

PW PHARMACEUTISCH WEEKBLAD

Touwtrekken om nieuwe richtlijn lyme

Patiëntenverenigingen vallen CBO af

door Marc de Leeuw - 13-06-2013

Nu al is er forse kritiek op de nieuwe richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van de ziekte van Lyme, die nog in de maak is. Robert Bolderdijk, voormalig hoofd van een microbiologisch laboratorium en zelf lymepatiënt, schreef een uitgebreid commentaar. "Patiënten worden het bos in gestuurd."



Een bekend gegeven onder apotheketeams is dat verwijdering van een teek binnen 24 uur de kans op besmetting met de *Borrelia*-bacterie nihil maakt. De conceptrichtlijn 2012 van het CBO voor de behandeling van lyme onderschrijft deze stelling [1].

Sterk wetenschappelijk bewijs hiervoor ontbreekt echter. "Er is juist tegengesteld bewijs dat deze stelling ontkracht", zo betoogt Robert Bolderdijk, voormalig hoofd van een microbiologisch laboratorium.

Dit is slechts één van de vele kanttekeningen die Bolderdijk maakt bij de nieuwe richtlijn voor de behandeling van lyme die het CBO nu ontwikkelt. In een veertig pagina's tellend document voorzag hij de conceptrichtlijn van het CBO puntsgewijs van commentaar [2]. Bolderdijks kritiek is pittig, bijvoorbeeld in de slotconclusies: "Selectief en onzorgvuldig verzamelen van bewijs en de daaruit resulterende aanbevelingen leiden onvermijdelijk tot een richtlijn die op een aantal punten misleidend is", zo schrijft hij.

Bolderdijk, zelf lymepatiënt, heeft de afgelopen zomer alle relevante wetenschappelijke literatuur doorgespit. Na een operatie moest hij wekenlang rust houden. "In totaal las ik meer dan 300 studies in de fulltextversie en gebruikte er 130 om mijn commentaar te onderbouwen." De resultaten van dit leeswerk zijn terug te vinden op zijn site, www.borreliose.nl.

Bolderdijk kon hierna maar één conclusie trekken: grondige herziening van de CBO-richtlijn zoals die nu voorligt, is nodig. "De vorige richtlijn van het CBO voor de behandeling van Lyme-borreliose uit 2004 was aan herziening toe. Helaas is de nieuwe conceptrichtlijn geen verbetering. Patiënten hebben hier niets aan".

Bolderdijk krijgt bijval van de Stichting Tekenbeetziekten. "We ondersteunen zijn kritiek volledig", zegt bestuurslid dr. ir. Diana Uitdenbogerd.

Ook de Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten (NVLP) staat niet achter de CBO-richtlijn. De NVLP was betrokken bij de totstandkoming van de richtlijn, maar besloot zich terug te trekken. In een voetnoot onderaan de richtlijn legt ze uit waarom. Belangrijke commentaren van de NVLP werden aanvankelijk verwerkt in de richtlijn, maar later toch weer geschrapt. Daardoor krijgen bijvoorbeeld behandelend artsen te weinig speelruimte om Lyme patiënten therapie op maat te bieden. Ook is de NVLP het niet eens met de wijze waarop de CBO-richtlijn chronische Lyme patiënten benadert.

Te zwak bewijs

Bolderdijk formuleerde zijn commentaar in een uitgebreid document. Hij stuurde dit na het verstrijken van de reactietermijn naar de CBO-commissie die deze richtlijn opstelde. "Je zou toch blij zijn als iemand je wijst op bewezen onjuistheden", aldus Bolderdijk. Zijn commentaar werd echter niet meer meegenomen. Inmiddels verkeert de richtlijn in de autorisatiefase.

Eén van de punten van kritiek is dat de CBO-richtlijn stelt dat bij verwijdering van de teek binnen 24 uur de kans op een infectie met de *Borrelia*-bacterie minimaal is. "Patiënten worden met deze stelling het bos in gestuurd. De commissie die de concept-CBO-richtlijn opstelde baseert zich voor deze stelling op vier studies. Drie zijn uitgevoerd met andere teeksoorten dan de soort die in Nederland en Europa voorkomt: de *Ixodes ricinus*. Eén studie is uitgevoerd op Ameland. Toch worden de resultaten geldig verklaard voor heel Nederland. Dat is onjuist. De biotopen van de teek zijn in Nederland namelijk heel verschillend."

Bovendien laat een onderzoek in PLoS One [3] zien dat de termijn van 24 uur geen veilige marge is, stelt Uitdenbogerd. "Als de teek binnen 24 uur verwijderd werd, bleek 56% toch geïnfecteerd te zijn."

Ook uit praktijkonderzoek blijkt dat deze stelling geen hout snijdt. "Uit onderzoek van Stichting de Ombudsman en de NVLP onder 800 voornamelijk chronische Lyme patiënten blijkt dat 79% de teek niet heeft gezien en niet weet hoe lang deze gehecht is. 298 patiënten konden zich de teekbeet en de aanhechtingstijd herinneren, 59% van hen heeft de teek binnen 20 uur verwijderd. Het RIVM komt met de studie van Hofhuis in de PLoS One-publicatie ook tot de conclusie dat 24 uur geen veilige marge is, maar de CBO-commissie handhaaft het ingenomen standpunt", zegt Bolderdijk.

Elisatest

Een ander voornaam kritiekpunt van Bolderdijk betreft het gebruik van diagnostische testen. "Er zijn goede testen om Lyme aan te tonen. Maar de concept-CBO-richtlijn benut die niet optimaal. Daardoor is de kans op fout-negatieve of fout-positieve uitslagen groot."

De CBO-richtlijn beveelt een Elisatest aan om te kijken of iemand besmet is met *Borrelia*. Maar die is niet betrouwbaar genoeg, stelt Bolderdijk. "Een studie van het RIVM en VUmc uit 2010 laat zien dat de gevoeligheid van verschillende Elisatesten varieerde van 34 tot 59%. Het is daarom nuttig om deze test te combineren met een andere test: een immunoblot- of Westernblottest. Dat verhoogt de kans op een juiste diagnose. Helaas adviseert de CBO-richtlijn dit niet. Bovendien reageren de testen onvoldoende omdat alle antistoffen die het lichaam tegen de *Borrelia*-bacterie aanmaakt zich hechten aan de bacteriën. Ze circuleren dus niet vrij in het bloed en zijn daarmee niet te detecteren."

Een snelle test is PCR, maar dat ontraadt de richtlijn omdat dit contaminatie van het onderzoeksmateriaal zou geven. "Onzin", stelt Bolderdijk. "Jaarlijks vinden tienduizenden PCR-bepalingen plaats om SOA's vast te stellen. Dan wordt dit argument ook niet gebruikt. De werkelijke reden is dat er bij goede diagnostiek ineens te veel Lyme patiënten zouden komen. Nu is het makkelijk om iemand met Lyme, waarbij dat niet is gediagnosticeerd, weg te sturen met de mededeling dat het 'tussen de oren' zit.

Chronische lymepatiënten

Verder ontkent de richtlijn het bestaan van chronische lymepatiënten, terwijl daar wel degelijk bewijs voor is, stelt Bolderdijk. "Er is overvloedig bewijs dat een standaard antibioticabehandeling mogelijk ineffectief is met persisterende infectie als gevolg. Er zijn 77 studies die aantonen dat er sprake is van een persisterende infectie na een behandeling met antibiotica."

"Vanwege het testprincipe van de antistoffentesten moet de infectie eerst zes weken voortduren voordat deze kan worden aangetoond. Maar hoe groter de tijd tussen het oplopen van de infecties en de behandeling, des te vaker faalt de antibioticabehandeling", zo stelt Bolderdijk in zijn commentaar.

De commissie laat een groot deel van de literatuur over het falen van de antibioticabehandeling onbesproken in de richtlijn. "Twijfel aan de objectiviteit van de commissie is daardoor onvermijdelijk", zo stelt Bolderdijk.

Ontkennen van het bestaan van chronische lyme heeft een enorme maatschappelijke impact, stelt Bolderdijk. "Denk bijvoorbeeld alleen maar aan al die vrouwen die daardoor chronisch vermoeid zijn en wat voor impact dit heeft op hun gezinnen."

Bolderdijk benadrukt dat er nog veel onbekend is over tekenbeetziekten. "Er worden nog steeds nieuwe species in teken gevonden. De virulentie daarvan is nog totaal onbekend. De *Borrelia*-bacterie is een bacterie die sterk afwijkt van andere bacteriën. Op het gebied van de pathogenese en de behandeling zijn nog veel geheimen te ontrafelen. Zo zijn er nog veel onbeantwoorde vragen over de immunreactie en het ziekteverloop. Dierproeven met *Borrelia*-infecties laten grote problemen zien met de effectiviteit van antibiotica."

Het is daarom nog veel te vroeg om een standaardbehandeling, zoals de richtlijn die voorschrijft, vast te stellen. Bolderdijk: "Een aanpassing van de CBO-richtlijn voor de behandeling van lyme is op grond van mijn commentaar niet alleen wenselijk, maar zelfs noodzakelijk."

Diana Uitdenbogerd hoopt dat de aandacht in de pers voor de mankementen in de genoemde CBO-richtlijn meewerkt aan verbetering van de diagnostiek en behandeling van lymepatiënten. "We roepen bijvoorbeeld al jaren dat het niet klopt dat verwijdering van de teek binnen 24 uur de kans op borreliose vermindert. Hopelijk gaat dat nu in de hele medische wereld doordringen."

Richtlijn conform de regels

De kritiek van Bolderdijk is bekend bij prof. dr. Peterhans van den Broek, voorzitter van de CBO-commissie die de conceptrichtlijn voor de behandeling van lyme opstelde. Zijn reactie: "De conceptrichtlijn is inmiddels door alle zeventien participerende wetenschappelijke verenigingen geautoriseerd. Bij het opstellen is alle beschikbare literatuur gewikt en gewogen en daarin zijn ook de visies van de patiëntenvereniging meegenomen. Dat heeft geleid tot de richtlijn zoals die er nu ligt."

De kritiek van Bolderdijk op het feit dat de CBO-commissie selectief geweest zou zijn bij de keuze van studies die de richtlijn onderbouwen, veegt Van den Broek van tafel. "We hebben gekeken naar de kwaliteit van de beschikbare studies. Studies die niet voldeden aan de criteria voor goed wetenschappelijk onderzoek hebben we niet meegenomen. De richtlijn is opgesteld conform de regels van *evidence-based* ontwikkeling van richtlijnen"

Tweespalt over behandeling lyme

Lyme is een complexe aandoening. Bovendien komt lyme steeds meer voor. "Het gaat om een enorme schaal", zegt dr. ir. Diana Uitdenbogerd, bestuurslid van de Stichting Tekenbeetziekten. "Alleen al in Nederland zijn er jaarlijks 1,4 miljoen tekenbeten." Maar over de aanpak van deze ziekte bestaat grote onenigheid in de medische wereld. Er zijn twee kampen als het gaat om de diagnose en behandeling van de ziekte van Lyme. "Die tweedeling is er op internationaal niveau", zegt Diana Uitdenbogerd.

In de VS is er de Infectious Diseases Society of America (IDSA). "Deze groep bepaalt waar het onderzoeksgeld heen gaat. Een belangrijk doel is de ontwikkeling van een vaccin, wat tot nog toe niet is gelukt", zegt Bolderdijk.

Daartegenover staat de International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) waarbij ongeveer 600 artsen zijn aangesloten. "Zij stellen dat de diagnostiek en behandeling van lyme tekortschiet. Deze artsen zien in dat de kennis van deze ziekte nog ernstig tekortschiet. De hoofdmoot van medisch specialisten, microbiologen en onderzoekers bagatelliseert deze problemen."

Ook in Nederland zijn deze twee kampen herkenbaar. Bolderdijk heeft van ILADS toestemming gekregen om haar behandelrichtlijn voor lyme te vertalen. Hij plaatste deze op zijn website. De Stichting Tekenbeetziekten haakt hierbij aan. De Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten (NVLP) biedt informatie uit beide kampen. De CBO-commissie en het Lyme centrum van het AMC laten zich vooral leiden door de IDSA.

De specialisten van het Lyme Expertise Centrum van het UMC St Radboud in Nijmegen lijken een middenweg te zoeken. Zij zijn onder meer betrokken bij de *Please*-studie. Daarin wordt nagegaan wat het effect is van diverse antibioticabehandelingen voor patiënten met een chronische variant van lyme. De van elkaar afwijkende aanbevelingen van IDSA en ILADS worden met elkaar vergeleken [5].

Literatuur

- 1 Conceptrichtlijn Lymeziekte CBO, juli 2012. <http://bit.ly/10uDTTV>, geraadpleegd mei 2013.
- 2 Bolderdijk R. Commentaar op de CBO richtlijn Lymeziekte. <http://bit.ly/16jVNNG>, geraadpleegd mei 2013.
- 3 Hofhuis A, Herremans T, Notermans DW. A prospective study among patients presenting at the general practitioner with a tick bite or erythema migrans in the Netherlands. *PLoS ONE* 8(5): e64361.
- 4 Stichting Ombudsman en Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten. De ziekte van Lyme. Een onderschat probleem, onderzoek naar de gevolgen voor patiënten en maatschappij.
- 5 Van Hengel W. Stammenstrijd rond lyme. *Reformatisch Dagblad*, 23 april 2013.