten met een duidelijke hulpvraag bij hen komen. De frustratie die dit bij de arts oplevert kan zich vertalen in een onheuse bejegening, het niet serieus nemen van de klachten of de patiënt psychisch ziek te verklaren. Wij denken dat meer behandelingsvrijheid voor artsen bij Lyme het welzijn van zowel patiënten als artsen ten goede zou komen.





De rol van lab-diagnostiek bij Lyme-borreliose

De lab-diagnostiek in engere zin, die zich richt op directe of indirecte aanwijzingen voor aanwezigheid van Bb, neemt momenteel in Nederland een belangrijke plaats in bij de diagnostiek van Lyme-borreliose. De serologie heeft echter beperkingen en de bacterie is meestal niet direct aan te tonen. Er is dus geen gouden standaard voor de diagnostiek van een actieve infectie.

In de CBO-richtlijn 2004 wordt te veel waarde aan serologie gehecht, met name aan een negatieve testuitslag. Eenzijdig wordt gewezen op de mogelijkheid van foutpositieve uitslagen, maar niet op het grotere risico van foutnegatieve uitslagen.

Te veel lymepatiënten geven aan dat zij geen behandeling krijgen slechts op basis van een negatieve testuitslag. Zowel negatieve uitslagen van bloedonderzoek als onderzoek op hersenvocht worden in de praktijk gebruikt om patiënten van een behandeling uit te sluiten. Het gaat vaak om patiënten waarbij het aannemelijk en redelijk is, gezien de verdere klinische aanwijzingen, de diagnose ziekte van Lyme sterk in overweging te nemen. Deze patiënten hebben een tekenbeet en/of een EM in hun ziektegeschiedenis, duidelijke symptomen, geven aan voor de tekenbeet gezond te zijn geweest, hebben een ziekteproces passend bij Lyme-borreliose en andere ziekten zijn bij deze patiënten uitgesloten.

Patiënten die op basis van een negatieve testuitslag geen behandeling krijgen, worden uiteindelijk chronisch zieke en geïnvaleerde patiënten, die verstoken blijven van medische zorg.

Aangezien de testen onvoldoende betrouwbaar zijn, is er behoefte aan meer nuance en zou er meer nadruk op klinische kenmerken in de diagnostiek moeten worden gelegd, die leiden tot genuanceerdere uitspraken over de waarschijnlijkheid van de diagnose. Dit in plaats van zwart-wit uitspraken, die er op neer komen dat wanneer de ziekte niet (vrijwel) zeker is aangetoond, er geconcludeerd wordt dat de patiënt de ziekte niet kan hebben.

Betrouwbaarheid serologie in serum en hersenvocht

Er is nog geen betrouwbare gestandaardiseerde serologische test die Lyme-borreliose met zekerheid kan aantonen dan wel uitsluiten. Uitslagen van serologie kunnen daarom slechts ter ondersteuning dienen van het klinische oordeel en testuitslagen alleen zouden niet gebruikt moeten worden om de ziekte uit te sluiten. Dit geldt zowel voor

serologische testen in bloed als hersenvocht. Fout-negatieve testuitslagen kunnen bij Lyme-borreliose ook in het verdere ziektebeloop voorkomen. Er zijn zeker 5 pathogene stammen en 300 substammen die zich onderscheiden in hun antigene eigenschappen. De Bb-bacterie is bovendien in staat gebleken zijn antigene eigenschappen te kunnen veranderen al naar gelang de omstandigheden. Het is dus goed te begrijpen dat een bepaalde serologische test niet de antistoffen tegen alle mogelijke varianten van de bacterie kan aantonen. Er zijn daarnaast sterke aanwijzingen dat de productie van antistoffen bij een chronische infectie kan afnemen of zelfs geheel kan ontbreken.

Veel labs gebruiken het zogenoemde twee-stappen-protocol waarbij alleen na een positieve ELISA-test, een Western Blot-test ter bevestiging wordt gedaan. Meestal moeten volgens gangbare criteria minstens 2 specifieke banden in de WB positief zijn voor deze test als positief wordt afgegeven.

Dit twee-stappenprotocol voldoet echter niet in de praktijk. Patiënten kunnen een negatieve ELISA en een volledig positieve Blottest hebben. Hetgeen een sterke aanwijzing is voor contact met de bacterie.

Onafhankelijk onderzoek naar betrouwbaarheid van serologie in de klinische praktijk toont een sensitiviteit van 50% tot maximaal 70%. Testuitslagen van verschillende labs blijken in de praktijk vaak sterk te verschillen. Dit blijkt ook uit onderzoek. Er zijn vele criteria voor Westernblot interpretatie in gebruik. Zowel de gevoeligheid van de test als de criteria hangen af van de regio waar de mogelijke infectie is opgelopen en de stammen die gebruikt zijn bij het maken van de test. Elk lab kan eigen criteria hebben. Criteria worden op basis van statistiek vastgesteld waarbij de kans op foutpositief tegen foutnegatief wordt afgewogen. De criteria zijn gebaseerd op hoe de test scoort bij bloed van een geselecteerde groep lymepatiënten en een controlegroep. Het betreft meestal een groep patiënten uit de regio, bij wie met zekerheid is vastgesteld dat ze de ziekte hebben. De kenmerken van deze referentiegroep kunnen dus per lab en testkit verschillen en kunnen ook sterk afwijken van de kenmerken van de individuele patiënt. Zo kan het gaan om een andere fase van de ziekte (patiënten uit de referentiegroep hebben vaak een acute vorm met duidelijke symptomen. De expressie van antigenen verandert echter in de loop van de ziekte) of een andere stam of serotype van de bacterie (omdat de bacterie is gemuteerd of de patiënt elders is geïnfecteerd).

Ook negatieve liquorbevindingen sluiten de diagnose neuroborreliose niet uit. De stelling (in de CBO-richtlijn

van 2004), dat chronische neuroborreliose altijd gepaard gaat met intrathecale antistofproductie wordt weerlegd door diverse gepubliceerde casusbeschrijvingen en onderzoek. Liquoronderzoek kan in een vroeg stadium van de ziekte intrathecale antilichaamproductie laten zien, maar in een latere fase is de serologie van de liquor in 40% van de gevallen negatief. Vaker is er wel een verhoogd eiwitgehalte en pleiocytose te vinden. Uit onderzoek blijkt echter dat in 20% van bewezen neuroborreliose in de liquor geen enkele afwijking wordt gevonden.

De rol van ander lab-onderzoek bij de diagnostiek

PCR-testen tonen DNA aan dat specifiek is voor de betreffende bacterie. Een negatieve PCR-test sluit de diagnose echter niet uit, omdat afwezigheid van het DNA in het onderzochte materiaal niet uitsluit dat dit DNA wel elders in het lichaam van de patiënt aanwezig is. Door deze lage sensitiviteit (veel vals-negatieven) hebben PCR-testen slechts een beperkte waarde in de diagnostiek.

Een nieuwe hoopvolle ontwikkeling is de **PCR van urine**. Er is veel verwarring en discussie over de waarde van de urine PCR-test. Deze vorm van diagnostiek is nog niet algemeen geaccepteerd en gestandaardiseerd en wordt in Nederland slechts in enkele labs uitgevoerd.

Door sceptici wordt gesteld dat de urine PCR-test niet betrouwbaar zou zijn in tegenstelling tot andere PCR-testen in bijvoorbeeld gewrichtsvocht. Verwezen wordt onder andere naar veel gelezen publicaties van B. Wilske. Als men de literatuur echter goed doorneemt, is er geen goede onderbouwing voor deze kritiek. Het gaat erom wat je met betrouwbaar bedoelt. Bij het beoordelen van een PCR-test moet onderscheid gemaakt worden tussen de kans op een foutnegatieve en een foutpositieve testuitslag.

Er zijn aanwijzingen dat het uitvoeren van een PCR-test in urine extra eisen stelt aan de testprocedure wat betekent dat de test sneller mislukt en daarom vaker foutnegatief is (geen DNA aantoonbaar wanneer dit wel aanwezig is). Een onderzoek uit de jaren negentig concludeerde daarom dat de urine PCR-test niet bruikbaar zou zijn. Deze conclusie



wordt telkens in latere publicaties geciteerd zonder verdere onderbouwing. Sindsdien is de kwaliteit van de testprocedure echter verbeterd en wordt in diverse andere publicaties wel degelijk het nut en de betrouwbaarheid van urine-PCR erkend. In de literatuur vindt men ook geen aanwijzingen voor een grotere kans op foutpositieve PCR-testen in de urine dan bij andere materialen. Er zijn daarom geen goede gronden om de betrouwbaarheid van een positieve PCR-test (op het juiste DNA) in urine meer in twijfel te trekken dan positieve PCR-testen van ander lichaamsmateriaal.

Bij **antigeen capture** wordt het antigeen van de bacterie direct aangetoond. Daarom is een positief resultaat, net als bij PCR, een sterke aanwijzing voor een actieve infectie. Voor deze techniek gelden echter dezelfde bezwaren als voor PCR. Bovendien is met deze methode in Nederland nog veel minder ervaring en is deze test nauwelijks beschikbaar. Mogelijk gaat dit in de toekomst veranderen.

Kweek van Bb is in principe mogelijk maar technisch heel moeilijk, tijdrovend en duur. De selectiviteit is zeer hoog maar de sensitiviteit laag om eerder genoemde redenen. Daarom wordt dit in de klinische praktijk vrijwel niet toegepast. Een nieuwe ontwikkeling is monoclonale immunofluorescentie-onderzoek onder de microscoop al dan niet in combinatie met kweek. Van ander lab-onderzoek zoals CD57 en C3a, C4a is de diagnostische waarde nog niet duidelijk. Enkele publicaties wijzen op een verband met actieve infectie en effectiviteit van behandeling. Verder wetenschappelijk onderzoek is nodig.

Conclusie

De rol van serologie bij de diagnostiek van LB is ondergeschikt aan de klinische diagnostiek. De serologische testen en ander lab-onderzoek kunnen een waardevolle aanvulling zijn bij de diagnostiek van LB, maar kunnen nooit doorslaggevend zijn. Op basis van negatieve serologische testen in bloed of hersenvocht kan een actieve infectie niet worden uitgesloten. Het ontzeggen van behandeling aan patiënten op basis van de huidige testen en interpretatiecriteria is slechte geneeskunde. Een meer genuanceerde diagnostiek waarbij de klinische bevindingen en anamnese meer gewicht krijgen is nodig.



Ingeleverd:

- 1 Literatuur over sensitiviteit en specificiteit.
- 2 Literatuur over seronegativiteit tot 2003, pdf bijlage: "Seronegativity in Lyme borreliosis and Other Spirochetal Infections" 16 September 2003.
- 3 Aanvullende literatuur over seronegativiteit v.a. 2003.
- 4 Literatuur over (on)betrouwbaarheid van liquor bevindingen bij neuroborreliose.
- 5 Notitie antistofindex lumbaalpunctie.
- 6 Toelichting Liquordiagnostiek en aanvullende diagnostiek neuroborreliose.
- 7 Literatuur over betrouwbaarheid urine PCR e.a.
- 8 Notitie t.a.v. de betrouwbaarheid en kwaliteitscontrole van gebruikte serologische testen in Nederland en het tweestapen testprotocol.
- 9 Notitie schatting voorafkans.
- 10 De rol van serologie in de diagnostiek van Lyme-borreliose.
- 11 Testproblematiek bij Lyme-borreliose in de praktijk.
- 12 Diverse Publicaties, waaronder over genotypic variation an mixtures of Lyme Borrelia in Ixodes Ticks in Europe.
- 13 Meerdere commentaarstukken en tekstvoorstellen onderbouwd met literatuur.



Commentaar op tekst laboratoriumdiagnostiek Deel 1 (argumenten)

Al eerder maakten wij onze bezwaren kenbaar tegen stellige uitspraken in de concepttekst betreffende de betrouwbaarheid van serologische testen en het noemen van percentages voor sensitiviteit en PPV* en NPV*. Helaas is de nieuwste concepttekst op dit punt niet voldoende verbeterd. Onze bezwaren zijn niet met degelijke argumenten weerlegd en redelijke suggesties voor tekstwijziging niet overgenomen, dit zonder goede onderbouwing. De tekst is niet objectief en evenwichtig in het benoemen van de mogelijkheid van zowel foutpositieve als foutnegatieve testuitslagen. Eenzijdig wordt nog steeds de nadruk gelegd op de mogelijkheid van foutpositieve testuitslagen. De mogelijkheid van foutnegatieve testuitslagen in latere stadia van de ziekte blijft onderbelicht terwijl dit voor patiënten veel grotere consequenties kan hebben. Hier volgt nogmaals een puntsgewijze samenvatting van onze kritiek.



1 Ontbreken van Gouden standaard

Er bestaat geen gouden standaard voor de diagnose Lyme-borreliose, waardoor begrippen sensitiviteit en specificiteit niet goed zijn te definiëren en zekere uitspraken over de betrouwbaarheid van diagnostische testen wetenschappelijk niet goed mogelijk zijn. Goed onderzoek naar betrouwbare alternatieven voor een vereiste referentiestandaard en consensus hierover ontbreken immers bij Lyme-borreliose. Daarmee is elk gevonden percentage op drijfzand gebaseerd.

Referentie: zie o.a.: Rutjes AWS et al. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard. A review of the methods, Health Technologie 2007, Vol 11: No. 50.

2 Onderzoek niet zomaar generaliseerbaar

Uitkomsten uit gerefereerde studies zijn niet representatief voor de praktijk in Nederland. Zowel patiëntenkenmerken als kenmerken van de verwekker kunnen sterk variëren van plaats tot plaats. Selectiebias is niet uitgesloten en zelfs waarschijnlijk. Zowel de geselecteerde populaties als de gebruikte testen en cutoff-waarden verschillen. In andere studies werden veel lagere percentages voor sensitiviteit gevonden (zie ook punt 6).

Bijvoorbeeld de aanname dat de sensitiviteit bij late vormen van Lyme-borreliose (o.a. neuroborreliose) zeer hoog is, is gebaseerd op onderzoek in een geselecteerde populatie (Hansen 1992). Deze uitkomsten kunnen niet zomaar gegeneraliseerd worden naar de Nederlandse bevolking of Nederlandse patiënten die klinische symptomen passend bij LB hebben. Dit zou meer in de conclusies moeten doorklinken.

(bijv "Bij vroege gedissemineerde lymeziekte met een ziekteduur van > 8 weken of late lymeziekte is de sensitiviteit van serologie (IgG) > 95%") Dergelijke stellige conclusies en aanbevelingen zijn ook niet in overeenstemming met het maximale niveau (3) van het bewijs.

3 Validatie en standaardisatie van testkits ontbreekt

In Nederland worden verschillende testkits gebruikt. Een vereiste is dat testkits op hun betrouwbaarheid gevalideerd moeten worden voor de populatie waarop de testen worden toegepast (Wilske et al 2003). Nederlandse laboratoria gebruiken echter testkits die geen van allen gevalideerd zijn voor de Nederlandse populatie. Er bestaat in Nederland noch elders een standaardisatie voor testen en er is in de Nederlandse situatie geen onderzoek gedaan naar de betrouwbaarheid van gebruikte screeningstesten zoals onder andere door MiQ12 wordt voorgeschreven (Lyme Borreliosis, 2000 MiQ 12 Quality Standards for the Microbiological Diagnosis of Infectious Diseases). Citaten: ...A large number of insufficiently evaluated commercial test kits for the detection of antibodies against Borrelia

burgdorferi is currently available on the market, with different serological methods and test antigens being used. These test kits have heterogeneous diagnostic properties that are often unknown both to the user (laboratory) and to the requesting clinician. This results in diagnostic uncertainty and a lack of comparability between the results obtained by different laboratories.

...Since numerous variants of antigen composition are offered (different strains, different methods of preparation, supplementation of ultrasonicates with physically purified or recombinant antigens), which are in part not even specified by kit producers, the present MiQ cannot comment on the validity of individual tests.

Figures on sensitivity and specificity solely reflect the scale documented in meta-analyses of published test evaluations...

...It is of the greatest importance that commercial suppliers render adequate data on the specificity and sensitivity of their tests. Sensitivity data must be based on clinically defined cases. In Germany, INSTAND performs interlaboratory proficiency tests on the serological diagnosis of Lyme disease. It is desirable that the sera used in these tests be tested in reference laboratories prior to dispatch....The immunoblot must meet special requirements because it serves as a confirmatory assay. Interpretation criteria must be defined strain-specific and must have been evaluated in patient and control serum panels.

...Therefore, a stepwise diagnostic protocol is recommended which in the first step employs a screening assay with high sensitivity and a sensible degree of specificity ...

4 Daarnaast is de kwaliteitscontrole in Nederland niet goed geregeld.

Reactie in subwerkgroep op ons commentaar:

"In Nederland participeren medisch microbiologische laboratoria in SKML rondzendingen voor Borrelia-serologie; de laatste jaren met goede resultaten."

Echter uit informatie van een lab in Nederland kwam het volgende naar voren:

"Voor wat betreft de externe kwaliteitsrondzendingen waaraan wij zelf deelnemen:

Dit is de SKML rondzending, hiervoor ontvangen wij eenmaal per jaar 4 monsters. Het is een gecombineerde Lyme/syphilis rondzending. De vraagstelling is zeer beperkt: Is er sprake van een Lyme borreliose of is er contact geweest met een Borrelia burgdorferi sensu lato. En dan geef je een gradatie van zekerheid: bewezen,

waarschijnlijk, mogelijk, uitgesloten.”

Deze **procedure voldoet niet aan de criteria voor ringonderzoek** opgesteld door de European Committee for Standardization (CEN) en de European Committee for Electrotechnical Standardization (CENLEC):
http://www.egms.de/static/de/journals/lab/2009-1/lab000003.shtml_818115370.shtml

Zie citaat criteria ringonderzoek:

Euopäische Standardisering Ringversuche

http://www.egms.de/static/de/journals/lab/2009-1/lab000003.shtml_818115344.shtml

In der Europäischen Union sind eigene Europäische Standardisierungsorganisationen entstanden, das European Committee for Standardization (CEN) und das European Committee for Electrotechnical Standardization (Abbildung 15). Das Sekretariat von CEN und CENELEC ist in Brüssel. Die Standardisierungsarbeiten in der EU werden ebenfalls in Technical Committees organisiert. Für die medizinischen Laboratorien zuständig ist CEN/TC 140. Bei CEN/TC 140 sind 9 Working Groups tätig (Abbildung 16).

Auch bei CEN und bei CENELEC werden Analog den ISO-Normen u.a. freiwillige Standards erstellt. Daneben gibt es mandatierte harmonisierte Normen, die eine Verbindung zur In-vitro Diagnostic Medical Device Directive (98/79 EC) haben (vgl. Article 11) und somit eine regulative Funktion haben.

Die Standardisierung von Ringversuchen ist in CEN/TC 140, Working Group 9, bearbeitet worden. Aus diesen Arbeiten ist eine Europäische Norm EN 14136:2004 hervorgegangen (Abbildung 17). Das Mandat zu dieser EN-Norm wurde von der EC erteilt (Abbildung 18). Diese EN-Norm entstand zum Vollzug des Artikels 11 der IVMD-Richtlinie (Beobachtungs- und Meldeverfahren). Den Ringversuchsorganisationen kommt eine besondere Rolle bei der Marktbeobachtung von IVMDs zu. Daher wurde von der EC das Mandat an CEN erteilt, eine harmonisierte Norm mit dem Titel: “Use of external quality assessment schemes in the assessment of the performance in vitro diagnostic examination procedures”. Die wesentlichen Inhalte dieser EN-Norm sind in Abbildung 19 zusammengefasst. In dieser Norm ist auch festgelegt, dass die Ringversuchsorganisation ein Qualitätsmanagement einrichten und pflegen sollen.

Abbildung 19/1

Wesentliche Inhalte der EN 14136:2004

- 1) Die allgemeinen Anforderungen an Ringversuche werden festgelegt.
- 2) Ringversuche können zur Marktüberwachung von IVMDs beitragen.
- 3) Diese Europäische Norm legt nicht fest, wie Ringversuche organisiert werden noch wie die Leistung der einzelnen Laboratorien oder die Leistung aller Laboratorien bewertet werden.
- 4) Die Häufigkeit der Ringversuche soll der Art der Ringversuche entsprechen (mindestens 6 mal pro Jahr).

ISO_CEN_Publikation
17.09.2009 15:33

Abbildung 19/2

- 5) Die Zielwertarten sind
 - ✗ Zielwerte durch Referenzmessverfahren
 - ✗ Zielwerte abgeleitet von Einwaagen bekannter Zusammensetzung
 - ✗ Mittelwerte der Teilnehmer („consensus value“)
- 6) Anforderungen an die Ringversuchsorganisationen

Die Ringversuchsorganisation muss frei von jeglichen kommerziellen, finanziellen und anderen Interessenkonflikten – seien diese intern oder extern – sein, die deren unabhängiges Urteil oder die Qualität der Arbeit nachteilig beeinflussen könnten.
- 7) Die Organisation sollte akkreditiert sein von einer nationalen oder europäischen Akkreditierungsstelle.
- 8) Es gibt keine europäischen Regelungen für die Durchführung der internen Qualitätskontrolle.

ISO_CEN_Publikation
17.09.2009 15:33

5 Diversiteit in pathogene Borrelia-species

De verschillen in Borrelia-genospecies en subspecies die Lymeziekte veroorzaken, kunnen tot aanzienlijke verschillen in gevoeligheid van testen leiden. Van een aantal pas ontdekte pathogene stammen is nog geen onderzoek naar betrouwbaarheid van serologie beschikbaar (o.a. B. Valaisiana, B. Spielmani). In de concepttekst wordt een aanbeveling gedaan om testen te gebruiken die gericht zijn op de meest in Europa voorkomende verschillende subspecies. Echter betrouwbare testen die aan deze voorwaarde voldoen zijn nog niet of nauwelijks beschikbaar of in gebruik in Nederland. Door dit niet vermelden wordt de lezer op het verkeerde been gezet.

6 Onafhankelijk vergelijkend onderzoek toont grote verschillen en matige betrouwbaarheid in de klinische praktijk aan

Uit onafhankelijk onderzoek van enkele jaren geleden blijkt dat testen vaak zeer verschillend presteren en dat de betrouwbaarheid (sensitiviteit en selectiviteit) in de praktijk vaak matig is. Dit onderzoek laat zien dat serologische



testen (IFA, ELISA) in de klinisch praktijk een veel lagere sensitiviteit halen 50%-81% (Bakken et al 1997, Goossens 1999, Hunfeld et al 2002). Deze waarden zijn veel te laag om deze testen als screeningsinstrument en uitsluitings-criterium te gebruiken, aangezien hiervoor een sensitiviteit van minimaal 95% vereist is.

Goossens et al vonden in 1999 een zeer lage en variabele sensitiviteit:

Citaat: *The maximum sensitivity of Western blotting for detecting IgM in patients with early Lyme borreliosis and **IgG in patients with late Lyme borreliosis was 50 and 46%, respectively.** The use of an EIA-WB two-test protocol improved the specificity and positive predictive values of the EIA results but caused a significant loss in sensitivity.*

Bakken et al concludeerden in 1997 in de VS:

Our data indicated that the sensitivity and specificity of the currently used tests for Lyme disease are not adequate to meet the two-tier test approach being recommended. Ideally, a screening test should have a high degree of sensitivity (95%). The current methodologies need to be improved to adequately screen serum samples for confirmatory testing.

Deze bevindingen werden in 2002 voor Europa nog eens bevestigd door Hunfeld et al.:

Test results were found to be in part highly variable and clearly correlated with the manufacturers and the applied test methodology.

Quantification of test results and reporting of specific immunoblot bands also showed high variability. Moreover, for some assays a high number of false positive and false negative test results were reported by the participants.

CONCLUSION: In view of our results further standardisation of Lyme disease serology is not just desirable but is urgently needed. Moreover, stronger criteria for the validation of available test kits must be applied.

Ook collega U Everth toont recent in haar poster aan dat er nog veel valt aan te merken op de wijze waarop door de fabrikant aangegeven interpretatiecriteria en betrouwbaarheid van testkits zijn vastgesteld.



Haar conclusie: *A well defined detection limit is necessary for detection of Borrelia burgdorferi antibodies as well as the disclosure of reference- / comparative-methods with their restrictions. Subsequently, conclusions can be made about clinical aspects such as sensitivity, specificity and predictive values. Data acquisition and comparison with PCR- and culture- positive samples are indispensable for this purpose. Making the cut by estimation of the seroprevalence of blood-donors or other comparative methods is not evidence-based. Analytical test-criteria should rank before diagnostic conclusions.*

In Nederland zijn de gebruikte testen en criteria nog niet gestandaardiseerd en niet onderzocht op hun betrouwbaarheid bij de doelpopulatie (wat door experts een vereiste wordt geacht, zie boven). Gezien bovenstaande is het dan ook niet verwonderlijk dat eenzelfde patiënt bij diverse labs vaak een andere uitslag krijgt. Dit is nog tot de dag van vandaag eerder regel dan uitzondering is onze ervaring. (NB. het betreft hier verschillende gerenommeerde labs in NL zowel als in Duitsland.) Dit punt wordt wel even genoemd in de tekst, maar conclusies ten aanzien van de betrouwbaarheid van serologische uitslagen in de praktijk worden hieruit niet getrokken.

7 “Superioriteit” van nieuwe testen is betrekkelijk en niet voor alle vormen van LB onderzocht

De meeste bovenbeschreven kritiekpunten zijn ook van toepassing op de nieuwe testen, de zogenaemde “single serum serologie”. Hierbij wordt bedoeld op ELISA testen die gebaseerd zijn op VlsE/ C6-peptide en recombinante blots, die hun betrouwbaarheid eveneens voornamelijk zouden danken aan detectie van VlsE antistoffen (Schulte-Spechtel, Wilske e.a. 2003).

Al zijn er wel aanwijzingen dat deze testen op sommige punten beter presteren (selectiviteit en kwaliteitsconstantie), bieden ook deze testmethodes nog geen harde garanties op betere/ voldoende hoge betrouwbaarheid (met name sensitiviteit) om op de testresultaten blind te varen.

Het beter scoren van deze nieuwe testen is vooral “aange-toond” voor vroege vormen van Lyme-borreliose. Veel van deze publicaties zijn afkomstig uit de VS waar andere stammen van Bb voorkomen.

Het aanprezen van nieuwe testen gebeurt op basis van een relatief klein aantal publicaties waarvan weer zeer de vraag is of ze representatief zijn voor de Nederlandse situatie en voor alle vormen en stadia van LB.

Deze studies zijn bovendien niet door onafhankelijke onderzoekers gedaan, maar door onderzoekers die zelf nauw betrokken zijn bij de ontwikkeling van deze testen (o.a. Steere, Nadelman, Wormser). Dit geldt ook voor Europese onderzoekers (o.a. Wilske).

Los van de vraag of onderzoekers met belangenverstrengeling bewust de uitkomsten van hun onderzoek gemanipuleerd hebben, is het een goed algemeen gebruik te wachten tot onderzoek door onafhankelijke wetenschappers is gerepliceerd voordat men conclusies uit dergelijk onderzoek klakkeloos overneemt.

In Europa is dergelijk onafhankelijk vergelijkend onderzoek naar deze nieuwe testen nog niet gedaan. Daarom kunnen de uitkomsten van enkele geselecteerde studies niet zomaar tot de conclusie leiden dat de nieuwe testen zeer betrouwbaar (sensitief) zijn.

8 Bewezen seronegatieve Lyme-borreliose is ook in latere fase van de ziekte herhaaldelijk beschreven

Op enkele van eerder aangedragen publicaties over seronegatieve gegeneraliseerde/late Lyme is vanuit de subwerkgroep methodologische kritiek geleverd. Andere publicaties zijn echter niet weerlegbaar als bewijs van seronegatieve gegeneraliseerde Lyme-borreliose en worden terecht wel vermeld in de concepttekst.

In de aangepaste concepttekst wordt gesteld:
“Incidenteel worden in de literatuur ziektegevallen beschreven die op basis van positieve Borrelia-PCR of positieve Borrelia-kweek en duur en aard van klachten geacht worden late manifestaties van Lymeziekte te zijn maar bij wie Borrelia-antistoffen ontbreken (Lawrence 1995, Breier 2001, Holl-Wieden 2007, Dejmekova 2002, Preac-Mursic 1993). Conclusie aangaande het voorkomen van “seronegatieve late Lymeziekte” en de eventuele frequentie daarvan zijn hieruit niet te trekken.”

Harde conclusies zijn inderdaad niet te trekken, maar het is zeker niet uit te sluiten dat seronegatieve Lyme-borreliose veel meer voorkomt dan wordt gesuggereerd door het woordje “incidenteel”. In ieder geval kan geconcludeerd worden dat seronegativiteit bij late Lyme voorkomt. Of dit berust op tekortkomingen in de test bij aanwezigheid van antistoffen of onvoldoende antistofproductie is niet te zeggen, maar voor de praktijk ook niet relevant. Het ontbreken van bewijs dat dit vaak voorkomt, is zeker in dit geval geen bewijs van het tegendeel.

Het is zeer moeilijk om een actieve Borrelia-infectie door middel van kweek of PCR met zekerheid aan te tonen.



De selectiviteit van kweek en PCR is hoog, maar de sensitiviteit is erg laag wat tot veel foutnegatieven leidt. Dit onderzoek is technisch moeilijk en kostbaar. Daarom worden deze methodes slechts bij uitzondering gebruikt. Grote series waarin serologie met deze directe methodes wordt vergeleken ontbreken en zijn gezien bovenstaande ook niet goed mogelijk. Mede gezien de eerder beschreven problemen met de betrouwbaarheid van serologische testen kan worden vermoed dat deze casuïstiek slechts het topje van de ijsberg is en seronegatieve Lyme veel vaker voorkomt dan wordt verondersteld.

De volgende passage in de concepttekst heeft ons bevreemd:

“..Ook gebruik van een ongevoelige serologische test of fout-positiviteit van directe Borrelia-detectie kan geopperd worden.”

Een richtlijntekst is niet de plaats voor “Opperingen” zonder substantieel bewijs. Wij zien dit weer als een typisch voorbeeld van vooringenomenheid en gebrek aan objectiviteit. Eenzijdig wordt getracht alle feiten die wijzen op een minder goede betrouwbaarheid van serologie (waar het gaat om eventuele foutnegatieve uitslagen) weg te werken.

9 Het schatten van de “voorafkans” sensitiviteit en berekening van PPV* en NPV*

Eerder in de vergadering werd al besloten om het stuk over voorafkans niet in deze vorm op te nemen in de richtlijn (tegen het eind toch opgenomen in de richtlijn). Dit onderwerp komt zoals toen afgesproken al in algemene zin in de tekst van “Aanpak van een patiënt met (mogelijke) Lymeziekte” aan de orde.

Wij vinden deze passage in de tekst over serologie overbodig en suggestief en hebben onze inhoudelijke bezwaren al eerder in een uitgebreid commentaar verwoord en onderbouwd. Wij zullen ons commentaar hier nog eens samenvatten:



Schatting van de voorafkans

Voor personen die verdacht worden van Lyme-borreliose op basis van bepaalde klinische gegevens zijn er geen harde epidemiologische gegevens voorhanden. In het geval van verdenking op Lymeziekte is de voorafkans groter dan de prevalentie* van de ziekte in de algemene bevolking, maar onduidelijk is hoeveel groter. De voorafkans zou dan geschat moeten worden op basis van klinische ervaring waarbij weging van diverse gegevens in hun samenhang plaatsvindt. Aan het (subjectieve) oordeel over de voorafkans wordt dus veel waarde toegekend. Dit veronderstelt echter een zeer gedegen kennis van de besmettingskans, de mogelijke presentaties van Lyme-borreliose, de predictieve waarde van diverse symptomen en anamnestiche gegevens en een gedegen anamnese en aanvullend klinisch onderzoek.

In de praktijk wordt aan deze voorwaarden om een goede inschatting te maken onvoldoende voldaan. Besmettingskans varieert sterk in tijd en plaats. Informatie hierover is voor zover beschikbaar nooit actueel. Van verschillende symptomen is niet bekend wat hun invloed is op de voorafkans en hoe deze gegevens moeten worden geïntegreerd in een schatting van de totale voorafkans.

Schatting van sensitiviteit en specificiteit van de Borrelia-antistoftest
Aangenomen wordt dat bij bepaalde stadia van LB de sensitiviteit en selectiviteit geschat kan worden. Dit is om eerder beschreven redenen niet juist. In de praktijk is de sensitiviteit en specificiteit van de betreffende test voor de Nederlandse situatie niet goed bekend en kan bijvoorbeeld de sensitiviteit zeer laag zijn (tot 50%). (Zie eerdere commentaren).

Gedachtenexperiment voor berekening van PPV en NPV van de Borrelia-antistoftest bij een individuele patiënt
"Als men de voorafkans op Lyme-borreliose heeft ingeschat en de sensitiviteit (Se) en specificiteit (Sp) van de antistoftest kent (c.q. heeft geschat), kunnen de PPV en NPV berekend worden."

Aangezien hier twee voor het gedachtenexperiment belangrijke percentages geschat moeten worden en deze schattingen een grote kans op fouten met zich meebrengen, zijn de uitgangspunten van dit gedachtenexperiment op drijfzand gebaseerd.

De keuze van selectiviteit en sensitiviteit in de aangehaalde tabellen en de daaruit afgeleide voorbeelden zijn daarom suggestief en wekken ten onrechte de indruk van realistische en betrouwbare uitgangspunten ("There are lies, damned lies, and statistics." Mark Twain). Zie ook onze eerdere notitie met alternatief voorbeeld en tabellen.

Conclusies ten aanzien van Voorafkans PPV en NPV

De gegevens betreffende selectiviteit en sensitiviteit van testen zijn niet betrouwbaar, omdat er geen gouden standaard bestaat waar deze waarden aan getoetst kunnen worden en gevonden percentages voor met name sensitiviteit in onderzoek sterk variëren, evenals de betrouwbaarheid van testkits in de praktijk. Dit geldt ook voor de nieuwe testen gebaseerd op het VlsE antigeen (C6 peptide). Het verhaal over voorafkans lijkt theoretisch aardig, maar is niet bruikbaar omdat er geen harde gegevens bestaan over voorafkans bij LB. De PPV en NPV zijn daarom in de praktijk niet met voldoende nauwkeurigheid te bepalen of te schatten. Gedachtenexperimenten op basis van niet betrouwbare en toetsbare aannames zijn niet zinvol en leiden tot misleidende conclusies.

Het concept "voorafkans" leent zich niet voor stellige aanbevelingen en conclusies ten aanzien van het wel of niet doen van serologisch onderzoek en de interpretatie van serologische uitslagen bij Lyme-borreliose. Het interpreteren van de labdiagnostiek blijft dus een klinische en individuele afweging waarbij het noemen van kanspercentages vermeden moet worden, omdat dit een mate van betrouwbaarheid suggereert waarvoor geen wetenschappelijke onderbouwing is.

Conclusies en aanbevelingen ten aanzien van de tekst over serologie

De in de concepttekst gedane stellige uitspraken over hoge betrouwbaarheid (met name sensitiviteit) van serologische testen zijn niet voldoende wetenschappelijk onderbouwd, zo blijkt uit onafhankelijk vergelijkend onderzoek in de praktijk. Daarbij wordt bewezen seronegatieve late Lyme-borreliose gerapporteerd in de literatuur. Hoewel er geen harde uitspraken mogelijk zijn over het voorkomen van seronegativiteit bij late Lyme-borreliose is het gezien de problemen met het aantonen van een actieve infectie middels kweek en PCR, niet ondenkbaar dat de gevonden casuïstiek slechts het topje van de ijsberg is.

Goed recent wetenschappelijk onderzoek naar de betrouwbaarheid van de gebruikte serologische testen bij een voor de klinische situatie in Nederland representatieve groep patiënten ontbreekt.

Uitkomsten van onderzoek bij niet voor de Nederlandse klinische praktijk representatieve populaties (met wisselende selectiecriteria en waarbij een gouden standaard ontbreekt en maximaal bewijsniveau 3) mogen niet zomaar gegeneraliseerd worden naar de Nederlandse bevolking of Nederlandse patiënten die klinische

symptomen passend bij LB hebben.

Genoemde bezwaren zoals generaliseerbaarheid van onderzoek, gebrek aan standaardisering en kwaliteitscontrole, toetsing van betrouwbaarheid voor de doelgroep gelden zowel voor “conventionele” als “nieuwe” testen. Sceptis en voorzichtigheid is geboden bij het overnemen van resultaten uit beperkt en niet representatief onderzoek tot deze bezwaren overtuigend zijn weggenomen. Daarbij komt dat de standaardisering en kwaliteitscontrole van serologische Lyme-testen in Nederland niet goed geregeld is. De procedure voor kwaliteitsonderzoek van *Borrelia*-serologie in Nederland middels SKML rondzendingen voldoet op diverse punten niet aan de Europese minimum CEN/ CENLEC-criteria.

Stellige uitspraken over de betrouwbaarheid van serologie die de suggestie wekken dat testuitslagen doorslaggevend kunnen zijn bij de diagnostiek van Lyme-borreliose (met name ter uitsluiting) zouden daarom vermeden moeten worden in de richtlijn.

Ook het schatten van de “voorafkans” is onvoldoende betrouwbaar en rechtvaardigt in de context van Lyme-borreliose geen stellige aanbevelingen over het wel of niet doen van serologisch onderzoek of de interpretatie van serologische uitslagen. Slechts in algemene zin kan worden gememoreerd dat de voorafkans van invloed is op de voorspellende waarde van testuitslagen.

Het interpreteren van de labdiagnostiek blijft dus een klinische en individuele afweging waarbij het noemen van kanspercentages vermeden moet worden, omdat dit een mate van betrouwbaarheid suggereert waarvoor geen wetenschappelijke onderbouwing is.

Bij aanwezige klachten en verdenking op Lyme-borreliose geldt dat zowel negatieve als positieve serologie-uitslagen geen absolute conclusies rechtvaardigen. Benadrukt dient te worden dat ook in latere stadia van de ziekte, de diagnose Lyme-borreliose niet kan worden uitgesloten alleen op grond van negatieve serologietesten.

In een apart stuk (deel 2) volgen onze tekstvoorstellen met referenties voor het hoofdstuk labdiagnostiek op basis van deze samenvatting (dit deel is niet opgenomen in deze LJNL).



***Verklaring medische begrippen**

PPV = positief voorspellende waarde.

NPV = negatief voorspellende waarde.

Prevalentie = het voorkomen van de ziekte in de algemene bevolking.

Tekenbeet co-infecties bij Lyme-borreliose

Naast de besmetting met diverse *Borrelia*-species kunnen ook andere infecties door een tekenbeet worden overgebracht. Genoemd worden met name *Bartonella*, *Anaplasma* (*Ehrlichia*), *Babesia*, *Rickettsia* en *Mycoplasma*. Uit publicaties blijkt dat tekenbeet co-infecties in de VS regelmatig voorkomen. Klinische ervaring van Europese specialisten op het gebied van Lyme en co-infecties en recente publicaties versterken het vermoeden dat co-infecties ook in Europa meer voorkomen dan eerder werd gedacht.

Tekenbeet co-infecties kunnen makkelijk gemist worden als hier niet aan gedacht wordt. Het klinische beeld van deze co-infecties gaat grotendeels gepaard met dezelfde symptomen als die kunnen worden gezien bij chronische Lyme-borreliose. Verder is gebleken dat de aanwezigheid van deze infecties de genezing van Lyme-borreliose kunnen bemoeilijken. Persisterende klachten na een behandeling voor Lyme-borreliose kunnen dus ook door onbehandelde co-infecties veroorzaakt worden.

Tekenbeet co-infecties in Nederland

Steeds meer lymepatiënten met het vermoeden van een co-infectie melden zich bij de NLVP. Door middel van een test of het laten onderzoeken van de Nederlandse teek, komt de patiënt erachter met meer dan één tekeninfectie besmet te zijn. Op tekenbeet co-infecties wordt in Nederland bij patiënten waarbij het vermoeden van Lyme-borreliose bestaat, niet standaard getest. Ook verder onderzoek naar de mogelijke rol van een tekenbeet co-infectie wordt bij patiënten met persisterende symptomen niet verricht. Onduidelijk is daarom in welke mate deze infecties in Nederland een rol spelen. Gepubliceerd onderzoek in Nederland en de rest van Europa wijst erop dat deze micro-organismen in teken voorkomen en bij dieren ziekte kunnen veroorzaken.

Een onderzoek uitgevoerd door het RIVM naar infecties bij teken in Nederland in 1999, gaf de volgende resultaten; 45% bevatte *Ehrlichia*-DNA, 13% *Borrelia* en 70% bevatte *Bartonella*-DNA. Verder bleek 60% van de teken in het duingebied besmet te zijn met *Rickettsia helvetica*. Een onderzoek uit 2007 door het Tickbusters team van de Universiteit van Utrecht naar overdraagbare pathogenen bij gezelschapsdieren in Nederland, resulteerde in de volgende besmettingspercentages van *I. ricinus*; 24,7% *Rickettsia helvetica*, 7,2% *B. burgdorferi* s.l., 2,4% *Ehrlichia*-like Schotti variant, 1,6% *Anaplasma phagocytophila*, 1,2% *Babesia* sp.(EU1), 0,4% *Babesia divergens* en 0,4% *Babesia microti*.

Ook enkele gevalsbeschrijvingen bij mensen zijn in de Europese literatuur te vinden. Omdat er nog nauwelijks onderzoek gedaan is en wordt, kan men veronderstellen dat het probleem groter is dan nu lijkt. De betrouwbaarheid van testen op tekenbeet co-infecties lijkt net als bij LB te



wensen over te laten. Ook hier kan men dus niet blindelings op testen vertrouwen. Naast co-infecties met andere micro-organismen zijn ook co-infecties met meerdere verschillende stammen van *Borrelia burgdorferi* beschreven. Onduidelijk is wat dit voor consequenties heeft voor diagnostiek en behandeling.

Over de behandeling van co-infecties is nog minder bekend dan bij LB. Er is alleen casuïstiek en systematisch onderzoek ontbreekt. Daarom zijn we nog meer aangewezen op ervaringskennis. Er zijn aanwijzingen dat de combinatie van LB met één of meer tekenbeet co-infecties leidt tot verminderde afweer, het ziektebeeld ernstiger kan maken en de behandeling van de diverse infecties bemoeilijkt. Helaas bestaat voor co-infecties in Nederland nog geen beleid ten aanzien van diagnostiek en behandeling.

Conclusie

Ook in Nederland komen tekenbeet co-infecties bij mensen zeer waarschijnlijk voor. De rol van co-infecties lijkt bij de diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose onderschat te worden en waarschijnlijk is er sprake van onderdiagnostiek. Meer wetenschappelijk onderzoek is daarom dringend gewenst. De mogelijke gevolgen van een tekenbeet co-infectie bij een patiënt met persisterende symptomen, moeten worden onderzocht en een plaats krijgen in de diagnostiek en het behandelbeleid van Lyme-borreliose.

Ingeleverd:

- 1 Specifieke informatie over de diverse tekenbeet co-infecties.
- 2 Literatuur epidemiologie van door teken overgebrachte micro-organismen in teken, zoogdieren en mensen.
- 3 Literatuur *Bartonella* species als mogelijke co-infectie overgebracht door teken.
- 4 Literatuur *Anaplasma* (*Ehrlichia*) als mogelijke co-infectie overgebracht door teken.
- 5 Literatuur *Babesia* als mogelijke co-infectie overgebracht door teken.
- 6 Literatuur *Rickettsia* species als mogelijke co-infectie overgebracht door teken.
- 7 Literatuur *Mycoplasma* species als mogelijke co-infectie overgebracht door teken.
- 8 Meerdere commentaarstukken onderbouwd met literatuur.



Reactie op laatste poging in richtlijnproces

In de eerste plaats gaat het in deze om een serieuze (wereldwijde) controversie met verschil van opvatting, waar seronegativiteit bij late Lyme er een van is. Dit kan niet weggepoetst worden met een argument als: een richtlijn is er niet voor individuele gevallen en dat een arts kan afwijken dat weten artsen “zogenaamd” wel, maar dit moet niet benoemd worden in de richtlijn. En tegelijkertijd ademt de richtlijn de boodschap uit, dat artsen niet moeten behandelen bij mogelijke seronegatieve late Lyme en wordt de mogelijkheid van fout-negativiteit na 8 weken ontkend. Zowel in de te stellige conclusies in het hoofdstuk labdiagnostiek als in de flowchart bij het hoofdstuk evaluatie van een patiënt met (mogelijke) Lymeziekte, waar nu letterlijk staat na 8 weken: niet behandelen. Het is dus een volstrekt onredelijke redenering die nu gemaakt wordt.

Los van dat elke patiënt een individu is en lymepatiënten erg van elkaar kunnen verschillen wat klachten/ziektesymptomen betreft, is het een totale ontkenning van de mogelijkheid van seronegativiteit na 8 weken, alsook van de problematiek en de controversie op dit punt. Het meest redelijke was geweest de verschillen van inzicht tegenover elkaar te zetten en laat een arts in de spreekkamer dan zelf de afweging maken, in samenspraak met een patiënt.

Klinische diagnose geen laboratorium-diagnose

Artsen volgen een richtlijn letterlijk. Voor de meeste artsen is Lyme een van de vele ziekten die op hun spreekuur voorbij komt, ze hebben zich daar vaak niet specifiek in verdiept, er geen expertise in opgebouwd. Ze pakken de richtlijn, zien de conclusies en aanbevelingen bij het hoofdstuk labdiagnostiek, die zeer stellig zijn en geen ruimte laten voor de mogelijkheid van seronegativiteit bij late Lyme en vervolgens zien ze in het praktijkhoofdstuk staan na 8 weken: Niet behandelen. Ze behandelen dan dus ook niet, hoeveel aanwijzingen er ook zijn voor Lyme bij een patiënt, hoe ziek een patiënt ook is, de patiënt kan het uitzoeken en zieker worden.

De patiëntenvereniging kan niet achter een dergelijke ontkenning ten koste van patiënten staan. In onze database zitten veel patiënten met gezondheidsschade door een ontoereikende richtlijn op dit punt, soms zelfs met de dood tot gevolg. Ook het feit dat er nogal wat patiënten zijn, wederom met gereede verdenking op Lyme, die gedurende hun ziekte wisselende testuitslagen hebben en daardoor veel te laat de diagnose krijgen en gezondheidsschade oplopen, gaat veel te ver. Dat moet men niet willen. Op de testen op Lyme kan men niet blind varen. De ziekte van Lyme is een klinische diagnose en geen laboratoriumdiagnose.

Insluiting versus uitsluiting

Voor epidemiologische statistieken bestaat de standaard eruit om bij twijfel te kiezen voor uitsluiting, om zodoende de homogeniteit en uniformiteit van de zieke bevolking te waarborgen. De clinicus hoort bij twijfel te kiezen voor insluiting in plaats van uitsluiting bij de diagnose, om zo geen enkel ziektegeval te missen. Hoewel het CDC artsen adviseert om de diagnose Lb te baseren op een klinisch oordeel en niet op de resultaten van laboratoriumtesten, kiezen microbiologen er in deze ten onrechte voor om epidemiologische criteria voor diagnostische doeleinden te gebruiken, in plaats van een diagnose te stellen op basis van het klinische beeld. En dat in een richtlijn die voor de praktijk bestemd is, dus voor de diagnose en behandeling van patiënten in de spreekkamer.

Fabrikanten en laboratoria verstrekken voor hun eigen testen meestal extreem optimistische gegevens die in geen enkele relatie staan tot de dagelijkse praktijk. Onschuldige patiënten laat men daar ten onrechte de dupe van worden. Dit terwijl er aantoonbaar grote vraagtekens te zetten zijn bij de testen op Lyme (bijgeleverde literatuur-referenties). Dat er voor hetgeen wij aangeven geen wetenschappelijke basis is, bestrijden wij dan ook ten zeerste.

Een patiënt met actieve Lymeziekte kan wel degelijk een negatief testresultaat hebben na 8 weken. De scheidingslijn die na 8 weken wordt gezet is irreëel. De problematiek met de testen op Lyme wordt in de richtlijn echter ontkend met niet kloppende aannames. Dat een fout-negatief resultaat zo zeldzaam is, is ook maar een subjectieve mening. De diagnose zou op klinische tekens, symptomen, geschiedenis, blootstellingsrisico en ziekteverloop gebaseerd moeten zijn, waarbij de testen een ondersteunende rol hebben, maar geen uitsluitende rol. Er is door de patiëntenvereniging niet voor niets een herziening aangevraagd. Patiënten de dupe laten worden van te stellige conclusies moet stoppen, betere patiëntenzorg hoort voorop te staan. Als er op een punt serieuze problemen zijn in de praktijk, dan zou de richtlijn daar niet voor weg moeten lopen, maar daar eindelijk wat aan moeten doen, een oplossing bieden en de verschillen van opvatting eerlijk moeten benoemen.

Consensus

Er was een consensus bereikt. Een richtlijn die voor de patiënten zeker niet ideaal was, maar wel meer ruimte en oplossing bood. Van een neutrale aanbeveling voor de mogelijkheid van langere behandeling, voor de mogelijkheid tot een proefbehandeling bij mogelijke late Lyme en een fout-negatief testresultaat, is alles nu op het eind plotseling terug bij af. Het is zelfs zo dat de andere standpunten in de controverse nu niet kloppend worden weergegeven, waardoor ze ten onrechte worden afgeserveerd. Eerst wel oplossingen bieden en ze op het einde verwijderen vinden wij niet acceptabel. Waarom wordt er niet gezegd, dit was bereikt naar aanleiding van een langdurige discussie en nu gaan we niet weer alles terugdraaien en geheel anders verwoorden waarmee standpunten geen recht meer wordt gedaan, onjuist worden neergezet en elke neutraliteit verdwijnt, onder druk van sommige commissieleden. In dat geval hebben richtlijnprocessen geen zin en verloopt het niet correct.

Deze optie van de voorzitter vinden we redelijk.

Als ook dit uitgebreid onderzoek de diagnose Lymeziekte niet bevestigt, kan antibiotische behandeling worden overwogen wanneer er geen aannemelijke andere diagnose ter verklaring van de klachten is gesteld.

Onredelijke toevoeging

Wat betreft de voorgestelde toevoeging: “de complicaties van intraveneuze toediening, indien daar voor gekozen zou worden”, precies dit vinden wij een meten met twee maten. Er werd vorige maand een geval geconstateerd met candida, meteen moet dit opgenomen worden in de richtlijn. Wij dachten dat individuele gevallen er voor de microbiologen niet toe doen in de richtlijn? Laten we dan ook de vele gevallen benoemen die dankzij intraveneuze behandeling weer een deel van leven hebben. Alsook alle gevallen, en dat zijn er niet weinig, die dankzij de ontkenning van de problematiek met de testen blijvende gezondheidsschade hebben opgelopen, waarbij een extra voetnoot voor enkele patiënten die hierdoor overleden zijn, misschien verlicht dat het lijden wat van het verlies bij hun familieleden.

Bijgevoegd:

1 Literatuurreferenties

Bezwaarpunten eindresultaat richtlijn



- Tegen het eind van de herziening is de richtlijn op te veel punten in het nadeel van het patiëntenbelang teruggedraaid. Er lag een consensus, daar is niets meer van over. Bij de punten waar geen consensus over was binnen de commissie, waren voetnoten geplaatst met het verschil van mening die gericht waren op handelen, op hetgeen overwogen kon worden bij een onzeker ziektegeval. Deze voetnoten zijn tegen het eind verwijderd¹. Dit geldt ook voor belangrijke nuancerings in de teksten op verschillende plaatsen in de richtlijn, waarvoor in de plaats te stellige tekst kwam.
- In het hoofdstuk dat gericht is op de aanpak in de klinische praktijk (evaluatie van een patiënt met (mogelijke) Lymeziekte), zijn de schema's (flowcharts) "Aanpak bij beoordeling voor lymeziekte van een patiënt die nog geen behandeling heeft gehad voor lymeziekte" evenals "Aanpak bij klachten na eerdere antibiotische behandeling voor lymeziekte" tegen het eind onacceptabel aangepast. Hierdoor komen juist de individuele klinische afwegingen die gemaakt kunnen worden bij complexe patiënten te vervallen. Zowel diagnostische als behandeloverwegingen kunnen per patiënt verschillen en behoeven individueel maatwerk. Hier was aanvankelijk plaats voor. Patiënten zijn meer dan een laboratoriumuitslag, welke tegen het eind van de herziening plotseling als 100% betrouwbaar werd gepresenteerd na 8 weken. Alle patiënten gaan nu langs dezelfde rigide beoordeling. Zelfs patiënten met de verdenking hoog Lyme en een negatieve test, krijgen door de aanpassingen tegen het eind geen behandeling. Dit vinden wij te ver gaan.
- Het kader in dit hoofdstuk met het schatten van de voorafkans bij analyse van een patiënt die niet eerder voor lymeziekte is behandeld, welke eerst redelijk was, is eveneens onacceptabel aangepast.
- De aanbeveling voor patiënten met chronische klachten zonder objectiveerbare afwijkingen is dermate aangepast dat deze niet acceptabel en objectief meer is. Er werd in de consensus geen uitspraak voor of tegen behandeling gedaan. De aanbeveling was om alle mogelijke verklaringen voor de klachten en therapeutische opties met de patiënt te bespreken, waarbij de klinische waarschijnlijkheid dat er een actieve infectie bestaat uitgangspunt kan zijn.
- Aan de tekst omtrent deze discussie over behandeling bij persisterende klachten zijn tegen het eind onredelijke bezwaren toegevoegd aangaande complicaties van intraveneuze behandeling. Dit vinden wij niet acceptabel. Wij hebben aangegeven dat men dan ook de voordelen

van een dergelijke behandeling moet noemen. Omdat bij de doelstelling in de richtlijn staat dat het patiëntenperspectief is meegenomen, zouden ook benoemd moeten worden: kwaliteit van leven van de patiënt, maatschappelijke gevolgen voor de patiënt en het risico van niet behandelen. Het evenwicht mist te veel tussen het patiëntenbelang en andere overwegingen.

- De aanbeveling voor een proefbehandeling bij reële verdenking op Lyme en een negatief testresultaat na 8 weken is verwijderd.
- De tekst bij de doelstelling op blz. 16 is niet meer juist:
 - “Met inachtneming van de argumenten vanuit patiëntenperspectief”
 - “op objectieve en genuanceerde wijze te vertalen naar de klinische praktijk”
 - “De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de preventie, diagnostiek en behandeling van lymeziekte. De richtlijn is geschreven voor en door de zorgverleners in samenspraak met patiënten.”
 Het patiëntenperspectief met onze argumenten en de objectiviteit en neutraliteit zijn juist volledig ondergeschoven geraakt in de richtlijn door alle aanpassingen op het eind. Juist de nuancerings zijn geschrapt. De bovenstaande tekst kan wat ons betreft niet omdat deze niet meer klopt, hetgeen wij duidelijk hebben aangegeven.

Doelstelling richtlijn Lyme-borreliose

De aangevraagde richtlijnherziening was niet bedoeld voor de standaardgevallen, deze werden ook al in de bestaande richtlijn ondervangen, maar juist voor de moeilijke en chronische gevallen. De richtlijnherziening had tot doelstelling om voor deze patiënten het beleid te verbeteren en de in de praktijk ondervonden problemen en tekortkomingen beter te ondervangen in een nieuwe richtlijn, met inachtneming van de argumenten vanuit het patiëntenperspectief. Hierover zijn ook duidelijke afspraken gemaakt met de patiëntenvertegenwoordigers. Dit was tevens de opdracht van VWS en ZonMw: <http://www.zonmw.nl/nl/projecten/project-detail/lyme-borreliose/>

Van ZonMw, de subsidieverstrekker van deze richtlijnherziening, is het zelfs een prioriteit patiëntenorganisaties zo goed als mogelijk te betrekken en hun perspectief mee te laten wegen, ter verbetering van de kwaliteit van de geboden zorg.

¹ Na de eerste conceptversie die naar de vakverenigingen is gestuurd, zijn er nog meerdere versies van de richtlijn geweest door heropende discussie.



Doelstelling was bereikt

Bovenstaande doelstelling was in de richtlijnherziening bereikt. Wij spreken hier dus niet over een geval waarbij de missie mislukt was. Er lag een net acceptabele consensus na een paar jaar intensieve discussie binnen de richtlijncommissie. De bereikte consensus bood aan een behandelend arts voldoende speelruimte om op genuanceerde wijze tot maatwerk te komen bij individuele patiënten in moeilijke gevallen en onderving daarmee op betere wijze de door patiënten ondervonden problemen. De richtlijn was voor patiënten zeker niet ideaal, maar er zat ruimte in voor een beter en genuanceerder medisch beleid.

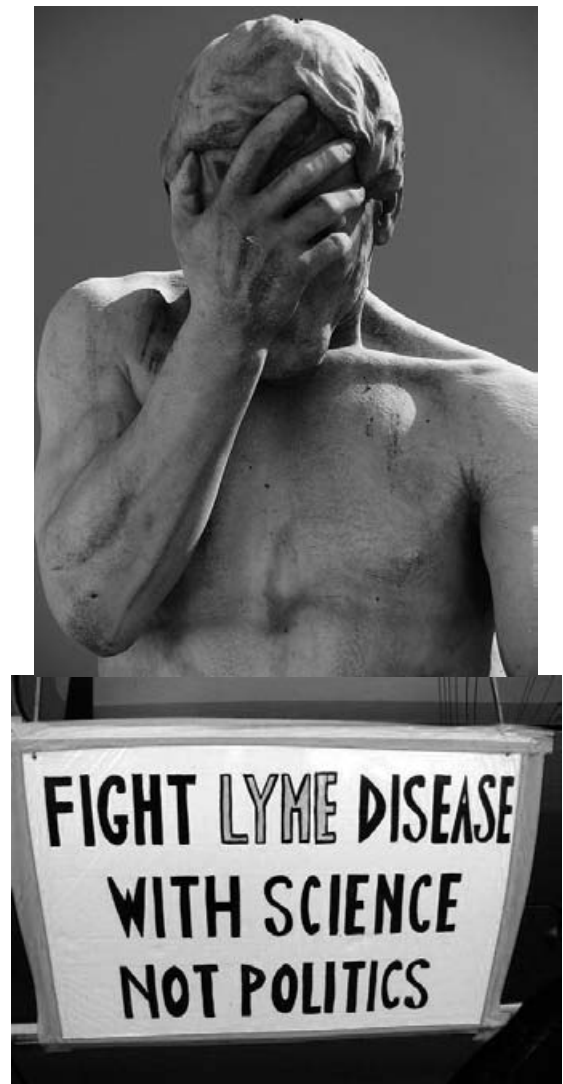
Gevolgde procedure onjuist

Op het laatste moment werden in het richtlijnproces onder druk van partijen de aangebrachte nuanceringsen weer uit de richtlijn geschrapt. De objectiviteit, neutraliteit en het patiëntenperspectief raakten volledig ondergeschoven en alle verbeteringen werden weer teruggedraaid. Er vond een oneerlijk krachtenspel plaats onder aanvoering van enkele commissieleden, waarbij de patiënten en hun belangen op onterechte wijze aan de kant zijn geschoven. De laatste tekstveranderingen zijn niet gebaseerd op wezenlijk nieuwe argumenten of wetenschappelijk onderzoek, maar het resultaat van een krachtenspel waarin getracht werd inzichten die het in de discussie binnen de werkgroep niet haalden, alsnog via de weg van de commentaren van specialistenverenigingen door te drukken en via de druk van enkele commissieleden.

In de commentaren van de vakverenigingen heeft geen enkele vereniging aangegeven de consensus niet te zullen autoriseren. Commentaar van vakverenigingen kun je meenemen of naast je neerleggen. Sommige commentaren waren duidelijk geschreven door een reviewer met weinig kennis van Lyme of met een vooringenomen standpunt. Het commentaar van de internistenvereniging was bijvoorbeeld geschreven door een zelfbenoemde "expert", hetgeen ons zeer verbaasde aangezien je in deze niet kan spreken van een objectief review.

(Echter, de commissierichtlijnen van de internistenvakvereniging en de leden van deze vakvereniging keurden de consensus goed met een degelijke puntsgewijze AGREE beoordeling in het Engels.)

Vakverenigingen kunnen dan ook nooit een richtlijn goed en zuiver beoordelen wanneer zij de vierenhalf jaar durende discussie, dus de ontwikkelingen niet hebben meegemaakt, die tot nieuwe inzichten zouden kunnen leiden. Zeker niet waar het een medische controversie betreft, waarbij sommige reviewers heel duidelijk aan een



kant van deze controversie staan. Bij het beoordelen van een richtlijn staan zij ten alle tijden nog daar waar zij stonden qua standpunt voor het richtlijnproces. Dit proces hebben zij immers niet meegekregen, alle argumenten in de discussie, de ingebrachte literatuur, stukken en overige overwegingen. Hen de macht geven om een vierenhalfjarige discussie weer teniet te doen, is dan ook zeer onredelijk. Op deze wijze hebben richtlijnprocessen geen enkele zin, en kunnen de vakverenigingen in een dag de nieuwe richtlijn vormgeven.

Er is zelfs niet gepoogd de bereikte consensus en het patiëntenperspectief te bewaken en dit in een tweede ronde aan de vakverenigingen aan te bieden ter autorisatie. De voorzitter, het CBO en drie microbiologen draaiden in een door de microbiologen heropende discussie, de behaalde verworvenheden in de consensus weer terug, waarbij de patiëntenvertegenwoordigers en de internisten van het Lyme Expertise Centrum UMC St Radboud aan het kortste eind trokken. Deze discussie betrof dus niet de gehele werkgroep die akkoord was gegaan met de consensus, maar de microbiologen, de internisten van het

UMC St Radboud, de patiëntenvertegenwoordigers en de voorzitter. Met de opmerking dat de microbiologen geen behandelaren zijn van patiënten in de spreekkamer, daar geen ervaring mee hebben en daar dus ook niet goed over kunnen oordelen. Dit in tegenstelling tot de internisten die dagelijks in de spreekkamer complexe en chronische patiënten behandelen en de patiëntenvertegenwoordigers die dagelijks worden geconfronteerd met de tekortkomingen in de zorg voor deze patiënten door een ontoereikende richtlijn op dit punt.

De handleiding van het CBO Evidence-based Richtlijn-ontwikkeling geeft het volgende aan:

Hfdst. 6.4-6.6

“Het is niet altijd mogelijk om consensus binnen de werkgroep te krijgen over alle aanbevelingen. Voorkom te veel strijd door de onzekerheid in de aanbeveling te laten door klinken, maar maak deze expliciet. Geef de verschillende opties duidelijk weer.”

En ook:

“Als er in de werkgroep geen consensus kan worden bereikt (welke al was bereikt maar weer teruggedraaid werd onder druk van sommige commissieleden): beschrijf dan de verschillende visies/opties en geef duidelijke de overwegingen weer.”

Aanbevelingen Hfdst 6-4

“De sterkte van een aanbeveling berust zowel op de overtuigingskracht van het verzamelde wetenschappelijk bewijs uit de literatuur als op de balans die de werkgroep opmaakt van een aantal overige overwegingen, zoals bijv. klinische relevantie (consistentie van het bewijs, generaliseerbaarheid enz.), patiëntenperspectief, professioneel perspectief, ethische aspecten enz.”

Juist deze balans is volledig zoekgeraakt door alle aanpassingen tegen het eind. De verschillende meningen van de professionals onderling, het patiëntenperspectief, de ethische aspecten, de consistentie van bewijs en generaliseerbaarheid en de praktische bruikbaarheid van de richtlijn zijn tegen het eind in de richtlijn geheel ondergesneeuwd.

Ook in de overige overwegingen, hfdst. 6.3, zijn bovenstaande aspecten niet meegenomen.

Self-fulfilling prophecy en geschonden patiëntenrechten

Het is niet ethisch de lymepatiënten maar liefst vierenhalf jaar in hoop en spanning te laten wachten op een betere richtlijn, hen een bereikte consensus aan te bieden en

deze dan tegen het eind weer volledig terug te draaien. Dit gaat te ver. Zo kan men niet met mensen omgaan. Bij de ziekte van Lyme speelt een wereldwijde controverse met een groot verschil van mening tussen wetenschappers/artsen. Patiënten worden niet gehoord en zijn de dupe van een ontoereikend medisch beleid en lopen hierdoor aantoonbare gezondheidsschade op. Dit terwijl patiënten bij verschil van opvattingen recht op een keuze zouden moeten hebben.

In Nederland wil men niet eenzelfde situatie als in de VS, waar men spreekt van de zogenoemde Lyme-wars. Men wilde het hier beter doen en zou een voorbeeldfunctie kunnen vervullen.

Wanneer men in Nederland niet wil dat het uit de hand loopt, men het vertrouwen van patiënten niet voorgoed wil beschadigen, hun aangeven en ervaringen recht wil doen en daadwerkelijk met een beter en redelijker beleid voor de ziekte van Lyme wil komen waarbij het patiëntenbelang telt, dan zou men er voor moeten zorgen dat:

- De consensus niet tegen het eind teruggedraaid wordt, maar dat deze juist goed bewaakt wordt.
- De mening van experts op het gebied van Lyme en veel ervaring met chronische en complexe patiënten in de commissie niet ondergraven wordt.
- Het patiëntenperspectief niet aan de kant wordt geschoven.

Op het moment dat men een onjuiste gang van zaken doorgang laat vinden, dan zou er sprake zijn van een self-fulfilling prophecy. Men wil een uit de handlopende situatie in Nederland niet, maar creëert deze ondertussen zelf met eigen handelen.

We vragen ons tevens af of de VS in deze een rol gespeeld heeft. IDSA-leden vonden het eveneens nodig gedurende het richtlijnproces met aanvullende, gekleurde opinie-artikelen te komen^{1,2,3}. Dit komt onzuiver over.

Consensus

Het is belangrijk te beseffen dat je bij een wereldwijde controverse met verschil van mening en binnen een commissie met verschillende meningen die vaak lijnrecht tegenover onze mening stonden, nooit op alle punten je



¹ Auwaerter et al, Antiscience and ethical concerns associated with advocacy of Lyme disease, Lancet: <http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099%2811%2970034-2/abstract>.

² Coumou et al, Tired of Lyme borreliosis, Lyme borreliosis in the Netherlands, njm: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444934>.

³ Klemptner et al, Lyme borreliosis the challenge of accuracy, njm: <http://www.njmonline.nl/getpdf.php?t=a&id=10000790>.

zin kunt krijgen. Bij een aantal lymepatiënten lijkt het idee te bestaan dat alles, wat door de meeste patiënten en de patiëntenvertegenwoordigers als ideaal zou worden beschouwd in een richtlijn, ingewilligd zou moeten worden. Dit is natuurlijk gezien bovenstaande niet realistisch. In het richtlijnproces is het de bedoeling om zoveel mogelijk van hetgeen wenselijk is voor de lymepatiënten binnen te halen, wat een heel gevecht was. Op een aantal punten was dit aanvankelijk wel gelukt, op andere punten niet. Je haalt een gewenst deel binnen, een ander deel niet. Men moet voor het hoogst haalbare gaan, maar het is en blijft altijd een compromis voor alle deelnemende partijen.

Dat de consensus tegen het eind dermate is aangepast en daardoor verloren is gegaan is onjuist en onacceptabel. Er zaten belangrijke stappen vooruit in de richtlijn en een opening voor een beter beleid, hetgeen is opgemerkt door deskundigen van buiten die veel chronische patiënten zien, alsook door andere patiëntenverenigingen. De bereikte consensus werd dan ook mede onderschreven door Alexander Klusman.

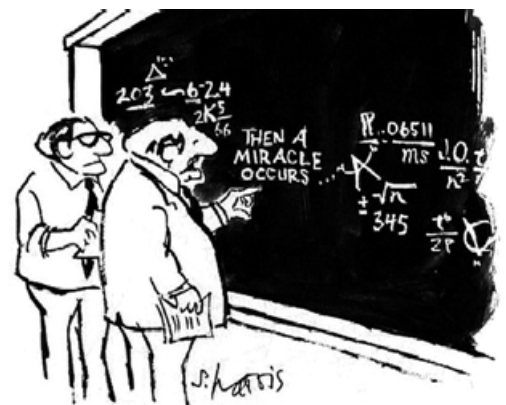
Uiteraard hebben wij op meer onderwerpen in de richtlijn commentaar gegeven, naast de inhoud van deze LJNL. Niet behandelde punten in deze LJNL waar we eveneens meerdere commentaarstukken, tekstvoorstellen en literatuur hebben aangeleverd zijn onder andere: epidemiologie (onder andere over de 24 uur en kans op besmetting waar we het niet mee eens waren), preventie, Lyme en arbeid. Tevens hebben we een stuk maatschappelijk en sociaal functioneren van lymepatiënten ingeleverd (niet meegenomen in de richtlijn).

Bij het hoofdstuk labdiagnostiek waar wij het niet mee eens zijn vanwege de te stellige conclusies en aannames en naar onze mening onjuiste weging van de literatuur, kregen we een voetnoot met onze mening. Deze voetnoot viel nog uit te breiden als we akkoord waren gegaan met het eindresultaat. Tevens hebben we 5 onderzoeksvorstellen gedaan (dit was het maximum), waarvan er 3 zijn meegenomen als aanbeveling voor verder onderzoek, te vinden aan het eind van de richtlijn.

Wat betreft de aanpak van tekenbeet co-infecties, dit ligt bij het RIVM. Dat ze in de richtlijn wel benoemd worden, maar er nog geen standaardaanbevelingen staan voor diagnostiek c.q. behandeling, daar zijn wij ook niet tevreden over. Meer onderzoek hiernaar bij patiënten in Nederland vindt men nodig eer men er standaardaanbevelingen over formuleert. Het is dan ook in de richtlijn als aanbeveling opgenomen voor verder onderzoek, mede door ons geprioriteerd.

Tot slot is het belangrijk om voor ogen te houden dat studies minimaal 15 patiënten moesten betreffen en zowel dieronderzoek, casuïstiek en onderzoek naar de overlevingsmechanismen van de bacterie zijn afgewezen om mee te nemen in de richtlijn. Over de redelijkheid hiervan, vooral bij dierstudies die niet op mensen uitvoerbaar zijn, zou je kunnen discussiëren.

Wij hadden het de meest redelijke optie gevonden, als de verschillende opvattingen in de controverse in de richtlijntekst tegenover elkaar waren gezet.



"I think you should be more explicit here in step two."

from *What's so Funny about Science?* by Sidney Harris (1977)



Kwaliteitscriteria richtlijnen

Het eindresultaat van de richtlijn en de gevolgde procedure voldoen niet aan de doelstelling en de opdracht. De richtlijn is ongeschikt voor chronische en complexe patiënten terwijl de herziening voor deze doelgroep is aangevraagd. De richtlijn verbetert voor hen niet de zorg, ondervangt niet de in de praktijk ondervonden problemen en tekortkomingen en is dan ook niet in het belang van deze patiënten. De richtlijn voldoet niet aan de verschillende kwaliteitscriteria, voorwaarden en regels voor richtlijnontwikkeling, die door het CBO en ZonMw zelf zijn opgesteld.

Criteria beoordeling kwaliteit van richtlijnen

- De richtlijn verbetert niet de zorg voor de chronische en complexe patiënten en de daaraan gerelateerde gezondheid en kwaliteit van leven.
- Houdt geen rekening met de diversiteit en onzekerheden.
- Is onvoldoende gebaseerd op de behoeften en ervaringen van patiënten.
- Houdt geen rekening met de behoeften van specifieke patiëntengroepen.
- Is onvoldoende praktisch bruikbaar en niet realistisch.

Wij citeren: “Richtlijnontwikkeling is een belangrijk onderdeel van het kwaliteitsbeleid in de zorg. Voor de kwaliteit van zorg zijn onder andere de volgende dimensies van belang: De zorg moet effectief en efficiënt zijn, op tijd geleverd worden, voor iedereen toegankelijk zijn en gericht zijn op de behoefte van de patiënt.”

Op vijf van deze onderdelen faalt de nieuwste versie van de richtlijn. De consensus die er lag voldeed meer aan bovenstaande criteria. Het doel van de richtlijnherziening wordt nu volledig gemist.

In het AGREE-instrument – een instrument voor beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen – is patiëntenparticipatie opgenomen als één van de kwaliteitscriteria. Het patiëntenperspectief is tegen het eind geschrapt en de patiënten hebben zich teruggetrokken. Patiëntenparticipatie en het meenemen van het patiëntenperspectief is zelfs een voorwaarde bij het tot stand brengen van multidisciplinaire richtlijnen.

Richtlijn niet evidence based

Uit teksten van het CBO en ZonMw:

“Het patiëntenperspectief omvat de voorkeuren, ervaringen en wensen van patiënten ten aanzien van de behandeling. Deze kennis is - naast wetenschappelijke resultaten en professionele

expertise - een onmisbaar onderdeel van Evidence-based medicine. Patiëntenparticipatie verbetert de kwaliteit van de richtlijn en de implementatiemogelijkheden.”

“Een evidence-based richtlijn is ontwikkeld volgens een vast proces en gebruikt drie bronnen van kennis:

- 1) het beste wetenschappelijk onderzoek dat beschikbaar is;
- 2) de kennis, ervaringen en voorkeuren van zorgverleners;
- 3) de kennis, ervaringen en voorkeuren van patiënten.”

Alle drie deze bronnen moeten evenwichtig worden geïntegreerd in de richtlijn, hetgeen niet is gebeurd in de laatste versie. Bron 2 en 3 ontbreken, het patiëntenperspectief en het verschil van inzicht tussen de professionals onderling, oftewel de expertise en ervaring van artsen met chronische en complexe Lyme, zijn tegen het eind verwijderd.

Ontoereikend beleid voortzetten is onacceptabel

De patiëntenvereniging heeft verschillende keren overduidelijk aangegeven aan officiële instanties (overheid, RIVM, CBO, richtlijn-commissie, ZonMw) dat patiënten aantoonbare gezondheidsschade oplopen door een ontoereikende richtlijn op een aantal punten, oftewel een ontoereikend medisch beleid ten aanzien van de ziekte van Lyme. Dit heeft men van ons zelfs meerdere keren zwart op wit op papier gekregen.

Hetgeen wil zeggen dat de patiëntenvereniging veel casussen in zijn database heeft waarbij hard aangetoond kan worden dat patiënten gezondheidsschade hebben opgelopen door nonbehandeling. Door een ontoereikende richtlijn op het punt van fout-negatieve labtesten en gereede verdenking op Lyme, maar geen behandeling en het niet voorschrijven van verdere behandeling bij persisterende klachten. Niemand kan dus zeggen, dat wisten wij niet. Er wordt door de huidige richtlijn vaak niet gehandeld, als er wel gehandeld had moeten worden en dat heeft ernstige gevolgen voor mensenlevens.

Met als uitgangspunt bovenstaande ernstige problemen kwam er een richtlijnherziening om deze problemen te ondervangen en de zorg voor moeilijke gevallen, chronische en complexe patiënten te verbeteren.

Dat was de doelstelling.

Er werd een net acceptabele consensus bereikt waarin de problemen beter werden ondervangen. Deze werd echter zonder pardon tegen het eind geheel weer teruggedraaid. Dat patiënten aantoonbare gezondheidsschade ondervinden en chronisch ziek worden door een ontoereikende richtlijn wordt nu voortgezet met de laatste versie van de richtlijn.

Enkele verbeterpunten

- De **lumbaalpunctie** (LP) als diagnostisch bewijs is niet meer verplicht voor alle vormen van neuroborreliose. De richtlijn erkent dat Liquorafwijkingen uitsluitend te verwachten zijn bij acute manifestaties met betrokkenheid van de meningen (meningitis, meningoradiculitis) en niet bij perifere zenuwaandoeningen door Lymeziekte, zoals bijvoorbeeld (chronische) neuropathie.
- **Lyme-encefalopathie** als voorkomend bij Lyme wordt in de richtlijn genoemd, als ook de verschillende hypothesen over de pathogenese, waaronder een persisterende infectie. Patiënten met Lyme-encefalopathie hebben recht op een zorgvuldige evaluatie van de klachten.
- Een **PCR op liquor** is toegevoegd bij de diagnostiek als mogelijk hulpmiddel.
- Er zijn goede hoofdstukken **psychiatrische manifestaties en oculaire en interne manifestaties** aan de richtlijn toegevoegd.
- Er is een beter hoofdstuk over het **erythema migrans**, met meer aandacht voor andere vormen dan de typische ringvorm, zoals de homogene niet-ringvormige erythemen die vaker voorkomen en ook atypische vormen.
- Het **Post Lyme Syndroom** is niet meer opgenomen in de richtlijn.
- De diverse behandelstudies zijn goed en kritisch tegen het licht gehouden. De richtlijn wijst op de **methodologische gebreken** van de **Klempnerstudie** in de tekst. Zij concludeert over deze studie dat er geen studies van voldoende kwaliteit en omvang zijn die de effectiviteit van behandeling van chronische lymegeassocieerde klachten met ceftriaxon gevolgd door doxycycline verwerpen of ondersteunen. De Klempnerstudie wordt dus niet meer opgevoerd als bewijs tegen langere behandeling bij chronische klachten.
- Er is een redelijk hoofdstuk **Lyme en arbeid** dat de problemen waar lymepatiënten tegenaan lopen bij de keuringen wat betreft arbeidsongeschiktheid benoemt.
- Er worden **aanbevelingen** voor verder **wetenschappelijk onderzoek** gedaan aan het eind van de richtlijn.



Nawoord

Met deze speciale editie over het richtlijnherzieningsproces heeft u een indruk gekregen van de standpunten en bijdragen van de NVLP in het lange traject van de richtlijnherziening Lyme-borreliose. Een beter medisch beleid ten aanzien van de diagnostiek en behandeling begint bij een betere richtlijn. Een fundament waarop men verder voort kan bouwen.

Het proces was zwaar, intensief en soms ook confronterend. De afloop betreuren wij ten zeerste, vinden wij niet correct en onnodig. Omdat de gevolgde procedure niet aan de afgesproken doelstellingen en werkwijze voldoet en daaruit een onacceptabel eindresultaat voortkwam, legden wij onze procedurele en inhoudelijke bezwaren neer bij de subsidieverstrekker ZonMw.

Begin februari vindt er een gesprek plaats tussen de patiëntenvertegenwoordigers, vertegenwoordigers van het CBO en ZonMw. We hopen op een constructieve oplossing en doen hiertoe enkele voorstellen. Wij houden u uiteraard op de hoogte van het resultaat van dit gesprek.

Een belangrijk gegeven is dat er nog veel meer onderzoek verricht moet worden naar voor lymepatiënten belangrijke onderwerpen. Nieuw wetenschappelijk bewijs is het beste middel om een richtlijn substantieel te veranderen. Veel van de in de richtlijn genoemde wetenschappelijke onderzoeken zijn behoorlijk gedateerd. Er is weinig recent wetenschappelijk onderzoek waar naar verwezen kan worden. Tevens vertoont het beschikbare onderzoek grote lacunes, gebreken en leidt tot tegenstrijdige uitkomsten. Het stimuleren van meer onderzoek naar onder andere betere diagnostiek, behandeling, chronische Lyme en tekenbeet co-infecties blijft dan ook een belangrijk speerpunt van de NVLP.

De NVLP wenst dat er een omslag komt waarbij er beter geluisterd wordt naar de patiënten en naar hetgeen zij aangeven en ervaren in de praktijk. Dat er een eind komt aan de Lyme-war.

Miranka Mud en Gracia Pekel



Regiocontactpersonen

Regio Groningen en Drenthe

Hilly van der Wal Stuifzand

E-mail: hillyvanderwal@hetnet.nl

Telefoon: 0528 331005

Mobiel: 06 42548704

Regio Overijssel

Leo Springer Hengelo

E-mail: sp109975@telfort.nl

Telefoon: 06 17187913

Regio Flevoland

Arie Verweij Almere

E-mail: arieverweij1947@gmail.com

Telefoon: 036 5372882

Regio Gelderland

Evert Duim Doetinchem

E-mail: e.duim@hotmail.com

Telefoon: 0314 362967

Regio Utrecht, Zuid-Holland, Noord-Brabant en Friesland

Heleen Hutink Maarssen

E-mail: ephutink@hotmail.com

Telefoon: 0346 563017

Regio Noord-Holland

Petra Poppen Sint Pancras

E-mail: ppoppen@planet.nl

Telefoon: 072 5647215

Regio Zeeland

Anton Riemslag Geersdijk

E-mail: wesriem@zeeland.net

Telefoon: 0113 302307

Regio Limburg

Marianne van de Pasch Lottum

E-mail: mvdpee@home.nl

Telefoon: 077 4632701

Regio België

Gisela Bettens Lier

E-mail: lymenetbe@scarlet.be

Telefoon: 00323 3225846

Contactpersonen jongeren

Tessa Oosterom

E-mail: tessa_oosterom@hotmail.com

Debby Wensink

E-mail: getwellsoon@live.nl

Sharona Looijen

E-mail: sharona_looijen@hotmail.com

Contactpersoon ouders kinderen met Lyme

Gerda van der Wel

E-mail: gerdavanderwel@tiscali.nl

E-mailadressen bestuur:

ledenadministratie@lymevereniging.nl

voorzitter@lymevereniging.nl

secretaris@lymevereniging.nl

redactie@lymevereniging.nl (bulletin LJNL)

penningmeester@lymevereniging.nl

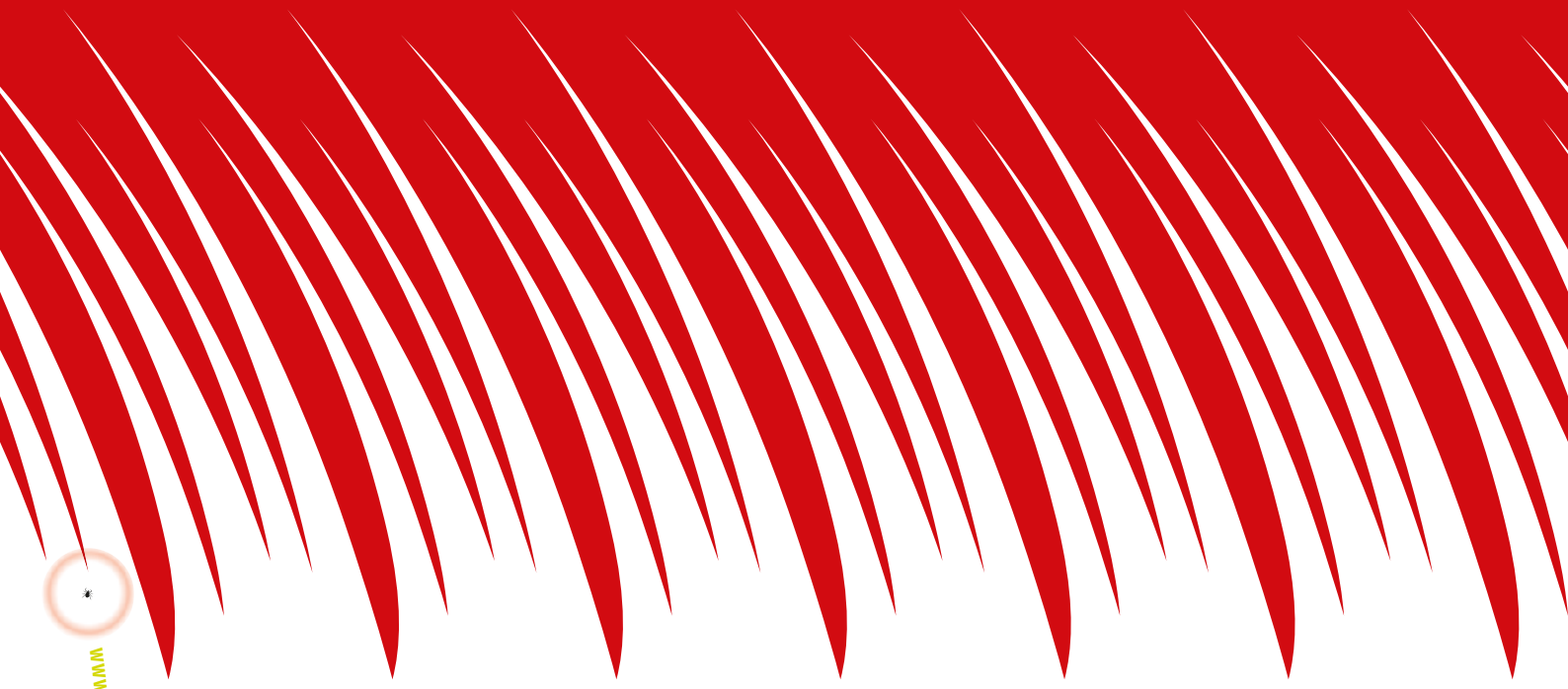
belangenbehartiging@lymevereniging.nl

voorlichting@lymevereniging.nl

evenementen@lymevereniging.nl

beheerder@lymevereniging.nl (website)

Website www.lymevereniging.nl



www.lymevereniging.nl

Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten
Stationsstraat 79 G
3811 MH Amersfoort

