

Commentaar op de CBO richtlijn Lymeziekte.

(conceptversie juli 2012)

Commentaar op de CBO richtlijn Lymeziekte.
(conceptversie juli 2012)

I. Inleiding.....	3
II. Commentaar op Hoofdstuk 1: Epidemiologie en Hoofdstuk 6: Preventie m.b.t. de stelling dat als de teek binnen 24 uur verwijderd wordt, de kans op een Borrelia besmetting klein is.....	6
III. Commentaar op Hoofdstuk 1.4 en 1.5 m.b.t. andere tekenoverdraagbare infecties.....	13
IV. Commentaar op Hoofdstuk 2.1 m.b.t. indeling van Lymeziekte.....	19
V. Commentaar op Hoofdstuk 3: Laboratoriumdiagnostiek.....	24
VI. Commentaar op Hoofdstuk 6.6: Antibiotische profylaxe.....	34
VII. Concluderende opmerkingen.....	38

I. Inleiding.

Dit is een commentaar op de CBO richtlijn Lymeziekte conceptversie juli 2012. Het proces van de richtlijnherziening bevindt zich op het moment in de autorisatiefase en het is niet te verwachten dat er nog significante veranderingen zullen plaatsvinden.

De voorzitter van de CBO commissie Lymeziekte Prof. Dr. P.J. van den Broek heeft géén toestemming gegeven voor het citeren van tekstgedeeltes uit de conceptversie van de richtlijn. In dit commentaar moet daarom verwezen worden naar de link waar de richtlijn te downloaden is. Tevens zal in dit commentaar daarom van de relevante passages een beknopte weergave in eigen bewoording worden gegeven met verwijzing naar de pagina en het regelnummer in de richtlijn (p:r). Lees daarom eerst de passages voor de juiste tekst. De conceptversie van de CBO richtlijn Lymeziekte is te downloaden via: <http://www.diliguide.nl/document/1314/>. In 2004 ontstond de eerste CBO richtlijn Lymeborreliose en deze is hier te downloaden: <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Infectieziekten/?p=240>.

Zoals in de algemene inleiding van de CBO conceptrichtlijn Lymeziekte van juli 2012 op p.15:9 geschreven staat, bestond er behoefte aan herziening van deze richtlijn, omdat deze niet juist aansloot op de klinische praktijk en er vanuit de patiënten kritiek bestond op de wijze waarop werd omgegaan met onzekerheden en verschillen van inzicht, die er ten aanzien van de diagnostiek en behandeling zijn.

De verschillen van inzicht spitsen zich toe op:

De rol en onbetrouwbaarheid van de serologische testen;

Het al dan niet bestaan van chronische Lyme;

Of persisterende klachten na een behandeling het gevolg zijn van een persisterende infectie en of hier verder behandeld moet worden.

De commissie heeft zich naar eigen zeggen voor zover mogelijk gebaseerd op “evidence” uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De aanbevelingen zijn op deze manier met bewijs onderbouwd en waar het bewijs onvoldoende was, werd naar consensus gestreefd.

Er dient echter opgemerkt te worden, dat we van de Lymeziekte een heleboel niet weten en daar waar bewijs gebruikt wordt, de vraag gesteld dient te worden of dit betrouwbaar en toepasbaar is.

Het merendeel van het gebruikte bewijs in deze richtlijn is niet zonder meer toepasbaar op de Nederlandse situatie, omdat het studies betreft die in Amerika gedaan zijn met de daar voorkomende teken en *Borrelia* species, die afwijken van de Nederlandse situatie.

De volgende vraag is of het hier gebruikte bewijs wel betrouwbaar is. Zelfs in studies met een statistische berekening is deze alleen van toepassing op de data en niet hoe die verkregen zijn. In enkele studies die hier later besproken worden, zijn tekortkomingen te zien die het gevolg zijn van de voorbarige conclusies van de auteurs.

Helaas zien we vaker in publicaties onzorgvuldigheid m.b.t. referenties. Voor het bewijs wordt er gerefereerd naar een bepaalde studie, echter als men de studie vervolgens bestudeert dan blijkt dat het bedoelde bewijs helemaal niet geleverd wordt of niet toepasbaar is. Zo is bijvoorbeeld te lezen in een artikel op het internet, “Neurologische Mythes rond Borrelia” van H. Kuiper en P.J. van den Broek dat het onjuist is, dat in publicaties beweerd wordt dat een EM in Nederland bij de helft van de patiënten voorkomt. Volgens de auteurs blijkt uit een Zweeds onderzoek dat een EM bij 77% van de patiënten (n=1471) voorkomt. Echter bij het lezen van deze studie, “An epidemiologie studie of Lyme disease in Southern Sweden” van Berglund et al, wordt duidelijk dat in het gebied waar de studie werd doorgevoerd alleen Borrelia afzelii voorkomt hetgeen niet overeenkomt met de Nederlandse situatie. Beter was het geweest om te refereren naar de studie van Priem et al. (hoofdstuk 1;7) die vaststelde dat bij 50.9% van de patiënten in Duitsland een EM voorkwam. De Duitse situatie komt beter overeen met de Nederlandse dan de Zweedse.

Ook Tiessen J.J. refereert in het artikel “Risico na een Tekenbeet? Veel patiënten gaan ter geruststelling naar de huisarts”, wanneer het over het voorkomen van een EM gaat, naar deze Zweedse studie. Zowel Schellekens J.F.P. in het artikel “Lyme-borreliose: de betekenis voor de volksgezondheid” als ook Van Dam A.P. in het artikel “Lyme-borreliose: recente inzichten in de pathogenese en diagnostiek” refereren aan deze Zweedse studie. Alle bovengenoemde auteurs zijn commissielid voor de eerste richtlijn geweest of voor de CBO richtlijn herziening.

In de inleiding van de richtlijn wordt er door de commissie op gewezen, dat er verschil van inzicht bestaat over een aantal aspecten van de ziekte van Lyme en dat partijen geneigd zijn om selectief gebruik te maken van de literatuur. Hetgeen de commissie anderen verwijt, wordt door hen zelf toegepast, zoals uit het commentaar zal blijken. In deze richtlijn is naar bewijs gezocht voor de aanbevelingen en hierbij is regelmatig selectief te werk gegaan. Omdat relevante studies niet zijn opgenomen in de beoordeling is hierdoor sprake van bias.

In toenemende mate zien we een normalisatie en een standaardisatie in het geneeskundig handelen, waardoor de keuzevrijheid van de zorgverleners afneemt. De vraag is ook of de aanbevelingen in de richtlijn en het epidemiologische bewijs van toepassing zijn op de individuele patiënt in de spreekkamer.

De richtlijn geeft aan dat de aanbevelingen gelden voor een “gemiddelde patiënt”, echter wat de definitie hiervan is wordt niet gegeven. En wat nog belangrijker is, ook hoe een niet-gemiddelde patiënt dan behandeld dient te worden, ontbreekt. Er dient duidelijk rekening gehouden te worden met het feit dat de patiënt in de spreekkamer in de meeste gevallen niet voldoet aan het klinisch profiel van de gemiddelde patiënt uit een trial, zeker niet als deze trial in Amerika heeft plaatsgevonden.

Bovendien is er geen legitimatie om bij het ontbreken van “bewijs” medisch handelen achterwege te laten en ook niet dat “bewijs” als norm gaat gelden voor de individuele patiënt. Belangrijk in deze is dat we er voor hoeden dat overheden en zorgverzekeraars epidemiologisch bewijs gebruiken om de individuele aanspraak op zorg te reguleren.

De conceptversie juli 2012 Lymeziekte geeft helaas geen oplossing voor de hierboven genoemde verschillen van inzicht m.b.t. de versie van 2004 namelijk:

1. De betrouwbaarheid van de testen is onveranderd sinds 2004. Op p.92 staat dat in de EM fase de sensitiviteit van de derde generatie EIA's gering lager is dan de tweede generatie. De onzekerheid m.b.t. een onjuiste diagnose in het vroege stadium van de ziekte bestaat nog steeds. Algemeen is bekend dat een vroege diagnose gewenst is en juist daar falen de serologische testen. Fouten die gemaakt worden bij de diagnostische besluitvorming veroorzaken grotere gezondheidsschade dan die bij de therapeutische besluitvorming. Omdat de huidige serologische testen geen onderscheid kunnen maken tussen een actieve en doorgemaakte infectie zorgt dit nog steeds voor een dilemma bij de besluitvorming van een voorgezette therapie.
2. Ondanks het overvloedige wetenschappelijk bewijs dat chronische Lymeziekte bestaat, blijft de commissie dit negeren.
3. Over het behandelen van patiënten met persisterende klachten als gevolg van een actieve infectie is nog steeds geen duidelijkheid.

Er kan dan ook niet anders geconcludeerd worden dan dat er in deze conceptrichtlijn van juli 2012 geen oplossing gegeven wordt voor de discussiepunten die de basis vormden voor de herziening. Het commentaar op de CBO richtlijn Lymeziekte conceptversie juli 2012 richt zich op de volgende punten:

1. De stelling dat als de teek binnen 24 uur verwijderd wordt, de kans op een infectie dan klein is, hoofdstuk 1 en 6;
2. Andere tekenoverdraagbare infecties, hoofdstuk 1.4 en 1.5;
3. De indeling Lymeziekte en de afwezigheid van chronische Lyme, hoofdstuk 2.1;
4. Laboratoriumdiagnostiek, de serologische testen, hoofdstuk 3;
5. De profylactische behandeling als de teek langer dan 24 heeft vastgezeten, hoofdstuk 6.

Op ieder van de bovengenoemde punten wordt uitgebreid in gegaan en het commentaar wordt onderbouwd met relevante wetenschappelijke publicaties.

R.F. Bolderdijk
Copyright ©
www.borreliose.nl
December 2012

II. Commentaar op Hoofdstuk 1: Epidemiologie en Hoofdstuk 6: Preventie m.b.t. de stelling dat als de teek binnen 24 uur verwijderd wordt, de kans op een Borrelia besmetting klein is.

Onderstaand commentaar heeft betrekking op een stelling die zowel in hoofdstuk 1 als in hoofdstuk 6 voorkomt. Daarom wordt het hier gezamenlijk behandeld.

Op p.26 staat onder conclusie dat de kans op de ziekte van Lyme na een tekenbeet in Nederland klein is als de teek maar binnen 24 uur verwijderd wordt, met een referentie naar Jacobs 2008.

Op p.168 staat een conclusie dat als de teek binnen 24 uur verwijderd is de kans op een Borrelia infectie een stuk kleiner is. Met referenties naar Smith, Jacobs en Piesman.

Op p.169 staat in het kader dat je alleen naar je huisarts hoeft als de teek langer als 24 uur heeft vastgezet. En als er verder een EM of griepverschijnselen en andere klachten optreden.

In de hoofdstukken 1 en 6 wordt in de conclusies gesteld dat als een teek binnen 24 uur verwijderd wordt, het risico op besmetting klein is en een doktersbezoek niet hoeft plaats te vinden. Deze conclusies zijn gebaseerd op de studies van Smith et al. (1), Jacobs et al.(2) en Piesman et al. (3,4).

Na raadpleging van de referenties blijkt dat in de studie van Smith (1) geen wetenschappelijk bewijs hiervoor gegeven wordt. Verder dient opgemerkt te worden dat deze studie in Pennsylvania uitgevoerd is met de aldaar voorkomende *I. scapularis*, welke niet te vergelijken is met de Europese teek de *I. ricinus*. Ook de dierproeven in de studies van Piesman zijn uitgevoerd met de *I. scapularis/damini* (zie voor uitleg hieronder).

De studie van Jacobs et al. “Kleine kans op lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk”, heeft de nodige tekortkomingen en de getrokken conclusie zijn deels onjuist. De studie werd doorgevoerd in een huisartsenpraktijk op Ameland en de hier behaalde resultaten gelden zeker niet voor heel Nederland. Het leefgebied van de teek op Ameland verschilt van die op andere plaatsen in Nederland. Overbeek et al. (5) hebben in een uitgebreid onderzoek aangetoond dat de verschillende onderzochte leefgebieden in Nederland duidelijke verschillen geven t.a.v. het gehalte aan geïnfecteerde teken en de verscheidenheid m.b.t. de genospecies van *Borrelia* en coïnfecties (24). Omdat de auteurs van de CBO-richtlijn de studie van Jacobs et al. gebruiken als onderbouwing en de situatie van Ameland gemakshalve gelijkstellen met die van heel Nederland, is de stelling onjuist.

Het risico om geïnfecteerd te raken door een tekenbeet is van verschillende factoren afhankelijk zoals:

1. De tekensoort
2. Het gehalte aan geïnfecteerde teken
3. Het tekenstadium
4. De *Borrelia* species waarmee de teek geïnfecteerd is
5. De aanhechtingstijd na de beet

In de studie van Jacobs et al. werd een percentage van positieve teken van 20.4% vastgesteld met de PCR-methode. Het betrof 41 geïnfecteerde teken *I. ricinus* waarvan 6 teken geïnfecteerd waren met *B. garinii*, 12 met *B. afzelii*, 11 met *B. ruski*. Bij 10 teken konden de genospecies niet vastgesteld worden en bij 5 werd een onbekende DNA-sequens gevonden. Omdat de klinische verschijnselen van *B. ruski* niet bekend zijn en 16 species niet gedetermineerd konden worden, is er van de geïnfecteerde teken dus 59% onbekend. De overgebleven 18 geïnfecteerde teken met bekende (*B. garinii* en *B. afzelii*) genospecies resulteren dan in een besmettingspercentage van 8.3%. Het percentage met *Borrelia* (of co-infecties) geïnfecteerde teken verschilt niet alleen per gebied maar ook per seizoen en kan wel oplopen tot 50% in het gebied Koninklijke Houtvesterijen (24).

In de studie van Jacobs et al. staat dat *“bij het overgrote deel (86%) van de patiënten werd de teek binnen 24 uur verwijderd”*. In de studie wordt geen differentiatie gegeven van de aanhechtingstijd, hoewel dit cruciaal is. Werd het overgrote deel na 1 uur of na 23 uur verwijderd? Gebrek aan gespecificeerde informatie in deze is een tekortkoming van de studie.

Een telefonische enquête werd gehouden onder 41 patiënten die gebeten waren door een *Borrelia* positieve teek, waarvan dus 59% onbekende species waren. Aan de hand van zelfdiagnose hadden dertien patiënten een rode huidverkleuring die niet typisch was voor Lyme. Vijf van deze patiënten waren gebeten door een positieve teek en vier hiervan kregen een antibioticakeur van hun huisarts. Er melden zich vijf patiënten met systemische klachten, waarvan één gebeten door een positieve teek. Er was geen roodheid op de plaats van de tekenbeet. Er werd in het begin na de tekenbeet geen onderzoek gedaan naar een objectief bewijs voor een infectie. Van 29 personen met een positieve teek werd na zes maanden serologie doorgevoerd en twee patiënten waren positief. Het is niet bekend hoeveel van deze patiënten antibiotica kregen en of de serologische testen in staat waren de 59% onbekende genospecies te detecteren. Het ontbreken van deze informatie is een tekortkoming van de studie.

De titel van de studie van Jacobs luidt *“Kleine kans op lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk”*. Er staat lymeborreliose, waarmee bedoeld wordt een kleine kans op een infectie met *Borrelia*. Het is bekend dat in ongeveer 50% van de gevallen een EM (6,7) ontstaat na een tekenbeet, hetgeen een bewijs is voor een *Borrelia* infectie. Echter de afwezigheid van een EM is geen bewijs dat er geen infectie heeft plaats gevonden. De afwezigheid van bewijs is geen bewijs van afwezigheid. Daar komt bij dat van 59% van de geïnfecteerde teken in deze studie van Jacobs de klinische verschijnselen niet bekend zijn.

Zowel de conclusies getrokken uit deze studie van Jacobs et al, als de extrapolatie naar heel Nederland zijn onjuist. Met deze studie is niet bewezen dat als de teek binnen 24 uur verwijderd wordt, de kans op een infectie met Borrelia na een tekenbeet in Nederland klein is.

Hoe staat het met de andere studies die opgevoerd worden als bewijs voor de stelling? De gerefereerde studies van Piesman et al. kunnen hier niet als onderbouwing gebruikt worden. Het onderzoek door Piesman et al. 1987 (3) is gepubliceerd als een “notitie” omdat het niet voldeed aan de statistische eisen voor een wetenschappelijke studie. Deze studie en de twee andere studies zijn gedaan met *I. dammini* en met de *Borrelia burgdorferi* stam B31 die verschilt van de Europese *Borrelia* genospecies (14,15). Deze studies zijn niet van toepassing op de Nederlandse situatie, omdat wij in Nederland te maken hebben met *I. ricinus* en met meerdere *Borrelia* genospecies. Verder is er geen rekening gehouden met de invloeden van het speeksel, de immuunrespons (10,11,12,13) en eventuele coïnfecties (16,17,18).

Europees onderzoek van O. Kahl et al. (22) toont aan dat de transmissie van *Borrelia* bij de *I. ricinus* veel sneller gaat en dat 50% van de ratten al na 16.7 uur geïnfecteerd waren. Zowel Grippa et al. (8) als Gern L. (19) komen tot de conclusie dat *B. afzelii* binnen 24 uur overgedragen wordt en dat nimfen langer aangehecht blijven dan volwassen teken. Bij de volwassen teken was in 61.7% van de gevallen de aanhechting korter dan 24 uur (20).

Er is een duidelijk verschil in de transmissietijd van *Borrelia* na een tekenbeet tussen de *I. scapularis* en de *I. ricinus*. De Amerikaanse situatie is niet te vergelijken met de Europese en zelfs de IDSA richtlijn Lyme disease (23) maakt hiervan in de laatste editie uitdrukkelijk melding:

“Although I. scapularis and I. pacificus ticks that have been attached for <36 h are very unlikely to transmit B. burgdorferi infection, I. ricinus ticks in Europe that are infected with B. afzelii appear to transmit infection more rapidly, often within 24 h.”

Het is verbazingwekkend dat niemand van de auteurs van deze CBO-richtlijn dit is opgevallen in de IDSA-richtlijn, omdat het grootste deel van de CBO-richtlijn hierop gebaseerd is.

Onderzoek van Shih en Pielman (28) laat zien dat teken die gedeeltelijke bloed hebben gezogen, bij hernieuwde aanhechting sneller de bacterie overdragen. Het is de vraag of dierproeven wel een juist beeld geven. Omdat een teek één maaltijd per ongeveer 6 maanden of langer gebruikt, kan men zich afvragen of een teek die op een dier gezet wordt in het laboratorium meteen gaat bloedzuigen. Bij “zoekende” teken is de speekselproductie al op gang gekomen (het water loopt ze in de mond) en dit heeft een belangrijke invloed op de transmissie van de *Borrelia* van de maag naar de speekselklieren.

Moskvitina et al. (21) stellen vast dat het gehalte aan *Borrelia* in het speeksel gedurende de eerste drie dagen niet verandert. Migratie van de *Borrelia* van de maag naar de speekselklieren gedurende het vroege bloedzuigen is dan ook niet een eerste vereiste en zelfs niet belangrijk voor de bacterieoverdracht, maar de overdracht is afhankelijk van de “baseline proportion” in nog niet gevoede teken die spirocheten in het speeksel hebben. Het veel gehoorde argument dat de bacterie eerst van de maag naar de speekselklieren moet gaan, gaat dus niet op voor

“zoekende teken” omdat die al spirocheten in het speeksel hebben. Ook andere studies bewijzen de aanwezigheid van *Borrelia* in het speeksel (9,25,26,27).

Een belangrijk onderzoek om bij een tekenbeet de aanhechtingstijd in relatie tot een infectie te bepalen is uitgevoerd door Strle et al (29). Van een totaal van 638 patiënten met een EM konden er zich 212 patiënten nog herinneren hoelang de teek aangehecht was geweest. Dit onderzoek, wat uitgaat van de aanwezigheid van een infectie (EM), is van meer relevantie dan het onderzoek van Jacobs, wat uitgaat van de afwezigheid van symptomen. Bij 32.1% van de in totaal 212 EM-patiënten was de teek binnen 12 uur verwijderd en van 67.9% binnen 24 uur en toch hadden ze een infectie opgelopen. Deze gegevens komen ongeveer overeen met die van de enquête van de NVLP (30) en de stichting De Ombudsman, waar 59% van de 298 patiënten die zich de aanhechtingstijd konden herinneren de teek binnen 20 uur hadden verwijderd. Bovenstaand laat duidelijk zien dat er een zeer grote kans op een besmetting is, zelfs als de teek binnen 24 uur verwijderd wordt.

Conclusie: Dat de kans klein is op een *Borrelia* infectie als de teek binnen 24 uur verwijderd wordt, dient uit de richtlijn verwijderd te worden omdat publicatiebias is toegepast. De gerefereerde studies onderbouwen dit niet, terwijl andere relevante studies die het tegendeel bewijzen, weggelaten zijn.

Referenties

1. **Smith G., Wileyto E.P., Hokins R.B., Cherry B.R., Mahler J.P.**, Risk factors for Lyme in Chester County, Pennsylvania, Public Health Rep. 2001;116 Suppl 1:146-56.
2. **Jacobs JJ, Noordhoek GT, Brouwers JM, Wielinga PR, Jacobs JP, Brandenburg AH.**, Kleine kans op Lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk, Ned. Tijdschr. Geneeskd. 2008, 152(37):2022-6.
3. **Piesman J, Mather TN, Sinsky RJ, Spielman A** (1987) Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. J Clin Microbiol 25:557-558.
4. **Piesman J** (1993) Dynamics of *Borrelia burgdorferi* transmission by nymphal *Ixodes dammini* ticks. J Infect Dis 167:1082-1085
5. **Overbeek L., Gassner F., Lombaers van den Plas C., Kastelein P., Nunes-da Rocha N., Takken W.**, Diversity of *Ixodes ricinus* tick-associated communities from different forests, FEMS microbiol Ecol 66(2008)72-84
6. **Schmidt R, Kabatzki J, Hartung S, Ackermann R.**, Erythema migrans borreliosis in the Federal Republic of Germany. Epidemiology and clinical aspects, Dtsch Med Wochenschr. 1985 Nov 22;110(47):1803-7.
7. **Priem S., Munkelt K., Schneider U., Burmeister G.R., Krause A.**, Epidemiologie und Therapie der Lyme-arthritis und andere Manifestationen der Lyme-borreliose in

Deutschland, Ergebnisse einer bundesweite Ärzteamfrage, Zeitschrift für Rheumatologie 2003, p450-458

8. **Crippa M, Rais O, Gern L** (2002) Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2:3–9
9. **Lima CM, Zeidner NS, Beard CB, Soares CA, Dolan MC, Dietrich G, Piesman J** (2005) Differential infectivity of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* derived from *Ixodes scapularis* salivary glands and midgut. *J Med Entomol* 42:506–510.
10. **Horka H, Cerna-Kyckova K, Skalova A, Kopecky J** (2009) Tick saliva affects both proliferation and distribution of *Borrelia burgdorferi* spirochetes in mouse organs and increases transmission of spirochetes to ticks. *Int J Med Microbiol* 299:373–380.
11. **Hovius JW** (2009) Spitting image: tick saliva assists the causative agent of Lyme disease in evading host skin's innate immune response. *J Invest Dermatol* 129:2337–2339.
12. **Ueti MW, Knowles DP, Davitt CM, Scoles GA, Baszler TV, Palmer GH** (2009) Quantitative differences in salivary pathogen load during tick transmission underlie strain-specific variation in transmission efficiency of *Anaplasma marginale*. *Infect Immun* 77:70–75.
13. **Zeidner N, Mbow ML, Dolan M, Massung R, Baca E, Piesman J** (1997) Effects of *Ixodes scapularis* and *Borrelia burgdorferi* on modulation of the host immune response: induction of a TH2 cytokine response in Lyme disease-susceptible (C3H/HeJ) mice but not in disease-resistant (BALB/c) mice. *Infect Immun* 65:3100–3106.
14. **Labandeira-Rey M, Skare JT** (2001) Decreased infectivity in *Borrelia burgdorferi* strain B31 is associated with loss of linear plasmid 25 or 28- *Infect Immun* 69:446–455.
15. **Purser JE, Norris SJ** (2000) Correlation between plasmid content and infectivity in *Borrelia burgdorferi*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:13865–13870.
16. **Des Vignes F, Piesman J, Heffernan R, Schulze TL, Stafford III KC, Fish D** (2001) Effect of tick removal on transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* nymphs. *J Infect Dis* 183:773–778.
17. **Mather TN, Telford 3rd SR, Moore SI, Spielman A** (1990) *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti*: efficiency of transmission from reservoirs to vector ticks (*Ixodes dammini*). *Exp Parasitol* 70:55–61.
18. **Zeidner NS, Dolan MC, Massung R, Piesman J, Fish D** (2000) Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis suppresses IL-2 and IFN gamma production and promotes an IL-4 response in C3H/HeJ mice. *Parasite Immunol* 22:581–588.

19. **Gern L**, Life circle of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and transmission to humans, *Curr. Probl. Dermatol.*,2009:37:18-30
20. **Huegli D, Moret J, Rais O, Moosmann Y, Erard P, Malinverni R, Gern L**, Prospective study on the incidence of infection by *Borrelia burgdorferi* sensu lato after a tick bite in a highly endemic area of Switzerland, *Ticks Tick Borne Dis.* 2011 p;2(3):129-36.
21. **Moskvitina GG, Korenberg EI, Gorban' Lla**, The presence of *Borrelia* in the intestines and salivary glands of spontaneously infected adult *Ixodes persulcatus* Schulze ticks during bloodsucking, *Med Parazitol (Mosk)*. 1995 Jul-Sep;(3):16-20.
22. **Kahl O, Janetzki-Mittmann C, Gray JS, Jonas R, Stein J, de Boer R.**, Risk of infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal *Ixodes ricinus* feeding and the method of tick removal, *Zentralbl Bakteriol.* 1998 Jan;287(1-2):41-59
23. **Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D., Halperin J.J., Steere A.C., Klemperer M.S., Krause P.J., Bakken J.S., Strle F., Stanek G., Bockenstedt L., Fish D., Dumler J.S., Nadelman R.B.** The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis*, Vol 43,(9);1089-1134
24. **Borgsteede F., Gaasenbeek C., de Boer A., Dijkstra J.**, Het verloop van tekenpopulaties en de besmetting van teken met *Borrelia* en *Ehrlichia* Resultaten van onderzoek in de periode 2000_2005. Animal Sciences Group WUR, Divisie Infectieziekten Postbus 65, 8200 AB Lelystad
25. **Shih Chien-Ming, Li-Lian Chao, Chia-pan Yu**, Chemotactic migration of the Lyme disease spirochete (*Borrelia Burgdorferi* to salivary gland extracts of vector ticks, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 66(5), 2002, pp. 616–621
26. **Piesman J** (1995) Dispersal of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* to salivary glands of feeding nymphal *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 32:519–521.
27. **Piesman J, Schneider BS, Zeidner NS** (2001) Use of quantitative PCR to measure density of *Borrelia burgdorferi* in the midgut and salivary glands of feeding tick vectors. *J.Clin Microbiol* 39:4145–4148.
28. **Shih CM., Spielman A.**(1993) Accelerated transmission of Lyme disease spirochetes by partial fed vector ticks, *J Clin Microbiol. No.*,31(11): 2878-81

- 29. Strle F, Maraspin V., Furlan-Lotric S., Cimperman J.**(1996) Epidemiological study of a cohort of adult patients with Erythema migrans registered in Slovenia in 1993, Eur. J. Epidemiol. 12:503-507
- 30. De ziekte van Lyme, Een onderschat probleem, NVLP en Stichting De Ombudsman, sept 2011**

III. Commentaar Hoofdstuk 1.4 en 1.5 m.b.t. andere tekenoverdraagbare infecties.

Hoofdstuk 1.4 handelt over het voorkomen van andere tekenoverdraagbare infecties in Nederland en Europa en hoofdstuk 1.5 handelt over co-infecties. Teken kunnen met heel veel verschillende bacteriën en virussen besmet zijn. Naast de bekende pathogenen worden in Nederlandse teken (35) ook bacteriën gevonden zoals, *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, *Rickettsia australis*, *Wolbachia pipentis* en *Candidatus Midichloria mitochondrii*, waarvan de pathogeniteit en het belang voor de volksgezondheid nog onduidelijk is. Er is voldoende wetenschappelijke literatuur beschikbare die laat zien dat teken met verschillende bacteriën, in zelfs hoge concentraties, besmet kunnen zijn. Zo vinden Schouls et al. (1) 45% van de teken besmet met *Anaplasma*. Wielinga et al. (2) vinden 1 tot 16 % en Wolters et al. (3) vinden bij teken van wilde hoefdieren in verschillende natuurgebieden in Nederland een gemiddelde van 53.5% voor *Anaplasma* en in bloedmonster 41.1% positief voor *Anaplasma*. Het RIVM geeft in de nieuwsbrief van 2-2009 aan dat 10% van de teken besmet is met *Anaplasma* /*Ehrlichia*. Bovengenoemde besmettingspercentages maken het aannemelijk dat infecties met *Anaplasma* na een tekenbeet kunnen optreden.

Op p.28 derde kader staat onder conclusie dat humane infecties met andere bacteriën zoals *Ehrlichia*, *Rickettsia* en *Bartonella* in Nederland niet beschreven zijn.

Verwonderlijk is dat bij deze conclusie staat dat het niet van toepassing is. Het probleem is dat hier gesuggereerd wordt dat het niet voorkomt omdat er niet over gerapporteerd is. Maar omdat men er vanuit gaat dat het niet voorkomt wordt er geen onderzoek gedaan, waardoor geen gegevens bekend worden voor rapportage. Deze conclusie wekt dan ook een verkeerde verwachting en is misleidend in de gevallen van persisterende Lymeziekte. De afwezigheid van bewijs is geen bewijs van afwezigheid.

In België (4) wordt al tien jaar lang een surveillance gedaan naar *Anaplasma phagocytophilum* en de conclusie uit deze studie is, dat België een hotspot is m.b.t. HGA-infecties.

Op p.29, tweede kader, is de conclusie dat in geval van een co-infectie de ziekte van Lyme ernstiger kan zijn. Het is daarom des te verwonderlijker dat de richtlijn geen aanbeveling geeft over hoe te werk te gaan in geval van een verdenking op deze co-infectie. Dit mede in het licht van de resultaten van Groen et al. (5), die bij 4% van de Lyme patiënten HGA-antistoffen vaststelde en bij 4% van patiënten met onbekende koorts. Een Duits onderzoek (6) bij soldaten laat zien dat 21.1% zowel antistoffen tegen *Borrelia* IgG als tegen human granulocytic ehrlichiosis HGE had, terwijl 13.7% positieve antistoffen HGE IgG en negatieve *Borrelia* IgG antistoffen had.

Fingerle et al. (7) onderzochten Lyme patiënten en vonden in 11.4% antistoffen met HGE en 14% bij bosarbeiders. Batzing-Feigenbaum et al. (8) kwam tot ongeveer dezelfde cijfers bij bosarbeiders in Noord Hessen, waarvan 19.5% positieve HGE antilichamen hadden. Een Pools onderzoek (9) onder bosarbeiders toont bij hen de aanwezigheid van antistoffen *Borrelia* IgG in 40.7% en in 17.7% antistoffen tegen *A. phagocytophilum* aan. Het advies van Groen et al. is dan ook om ehrlichiosis en andere rickettsiosis mee te nemen in de differentiaaldiagnose van koorts- en Lyme patiënten.

Conclusie: Gezien de reële mogelijkheid van een infectie met Anaplasma/Ehrlichia na een tekenbeet, dient bij de diagnose hier rekening mee gehouden te worden. Bij patiënten die na een standaard behandeling persisterende klachten hebben, dient in de differentiaaldiagnose Anaplasma en Ehrlichia mee overwogen te worden.

Uit onderzoek blijkt dat een besmetting van teken met Rickettsia species en Bartonella henselae in hoge percentages voorkomt. Het RIVM geeft in de Nieuwsbrief van 2-2009 een besmetting van teken met Rickettsia aan van 22%. Van de onderzochte teken had 46% naast de Rickettsia minimaal één van de volgende infecties: Borrelia 22%, Ehrlichia 10% en Babesia 4%. Tijssen-Klasen et al. (10) vinden in een recent onderzoek in 81% van de teken van katten R. helvetica DNA. Een studie (11) van dezelfde auteur op Ameland geeft 19% R. helvetica in teken aldaar. Een studie van Spong et al. (12) uit 2009 laat zelfs een gehalte aan R. helvetica in teken zien van 66% in het biotoop Duin en Kruidberg en van 36% in het biotoop City Park Bijlmerweide.

In tegenstelling tot wat de CBO beweert (p.27) is de pathogeniteit van Rickettsia helvetica in verschillende studies beschreven (13,14,15,16,17,18,19,20,30,31,32).

Conclusie: Gezien de hoge besmettingsgraden van teken met Rickettsia helvetica dient in de richtlijn een aanbeveling opgenomen te worden, dat in geval van een tekenbeet Rickettsia helvetica dient te worden opgenomen in de differentiaaldiagnose. Dit geldt zowel in het begin als bij het voortbestaan van klachten na een standaard behandeling.

Een andere bacterie die in studies wordt aangetoond in teken is Bartonella henselae. Tijssen-Klasen et al. (10) vinden in een recent onderzoek dat er in Nederland geen B. henselae in teken voorkomt. Dit is gebaseerd op een onderzoek met PCR met een nieuwe, niet eerder voor dit onderzoek toegepaste primer. Er werden 1719 teken onderzocht waarvan 98% nimf was. Bij deze ontbreekt een belangrijke bloedmaaltijd, zodat dit niet representatief is voor “de teken” in het algemeen.

Zowel Jouda et al. (33), Halos et al. (21) als Wilhelmson et al (34) constateerden dat volwassen teken significant vaker besmet waren dan nimfen. De laatste stelde ook vast dat het gehalte aan Borrelia cellen in volwassen teken ongeveer twee keer zo hoog was als in nimfen. De conclusie uit de studie van Jacobs is dan ook onjuist, omdat volwassen teken hier nauwelijks bij zijn opgenomen.

Ongeveer de helft van de katten in Nederland is besmet met Bartonella henselae en 22% vertoont bacteriëmie (22). Het is daarom opmerkelijk dat Tijssen-Klasen et al. met hun methode in geen van de 265 teken van katten Bartonella konden vaststellen.

Tevens zijn er vele studies die aantonen dat Bartonella in grote besmettingspercentages in teken voorkomt. Schouls et al. (1) vonden in 70% van de onderzochte teken Bartonella DNA. Wolters et al. vinden bij wilde hoefdieren in Nederland teken met 12.2% besmet met Bartonella henselae. Dietrich et al.(23) komen tot wel 40% besmette teken met Bartonella henselae in Europa. Corrain et al. (24) vinden in publieke parken in Italië 38.3% van de teken besmet met B. henselae.

Vectorbiologen en epidemiologen veronderstellen dat teken een rol spelen bij de transmissie van Bartonella spp. (25,29). Dit vermoeden is gebaseerd op indirecte data van aangetoond bacterie DNA in teken en door serologisch bewijs van co-infecties bij mensen met pathogenen die bekend zijn door teken te worden overgebracht op mensen.

Cotté et al. (25) tonen aan dat de I ricinus een competente vector is voor B. henselae. Eveneens vonden zij dat 33% van de door positieve volwassen vrouwtjes gelegde eitjes positief waren als deze B. henselae geïnfecteerd bloed hadden gezogen. Dit is een bewijs voor transovariale transmissie wat volgens Thijse-Klasen et al. nooit werd aangetoond. Reis et al. (26) tonen aan dat I. ricinus een potentiële vector is voor Bartonella en Mietze (27) komt eveneens tot de conclusie dat een co-infectie met Bartonella spp. in teken tot humane infecties kan leiden.

De resultaten en de conclusies van Thijse-Klasen et al. roepen dan ook vraagtekens op omdat de resultaten sterk afwijken van andere studies en de gegevens met deze methode verkregen nog niet door anderen gereproduceerd zijn. Dit onderzoek wordt nochtans door de CBO commissie als het enige bewijs gebruikt voor de afwezigheid van Bartonella in teken in Nederland. Dit is wel een vreemde handelwijze van de commissie om aan deze PCR studie zoveel waarde te hechten en als enig bewijs te nemen, omdat er in hoofdstuk 3 duidelijke bedenkingen geuit worden t.a.v. het gebruik van PCR vanwege de wisselende betrouwbaarheid. De conclusie dat de kans op de kattenkrabziekte na een tekenbeet in Nederland vrijwel uitgesloten is, is op basis van deze studie ongegrond en weerspreekt andere nationale en internationale studies.

Uit de enquête die gezamenlijk doorgevoerd werd door de NVLP en Stichting de Ombudsman (28) blijkt dat bij 40% van de chronische patiënten (n=139/348) die zich op co-infecties hebben laten onderzoeken, een co-infectie werd aangetoond.

Conclusie: Op basis van bovenstaande literatuur en gezien de tekortkomingen van de studie van Thijse-Klasen et al. is er een reële kans op een infectie met Bartonella henselae na een tekenbeet. Bartonella henselae dient dan ook in de differentiaaldiagnose en bij persisterende klachten na en standaard behandeling mee genomen te worden.

Referenties

1. Schouls L.M., Van De Pol I., Rijpkema S.G., Schot C.S., Detection and identification of Ehrlichia, Borrelia burgdorferi s.l. and Bartonella species in Dutch Ixodes ricinus ticks. J Microbiol. 1999;37(7):2215-22
2. Wielinga PR, Fonville M, Sprong H, Gaasenbeek C, Borgsteede F, Giessen JW. Persistent Detection of Babesia EU1 and Babesia microti in Ixodes ricinus in The Netherlands During a 5-Year Surveillance: 2003-2007. Vector Borne Zoonotic Dis. 2009; 9 (1): 119-122
3. Wolters J., Sreeningonderzoek naar teken-gebonden ziekten bij wilde hoefdieren in Nederland, UCTD, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht

4. **Cochez C., Ducoffre G., Vandervelde C., Luyasu V., Heyman P.**, Human anaplasmosis in Belgium: A 10-year seroepidemiological Study, *Ticks and Tick-borne Diseases*, 2(2011)156-158
5. **Groen J., Koraka P., Nur Y.A., Avsic-Zupanc T., Goessens W.H., Ott A., Osterhaus A.D.M.E.**, Serologic evidence of Ehrlichiosis among humans and wild animals in The Netherlands, *Eur. J Clin Microbiol Infec Dis* (2002)21:46-49
6. **Woessner R., Gaertner B.C., Grauer M.T., Weber K., Mueller-Lantzsch N., Hunfeld K.P., Treib J.**, Incidence and prevalence of infection with human granulocytic ehrlichiosis agent in Germany. A prospective study in young healthy subjects. *Infection* 2001 Oct;29(5):271-3.
7. **Fingerle V., Goodman JL, Johnson RC, Kurtti TJ, Munderloh UG, Wilske B.**, Epidemiological aspects of human granulocytic Ehrlichiosis in southern Germany. *Wien Klin Wochenschr.* 1999 Dec 10;111(22-23):1000-4.
8. **Batzing-Feigenbaum J, Kallischnigg G, Rüden H, Talaska T.**, HGE. New tick bite diseases lies in wait also in German forests. *MMW Fortschr Med.* 2000 Aug 31;142(35):32-4.
9. **Cisak E., Chmielewska-Badora J., Zwolinski J., Wojcik-Fatla A., Polak J., Dutkiewicz J.**, Risk of tick-borne bacterial diseases among workers of Roztocze National Park, *AAEM*, 2005,12,127-132
10. **Tijse-Klasen E., Fonville M., Gassner F., Nijhof A.M., Hovius E.K., Jongejan F., Takken W., Reimerink J.R., Overgaww P.A., Sprong H.**, Absence of zoonotic Bartonella species in questing ticks: First detection of Bartonella clarridgeiae and Rickettsia felis in cat fleas in The Netherlands, *Parasites & Vectors*, 2011,4: .1
11. **Tijse-Klasen E., Jacobs J.J., Swart A., Fonville M., Reimerink J.H.m Brandenburg A.H. van der Giessen J.W.B., Hofhuis A., Sprong H.**, Small risk of developing symptomatic tick-borne disease following a tick bite in th Netherlands, *Parasites & Vectors* 2011, 4: 17
12. **Sprong H, Wielinga PR, Fonville M, Reusken C, Brandenburg AH, Borgsteede F, van der Giesen W.**, Ixodes ricinus ticks are reservoir hosts for Rickettsia helvetica and potentially carry flea-borne Rickettsia species *Parasit Vectors.* 2009 Sep 4;2(1):41.
13. **Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C.**, Association of Rickettsia helvetica with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. *Lancet.* 1999;354:1169–1173.
14. **Nilsson K, Lukinius A, Pahlson C, Moron C, Hajem N, Olsson B, Lindquist O.** Evidence of Rickettsia spp. infection in Sweden: a clinical, ultrastructural and serological study. *Apmis.* 2005;113:126–134.

15. **Nilsson K, Pahlson C, Lukinius A, Eriksson L, Nilsson L, Lindquist O.** Presence of *Rickettsia helvetica* in granulomatous tissue from patients with sarcoidosis. *J Infect Dis.* 2002;185:1128–1138
16. **Fournier PE, Allombert C, Supputamongkol Y, Caruso G, Brouqui P, Raoult D.** Aneruptive fever associated with antibodies to *Rickettsia helvetica* in Europe and Thailand. *J Clin Microbiol.* 2004;42:816–818
17. **Fournier PE, Grunnenberger F, Jaulhac B, Gastinger G, Raoult D.** Evidence of *Rickettsia helvetica* infection in humans, eastern France. *Emerg Infect Dis.* 2000;6:389–392.
18. **Nielsen H, Fournier PE, Pedersen IS, Krarup H, Ejlertsen T, Raoult D.** Serological and molecular evidence of *Rickettsia helvetica* in Denmark. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:559–563.
19. **Chen S.M., Dumler J.S., Bakken J.S., Walker D.H.,** Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. *J Clin Microbiol.* 1994 March; 32(3): 589–595.
20. **Petrovec M. et al., Lotric Furlan S., Zupanc T.A., Strle F., Brouqui P., Roux V., Dumler J.S.,** Human disease in Europe caused by a granulocytic Ehrlichia species. *J. Clin. Microbiol.* 1997, 35(6):1556.
21. **Halos L., Jamal T., Maillard R., Beugnet F., Le Menach A., Boulouis HJ. Vayssier-Taussat M.,** Evidence of Bartonella sp. in questing adult and nymphal Ixodes ricinus ticks from France and co-infection with Borrelia burgdorferi sensu lato and Babesia sp., *Vet. Res.* 36 (2005) 79-87
22. **Bergmans A.M.C., de Jong C.M.A., van Amerongen G., Schot C.S., Schouls L.M.,** Prevalence of Bartonella species in domestic cats in the Netherlands, *J of Clin. Microbiol.* Sept 1997, p2256-2261
23. **Dietrich F., Schmidgen T., Maggi R.G., Richter D., Matuschka FR., Vontheim R., Breitschwerdt E.B., Kempf V.A.J.,** Prevalence of bartonella henselae and Borrelia burgdorferi sensu lato DNA in Ixodes ricinus ticks in Europe, *Appl Environ Microbiol.* Mar. 2010 p.1395-1398
24. **Corrain R., Drigo M., Fenati M., Menandro M.L. Mondin A., Pasotto D., Martin M.,** Study on ticks and tick-borne zoonoses in public parks in Italy, *Zoonoses and Public Health,* 2012 Nov;59(7):468-76
25. **Cotté V., Bonnet S., Le Rhun D., Le Naour E., Chauvin A., Boulouis HJ., Lecuelle B., Lilin T., Vaussier-Taussat M.,** Transmission of bartonella henselae by Ixodes ricinus, *Emerging Infectious Diseases,* Vol 14;7: July 2008

26. **Reis C., Cote M., Le Rhun D., Lecuelle B., Levin M.L., Vaussier-Taussat M., Bonnet S.I.**, Vector competence of tick *Ixodes ricinus* for transmission of *Bartonella birtlesii*, *PloS Negl Trop Dis.* 2011;5(5);e1186

27. **Mietze A., Strube C., Beyerbach M., Schieder T., Goethe R.**, Occurrence of *Bartonella henselae* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato co-infections in ticks collected from humans in Germany, *Clin Microbiol and Infec.* Vol 17;7, June 2011

28. **NLVP en De Stichting De Ombudsman**, De ziekte van Lyme een onderschat probleem.

29. **Chomel, B.B., Boulouis, H.J., Breitschwerdt, E.B., Kasten, R.W., Vaussier-Taussat, M., Birtles, R.J., Koehler, J.E. and Dehio, C.** (2009a) Ecological fitness and strategies of adaptation of *Bartonella* species to their hosts and vectors. *Vet Res* 40, 2.

30. **Elfving K, Lukinius A, Nilsson K.**, Life cycle, growth characteristics and host cell response of *Rickettsia helvetica* in a Vero cell line. *Exp Appl Acarol.* 2012 Feb;56(2):179-87

31. **Shpynov S, Fournier PE, Rudakov N, Tarasevich I, Raoult D.**, Detection of the members of the genera *Rickettsia*, *Anaplasma* and *Ehrlichia* in ticks collected in the Asiatic part of Russia. *Ann N Y Acad Sci*, 2006 Oct;1078:378-83

32. **Pichon B, Kahl O, Gray JS.**, Pathogens and host DNA in *Ixodes ricinus* nymphal ticks from a German forest. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Oct;1078:378-83.

33. **Jouda F, Perret JL, Gern L.**, Density of questing *Ixodes ricinus* nymphs and adults with *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Switzerland, *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2004, 4(1); 23-32

34. **Wilhelmson P, Fryland L, Börjesson S, Nordgren J, Bergström S, Ernerudh J, Forsberg P, Lindgren P-E.**, Prevalence and diversity of *Borrelia* species in ticks that have bitten humans in Sweden, *J. Clin. Microbiol.* Nov.2010, p.4169-4176

35. **Overbeek van L, Gassner F, Lombaers van der Plas C, Kastelein P, Nunes-de Rocha N, Takken W.**, Diversity of *Ixodes ricinus* tick-associated bacterial communities from different forests., *FEMS Microbiol Ecol* 66 (2008) 72-74

IV. Commentaar op Hoofdstuk 2.1 m.b.t. indeling van Lymeziekte.

Op p.32 wordt een indeling gegeven voor de verschillende stadia van Lymeziekte. De indeling is zoals de richtlijn opmerkt arbitrair en de verschillende stadia overlappen elkaar. Vooral dient opgemerkt te worden dat in het vroege stadium gelokaliseerde Lyme (EM) disseminatie al mogelijk is. Verschillende wetenschappers hebben deze verschijningsvorm van Lyme aangetoond (1,2,3,4).

In de onderverdeling worden bij late Lymeziekte drie specifieke varianten van de Lymeziekte aangegeven. De variant chronische Lymeziekte ontbreekt echter. Dit zijn patiënten met lang aanhoudende specifieke Lyme klachten na een tekenbeet, die door te vroeg bloedonderzoek of door een gebrekkige serologische test een aanvankelijke misdiagnose hebben gehad, dan wel patiënten die na een standaard behandeling nog steeds een actieve infectie hebben.

Een test die de afwezigheid van de infectie aantoont bestaat helaas niet. In het commentaar op Hoofdstuk 3: Laboratoriumdiagnostiek, worden mogelijkheden aangegeven om naast een kweek een actieve infectie aan te tonen. Op p.157:9-11 staat dat als de klachten duiden op een persisterende infectie, er dan overeenkomstig behandeld dient te worden.

Hierbij dient rekening gehouden te worden met het feit dat voor de behandeling van menig Lyme patiënt geen “evidence based” behandeling bestaat. Er zijn verschillende studies verricht m.b.t. de behandeling van Lyme patiënten, maar het mag duidelijk zijn dat een studie waarbij patiënten geïncubeerd werden met een tekenbeet opgelopen in Easton Conn. en tenminste behandeld voor een acute Lymeziekte, niet hetzelfde zijn als iemand die op de Veluwe een tekenbeet heeft opgelopen en vervolgens ook nog eerst een misdiagnose heeft gekregen. Voor zulke patiënten die mogelijk ook nog besmet zijn met een co-infectie zal een individuele toegenomen behandeling moeten plaatsvinden. De arts moet hier de vrijheid hebben om naar zijn inzicht een patiënt te behandelen, omdat menig patiënt niet voldoet aan de inclusiecriteria van een studie die als “evidence” gebruikt wordt voor een behandelingsaanbeveling in de richtlijn.

In de richtlijn wordt er wel heel gemakkelijk vanuit gegaan dat een standaard antibioticabehandeling adequaat is en dat oorzaken van persistentie gezocht moeten worden in een psychische oorzaak. De diagnose heeft de nodige tekortkomingen, omdat naar antistoffen gekeken wordt en niet naar met welke genospecies de patiënt geïnfecteerd is. Er wordt ook niet gekeken naar een eventuele besmetting met co-infecties en daarom is het niet onaannemelijk dat de infectie na een standaard behandeling voort bestaat. Zo stelde Steere et al. (5) vast dat er een verschil was in effectiviteit van de verschillende antibiotica bij de behandeling van vroege Lyme. Daar komt bij dat de verschillende genospecies verschillend reageren op de verschillende antibiotica (6,7). Helaas legt de richtlijn te weinig nadruk op het mogelijk falen van de standaard behandeling. Een groot deel van de beschikbare relevante literatuur over het falen van een antibioticabehandeling, is door de commissie niet in de referenties opgenomen, laat staan besproken.

In de link is een lijst met 77 wetenschappelijke studies van 1977 tot 2012 opgenomen, die aantonen dat er sprake is van een persisterende infectie na een behandeling met antibiotica, d.w.z. een falende behandeling. <http://www.lymeinfo.net/medical/LDPersist.pdf>

Een zeer ongewenste situatie is, dat om een enigszins betrouwbaar bloedonderzoek te doen, de infectie eerst zes weken moet voortduren alvorens een antistoffenonderzoek kan plaats vinden. Dit vanwege het testprincipe van de antistoffentesten. Reid et al. (8) stelde vast dat des te groter de tijd tussen het oplopen van de infectie en behandelen des te eerder faalt de antibioticabehandeling. In de studie van Klempner (16) was de gemiddelde ziekteduur 4.7 jaar en de behandeling niet succesvol. In de enquête van de NVLP (20) was bij meer dan 40% van de ondervraagde chronische patiënten (n=725) de tijd tussen de eerste klachten en de diagnose meer dan een jaar en van de 791 ondervraagden werd bij 60% eerst een andere diagnose vastgesteld. Cameron (21) beschrijft dat 32% van de door hem behandelde patiënten een behandelingsvertraging hebben van gemiddeld 1.8 jaar en in de studie van Fallon (22) was dit gemiddeld 2 jaar. Het belang van tijdig behandelen voor het succes van de antibioticabehandeling wordt ondersteund door verschillende studies met proefdieren(11,12,13,14,15)

Dat de Borrelia bacterie een behandeling met antibiotica overleeft, is niet nieuw. Reeds kort na het ontdekken van de ziekte werd door de pioniers al aangegeven dat de bacterie mogelijk een behandeling kon overleven (9,10). Onderzoek met dierproeven gaven hier meer duidelijkheid zoals de studie van Straubinger et al. (11). Zij stelden vast dat bij honden een behandeling van 30 dagen met amoxicilline of doxycycline faalde om de persisterende infectie te elimineren. In een studie van Chang et al. (12) was bij 75% van de geïnfecteerde pony's, die behandeld waren met 28 dagen doxycycline, de behandeling ineffectief. De antilichamen titer daalde na de behandeling om na drie maanden weer te stijgen.

In de CBO richtlijn wordt betwijfeld of na een behandeling de eventuele Borrelia nog virulent zijn. In studies van Hodzic et al. (13) en Yrjanainen et al. (14) werd aangetoond dat Borrelia in muizen een ceftriaxonbehandeling overleven en dat met xenodiagnose kon worden vastgesteld dat deze Borrelia nog virulent waren. Deze xenodiagnose methode werd ook toegepast bij een onderzoek naar de persistentie van Borrelia in Rhesus apen na een behandeling met ceftriaxon. Dit zeer recente onderzoek van Embers et al. (15) laat zien dat Borrelia een behandeling van 30 dagen ceftriaxon gevolgd door 60 dagen doxycycline overleeft en dat door xenodiagnose de virulentie van de bacterie bevestigd werd. Deze studie van Embers et al. is een parallelstudie van de Klempner et al. (16) studie. De laatste deed een behandeling van 30 dagen ceftriaxon en 60 dagen doxycycline bij mensen, maar om ook weefselonderzoek mogelijk te maken werd de Embers studie parallel gedaan. Deze studie van Klempner, die al de nodige kritiek (17,18,19) heeft gekregen, komt door de gegevens van Embers et al. wel in een heel ander perspectief te staan.

Het is evident dat de Borrelia bacterie een behandeling met antibiotica kan overleven. Een overvloed aan wetenschappelijke publicaties bewijst dit. Als de CBO commissie het bestaan van chronische Lymeziekte blijft ontkennen en de relevante publicaties blijft negeren, dan maakt zij zichzelf niet alleen ongeloofwaardig, maar belemmert ook de voortgang naar het zoeken van een oplossing om deze patiënten effectief te behandelen.

Conclusie: Omdat er een overvloed is aan wetenschappelijk bewijs dat aantoonde dat het mogelijk is dat een standaard antibiotica behandeling ineffectief is, met als gevolg een

persisterende infectie, dient in de richtlijn opgenomen te worden dat er een categorie chronische Lyme patiënten bestaat.

Referenties

- 1. Wormser GP., Mc Kenna D., Carlin J., adelman RB., Cavaliere LF., Holmgren D., Byrne DW., Nowakowski J.,** Brief Communication: hematogenous dissemination in early Lyme disease. *Ann Intern Med.* 2005 May 3;142(9):751-5
- 2. Berglund J., Eitrem R., Ornstein K., Lindberg A., Ringer A., Elmund H.,** An epidemiological study of Lyme disease in Southern Swede. *N. Engl. J. Med.* 1995;333, 1310-27
- 3. Huppertz H.I., Bohme M., Standaert S.M., Karch H., Plotkin S.A.,** Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. *Eur. J. Clin. Microbiol. Dis.* 18, 697-703
- 4. Angel T.E., Jacobs J.M., Smith R.P., Pasternack M.S., Elias S., Gritsenko M.A., Shukla A., Gilmore E.C., McCarthy C., Camp D.G 2nd, Smith R.D., Warren H.S.** Cerebrospinal fluid proteome of patients with acute Lyme disease, *J. Proteome Res.* 2012 Oct 5;11(10):4814-22
- 5. Steere A. C., Hutchinson G.J., Rahn D.W., Sigal L.H., Craft J.E., DeSanna E.T., Malawista S.E.** Treatment of early manifestations of Lyme disease, *Ann Intern Med.*, 1983;99(1):22-26
- 6. Sapi E., Kaur N., Anyanwu S., Luecke D.F., Datar A., Patel S., Rossi M., Stricker R.B.,** Evaluation of in-vitro antibiotic susceptibility of different morphological forms of *Borrelia burgdorferi*, *Infection and Drug Resistance*, 2011;4 97-113
- 7. Sicklinger M., Wienecke R., Neubert U.,** In vitro susceptibility testing of four antibiotics against *Borrelia burgdorferi*: a comparison of results for the three genospecies *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia burgdorferi sensu stricto* *J. Clin. Microbiol.* 2003. p.1791-1793
- 8. Reid M.c., Schoen R.T., Evans J., Rosenberg J.C. Horwitz R.I.** The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. *Ann Intern. Med.* 1998 Mar 1;128(5):354-62
- 9. Dattwyler R.J., Halparin J.J.,** Failure of tetracycline therapy in early Lyme disease. *Arthritis & Rheumatism*, 1988; 30:448-450
- 10. Steere A.C., Duray P.H., Butcher E.C.,** Spirochetal antigens and lymphoid cell surface markers in Lyme synovium and tonsillar lymphoid tissue *Arthritis & Rheumatism*, 31:487-495.

11. **Straubinger R., Summers B.A., Chang Y-F., Appel M.J.G.**, Persistence of *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected dogs after antibiotic treatment. *J. Clin. Microbiol.* Jan 1997,p 111-116
12. **Chang YF, Ku YW, Chang CF, Chang CD, McDonough SP, Divers T, Pough M, Torres A.** Antibiotic treatment of experimentally *Borrelia burgdorferi*-infected ponies, *Vet Microbiol.* 2005 May 20;107(3-4):285-94.
13. **Hodzic E, Feng S, Holden K, Freet KJ, Barthold S.W.**, Persistence of *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice.*Antimicrobiol Agents Chemother.* 2008 May;52(5):1728-36.
14. **Yrjanainen H., Hytonen J., Hartiala P., Oksi J., Viljanen M.**, Persistence of borrelial DNA in the joints of *Borrelia burgdorferi*-infected mice after ceftriaxone treatment. *APMIS* 118:665-673
15. **Embers M.E., Barthold S.W., Borda J.T., Bowers L., Doyle L., Hodzic E., Jacobs M.B., Hasenkampf N.R., Martin D.S., Narasimham S., Phillippi-Falkenstein K.M., Purcell J., Ratterree M.S., Philipp M.T.** Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Rhesus Macaques following Antibiotic treatment of disseminated Infection. *PLoS ONE* Jan. 2012 Vol 7, Issue 1, e2991
16. **Kempner MS., Hu LT., Evans J., Schmid CH., Johnson GM., Trevino RP., Norton D., Levy L., Wall D., McCall J., Kosinski M., Weinstein A.**, Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med.* 2001 Jul 12;345(2):85-92
17. **Verim Research Medical Study Analysis**, Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease, *New England Journal of Medicine*, 2001. 345(2):85-92. Verim Research Sept. 2006.
18. **Phillips S, Bransfield R, Sherr V, Brand S, Smith H, Dickson K, and Stricker R .** Evaluation of Antibiotic Treatment in Patients with Persistent Symptoms of Lyme Disease.
19. **DeLong A.K., Blossom B., Maloney E., Phillips S.E.**, Antibiotic retreatment of Lyme disease in patients with persistent symptoms: A biostatistical review of randomized, placebo-controlled clinical trials *Contemp. Clin. Trials* 2012 Nov;33(6):1132-42
20. **NVLP**, De ziekte van Lyme een onderschat probleem, NVLP en de Stichting De Ombudsman. 2012
21. **Cameron D.J.**, Proof that chronic Lyme disease exists, *Interdisciplinary perspectives on Infectious Diseases*, Vol 2010, ID 876450.

22. Fallon B.A., Keilp J.G., Corbera K.M. A Randomized placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy, *Neurology* 2008, V70, no.13,pp 992-1003.

V. Commentaar op Hoofdstuk 3: Laboratoriumdiagnostiek.

In dit hoofdstuk over antistoffentesten dient met drie belangrijke zaken rekening gehouden te worden.

1. De verschillen m.b.t. de *Borrelia* genospecies die voorkomen in Amerika en in Nederland. In de CBO richtlijn van 2004 staat op p.22:

*“Hoewel de hoofdkenmerken van de ziekte in Europa en de Verenigde Staten hetzelfde zijn, bestaan hierdoor wel degelijk verschillen in voorkomen en uitingvormen tussen beide Continenten. In Amerika komt bijvoorbeeld multiple EM voor. In Europa blijft EM meestal beperkt tot een lokale infectie. In Europa wordt, in vergelijking met de Verenigde Staten, bij een kleiner percentage van de patiënten met EM antistoffen aangetoond tegen *Borrelia*.”*

Bij het beoordelen van literatuur is het dus van belang rekening te houden met deze verschillen.

De resultaten uit de beschikbare literatuur m.b.t. onderzoek in Amerika is dus niet één op één te vertalen naar de Nederlandse situatie, omdat in deze studies niet getest werd met de in Nederland en in Europa voorkomende genospecies zoals *B.burgdorferi* s.s, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B.ruski*, *B.valaisiana*, *B.spielmannii*, *B.lustianiae*, *B.bisetti* en *B.bavariensis*.

2. De commerciële beschikbare antistoffen testkits hebben de laatste jaren een grote verandering doorgemaakt. Werd er in de negentiger jaren nog gebruik gemaakt van een sonicaat van hele *Borrelia* cellen, zo wordt tegenwoordig grotendeels gebruik gemaakt van verschillende recombinantenmengsels vanwege de verbeterde specificiteit. De studieresultaten die behaald zijn met de vroegere hele cellysaten zijn dus niet van toepassing op de actuele testkits.
3. In enkele gerefereerde studies ter onderbouwing van de aanbevelingen wordt gebruik gemaakt van “in-house” detectiemethoden. Op p.91:13-14 staat dat er op gewezen wordt, dat resultaten behaald met “in-house” methoden niet van toepassing zijn op commerciële testkits.

Er wordt in dit hoofdstuk in het merendeel verwezen naar studies die dus niet van toepassing zijn op de actuele situatie m.b.t. commerciële testkits zoals deze in de dagelijkse praktijk gebruikt worden omdat deze studies zijn verricht in Amerika, het studies betreft met commerciële testkits die al lang niet meer in de handel zijn, of het studies betreft die uitgevoerd zijn met zogenaamde “in-house” methoden.

Op p.83:12 staat dat bij een infectie het wel weken kan duren met de nodige spreiding, voordat er een immuunantwoord is. Deze bewering wordt niet onderbouwd met studiemateriaal. Het tegendeel wordt beweerd door Schutzer et al. (4), die bij 25 van 26 patiënten met seronegatieve vroege Lyme (EM) immuuncomplexen detecteerde, bij 105 van 107 met een seropositieve EM en bij 6 van de 10 seronegatieve met een cultuurpositieve EM. Antistoffen worden al bij het begin van de infectie EM (4 dagen) gevormd maar kunnen met

de commerciële antistoffenkits niet aangetoond worden, omdat deze alleen vrije antistoffen kunnen detecteren. Meerdere studies bewijzen dit (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10).

Het alleen aantonen van vrije antistoffen is het grote nadeel van de huidige antistoffentesten, waardoor hun inzet in het begin van de ziekte gelimiteerd is en pas functioneert vanaf zes tot acht weken. Het is natuurlijk niet verdedigbaar dat de infectie zes weken moet voortduren met alle gevolgen van dien, omdat met de standaard techniek (vanwege het testprincipe) de antistoffen niet meetbaar zijn.

De conclusies op p.84 worden allen onderbouwd met studies die of in de jaren negentig werden gedaan of in Amerika. Zoals hierboven vermeldt, zijn deze niet van toepassing op de Nederlandse situatie. Alleen de studie van Goettner is in Duitsland gedaan, hoewel in deze studie niet wordt aangegeven welke genospecies van *Borrelia* getest werden. Verder wordt in deze studie een “in-house” methode gebruikt met verschillende recombinantenantigenen in een lineblot. Het gaat hier dus niet om de sensitiviteit in een screeningtest. In de conclusies op p.84 is dus geen enkele studie opgenomen welke refereert naar hedendaagse resultaten verkregen in Nederland/Europa met actuele commerciële testkits. De conclusies geven daarom een onjuist beeld van de huidige situatie in ons land.

Op p.91:29-40 (lees a.u.b.de tekst) staat dat in Nederland in de meeste laboratoria commerciële testen gebruikt worden en dat uit de jaarlijkse rondzending van het SKML blijkt dat de meest gebruikte testen zeer goed presteren. Exacte cijfers worden niet gegeven. Het RIVM gebruikte nog een “in-house” methode (inmiddels vervangen), die in een recent vergelijkend onderzoek (35) geen van de positieve monsters kon detecteren.

Gegevens m.b.t. de sensitiviteit en specificiteit ontbreken grotendeels in dit hoofdstuk. De specificiteit is het aantal personen wat een negatief testresultaat krijgt van een groep niet-Lymepatiënten. De sensitiviteit is het aantal patiënten wat een positief testresultaat krijgt uit een groep van Lymepatiënten.

Natuurlijk is een goede specificiteit van een test belangrijk, omdat het extra werk en kosten bespaart om foutpositieven uit de screening te bevestiging. De vraag is echter voor wie de test ontwikkeld is? Is dit voor Lymepatiënten of voor iemand die geen Lyme heeft? De test is ontwikkeld voor de Lymepatiënt en daarom moet de sensitiviteit op de eerste plaats komen, maar helaas worden geen duidelijke gegevens m.b.t. de sensitiviteit van commerciële testkits gegeven. Er wordt alleen gesteld dat optimaal presterende assays worden ingezet in Nederland.

Op p.92 wordt in de conclusies alleen gesproken over de specificiteit van de testen zonder exacte cijfers te noemen voor de twintigtal commerciële testkits. De in Nederland meest gebruikte testkits zijn die van Enzygnost, Immunetics en die van Mikrogen. Vermeld dient te worden dat het bij de rondzending van monsters van de SKML (33) het om slechts twee monsters per deelnemer gaat en dat ongeveer de helft van de commerciële tests aan het onderzoek deelnamen. Een probleem bij dergelijke rondzendingen is een standaardisatie van het te onderzoeken referentiemateriaal en de grote verscheidenheid van de gevolgde procedures. Derhalve is enige terughoudendheid m.b.t. prestatiebeoordeling van de testen en laboratoria op basis van de uitkomsten van de SKML-rondzending gewenst.

Omdat in de tekst ook sensitiviteitsgegevens ontbreken voor de “optimaal presterende assays” werden de gerefereerde studies geraadpleegd. De gerefereerde studie van Smismans et al. (15) geeft voor Immunetics C6 een sensitiviteit van 78-91%. Marangoni et al. (16,18) vond een sensitiviteit voor C6 Immunetics van 55.6-80% en voor de Enzygnost IgM een sensitiviteit van 66.7-75.0% en van 54.5-71.2% en voor de IgG 33.3-45.0%. In een eerdere studie (17) vergeleek hij een antiborrelia Elisa plus VlsE recombinant (Euroimmun) met de C6-testkit en vond een sensitiviteit van respectievelijk 56.6% en 33.3%. De Mikrogen test behaalde in de studie van Marangoni (16) een sensitiviteit van 46.7 -70.0% voor de IgM en van 40.0-85.0% voor de IgG. In de studie van Ang et al. (19) presteerde de Elisa van Enzygnost, Immunetics en Mikrogen resp. met 39%, 37% en 41%. Alle acht geteste Elisa’s gaven een sensitiviteit van 34-59%.

Deze gegevens laten duidelijk een slechte performance zien en de opmerking op p.91:38-40 is dan ook niet onderbouwd en bezijden de realiteit.

Op p.93:2 staat dat de screeningserologie de immunreactie van de verschillende Borrelia species moet kunnen aantonen. Het is daarom des te verwonderlijker dat bij de recombinantentests de immunodominante antigenen als Osp A en Osp B meestal worden weggelaten, hetgeen niet alleen de sensitiviteit verlaagt (20), maar zodoende ook een belangrijke marker wordt gemist bij vroege Lyme (4,5,9,14). Nohlmans (21) toonden al in 1995 aan dat er een grote verscheidenheid in reactiviteit met monoclonale antistoffen onder de subspecies van B. burgdorferi in Nederland bestaat. De screeningserologie mist volgens Ang et al. bij een bepaalde testcombinatie 36% van de patiënten en Wojciechowska-Koszko et al. (34) stelden in hun onderzoek vast, dat 57,8% van de positieve Westernblots gemist werden met een derde generatie Elisa. De recente publicatie van Ang et al. (32), “Nationale vergelijking van serologische assays voor het aantonen van Borrelia-antistoffen”, laat duidelijk de tekortkomingen van de antistoffen testen zien m.b.t. de sensitiviteit en in het bijzonder bij patiënten met EM.

Er kan beslist niet gesproken worden van goede beschikbare testen met een hoge sensitiviteit, omdat in de studie slechts een deel van de commerciële testen getest werd met de nodige methodische tekortkomingen. De studies maken wel duidelijk, dat er dringend een standaardisatie van testen en een validatiesysteem met niet alleen standaard referentiemateriaal, maar ook met vastgelegde prestatiecriteria, noodzakelijk is om een deugdelijke diagnostische Borrelia serologie te waarborgen. Ook zou het wenselijk zijn dat als testkits op de markt komen deze vooraf gevalideerd zijn door een onafhankelijke instantie en voldoen aan standaard criteria. Omdat tot op heden een dergelijk systeem niet bestaat, kan ook niet gesproken worden van goed gevalideerde testen, omdat gegevens hierover niet beschikbaar zijn.

Bovendien zijn er meerdere redenen, waarvan het merendeel niet door de commissie genoemd wordt, die een negatieve serologie kunnen veroorzaken zoals:

1. Een recente infectie, nog onvoldoende vrije antistoffen
2. Antilichamen liggen als immunocomplexen voor
3. Spirocheten zijn ingekapseld, geen antigenenexpressie zichtbaar
4. Spirocheten zijn diep in het weefsel en niet zichtbaar voor het immuunsysteem
5. Alleen CWD vormen zijn aanwezig
6. De passende antigenen zijn niet in het testmengsel

7. Antigenenvariabiliteit
8. Recente antibioticakuur
9. Recente anti-inflammatoire behandeling
10. Andere oorzaken voor immuunsuppressie
11. Laboratorium met onvoldoende vaardigheid voor Lyme-borreliose testen
12. Patiënt heeft andere stam dan test, infectie opgelopen in ander gebied
13. Cut-off te hoog gezet
14. Gebruik van slechte sjablonen, niet alle relevante banden aanwezig
15. Verdunning te hoog gezet
16. Testen zijn niet sensitief en specifiek genoeg
17. Verkeerd gebruik van criteria voor beoordeling

Gezien deze slechte resultaten van de screeningserologie zou het beter zijn om in plaats van de twee-staps serologie, waarbij eerst na een positieve of twijfelachtige Elisa een immunoblot gedaan wordt, beide testen te gelijktijd uit te voeren. Dit verhoogt de sensitiviteit aanmerkelijk.

Verder dient er duidelijk gesteld te worden **dat een negatieve serologie de ziekte van Lyme niet uitsluit**. In de volgende link zijn 84 studies opgenomen die seronegativiteit bij de ziekte van Lyme aantonen: <http://www.lymeinfo.net/medical/LDSeronegativity.pdf>. Het onderwerp “seronegative AND Lyme” ingevoerd in Pubmed, geeft 145 wetenschappelijke studies. Ook auteurs van de IDSA richtlijn Lymedisease zoals Dattwyler, Luft en Halperin hebben over seronegatieve Lymeziekte bericht (29) en concludeerden dat de aanwezigheid van chronische Lyme niet uitgesloten kan worden door de afwezigheid van antistoffen tegen B. burgdorferi.

In het hoofdstuk wordt ook gesteld dat de uitkomst van de serologische test geschat dient te worden met de PPV (positive predictive value). Deze berekening kent echter drie variabelen die geschat moeten worden. De eerste is de prevalentie van Lyme in het gebied waar de patiënt verkeert. Exacte gegevens per gebied in Nederland zijn niet bekend en dienen daarom geschat te worden. Ook de sensitiviteit en de specificiteit dienen geschat te worden, daar exacte gegevens m.b.t. prestaties voor de ongeveer twintig commerciële testkits in de verschillende landelijke settings niet bekend zijn. Door het ontbreken van deze gegevens wordt de inschatting van een positieve Lymetest meer een loterij dan een diagnose (nauwkeurig leren kennen). Het zou dan ook beter zijn deze hele waarschijnlijkheidsberekening uit de richtlijn te verwijderen.

Op p.99:9 wordt de aanbeveling gedaan om geen antistoffenonderzoek te doen naar de effectiviteit van de antibioticabehandeling. Als na een standaard behandeling klachten persisteren, dan is volgens de richtlijn microbiologisch onderzoek een moeilijke, maar vaak de enige oplossing om vast te stellen of het hier om een persisterende infectie gaat. Omdat antistoffen nog lang kunnen bestaan in een uitdovende Lymeziekte, zou een antistoffentest geen onderscheid maken tussen een doorgemaakte ziekte en een actieve infectie. Er moet vastgesteld worden dat de commissie niet voldoende de literatuur heeft geraadpleegd, want er zijn wel degelijk studies die hier een ander licht op werpen.

Eigenlijk zijn er vier methoden om aan te tonen of het om een persisterende infectie gaat, te weten:

1. kweek
2. een bepaling naar antistoffen complexen
3. bij twee opvolgende immunoblotbepalingen de bandenpatronen te vergelijken
4. het doorvoeren van een PCR bepaling.

Bij het begin van de ziekte is een overmaat aan antigenen aanwezig waardoor er geen vrije antistoffen aanwezig zijn. Een bepaling naar antistoffencomplexen heeft aangetoond dat tijdens de “onset” van de infectie reeds antistoffen geproduceerd worden (1,2,3,4,5,6,10,12). Dit is niets nieuws, zelf Alan Steere publiceerde hier reeds over in 1979, waar hij opmerkte dat bij de “onset” van de ziekte antistoffencomplexen aanwezig waren (30). Na een antibioticabehandeling kan het zijn, dat door de behandeling te weinig vrije antistoffen aanwezig zijn voor detectie. Een bepaling naar antistoffencomplexen zou hier uitsluitel kunnen geven over een voortdurende infectie (2,6,7,10,11,12,13).

In een recent onderzoek van Nunen et al. (31) werd in vroege Lyme met een bepaling naar immuuncomplexen IC 22% meer positieven gevonden. In patiënten met persisterende klachten konden geen IC's worden aangetoond, in tegenstelling tot andere onderzoekers. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de grote methodische verschillen in het onderzoek van Nunen et al. met de andere onderzoekers (1,2,3,4,5,6). Zo was de hoeveelheid onderzocht serum slechts een vijfde deel van dat van Schutzer et al. (5) en werd Recomline Immoblot IgM en IgG gebruikt in plaats van hele *Borrelia lysaten*. Gezien de variabiliteit van de antigenen in Nederland (21) is het wel mogelijk dat er in de recombinanten recomLine geen “matching” antigenen waren. Ook was het aantal monsters beperkt.

Na een doorgemaakte infectie kunnen de antistoffen nog lang aanwezig zijn, echter nemen die in gehalte sterk af. Lazarus et al. (22) toonden in een studie aan dat het hoogste gehalte aan antistoffen bereikt wordt tussen de twee en vier weken na een infectie, en dat de immuunrespons ten opzichte van dode borreliacellen een factor 200 lager is. Als twee bepalingen worden gedaan met een tussentijd van enkele weken, dan kan aan de hand van de titer en door te beoordelen of de banden in de immunoblot veranderd zijn, vastgesteld worden of het om een uitdovende dan wel een persisterende infectie gaat. Bij een actieve infectie zal over tijd door antigenenvariatie een wisselend patroon aan banden te zien zijn, wat men bij een serologisch “litteken” niet aantreft.

Ook bij de bepaling van intrathecale antistoffen kan men een immunoblot doen van het serum en van liquor (8,9,14). Indien verschillende bandenpatronen waarneembaar zijn, dan is er dus geen sprake van lekken maar van intrathecale vorming van antistoffen. De kwantitatieve bepaling met een antistoffen index AI >2 kan dan achterwegen blijven, omdat deze methode een deel van de patiënten met een AI tussen 1 en 2 uitsluit.

In de conclusies op p.107:derde kader staat dat onderzoek met PCR op bloed en plasma voor de diagnose nog kwetsief is, omdat besmetting van de patiëntenmonsters tot foute resultaten kunnen leiden. En op p.108 in het kader wordt PCR onderzoek op bloed en urine afgeraden vanwege eventuele besmetting en door het gebruik van niet-specifieke primers.

Het gebruik van PCR wordt dus afgeraden, omdat de diagnostische waarde onduidelijk is en vanwege het risico m.b.t. contaminatie, hetgeen tot foutpositieve resultaten kan leiden.

Dit laatste argument is natuurlijk al lang achterhaald. Als 8500 mannen in Friesland getest kunnen worden op DNA en bij positief vervolgens 20 jaar achter de tralies verdwijnen, waarom zou men daarmee dan niet een ziekte kunnen bewijzen en overgaan tot het verstrekken van antibiotica. De PCR wordt al tientallen jaren succesvol in verschillende disciplines van de wetenschap toegepast en zeer veel studies over tekenbesmettingen worden met succes uitgevoerd met de PCR methode. Ook uitgebreide dierproeven naar de ziekte van Lyme worden doorgevoerd met steeds weer verbeterde PCR technieken. Een groot voordeel van de PCR techniek is de specificiteit van de detectiemethode.

Op p.107:15 staat dat men de specificiteit van de PCR wel op 100% kan stellen. Andere voordelen zijn directe genotyping en het maken van onderscheid tussen een doorgemaakte en actieve infectie (28). Speciaal de inzet in het begin van de ziekte, waarbij met de conventionele serologie nog geen antistoffen aan te tonen zijn, is de PCR methode van voordeel. Recente studies met verbeterde moleculaire technieken laten zien dat goede resultaten te behalen zijn in bloed en serum monsters bij kleine contaminatieniveaus. Eshoo et al. (28) vonden met de PCR-methode in bloedmonsters bij vroege Lyme patiënten een sensitiviteit van 62%, hetgeen gevoeliger is dan de door Ang et al.(19) gevonden resultaten met de huidige serologie van 34-59%. Door een combinatie met de serologie kon Eshoo et al. een sensitiviteit behalen van 90%. In twee recente (2011 en 2012) studies van Liveris et al. (24,25) met een verbeterde qPCR, leverden deze een sensitiviteit op van 57.1% bij een enkele EM, 95.7% bij een multiple EM en 70.8% bij een huidbiopt. Ook in oudere studie zoals die van Schwartz et al. (26) werden resultaten voor de sensitiviteit behaald van 59-62%, hetgeen altijd nog beter is dan de resultaten met de serologie volgens Ang et al.(19) Santino et al. (27) behaalden dezelfde resultaten met de PCR-methode als met een positieve serologie en van vijf twijfelachtige serologische monster waren er twee positief met PCR. Onderzoek gedaan door Lazarus et al. (22) laat zien dat dood DNA al na enkele uren uit het lichaam verdwenen is, wat een additioneel voordeel geeft bij een positieve PCR m.b.t. de beoordeling van de activiteit van de infectie. Hiermee kan dus op een gerichte manier het eindpunt van de behandeling bepaald worden.

Moleculaire technieken zijn de laatste jaren sterk verbeterd en zullen ook in de toekomst nog geavanceerder worden. Commerciële testkits zijn al op de markt en deze tendens is niet tegen te houden. De commissie zou er dan ook goed aan doen om deze technieken, die een snellere en betere diagnose mogelijk maken, op te nemen in de richtlijn voor onderzoek van bloed en serum.

Conclusies: De richtlijn geeft met irrelevante referenties een onjuist beeld over de sensitiviteit van de commerciële Lymetesten in Nederland. Vanwege de slechte prestatie van de screeningstests dient het protocol veranderd te worden in, doe altijd een Elisa en een immunoblot tegelijkertijd.

De richtlijn verzuimt methoden aan te geven die een persisterende infectie kunnen onderscheiden van een serologisch litteken.

De richtlijn verzuimt moderne technieken in te zetten voor een vroege diagnose na een tekenbeet.

De richtlijn verzuimt methoden aan te geven waarmee een behandelingseindpunt vastgesteld kan worden.

Het gedeelte over de PPV dient uit de richtlijn verwijderd te worden, omdat deze vanwege het ontbreken van relevante data voor de berekening, meer weg heeft van een loterij dan van een nauwkeurige diagnose.

De diagnose van de Lymeziekte dient gesteld te worden op basis van de anamnese en de symptomen en niet op basis van een PPV en serologie.

Referenties

- 1. Brunner M, Sigal L.H;** Immune complexes from serum of patients with Lyme disease contain *Borrelia burgdorferi* antigen and antigen-specific antibodies: potential use for improved testing *J. Infect Dis.* 2000 Aug;182(2):534-9
- 2. Brunner M, Sigal L H;** Use of serum immune complexes in a new test that accurately confirms early Lyme disease and active infection with *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Micro* 2001 Sept p3213-3221
- 3. Lencakova D, Stefancikova A, Ivanova R, Petko B;** Immune complexes in early Lyme disease, *Can. J. Microbiology* 53:1375-1377
- 4. Schutzer S.E., Coyle P.K., Reid P., Holland B.,** *Borrelia burgdorferi*-specific immune complexes in acute Lyme disease, *JAMA* Nov. 24, 1999-Vol 282, No 20, 1942-46
- 5. Schutzer S.E., Coyle P.K., Dunn J.J., Luft B.J., Brunner M.,** Early and specific antibody response to OspA in Lyme disease, *J.Clin. Invest.* Vol.94, July, 1994, 454-457
- 6. Brunner M.** New method for the detection of *Borrelia burgdorferi* antigen complexed to antibody in seronegative Lyme disease, *J. Immunol. Methods*, 2001 Mar.1: 249(1-2):185-90
- 7. Zhong W, Oschmann P, Wellensiek HJ,** Detection and preliminary characterization of circulating immune complexes in patients with Lyme disease. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 1997 Oct;186(2-3):153-8
- 8. Coyle PK, Schutzer SE, Belman AL, Krupp LB, Golightly MG,** Cerebrospinal fluid immune complexes in patients exposed to *Borrelia burgdorferi*: detection of *Borrelia*-specific and -nonspecific complexes, *Ann Neurol* 1990 Dec;28(6):739-44
- 9. Schutzer S.E., P.K.e, Lauren B. Krupp, Zhidian Deng, Anita L. Belman, Raymond Dattwyler and Benjamin J. Luft,** Simultaneous Expression of *Borrelia* OspA and OspC and IgM Response in Cerebrospinal Fluid in Early Neurologic Lyme Disease, *J. Clin. Invest.* 1997 Aug 15;100(4):763-7.

10. **Schutzer SE, Coyle PK, Belman AL, Golightly MG, Drulle J**, Sequestration of antibody to *Borrelia burgdorferi* in immune complexes in seronegative Lyme disease. *Lancet* 1990 Feb 10;335(8685):312-5
11. **Endo L, Corman LC, Panush RS**, Clinical utility of assays for circulating immune complexes. *Med Clin North Am* 1985 Jul;69(4):623-36
12. **Ackermann R, Runne U, Klenk W, Dienst C**, Erythema chronicum migrans with arthritis. *Dtsch Med Wochenschr* 1980 Dec 19;105(51):1779-81
13. **Steere AC, Hardin JA, Malawista SE**, Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: cryoimmunoglobulins and clinical activity of skin and joints. *Science* 1977 Jun 3;196(4294):1121-2
14. **Andras Lakos, Eموke Ferenczi, Samuel Komoly and Marta Granstrom**, Different B-cell populations are responsible for the peripheral and intrathecal antibody production in neuroborreliosis, *International Immunology*, 2005, Vol. 17, No. 12, pp. 1631–1637
15. **Smismans A., V. J. Goossens, E. Nulens and C. A. Bruggeman**, Comparison of five different immunoassays for the detection of *Borrelia burgdorferi* IgM and IgG antibodies, *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 648–655
16. **Marangoni A., Monica Sparacino, Francesca Cavrini, Elisa Storni, Valeria Mondardini, Vittorio Sambri and Roberto Cevenini**, Comparative evaluation of three different ELISA methods for the diagnosis of early culture-confirmed Lyme disease in Italy, *Journal of Medical Microbiology* (2005), 54, 1–8
17. **Marangoni A, Sparacino M, Mondardini V, Cavrini F, Storni E, Donati M, Cevenini R, Sambri V.** Comparative evaluation of two enzyme linked immunosorbent assay methods and three Western Blot methods for the diagnosis of culture-confirmed early Lyme borreliosis in Italy, *New Microbiol.* 2005 Jan;28(1):37-43.
18. **Marangoni A, Moroni A, Accardo S, Cevenini R.** *Borrelia burgdorferi* VlsE antigen for the serological diagnosis of Lyme borreliosis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 May;27(5):349-54
19. **Ang C.W., D. W. Notermans, M. Hommes, A. M. Simoons-Smit, T. Herremans,** Large differences between test strategies for the detection of anti-*Borrelia* antibodies are revealed by comparing eight ELISAs and five immunoblots, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2011) 30:1027–1032
20. **Hilton E., Devoti J. and Sood S.,** Recommendation to include OspA and OspB in the new immunoblotting criteria for serodiagnosis of Lyme disease, *J. Clin. Microbiol.,* 1996 Jun;34(6):1353-4.

21. **Nohlmans LM, de Boer R, van den Bogaard AE, van Boven CP.**, Genotypic and phenotypic analysis of *Borrelia burgdorferi* isolates from The Netherlands, *J Clin Microbiol.* 1995 Jan;33(1):119-25.
22. **Lazarus JJ, McCarter AL, Neifer-Sadhwani K, Wooten RM.**, ELISA-based measurement of antibody responses and PCR-based detection profiles can distinguish between active infection and early clearance of *Borrelia burgdorferi*, *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:138069.
23. **Vaz A., Glickstein L., Field J.A., McHugh G., Sikand V.Y.K., Damle N., Steere A.C.**, Cellular and Humoral Immune Responses to *Borrelia burgdorferi* Antigens in Patients with Culture-Positive Early Lyme Disease, *Infection and Immunity*, Dec. 2001, p. 7437–7444
24. **Liveris D, Schwartz I, Bittker S, Cooper D, Iyer R, Cox ME, Wormser GP.**, Improving the yield of blood cultures from patients with early Lyme disease, *J Clin Microbiol.* 2011 Jun;49(6):2166-8.
25. **Liveris D, Schwartz I, McKenna D, Nowakowski J, Nadelman R, Demarco J, Iyer R, Bittker S, Cooper D, Holmgren D, Wormser GP.**, Comparison of five diagnostic modalities for direct detection of *Borrelia burgdorferi* in patients with early Lyme disease, *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012 Jul;73(3):243-5.
26. **Schwartz I, Wormser GP, Schwartz JJ, Cooper D, Weissensee P, Gazumyan A, Zimmermann E, Goldberg NS, Bittker S, Campbell GL, Pavia CS.**, Diagnosis of early Lyme disease by polymerase chain reaction amplification and culture of skin biopsies from erythema migrans lesions, *J Clin Microbiol.* 1992 Dec;30(12):3082-8.
27. **Santino I, Berlutti F, Pantanella F, Sessa R, del Piano M.**, Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA by PCR in serum of patients with clinical symptoms of Lyme borreliosis, *FEMS Microbiol Lett.* 2008 Jun;283(1):30-5
28. **Eshoo MW, Crowder CC, Rebman AW, Rounds MA, Matthews HE, Picuri JM, Soloski MJ, Ecker DJ, Schutzer SE, Aucott JN.**, Direct molecular detection and genotyping of *Borrelia burgdorferi* from whole blood of patients with early Lyme disease, *PLoS One.* 2012;7(5):e36825.
29. **Dattwyler R.J, M.D., David J. Volkman, M.D., Ph.D., Benjamin J. Luft, M.D., John J. Halperin, M.D., Josephine Thomas, B.S., and Marc G. Golightly, Ph.D.** Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med* 1988; 319:1441-1446
30. **Harden, J.A., Steere A.C., Malawista S.E.**, Immune complexes and the evolution of Lyme arthritis: dissemination and localization of abnormal Clq binding activity, *N Engl Med.*, 301 (1979). Pp.1358-1363

- 31. Nunen van F.J.H.B., Sprong H., Hofhuis A., Bijlmer H.A., Herremans T.,** Detectie van *Borrelia burgdorferi* s.l.-specifiek immuuncomplexen in patiënten met erythema migrans en neuroborreliose. *Ned Tijdschr. Med. Microbiol* 2012;20:nr3
- 32. Ang C.W., Brandenburg A.H., Burgel van N.D., Bijlmer H.A., Herremans T., Stelma F.F., Verduyn Lune F., Dam van A.P.,** Nationale vergelijking van serologische assays voor het aantonen van *Borrelia*-antistoffen, *Ned Tijdschr. Med. Microbiol* 2012;20:nr3
- 33. Meijer B.C.** Evaluatie SKML rondzending Lues/Lyme serologie 2011.1.2012
- 34. Wojciechowska-Koszko I., Maczynska I., Szych Z., Giedrys-Kalemba S.,** Serodiagnosis of Borreliosis: Indirect immunofluorescence assay, enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblotting, *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2011, 59: 69-77
- 35. Herremans T., van Burgel N.D., Brandenburg .H., Meijer B., Verduyn Lunel F., Nabuurs-Franssen M., Stelma F., Ang C.W., van Dam A.P., Bijlmer H.A.,** Interlaboortiumvariatie van de serologie voor de ziekte van Lyme in Nederland, *Ned. Tijdschr. Med. Microbiol.* 2012:20:nr3

VI. Commentaar op Hoofdstuk 6.6: Antibiotische profylaxe.

In hoofdstuk 6.6 worden verschillende aanbevelingen gedaan die ver strekkende gevolgen kunnen hebben. De conclusie dat als een teek binnen 24 uur verwijderd wordt, de kans op Lyme klein is wordt gekoppeld aan een profylactische behandeling. Zo staat er op p.168 onder Conclusie niveau 3, dat als men de teek binnen 24 uur verwijdert dat dit de kans op een infectie verkleint. Op p.169 kader staat dat u niet de huisarts hoeft te raadplegen als de teek niet langer dan 24 uur op de huid heeft gezeten. Op p.171:10-12 wordt gerefereerd naar de studie van Jacobs op Ameland die aan zou tonen dat in minder dan 3% van de gevallen als de teek binnen 24 uur verwijderd wordt, een infectie optreedt.

De onjuistheid van deze conclusie is uitgebreid behandeld in het commentaar op hoofdstuk 1.

In hoofdstuk 6.6 wordt verder de volgende aanbeveling gedaan. Op p.172 staat in het kader aanbeveling (lees dit kader a.u.b.) dat als de teek niet binnen 24 uur verwijderd werd, je binnen 72 uur kunt beginnen met een profylactische antibiotica behandeling bestaande uit een eenmalige dosering van 200mg doxycycline of in het geval van zwangere vrouwen en kinderen tussen de zes maanden en acht jaar oud, één dosis azitromycine van 500mg of 10mg/kg bij kinderen.

De onderbouwing voor de 24 uur tijdslimiet is reeds besproken. De onderbouwing voor de profylactische behandeling van een eenmalige dosis van 2x100mg doxycycline wordt geven in de conclusie met niveau 1 op p.171: als binnen 72 uur begonnen wordt met een profylactische antibiotica behandeling verkleint dit de kans op de ziekte van Lyme. Met referenties naar Castello, Shapiro, Agre en Nadelman.

Het is zeer verwonderlijk dat voor deze conclusie een niveau 1 gehanteerd wordt, hoewel geen van de opgegeven studies de aanbeveling onderbouwt voor de situatie in Nederland. De studies van Costello, Shapiro en Agre gebruiken allen een andere dosering dan de aanbeveling, namelijk van tien tot veertien dagen doxycycline, dus dat is al totaal afwijkend. De studie van Nadelman hanteert wel de eenmalige dosering 2x100mg doxycycline, maar heeft grote tekortkomingen.

Zo wordt in de studie van Nadelman ook de 24 uur grens gesteld maar hier gaat het om de *I.scapularis* en om de *Borrelia burgdorferi* s.s. Ook de drie andere studies behandelen patiënten met een in Amerika opgelopen Lyme-infectie. Deze situatie komt niet overeen met de situatie in Nederland. Het is dan ook helemaal niet bewezen dat als deze behandeling volgens Nadelman in Nederland wordt toegepast, deze dezelfde resultaten oplevert als in de studie. De verschillen tussen de *I. scapularis* en de *I. ricinus* m.b.t. de bacterie transmissie is uitgebreid besproken in het commentaar op hoofdstuk 1. Een gelijksoortig profylactisch onderzoek is in Nederland of West Europa nooit doorgevoerd waardoor een onderbouwing voor de conclusie niet gegeven is.

De studie van Nadelman heeft nog al wat tekortkomingen (14). Zo is het aantal patiënten met symptomen klein te noemen met negen stuks. Het uiteindelijke resultaat van de profylactische behandeling wordt gedaan op basis van het ontstaan van een EM. Het is bekend dat in Nederland bij Lyme patiënten ongeveer in 50% van de gevallen een EM ontstaat (5,6). In de

studie ligt het beoordelingseindpunt bij zes weken en is gelimiteerd tot het optreden van een erythema migrans op de plaats van de beet. Er wordt serologisch onderzoek verricht, maar de uitkomsten moeten in twijfel getrokken worden omdat een vroege toediening van antibiotica het humorale immuun-antwoord kunnen vertragen. De onbetrouwbare serologie en het niet verder vervolgen van de patiënten na zes weken, sluiten een gedissemineerde optredende Lymeziekte niet uit. Een probleem wat zich met de vroege antibiotica toediening kan voor doen is dat een Lyme patiënt sero-negativiteit ontwikkelt (7,8,9).

Nadelman geeft zelf aan in de studie, dat bij een andere *Borrelia* infectie het Rocky Mountain Spotted Fever, door het toedienen van een profylactische antibiotica behandeling, de ziekte vertraagd maar niet verhinderd wordt. Het is bekend bij de Lymeziekte dat de symptomen pas na een langere latente tijd kunnen optreden (10,11,12).

Een recent onderzoek van Piesman J. en Hojgaard A. (13) toont in dierproeven met muizen aan, dat als de doxycycline behandeling meteen gestart wordt na het verwijderen van de teek, de behandeling in 74% succesvol was. Werd de behandeling gestart 24 uur na het verwijderen van de teek, dan was er slechts nog in 47% van de gevallen een succes. Als de behandeling echter gestart wordt twee dagen na het verwijderen van de teek, dan was de behandeling in alle gevallen ineffectief. Zowel Nadelman et al. als de aanbeveling in hoofdstuk 6 geven zelfs een tolerantie van 72 uur (drie dagen) na het verwijderen van de teek. In dierproeven blijkt er in ieder geval een duidelijk verschil te bestaan tussen het direct toedienen van doxycycline en het wachten met één en twee dagen. Deze mogelijkheden en de uitwerkingen ervan werden door Nadelman et al. niet onderzocht. Eveneens werd niet onderzocht wat deze behandeling betekent voor een eventueel opgelopen co-infectie.

De aanbeveling geeft ook nog een tweede behandelingsmogelijkheid voor een speciale groep van patiënten, namelijk een azitromycine behandeling voor zwangere vrouwen en kinderen.

De profylactische toediening van eenmalig azitromycine 500mg of 10mg/kg bij kinderen is nooit in een studie onderzocht en een onderbouwing hiervoor ontbreekt dan ook. Nadelman et al. zeggen hierover in hun studie:

“Nor can it be assumed that other antimicrobial agents that are effective for the treatment of Lyme disease (e.g., amoxicillin) or even other regimens of doxycycline (e.g., 100 mg twice daily) would have similar efficacy when used for short-term prophylaxis.”

In de richtlijn staat vervolgens op p.172 dat er onvoldoende bekend is over de voor- en nadelen van antibiotische profylaxe. Echter een bekend nadeel is dat patiënten seronegativiteit kunnen ontwikkelen met alle gevolgen van dien. Alvorens over te gaan tot advies voor profylaxe, dient eerst een uitgebreid onderzoek in Nederland plaats te vinden over deze behandelingen.

Conclusie: Gezien de verschillen tussen Amerika en Nederland en het ontbreken van bewijs voor de onderbouwing voor het toedienen van een profylactische behandeling aan personen waarbij de teek langer als 24 uur aangehecht is geweest, dient zowel de conclusie over de kleine kans op een infectie als de teek binnen 24 uur verwijderd wordt, als de aanbeveling voor profylactische behandeling uit de CBO richtlijn verwijderd te worden.

Voor de conclusie en voor de aanbeveling is geen bewijs en door onjuist gebruik van referenties en publicatiebias zijn deze misleidend.

Referenties

- 1. Agre F, Schwartz R.** The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. *AJDC* 1993; 147:945-947.
- 2. Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HR.** A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. *J inf diseases* 1989; 159(1): 136-139.
- 3. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Bell GL, et al.** A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for lyme disease after deer-tick bites. *N Engl J Med* 1992; 327(25): 1769-1773.
- 4. Nadelman R.B., Nowakowski ., Durland Fish MD., Falco RC., Freeman K., McKenna D.** Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an ixodes scapularis tick bite. *N. Engl J Med.* 201;345(2):79-84
- 5. Priem S., Munkelt K., Schneider U., Burmester G.R., Krause A.,** Epidemiologie und Therapie der Lyme-Arthritis und ander manifestationen de Lyme-Borreliose in Deutschland, Ergebnisse einer bunderweite ärzteumfrage, *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2003, okt 450-458
- 6. De ziekte van Lyme,** Een onderschat probleem, NVLP en Stichting De Ombudsman, sept 2011
- 7. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG.** Seronegative late Lyme borreliosis: dissociation of *Borrelia burgdorferi* specific T and B lymphocyte responses following early antibiotic therapy. *N Engl J Med.*1988;319:1441-1446.
- 8. Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK.** Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol.* 1995;35:113-117.
- 9. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC,** Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans: a double blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.*1996;124:785-791.
- 10. Albert S, Schulze J, Riegel H, Brade V. ,** Lyme arthritis in a 12-year-old patient after a latency period of 5 years. *Infection.* 1999;27(4-5):286-288.
- 11. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC.,** Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med.* 1990;323:1438-1444

- 12. Pachner AR.** Neurologic manifestations of Lyme disease, the new “Great Imitator.” *Rev Inf Dis.* 1989;11(Suppl 6):S1482-S1486
- 13. Piesman J., Hojgaard A.,** Protective value of prophylactic antibiotic treatment of tick bite for Lyme disease prevention: an animal model. *Ticks Tick Borne Dis.* 2012 Jun;3(3):193-6. Epub 2012 Mar 13.
- 14. Conzalez U.,** Antibiotic prophylaxis for Lyme disease; How the way of reporting a clinical trials can alter the perception of effectiveness, *Archiv Dermatology*, Vol.139, March 2003, p373-5

VII. Concluderende opmerkingen.

De gezondheidszorg verlangt in toenemende mate richtlijnen met als doel om de kwaliteit van zorg te standaardiseren en te verbeteren. Er was behoefte aan een revisie van de bestaande CBO richtlijn Lyme-borreliose 2004 vanwege verschillende onzekerheden ten aanzien van diagnose en behandeling in deze versie.

In dit commentaar op de CBO concept richtlijn Lymeziekte juni 2012 wordt uiteengezet dat deze onzekerheden onverminderd blijven voortbestaan in de herziene versie. De primaire doelstelling voor de herziening van de CBO richtlijn Lyme-borreliose 2004 heeft de commissie dus niet gehaald.

De diagnostische problemen worden hoofdzakelijk veroorzaakt door de beperkingen die de serologische testen hebben. De richtlijn concludeert dat de testen optimaal presteren, hoewel er voldoende wetenschappelijk onderzoek is dat deze kwalificatie tegenspreekt. Zelfs de resultaten in opgegeven referenties spreken de richtlijn kwalificatie tegen. Hierdoor zijn de gedane conclusies m.b.t. de prestaties van de immunologische testen misleidend.

De richtlijn blijft het bestaan van chronische Lyme patiënten ontkennen, ondanks overvloedig en overtuigend wetenschappelijk bewijs dat een standaard antibiotica behandeling mogelijk ineffectief is met persisterende infectie als gevolg. Hierdoor is het onvermijdelijk dat aan de objectiviteit van de commissie getwijfeld wordt. Door deze opstelling wordt het zoeken naar een adequate behandeling voor deze patiënten onnodig tegengewerkt, met alle daaruit voortvloeiende persoonlijke en maatschappelijke consequenties.

Het commentaar laat voor de genoemde punten zien dat het selectief en onzorgvuldig verzamelen van het bewijs en de daaruit resulterende aanbevelingen onvermijdelijk leidt tot een tendentieuze en misleidende richtlijn op deze punten. De consequenties van de aanbevelingen in deze CBO richtlijn Lymeziekte (concept juli 2012) kunnen zijn dat patiënten eventueel een misdiagnose krijgen en verstoken blijven van medicatie en/of een verkeerde behandeling krijgen. Voor patiënten die niet aan het “gemiddelde” patiëntenbeeld voldoen bieden de richtlijnaanbevelingen geen oplossing, waardoor ze ziek blijven en naast persoonlijk leed enorme financiële offers moeten brengen.

Bij de ziekte van Lyme en bij tekenbeetziekten is nog veel onbekend. Er worden nog steeds nieuwe species in teken gevonden, waarvan de virulentie nog totaal onbekend is. De *Borrelia* bacterie is een bacterie die sterk afwijkt van de bacteriën waar we normaal mee te maken hebben en heeft nog zeer veel geheimen m.b.t. de pathogenese en de manier waarop deze effectief behandelend dient te worden. Zo zijn er nog zeer veel onbeantwoorde vragen betreffende de immunreactie en het ziekteverloop. Dierproeven met *Borrelia* infecties laten grote problemen zien ten aanzien van de effectiviteit van antibiotica.

Mede door klimatologische veranderingen zien we een gestage toename van het aantal tekenbeten. Inherent aan deze veranderingen zullen andere nog onbekende ziekteverwekkers in teken ons voor grote problemen stellen hoe deze te diagnosticeren en te behandelen.

Het kan daarom niet zo zijn dat de juiste diagnoses altijd volgens een star algoritme gesteld worden, evenals dat een standaard behandeling altijd effectief is bij iedere patiënt.

Helaas focust de zorgverzekeraar zich, omdat zij uitgaan van de expertise van de richtlijncommissie, op zorgverlening conform de richtlijn. Hierdoor kan, wanneer na compliance resultaat uitblijft, meestal geen beroep gedaan worden op verdere zorg. De consequenties van dit rigide beleid bij een ziekte die volop in ontdekking en ontwikkeling is, kan daarom voor menigeen leiden tot grote gezondheidsproblemen. Een aanpassing van de richtlijn Lymeziekte met de in dit commentaar genoemde conclusies is dan ook niet alleen wenselijk, maar zelfs noodzakelijk.