

In opdracht van:



Nederlandse Vereniging  
van Lyme Patiënten



AMC227  
Periode 5, 2006

Opdrachtgever: Ronald Vorenhout  
Namens de NVLP

Begeleidend  
opdrachtgever: Bram ten Cate  
Namens de Wetenschapswinkel

Onderzoeksteam: Bianca Rappard  
Boki Luske  
Marike Boer  
Merel Gijsen  
Niels Hintzen  
Vicky van Tilburg  
Coach: Gosse Schraa



## **Voorwoord**

Dit project is onderdeel van het Academic Master Cluster dat een vast onderdeel is van de Master opleiding voor studenten uit alle studierichtingen binnen Wageningen Universiteit.

In dit rapport zijn de resultaten te vinden van het onderzoek dat we de afgelopen weken hebben uitgevoerd over problemen in de diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose.

Met veel plezier hebben we aan het project gewerkt en we hopen dat ons rapport een nuttige bijdrage zal leveren aan de beleidsvorming binnen de Nederlandse Vereniging van Lyme Patiënten.

Graag bedanken we Dr. Kuiper, Dr. Klusman en Ing. Scheepers voor hun kennis en visie op de Lyme-borreliose CBO & ILADS richtlijn (International Lyme and Associated Diseases Society), alsmede hun visie op de diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose. Mede dankzij hun inzet zijn wij in staat geweest dit rapport te schrijven. Daarnaast willen we ook alle deelnemende huisartsen, patiënten en het RIVM bedanken voor hun bijdrage. De enthousiaste inzet van zowel de opdrachtgever Ronald Vorenhout alsook die van Bram ten Cate zijn een grote drijfveer geweest dit project tot een goed einde te brengen. Ook willen we in het bijzonder onze coach Gosse Schraa bedanken voor zijn inzet, attentie en mentale ondersteuning gedurende de afgelopen weken.

## **Inhoudsopgave**

*Pagina:*

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| Voorwoord .....                                       | 1  |
| Samenvatting .....                                    | 3  |
| 1. Inleiding .....                                    | 4  |
| 2. Methode .....                                      | 6  |
| 3. Resultaten .....                                   | 7  |
| 3.1 <i>Literatuuronderzoek</i> .....                  | 7  |
| 3.2 <i>CBO richtlijn versus ILADS richtlijn</i> ..... | 13 |
| 3.3 <i>Interviews huisartsen</i> .....                | 17 |
| 3.4 <i>Vragenlijst patiënten</i> .....                | 23 |
| 4. Discussie .....                                    | 29 |
| 5. Aanbevelingen .....                                | 31 |
| 6. Literatuurlijst .....                              | 32 |
| Bijlagen .....                                        | 35 |
| 1.1 <i>Vragenlijst huisartsen</i> .....               | 35 |
| 1.2 <i>Gegevens huisartsen</i> .....                  | 37 |
| 2. <i>Vragenlijst patiënten</i> .....                 | 38 |

## **Samenvatting**

Lyme-borreliose is een bacteriële infectieziekte die wordt overgedragen op de mens via een tekenbeet (*Ixodes ricinus*). Recentelijk onderzoek van het RIVM (Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu) meldde een forse stijging van het aantal mensen dat Lyme-borreliose krijgt na een tekenbeet.

In Nederland bestaat de CBO richtlijn (Kwaliteitsinstituut voor Gezondheidszorg) die als leidraad door onder andere huisartsen gebruikt kan worden om Lyme-borreliose te diagnosticeren en te behandelen. Veel leden van de Nederlandse Vereniging van Lyme patiënten bekritisieren deze richtlijn. In dit rapport is objectief gekeken naar: deze richtlijn, de ILADS richtlijn (International Lyme and Associated Diseases Society), de handelwijze van huisartsen in behandeling en diagnostiek van Lyme-borreliose en de visie van experts en patiënten op de CBO richtlijn. Dit om een antwoord te kunnen geven op de vraag of het nodig is de CBO richtlijn te herzien.

Daartoe is contact geweest met verschillende experts, zowel met een voorstander van de CBO richtlijn, een voorstander van de ILADS richtlijn en een laboratorium dat testen uitvoert en ontwikkelt voor het aantonen van Lyme-borreliose. Daarnaast zijn er 32 huisartsen, verspreid over het hele land, geïnterviewd en zijn er 30 enquêtes gehouden onder Lyme-borreliose patiënten.

Het is volgens experts raadzaam om een voorschrift voor serologische testen te maken, waarin de voorwaarden voor een goede test beschreven worden om Lyme-borreliose te diagnosticeren. Experts zijn het er over eens dat meer onderzoek moet worden gedaan naar de omvang, diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose in Nederland.

Uit ons onderzoek komt naar voren dat huisartsen niet vaak te maken krijgen met patiënten die langdurige en ernstige Lyme-borreliose hebben. Het is belangrijk dat een huisarts de complexiteit van de ziekte kent en patiënten adequaat kan doorverwijzen naar een specialist. Veel huisartsen houden er geen rekening mee dat serologische testen niet voor 100% betrouwbaar zijn.

Uit ons onderzoek blijkt dat een groot deel van de huisartsen zich niet bewust aan de CBO richtlijn houdt. Het is daarom nodig dat huisartsen beter bekend raken met de CBO richtlijn. Het is van belang om de CBO richtlijn te actualiseren met de laatste bevindingen.

Het is noodzakelijk om een discussie over de problematiek omtrent diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose te voeren met alle betrokken partijen. Dit zou bij kunnen dragen aan een betere diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose. Het is belangrijk om de samenleving een reëel beeld te verschaffen over de omvang van Lyme-borreliose.

## **1: Inleiding**

Lyme-borreliose is een infectieziekte, veroorzaakt door de bacterie *Borrelia burgdorferi*, die wordt overgedragen op de mens via besmette teken. Lyme-borreliose is de snelst groeiende en meest voorkomende zoönose, een door dieren overgedragen ziekte op mensen, in West Europa en Amerika.<sup>1</sup> Het RIVM (Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu) heeft in 2005 een landelijk onderzoek uitgevoerd naar het voorkomen van Lyme-borreliose in huisartsenpraktijken. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat in 2005 bij circa 17000 Nederlanders Erythema Migrans (EM) is vastgesteld. In 2001 lag dit aantal op 12000 Nederlanders en in 1994 lag het aantal drie keer zo laag als in 2005.<sup>2</sup> EM is een ringvormige huiduitslag rond de plek van de tekenbeet.

Het ontbreken van een eenduidige diagnose is een van de problemen die zich voordoet bij het vaststellen van Lyme-borreliose. Symptomen die duiden op Lyme-borreliose zijn niet specifiek, met uitzondering van EM. Er is ook geen voorspelbare klinische volgorde bij Lyme-borreliose. Dat betekent bijvoorbeeld dat een patiënt met EM niet altijd andere symptomen van Lyme-borreliose krijgt. Na een tekenbeet kunnen deze symptomen direct, na een aantal weken of zelfs na een aantal maanden of jaren nog optreden.

In 2000 heeft de Nederlandse Vereniging van Lyme Patiënten (NVLP) aan het Kwaliteitsinstituut voor Gezondheidszorg CBO voorgesteld om een richtlijn te ontwikkelen op het gebied van Lyme-borreliose. In 2001 is een multidisciplinaire werkgroep opgesteld, die in 2004 met de richtlijn Lyme-borreliose kwam. De richtlijn is een leidraad voor de preventie, diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose.<sup>3</sup> De CBO richtlijn zou veel van de problemen rondom de diagnose en behandeling van Lyme-borreliose moeten verhelpen. Naast de CBO richtlijn is er ook een ILADS richtlijn (International Lyme and Associated Diseases Society), ontwikkeld in de Verenigde Staten, die een breder ziektebeeld erkent en een langere antibioticum behandeling aanbeveelt.<sup>4</sup>

Het aantonen van Lyme-borreliose gebeurt hoofdzakelijk door het uitvoeren van een bloedtest waarin antilichamen tegen *Borrelia burgdorferi* aangetoond worden.

De bloedtesten zijn echter niet volledig betrouwbaar, de nauwkeurigheid en specificiteit van deze testen varieert, waardoor de test moet worden gezien als een ondersteuning van de voorlopige diagnose.

De basis voor de diagnose is dan ook gebaseerd op een combinatie van symptomen en de voorgeschiedenis van de patiënt. Over het algemeen zal de diagnose gebaseerd zijn op een anamnese met een tekenbeet in het verleden, het klinische ziektebeeld met de combinatie van symptomen en het serologisch aantonen van antilichamen tegen *Borrelia burgdorferi*.<sup>5</sup>

Uit het rapport "Kijken naar beter" dat is geschreven naar aanleiding van een enquête onder leden van de NVLP bleek dat 91% van de respondenten vond dat de bekendheid van Lyme-borreliose onder artsen vergroot moet worden. Ook vond ongeveer 55% van de respondenten de behandeling van de huisarts onvoldoende tot slecht, terwijl de behandeling door een specialist door 60% als voldoende tot goed wordt ervaren. 75% van de respondenten ervaart

alternatieve behandeling (bijvoorbeeld homeopathie, bioresonantie etc.) als voldoende tot goed.

Onduidelijkheid rondom de diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose zorgt voor ontevredenheid bij de patiënten. Patiënten ervaren dat de kennis van artsen gering is en vaak zijn ze niet tevreden over de CBO richtlijn.<sup>6</sup>

Het doel van dit project is dan ook om te onderzoeken of de diagnostiek en de behandeling van Lyme-borreliose in Nederland, zoals beschreven in de CBO richtlijn, herzien moet worden.

De volgende onderzoeksvraag en bijbehorende subvragen zullen zo goed als mogelijk beantwoord worden.

Is het nodig de huidige CBO richtlijn voor Lyme-borreliose te herzien?

- Waar ervaren huisartsen de positieve en negatieve punten binnen de CBO richtlijn?
- Waar ervaren verschillende experts de positieve en negatieve punten binnen de richtlijn?
- Waar ervaren patiënten de positieve en negatieve punten binnen de richtlijn?
- Wat zijn de belangrijkste verschillen tussen de CBO en de ILADS richtlijn?
- Welke testen worden voornamelijk gebruikt om Lyme-borreliose te diagnosticeren en waarin verschillen deze?

## **2: Methode**

Om inzicht te krijgen in de problematiek van de ziekte zijn er verschillende invalshoeken gekozen.

Ten eerste is er meer informatie verkregen over het onderwerp door middel van een literatuuronderzoek. Deze literatuurstudie bestond uit het bestuderen van de CBO richtlijn voor Lyme-borreliose, de ILADS richtlijn en literatuur over diagnostiek en laboratoriumtesten. Tevens zijn er internetsites en fora bezocht om de argumenten van de verschillende actoren in de discussie omtrent Lyme-borreliose te doorgronden.

Ten tweede zijn er verschillende experts bezocht om nog meer inhoudelijke kennis te verkrijgen over het onderwerp. Hierbij is geprobeerd om weer verschillende invalshoeken aan bod te laten komen.

Er is contact geweest met de volgende experts op het gebied van Lyme-borreliose:

- Dr. Kuiper, neuroloog aan het Flevoziekenhuis, heeft meegewerkt aan het opstellen van de CBO richtlijn voor Lyme-borreliose.
- Ing. Scheepers, algemeen manager van de het laboratorium Pro Health dat zich onder andere heeft gespecialiseerd in het ontwikkelen van nieuwe combinaties van laboratoriumtesten om Lyme-borreliose te diagnosticeren.
- Dr. Klusman, Psychiater aan Zwolse Poort Zwolle, die openlijk kritiek heeft geuit op de CBO richtlijn voor Lyme-borreliose.

Ten derde is er een vragenlijst voor huisartsen opgesteld waarin er werd gevraagd naar de kennis van huisartsen over Lyme-borreliose. Ook werd er gevraagd naar de basis waarop de huisarts de diagnose Lyme-borreliose stelt (zie bijlage 1 voor de volledige vragenlijst). Er is telefonisch contact gezocht met huisartsen verspreid door heel Nederland. Uiteindelijk zijn er 32 vragenlijsten telefonisch ofwel schriftelijk beantwoord. Niet uit alle provincies in Nederland is er een gelijk aantal vragenlijsten beantwoord.

Als laatste is er ook een vragenlijst opgesteld voor Lyme-borreliose patiënten. Deze is met behulp van de NVLP verstuurd naar een aantal leden. De vragenlijst richtte zich vooral op het traject dat de patiënt heeft doorlopen totdat de diagnose Lyme-borreliose werd gesteld en is uiteindelijk door 30 Lyme-borreliose patiënten beantwoord (zie bijlage 2 voor de volledige vragenlijst).

### **3: Resultaten**

In dit hoofdstuk worden de resultaten van ons onderzoek weergegeven. Als eerste worden de resultaten van het literatuuronderzoek besproken, waarin het ziektebeeld van Lyme-borreliose, complexiteit van de *Borrelia* bacterie en de verschillende opvattingen over de diagnostiek en behandeling naar voren komen. Vervolgens wordt een overzicht gegeven van de visies van een drietal experts op het gebied van Lyme-borreliose. Daarna worden de resultaten van de enquêtes onder huisartsen en patiënten beschreven.

#### **3.1: Literatuuronderzoek**

Lyme-borreliose is een multisysteem ziekte, veroorzaakt door de spirocheet *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Tenminste 12 verschillende genospecies zijn bekend, waaronder: *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* en *Borrelia afzelii* die algemeen bekend zijn als pathogeen voor mensen. De term *sensu stricto* wordt gebruikt om aan te geven dat men de genospecie bedoelt. De term die wordt gebruikt om alle genospecies gezamenlijk te beschrijven is *Borrelia burgdorferi sensu lato*. In de V.S. komt alleen *B. Burgdorferi s.s.* voor. In Europa komen vooral *Borrelia garinii* en *Borrelia afzelii* voor, hoewel ook andere soorten aanwezig zijn zoals de soorten *Borrelia valaisiana* en *Borrelia lusitaniae*. De geografische verspreiding van de verschillende soorten kan al variëren op relatief kleine gebieden en ook in de tijd.<sup>7</sup>

Teken (*Ixodes ricinus*) kunnen deze bacterie bij zich dragen, en mensen er mee infecteren door een beet. In Nederland zijn kleine knaagdieren de voornaamste gastheren voor larven en nimfen van *Ixodes ricinus*. Zij vormen tevens het belangrijkste reservoir van *Borrelia* bacteriën, waardoor de teek de bacterie oploopt.

#### *Ziektebeeld*

Lyme-borreliose kent verschillende stadia. Stadium één kenmerkt zich door een huidafwijking, die 4-10 dagen tot drie maanden na een tekenbeet ontstaat. De afwijking, genaamd Erythema Migrans (EM) breidt zich in de loop van de dagen tot weken uit van een lokaal rood plekje naar een ronde/ovale rode plek met een centrale verbleking. EM kan zich ook in andere vormen manifesteren, zoals een zwarte of heldere kern, blaarvorming en multipel EM. De plek is meestal pijnloos en komt vooral voor op de romp, benen, oksels en liezen. Een griepachtig ziektebeeld, koorts en spierpijn kan soms worden waargenomen bij EM. Als een EM wordt signaleerd is er vrijwel zeker sprake van Lyme-borreliose, een EM hoeft echter niet altijd op te treden. Literatuur geeft uiteenlopende cijfers over het voorkomen van EM na een *Borrelia* infectie, variërend van 49% tot 89.3%.<sup>8, 9, 10, 11</sup> In een vrij aanzienlijk deel (30 tot 50 %) van de gevallen zijn in deze fase van de ziekte nog geen antistoffen aantoonbaar. In het vroege stadium reageert het immuunsysteem vertraagd en worden er geen of te weinig antilichamen gevormd, zodat een bloedtest in de eerste drie weken niet zinvol is.

Een andere vorm van een lokale infectie is een lymfocytoma (*lymphadenosis benigna cutis*).<sup>12</sup> Hierbij hopen lymfocyten zich op, waardoor een lokale gladde blauw-rode nodulus of plaque van ongeveer 1-5 cm ontstaat op de plek van de beet of een ander plaats. Een lymfocytoma komt vaak voor op oorschelp, oorlel, tepel, neus en scrotum.

In stadium twee, ook wel gedissemineerde Lyme-borreliose genoemd, is de *Borrelia* bacterie door het hele lichaam verspreid. De periode waarin de bacterie zich over heel het lichaam kan verspreiden is van patiënt tot patiënt verschillend.

De bacterie nestelt zich in verschillende organen. De verschillende genospecies hebben voorkeur voor verschillende locaties. Belangrijke verschijnselen zijn, hoewel die van mild tot zeer ernstig kunnen variëren, aandoeningen van het zenuwstelsel (neuroborreliose), spierpijnen, gewrichtpijnen, hoofd/nekpijn, lage rugpijnen, vermoeidheid, nachtelijk zweten, verhoogde rustpols, hartuizen, tachycardie, evenwichtsproblemen, sensorische problemen, cognitieve stoornissen, gehoorproblemen en temperatuursensaties.<sup>5</sup>

In stadium drie is er sprake van chronische Lyme-borreliose. Men spreekt over dit stadium bij een ziekte duur van meer dan een jaar. Alle eerder genoemde verschijnselen hebben dan een langdurig beloop met eventueel symptoomvrije periodes van enkele weken tot jaren, waarna de klachten weer terug kunnen komen. Een huidaandoening die ook tot chronische Lyme-borreliose wordt gerekend is de Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA). Deze aandoening wordt gekenmerkt door een paarsrode verkleuring van de huid van een extremiteit, die warm aanvoelt. Na maanden tot jaren wordt de huid heel dun.<sup>13</sup>

#### *Borrelia burgdorferi* s.l.

De bacterie heeft een lengte van 10 tot 30 µm en een breedte van 0.2 tot 0.5 µm. Een lipide membraan omhult de buitenkant van de bacterie, genaamd outer membrane sheath. Ook heeft de bacterie 7-11 flagellen die voor de beweeglijkheid zorgen. *B. burgdorferi* s.l. bevindt zich grotendeels intracellulair en komt nauwelijks in de bloedbaan voor. De bacterie heeft een optimale groei temperatuur van 32 °C in een micro-aërofiële omgeving. De delingstijd onder optimale omstandigheden is ongeveer 12 tot 48 uur.<sup>14, 30</sup>

Genetische variabiliteit in de *Borrelia* soorten en tussen deze soorten heeft invloed op pathologie, klinisch beeld en diagnostische methoden.<sup>15</sup> *B. burgdorferi* s.s. nestelt zich in gewrichten en wordt vaak in verband gebracht met artritis, terwijl *B. garinii* een voorkeur heeft voor het zenuwstelsel en wordt geassocieerd met neurologische symptomen. *B. afzelii* wordt vooral gezien in chronische huidinfecties, zoals ACA. Hoewel symptomen typisch voor een genospecies kunnen zijn is er ook sprake van overlap in klinische manifestaties.<sup>16</sup> Alle genospecies veroorzaken EM, hoewel er bewijs is dat in Europa deze huidaandoening meer voorkomt in *B. afzelii* infecties dan in *B. garinii*. Resultaten uit serologie en PCR onderzoek suggereren dat *B. valaisiana* ook geassocieerd kan worden met EM.<sup>17, 18, 19</sup>

Het genoom van *B. burgdorferi* is geheel in kaart gebracht.<sup>20</sup> Uniek in *Borrelia* is dat er extrachromosomale lineaire DNA sequenties gevonden zijn. Het genoom bestaat uit een lineair chromosoom en verder heeft de bacterie ook 21 plasmiden, waarvan 9 circulair en 12 lineair.<sup>21, 20</sup> *Borrelia* bezit het grootste aantal plasmiden van alle bacteriën. Studies hebben aangetoond dat DNA kan worden uitgewisseld tussen de verschillende plasmiden. *Borrelia* heeft op zijn minst 132 functionele genen, waardoor de bacterie over een groot aantal aanpassingsmogelijkheden beschikt.

Zo kan *B. burgdorferi* s.l. het immuunsysteem ontwijken door zich te lokaliseren op plaatsen die niet toegankelijk zijn voor het immuunsysteem.<sup>22</sup>

*Burgdorferi* s.l. kan verschillende oppervlakte proteïnen (outer surface proteins Osp's) tot expressie brengen. De drie belangrijkste Osp's zijn Osp A, Osp B en Osp C. Verder zijn Osp D, Osp E, Osp F en Osp G ook nog aanwezig. De Osp's zijn pathogeen en de genen zijn vooral op de plasmiden gesitueerd.<sup>23</sup> *B. burgdorferi* s.l. is in staat om zijn Osp's te veranderen (antigeenvariatie). Hierdoor kan de bacterie het immuunsysteem omzeilen. Tevens geeft dit problemen bij de serologie, omdat hierbij specifieke antilichamen moeten worden

aangetoond.<sup>5</sup> Het immuunsysteem maakt antilichamen tegen deze antigenen. *B. burgdorferi* s.l. kan de antigenen veranderen zodra het aangevallen wordt door antilichamen.<sup>5</sup> Zo wordt Osp A vooral tot expressie gebracht als de bacterie zich in de darm van de koudbloedige teek bevindt. Osp C wordt vooral tot expressie gebracht als de spirocheet zich aangepast heeft aan warmbloedige gastheer.<sup>24</sup> Ook Osp E en Osp F worden vaker tot expressie gebracht in een warme omgeving.<sup>25</sup>

In ongunstige omstandigheden voor de bacterie kan *B. burgdorferi* s.l. een andere verschijningsvorm dan de spirocheet aannemen. Over veel van deze verschijningsvormen is nog niet veel bekend.<sup>26, 27, 28, 29</sup> De best gedocumenteerde vorm is de cystevorm. In de cystevorm rolt de spirocheet zich op en verliest zijn normale celwand, waarna hij omhuld wordt door een kapsel. Door gebrek aan externe antigenen zijn de cysten vrijwel onzichtbaar voor het immuunsysteem.<sup>30</sup> Ook blijken de cysten ongevoelig voor antibiotica. Cysten zijn aangetoond in Lyme-borreliose patiënten.<sup>27</sup>

Naast *B. burgdorferi* s.l. kunnen teken ook drager zijn van andere ziekteverwekkers die op kunnen treden als co-infectie naast Lyme-borreliose.<sup>31, 32, 33</sup> Het is niet duidelijk in welke mate co-infecties voorkomen in Nederland.

### Diagnose

Om Lyme-borreliose te diagnosticeren zijn verschillende testen beschikbaar. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) en de western blot tonen de aanwezigheid van IgM en IgG antilichamen. De antilichaambepaling is een indirecte methode, niet de bacterie maar de door het immuunsysteem geproduceerde antilichamen tegen de bacterie worden daarbij bepaald. ELISA en western blot maken geen onderscheid tussen een actieve of een al eerder doorgemaakte infectie. In de meeste gevallen hangen de serologische bevindingen af van de duur van de ziekte en van de klinische manifestaties. In de eerste fases van de ziekte heeft minder dan 50% van de patiënten detecteerbare antilichamen, voornamelijk IgM. In latere gevallen stijgt het percentage naar 70 tot 90 procent, waarbij IgG meer aanwezig is.<sup>34</sup>

De betrouwbaarheid van deze testen is door verschillende studies in twijfel getrokken. Ze zouden niet sensitief genoeg zijn, wat betekent dat het percentage juist geteste Lyme-borreliose patiënten te laag is. Verder vormen de verschillende immuunreacties per persoon en de moeilijke interpretatie van de testen een probleem.<sup>35</sup> Door bepaling van de geproduceerde antilichamen kan er door verschillende oorzaken een foutnegatieve uitslag ontstaan (de testuitslag van een persoon met Lyme-borreliose geeft aan dat deze persoon geen Lyme-borreliose heeft). Een aantoonbare immuunrespons volgt meestal na 3 weken na infectie, waardoor er in de eerste weken geen infectie zal worden aangetoond. ELISA en western blot tonen alleen vrije antilichamen aan en geen immuuncomplexen, waardoor de uitkomst van de test onterecht negatief kan zijn.<sup>36</sup>

Antibioticabehandeling kan de productie van het aantal specifieke antilichamen tegenwerken, maar de productie van de antilichamen kan nog steeds hervat worden na de antibioticabehandeling.<sup>34</sup>

Ook speelt de verscheidenheid van de oppervlakte antigenen en de variabiliteit tussen de stammen een rol voor antilichaambepaling.<sup>5</sup> Bij western blot en bij ELISA worden verschillende antigenen van de *Borrelia* gebruikt. Eventueel aanwezige antilichamen zullen de antigenen binden en dit kan zichtbaar gemaakt worden. De antigenen zijn o.a. de variabele Osp's. *B. burgdorferi*, *B. afzelii* en *B.*

*garinii* hebben op zijn minst al zeven verschillende Osp A types.<sup>37</sup> Om de immuunrespons van de gastheer te slim af te zijn kunnen individuele stammen de Osp C veranderen (antigeenvariatie). Osp C speelt hierdoor een belangrijke rol in de gastheer-spirocheet interactie. Hier zijn echter ook 20 verschillende variaties van bekend.<sup>22</sup>

Recombinant antigenen, die door genmodificatie geproduceerd kunnen worden, worden gebruikt om de testen sensitiever te maken. Ook *Borrelia* antigenen kunnen op deze manier geproduceerd worden. Op deze manier kan voorkomen worden dat een kruisreactie optreedt tussen niet-specifieke antilichamen en *Borrelia* antigenen. Zo is de flagel een niet-specifiek antigen en antilichamen gemaakt voor andere infecties kunnen hier mee binden. Osp A, Osp B en Osp C zijn specifieke antigenen voor *Borrelia*.<sup>5</sup> Een western blot met recombinant antigenen is eenvoudiger af te lezen.

Een andere test die gebruikt kan worden om een infectie met de *Borrelia* bacterie vast te stellen is onder andere de "polymerase chain reaction" (PCR). Deze methode berust op het aantonen van DNA van de bacterie. De methode maakt echter geen onderscheid tussen levende en dode *Borrelia*. Naar gelang de gebruikte methode wordt een sensitiviteit tussen de 50 en 70% gevonden.<sup>19</sup>

Ook kan de Lymfocyten Transformatie Test worden uitgevoerd. In deze test worden specifieke recombinant antigenen van de *Borrelia* (Osp A) samengebracht met het bloed van de patiënt om een reactie vast te stellen met de T-lymfocyten. Door middel van deze test wordt de verhouding van cellen met en zonder blootstelling aan *Borrelia* in kaart gebracht. Als de index verhoogd is (hoger dan drie) dan is er een positief resultaat. Tevens is deze test een indirecte manier om de infectie aan te tonen. De test wordt meer als therapiecontrole uitgevoerd, omdat T-lymfocyten maar een kort leven hebben.

Ook kan de verhouding van de lymfocytensubpopulatie in kaart worden gebracht, waarbij men kijkt naar CD3 en CD57 cellen. Een verlaagd aantal CD57 cellen duidt op een chronische infectie. In chronische Lyme-borreliose patiënten waarbij verbetering zichtbaar was, trad een verhoging van de CD57 celpopulatie op.<sup>38</sup>

Een andere test is de lumbaalpunctie en moet volgens de CBO richtlijn doorgaans worden uitgevoerd voor de bevestiging van neuroborreliose. Dezelfde testen worden uitgevoerd voor de bevestiging van intrathecale antilichamen.

Microscopisch onderzoek wordt alleen gedaan bij moeilijke dermatologische verschijnselen.<sup>5</sup>

#### *Behandeling van Lyme-borreliose*

In zowel de CBO als de ILADS richtlijn (waarop in paragraaf 3.2 dieper wordt ingegaan) staat dat *Borrelia* infecties bestreden moeten worden met antibiotica. Het lastige van een *Borrelia* infectie is dat de bacterie in staat is zich terug te trekken uit het bloed en in weefsels kan gaan zitten, die voor het immuunsysteem en antibiotica moeilijk te bereiken zijn (zoals in de gewrichten en in het centraal zenuwstelsel).<sup>34</sup> Tevens is de bacterie in staat om over te gaan in de cystevorm. Op deze manier is hij beschermd in een omhulsel tegen antibiotica en het immuunsysteem.<sup>29</sup> Er zijn aanwijzingen dat juist onder invloed van antibiotica de spirocheet zich in de cystevorm verandert.<sup>39</sup>

Ook kan de bacterie overgaan in de zogenaamde L-vorm. In deze vorm ontbreekt de celwand terwijl de celwand normaliter dat deel is, waaraan het immuunsysteem bacteriën kan herkennen en waarop sommige antibiotica werkzaam zijn.

De CBO en ILADS richtlijn verschillen in de behandeling van Lyme-borreliose (tabel 1). Dit komt mede omdat er nog weinig bekend is over de optimale antibioticum dosis en duur om de infectie te bestrijden in de verschillende stadia.<sup>3</sup>

Voor vroege Lyme-borreliose (stadium één) wordt volgens de CBO richtlijn in de eerste plaats aanbevolen om patiënten met EM of een andere vorm van vroege Lyme-borreliose oraal te behandelen met het antibioticum doxycycline. Omdat er nog niet bewezen is dat een behandeling langer dan 10 dagen effectiever is, raadt de CBO richtlijn een doxycyclinekuur gedurende 10 dagen aan.

Over de behandeling van vroege gedissemineerde Lyme-borreliose (stadium twee) met en zonder meningitis is nog weinig onderzocht. Als eerste keuze raad de CBO richtlijn aan om gedurende 14 dagen intraveneus te behandelen met ceftriaxon.

Er is op dit moment veel discussie over de behandeling van late Lyme-borreliose (stadium drie). De meeste patiënten worden behandeld met een standaard antibioticumkuur (14 dagen intraveneus), maar sommige patiënten blijven klachten houden. Pijn in de gewrichten, spierpijn, vergeetachtigheid en concentratie problemen kunnen chronisch worden.<sup>40</sup> Voor behandeling van late Lyme-borreliose (Lyme-artritis of neuroborreliose) wordt volgens de CBO richtlijn een doxycycline kuur van 30 dagen aanbevolen. Als de behandeling met doxycycline niet aanslaat, kan alsnog behandeling met intraveneus ceftriaxon gedurende tenminste 14 dagen plaatsvinden.

De ILADS richtlijn daarentegen, raadt aan om de behandeling in de eerste plaats aan te passen aan de klinische respons van de patiënt en niet uit te gaan van de arbitrair gekozen behandeling van 30 dagen.<sup>3</sup> De ILADS richtlijn geeft ook aan dat een antibioticumkuur niet gestopt moet worden wanneer er nog klachten zijn. Dit zou zelfs kunnen betekenen dat een patiënt maandenlang antibioticum moet nemen. Tabel 1 laat de verschillen tussen de CBO en ILADS richtlijn zien in aanbevelingen voor de behandelingen in verschillende stadia van de ziekte. Hierin komt naar voren dat de ILADS richtlijn niet alleen langer wil behandelen, maar ook met hogere doses.

Tabel 1) Behandeling van Lyme-borreliose in verschillende stadia volgens de CBO en de ILADS richtlijn. Alleen de eerste keuze van behandeling volgens de richtlijnen is gegeven (p.o. = oraal, i.v.=intraveneus).

|       | Stadium                        | Antibioticum en toedieningswijze                                   | Dosering (volwassenen)     | Duur                                                                               |
|-------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| CBO   | 1: lokale infectie en EM       | Doxycycline, p.o.                                                  | 1 x 200 mg                 | 10 dgn                                                                             |
|       | 2: Lyme-artritis               | Doxycycline, p.o.                                                  | 1 x 200 mg                 | 30 dgn                                                                             |
|       | 2: neuroborreliose             | Ceftriaxon i.v.                                                    |                            | 14 dgn                                                                             |
|       | 2: Lyme-carditis               | Ceftriaxon i.v.                                                    |                            | 14 dgn                                                                             |
|       | 3: Lyme-artritis               | Doxycycline, p.o.                                                  | 1 x 200 mg                 | 30 dgn                                                                             |
|       | 3: neuroborreliose             | Ceftriaxon i.v.                                                    |                            | 14-27 dgn                                                                          |
|       | 3: ACA                         | Doxycycline, p.o.                                                  | 1 x 200 mg                 | 30 dgn                                                                             |
|       | Na maximaal 30 dgn behandeling | Geen                                                               | Geen                       | 0                                                                                  |
| ILADS | 1: lokale infectie en EM       | Doxycycline, p.o.                                                  | 400-600 mg/dag             | 6 weken                                                                            |
|       | Latere stadia                  | Eventueel beginnen met 14-30 dgn Ceftriaxon i.v. of Cefotaxim i.v. |                            | Minimaal 3 maanden op basis van klinisch beeld. Vaak meer dan een jaar behandeling |
|       |                                | Cefotaxim i.v. of Amoxicilline p.o. of                             | 400-600 mg/dag             |                                                                                    |
|       |                                | Amoxicilline p.o. of                                               | 4-6 g/dag                  |                                                                                    |
|       |                                | Azithromycine, p.o. of                                             | 500 -600 mg /dag           |                                                                                    |
|       |                                | Clarithromycine p.o. of                                            | 1000-2000 mg /dag          |                                                                                    |
|       |                                | Benzathine penicilline i.m.                                        | 1.2 miljoen E 3 x per week |                                                                                    |

### **3.2: CBO richtlijn versus ILADS richtlijn**

In 2000 is door de Nederlandse Vereniging van Lyme Patiënten (NVLP) aan het Kwaliteitsinstituut voor Gezondheidszorg CBO voorgesteld om een richtlijn te ontwikkelen voor de diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose. In 2001 is een multidisciplinaire werkgroep opgesteld die bestond uit onder andere een internist-infectioloog, een neuroloog, een huisarts, een cardioloog, een dermatoloog, een reumatoloog, een kinderarts, arts-microbiologen, een arts infectieziekten, een patholoog, een bedrijfsarts en een apotheker. In 2004 kwam de werkgroep met de CBO richtlijn Lyme-borreliose. Deze richtlijn is een leidraad voor de preventie, diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose.<sup>3</sup>

Een andere richtlijn met betrekking tot Lyme-borreliose is de ILADS richtlijn (International Lyme and Associated Diseases Society). In 1999 is de ILADS, een interdisciplinaire organisatie van gezondheidswetenschappers opgericht om drie doelstellingen te verwezenlijken: Ten eerste om medische literatuur, verklaringen en praktijk parameters met betrekking tot Lyme-borreliose en de daarmee geassocieerde ziekten te analyseren. Ten tweede om het management van Lyme-borreliose te verbeteren door evaluaties van bestaande en innovatieve therapieën. Als laatste streven ze naar training van een brede groep van gezondheidszorgverleners en het effectief ondersteunen van klinici.

In 2003 is de richtlijn voor het management van Lyme-borreliose uitgekomen en dient als informatiebron voor artsen, GGD medewerkers en organisaties die betrokken zijn bij de evaluatie en de behandeling van Lyme-borreliose.<sup>4</sup>

Een aantal experts op het gebied van Lyme-borreliose is door ons geïnterviewd: Dr. Kuiper, neuroloog in het Flevoziekenhuis te Almere, die in de werkgroep gezeten heeft die de CBO richtlijn Lyme-borreliose opgezet heeft.

Dr. Klusman, psychiater bij Zwolse Poort, instelling voor geestelijke gezondheidszorg West-Overijssel, is via de mail een aantal vragen gesteld over "De complexiteit van Lyme-borreliose",<sup>30</sup> waarin hij commentaar geeft op de CBO richtlijn Lyme-borreliose.

Ook heeft er een interview plaatsgevonden met ing. Scheepers van Laboratorium Pro Health B.V. Dit is een breed opgezet laboratorium met een uitgebreid onderzoekspakket en diverse testen op het gebied van infectieziektes.

In tabel 2 en 3 zijn de visies van deze drie personen op de CBO en de ILADS richtlijnen weergegeven. Tabel 4 geeft de visies van deze personen op een aantal andere punten weer, zoals de omvang van Lyme-borreliose in Nederland en het gebruik van laboratoriumtesten.

Tabel 2) Visie van drie experts op de CBO richtlijn Lyme-borreliose

| <b>Sterke punten</b>                                                               | <b>Zwakke punten</b>                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -Evidence-based (Kuiper)                                                           | - Te simpel concept. Richtlijn is op bepaalde punten achterhaald en bepaalde informatie is niet meegenomen (Klusman) |
| -Het bestaan van een richtlijn (Klusman)                                           | -Geen richtlijn voor gebruik van de testen (Kuiper)                                                                  |
| -Preventieve antibiotica bij EM mogelijk (Scheepers)                               | -Geen aandacht voor co-infecties (Klusman)                                                                           |
| -2-stappen protocol is niet nodig, ELISA test zonder western blot voldoet (Kuiper) | -2-stappen protocol niet uitgebreid genoeg (Scheepers)                                                               |
|                                                                                    | - Artsen worden niet goed geïnformeerd over de complexiteit en onzekerheden (Klusman)                                |
|                                                                                    | -Diagnosticeren blijft lastig, komt waarschijnlijk door onvoldoende kennis van artsen (Kuiper)                       |
|                                                                                    | -Alleen aandacht voor foutpositieve testuitslagen, niet voor foutnegatieve uitslagen (Klusman)                       |
|                                                                                    | -Hecht teveel waarde aan testuitslagen, vooral ELISA test (Scheepers)                                                |
|                                                                                    | -Testuitslagen schalen naar risico en patiënt historie (Kuiper)                                                      |
|                                                                                    | -Duur antibioticakuur te kort (Scheepers)                                                                            |

Tabel 3) Visie van drie experts op de ILADS richtlijn

| <b>Sterke punten</b>                                                  | <b>Zwakke punten</b>                                  |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| -Evidence-based (Klusman)                                             | -Opinion-based (Kuiper)                               |
| -Meer aandacht voor complexiteit en onzekerheden (Klusman)            | -Antibiotica kuur van 1,5 jaar is te lang (Scheepers) |
| -Patiënt vriendelijker (Klusman)                                      | -Onzekerder voor artsen (Klusman)                     |
| -Scorelijst als indicatie voor de kans op Lyme-borreliose (Scheepers) |                                                       |
| -Kijken naar klachtenpatroon en van daaruit behandelen (Scheepers)    |                                                       |

Tabel 4) Visie van drie experts op Lyme-borreliose

|                                         | <b>Kuiper</b>                                                                                                                                     | <b>Klusman</b>                                                                                                                                                                              | <b>Scheepers</b>                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Laboratorium-testen</b>              | -Testen tussen laboratoria verschillen niet, artsen interpreteren deze niet goed                                                                  | - Klinische informatie moet de doorslag geven. Testen zijn onvoldoende betrouwbaar en kunnen daarom slechts een beperkte rol spelen bij het stellen of uitsluiten van de diagnose.          | -ELISA test is verbeterd, maar kan altijd beter<br>-Commerciële PCR kit niet goed genoeg<br>-Betrouwbaarheid immunoblotting verhogen<br>-Testen op Borrelia antigenen<br>-Herhalingstesten uitvoeren |
| <b>Aantal patiënten Lyme-borreliose</b> | -Aantal patiënten met neuroborreliose en Lyme-artritis is laag<br>-Er moet een meldplicht komen van nieuwe gevallen van Lyme-borreliose patiënten | -Onderdiagnostiek<br>-Er moet een meldplicht komen                                                                                                                                          | -Aantal Lyme-borreliose patiënten veel hoger dan RIVM zegt, wordt groot probleem                                                                                                                     |
| <b>Langere behandeling</b>              | -Niet beter dan korte behandeling                                                                                                                 | - Het staat vast dat een korte behandeling soms niet tot genezing leidt en er zijn veel aanwijzingen dat langer behandelen een betere prognose geeft. Meer goed onderzoek is dringend nodig | -Behandeling van ongeveer een half jaar, met antibioticum, rustperiodes zonder antibioticum en een middel om de cystevorm te doorbreken                                                              |
| <b>Behandeling</b>                      | -Antibiotica voor EM. Verder een goede behandeling voor neuroborreliose en Lyme-artritis                                                          | -Lyme-borreliose is een groeiende bedreiging waarvoor een goede behandeling nodig is                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Onderzoeken naar Lyme-borreliose</b> | -Onderzoeken ondersteunen CBO richtlijn                                                                                                           | -Onderzoeken spreken CBO richtlijn ook tegen                                                                                                                                                | -Veel informatie waar niets mee gedaan wordt                                                                                                                                                         |
| <b>Co-infecties</b>                     | -Geen co-infecties in Nederland, dus ook niet opnemen in CBO richtlijn                                                                            | -Deel co-infecties moet worden opgenomen in CBO richtlijn                                                                                                                                   | -Deel co-infecties niet in richtlijn noemen, maar bestaat wel                                                                                                                                        |

Uit de tabellen 2, 3 en 4 blijkt dat de visies van de drie experts op de richtlijnen overeenkomsten vertonen, maar dat er ook een aantal tegenstrijdigheden is.

Uit de tabellen komt duidelijk naar voren dat het goed is dat er een richtlijn is voor de diagnose en behandeling van Lyme-borreliose. Dit geeft enige houvast voor artsen om de diagnose Lyme-borreliose te stellen. Er worden echter wel vraagtekens geplaatst bij de kennis van artsen en de toepasbaarheid van de richtlijn.

Uit de interviews is naar voren gekomen dat het opstellen van een richtlijn voor laboratoriumtesten, zoals de ELISA test en de western blot, wenselijk is. Dit zou de testuitslagen waarschijnlijk betrouwbaarder maken en geeft meer zekerheid voor de artsen.

Het onderzoek van het RIVM, gedaan onder 8000 huisartsen liet een stijging zien van het aantal Lyme-borreliose patiënten met EM in Nederland van 1994 tot 2005. Uit de tabellen komt naar voren dat Lyme-borreliose patiënten met EM goed te behandelen zijn met antibiotica. Er bestaat echter onenigheid tussen de experts over de duur van de antibioticakuur in gevallen dat er sprake is van andere verschijnselen dan EM. Dit komt omdat de bacterie het immuunsysteem kan ontwijken door over te gaan in een cystevorm.

Behandeling van neuroborreliose en Lyme-artritis vereist meer aandacht, omdat deze twee vormen van Lyme-borreliose grote consequenties hebben voor het functioneren in de samenleving.

### 3.3: Interviews met huisartsen

Een veel gehoorde klacht van patiënten is dat het lang geduurd heeft voordat de diagnose van Lyme-borreliose gesteld is. Om te achterhalen hoe huisartsen mensen met tekenbeten of Lyme-borreliose behandelen is een vragenlijst opgesteld die uiteindelijk door 32 huisartsen is beantwoord. De meeste artsen die mee hebben gewerkt kwamen uit het Zuiden van Nederland. In tabel 5 is een overzicht te zien van de herkomst van de huisartsen.

Tabel 5) Aantal reacties per provincie

| <b>Provincie</b> | <b>Aantal huisartsen</b> | <b>Procent</b> |
|------------------|--------------------------|----------------|
| Limburg          | 6                        | 18.8           |
| Noord-Brabant    | 5                        | 15.6           |
| Zeeland          | 5                        | 15.6           |
| Zuid-Holland     | 3                        | 9.4            |
| Noord-Holland    | 3                        | 9.4            |
| Utrecht          | 1                        | 3.1            |
| Gelderland       | 1                        | 3.1            |
| Flevoland        | 2                        | 6.3            |
| Overijssel       | 0                        | 0.0            |
| Drenthe          | 2                        | 6.3            |
| Groningen        | 0                        | 0.0            |
| Friesland        | 4                        | 12.5           |
|                  |                          |                |
| <b>Totaal</b>    | <b>32</b>                | <b>100.0</b>   |

#### *Kennis van artsen*

De antwoorden op de vraag "Hoe heeft u informatie verkregen over Lyme-borreliose?" laten zien dat de meeste huisartsen hun informatie over Lyme-borreliose via nascholing hebben verkregen (tabel 6). Lyme-borreliose is een vrij nieuwe ziekte (pas in de jaren 80 in Europa bekend) en daarom hebben lang niet alle artsen over deze ziekte gehoord tijdens hun studie.

Tabel 6) Kennis over Lyme-borreliose

|               | <b>Aantal</b> | <b>Procent</b> |
|---------------|---------------|----------------|
| Studie        | 5             | 15.6           |
| Nascholing    | 22            | 68.8           |
| Beide         | 5             | 15.6           |
|               |               |                |
| <b>Totaal</b> | <b>32</b>     | <b>100.0</b>   |

Als een arts door nascholing kennis heeft vergaard over Lyme-borreliose dan is dit gedaan door het volgen van cursussen, het lezen van vakliteratuur, het opzoeken van informatie op internet en informatievoorziening van de GGD (tabel 7).

Op de vraag of de huisarts meer kennis zou willen hebben over Lyme-borreliose antwoordden 14 van de 32 artsen ja. De overige 18 dachten wel over genoeg kennis te beschikken.

Tabel 7) Bijscholing voor huisartsen

|                      | <b>Aantal</b> | <b>Procent</b> |
|----------------------|---------------|----------------|
| Cursus               | 12            | 24.5           |
| Vakliteratuur        | 17            | 34.7           |
| Informatie van GGD   | 8             | 16.3           |
| Internet             | 7             | 14.3           |
| Zelfstudie           | 4             | 8.2            |
| Patiënten vereniging | 1             | 2.0            |
| <b>Totaal</b>        | <b>49</b>     | <b>100.0</b>   |

*Contact patiënt - huisarts*

Nadat we op 20 mei de jaarlijkse ledenbijeenkomst van de NVLP hadden bijgewoond, waarin verhalen van patiënten naar voren kwamen, rees de vraag of artsen wel eens in discussie raken met patiënten. Toen deze vraag aan de huisartsen werd voorgelegd antwoordde ruim de helft van de artsen dat dit wel eens voorkwam (tabel 8). De aard van de discussie was dan in alle gevallen dat de arts niet dacht dat de patiënt Lyme-borreliose had, terwijl de patiënt dacht van wel. Maar als dan gevraagd werd of patiënten wel eens een second opinion aanvroegen antwoordde het grootste deel van de artsen dat dit niet gebeurde (tabel 9). Meestal ging de arts in zo'n geval in op de vraag van de patiënt en liet alsnog serologie uitvoeren om de ongerustheid bij de patiënt weg te nemen.

Tabel 8) Discussie met patiënt

|               | <b>Aantal</b> | <b>Procent</b> |
|---------------|---------------|----------------|
| Ja            | 18            | 56.3           |
| Nee           | 14            | 43.8           |
| <b>Totaal</b> | <b>32</b>     | <b>100</b>     |

Tabel 9) Second opinion

|               | <b>Aantal</b> | <b>Procent</b> |
|---------------|---------------|----------------|
| Ja            | 7             | 21.9           |
| Nee           | 15            | 46.9           |
| Onbekend      | 10            | 31.3           |
| <b>Totaal</b> | <b>32</b>     | <b>100</b>     |

*Diagnostiek*

Om een beeld te krijgen hoe artsen de ziekte diagnosticeren is hun de vraag voorgelegd op welke symptomen of eisen de huisarts baseert dat iemand Lyme-borreliose heeft. In de meeste gevallen werden de EM en de bloedtesten hierbij genoemd. Andere klinische verschijnselen zoals griepachtige verschijnselen, opgezette klieren, moeheid en gewrichtspijn werden sporadisch genoemd. Een tekenbeet in combinatie met een rode huiduitslag werd in alle gevallen behandeld. Andere gevallen lijken moeilijk herkenbaar voor de huisarts. Hierbij wordt dan veel waarde toegekend aan de uitslag van het bloedonderzoek.

Tabel 10) Gebruik laboratoriumtesten

|               | <b>Aantal</b> | <b>Procent</b> |
|---------------|---------------|----------------|
| Ja            | 29            | 90.6           |
| Nee           | 3             | 9.4            |
|               |               |                |
| <b>Totaal</b> | <b>32</b>     | <b>100.0</b>   |

Vervolgens is aan de 29 artsen die gebruik maken van bloedtesten een aantal vragen gesteld over deze testen. Voor ruim een derde van de huisartsen die gebruik maken van bloedtesten is de uitslag van de test volledig doorslaggevend voor behandeling. Weer een derde van de huisartsen antwoordde dat de uitslag van de test niet 100% doorslaggevend is in verband met de onbetrouwbaarheid van deze testen. Een andere reden die werd aangegeven waarom voor artsen de test niet volledig doorslaggevend is, is dat ze meer waarde hechten aan het klinische beeld dan aan de uitslag van de test.

Tabel 11) Doorslaggevendheid laboratoriumtesten

|                                  | <b>Aantal</b> | <b>Procent</b> |
|----------------------------------|---------------|----------------|
| 100%                             | 11            | 37.9           |
| Minder i.v.m.<br>betrouwbaarheid | 10            | 34.5           |
| Minder i.v.m.<br>klachten        | 6             | 20.7           |
| Niet beantwoord                  | 2             | 6.9            |
|                                  |               |                |
| <b>Totaal</b>                    | <b>29</b>     | <b>100.0</b>   |

Herhalingstesten worden met regelmaat uitgevoerd. Ruim de helft van de huisartsen geeft aan hier wel eens gebruik van te maken (tabel 12). Dit wordt dan gebruikt om het verloop van de antilichaamreactie te volgen en soms om een diagnose bij een eerdere test te controleren. Hierbij noemen artsen dat de test zes weken na de tekenbeet moet worden uitgevoerd, maar dat dit niet altijd gebeurt. Een herhalingstest kan dan nodig zijn. Een deel van de artsen geeft aan nooit of bijna nooit een herhalingstest te doen. De meest genoemde reden hiervoor is dat ze niet het idee hebben dat een herhalingstest een meerwaarde heeft voor de diagnostiek. Er was een arts die van de microbioloog te horen had gekregen dat ze geen herhalingstest moest doen.

Tabel 12) Herhalingstesten

|                    | <b>Aantal</b> | <b>Procent</b> |
|--------------------|---------------|----------------|
| Ja                 | 16            | 55.2           |
| Nee                | 6             | 20.7           |
| Bijna nooit        | 4             | 13.8           |
| Niet<br>beantwoord | 3             | 10.3           |
|                    |               |                |
| <b>Totaal</b>      | <b>29</b>     | <b>100.0</b>   |

Er is ook onderzocht wanneer huisartsen Lyme-borreliose patiënten doorsturen naar een specialist. Hierop antwoordden 6 van de 32 huisartsen nog nooit een patiënt doorverwezen te hebben. Redenen om een patiënt wel door te verwijzen naar een specialist waren vooral het vóórkomen van ernstige klachten

(neuroborreliose), het niet aanslaan van de behandeling, in mindere mate het verzoek van de patiënt, een oudere infectie en zodra een herhalingstest wordt uitgevoerd. In de tabel zijn deze redenen samengevat. Artsen konden meerdere antwoorden geven.

Tabel 13) Doorverwijzen naar specialist

|                                      | Aantal    | Procent      |
|--------------------------------------|-----------|--------------|
| Bij ernstige klachten                | 18        | 45.0         |
| Wanneer behandeling niet aanslaat    | 6         | 15.0         |
| Nooit                                | 6         | 15.0         |
| Op verzoek van de patiënt            | 2         | 5.0          |
| Oude infectie die al lang voortduurt | 2         | 5.0          |
| Bij 2 <sup>e</sup> laboratoriumtest  | 2         | 5.0          |
| Niet beantwoord                      | 4         | 10.0         |
| <b>Totaal</b>                        | <b>40</b> | <b>100.0</b> |

#### *Bekendheid CBO richtlijn*

De onzekerheden en meningsverschillen over de diagnostiek en de behandeling van Lyme-borreliose hebben bij zorgverleners geleid tot het opstellen van de CBO richtlijn. We hebben de huisartsen gevraagd of ze bekend zijn met deze richtlijn (tabel 14). Het bleek dat slechts een derde van de ondervraagde huisartsen bekend is met de CBO richtlijn. Van de overige artsen was een derde vaag bekend met de richtlijn en weer een derde was helemaal niet bekend met de richtlijn. Op de vraag of de arts ook aan kon geven wat de sterke en zwakke punten van de CBO richtlijn zijn kwam maar van zeven artsen een antwoord terug. Hierbij wordt genoemd dat de richtlijn duidelijk en uitgebreid is, ook het LCI richtlijnen kaartje wordt als sterk punt genoemd. Maar vooral op het punt van de serologie zijn er kanttekeningen geplaatst. Zo duurt het te lang voordat hier een uitslag van is, waardoor pas laat met de antibioticumkuur begonnen kan worden. Ook willen de artsen liever vaker bloedprikken dan nu in de richtlijn is beschreven. Een arts gaf aan dat de richtlijn misschien wat achterhaald is, omdat ze dacht dat teken een steeds groter probleem worden. Daarnaast is de richtlijn voor leken moeilijk te begrijpen. Een van de artsen schreef: 'hij is kennelijk voor leken niet te interpreteren en het geeft erg veel onnodige onrust bij mensen als er gedeeltelijk geciteerd wordt uit dit werk'.

Tabel 14) Bekendheid CBO richtlijn

|               | Aantal    | Procent      |
|---------------|-----------|--------------|
| Ja            | 11        | 34.4         |
| Nee           | 11        | 34.4         |
| Vaag          | 10        | 31.3         |
| <b>Totaal</b> | <b>32</b> | <b>100.0</b> |

De vraag hoe groot het probleem van Lyme-borreliose in Nederland is hebben we ook aan de andere artsen voorgelegd (tabel 15). In totaal vond een derde van de artsen Lyme-borreliose een groot probleem, een deel van de artsen vond het nog niet echt een groot probleem, maar wel dat het probleem steeds groter aan het worden is. Twee artsen geven duidelijk aan dat er een hype ontstaan is rond Lyme-borreliose, doordat de media meer aandacht besteedt aan de ziekte. Overigens gaven er meerdere artsen aan dat deze grotere bekendheid vaak voor discussie zorgt met de patiënt. Zeven van de ondervraagde artsen vinden Lyme-borreliose een klein tot matig probleem in Nederland. Een deel hiervan geeft aan dat het probleem in het buitenland duidelijk groter is.

Tabel 15) Grootte probleem

|               | <b>Aantal</b> | <b>Procent</b> |
|---------------|---------------|----------------|
| Groot         | 11            | 34.4           |
| Matig         | 7             | 21.9           |
| Groeiend      | 6             | 18.8           |
| Overdreven    | 2             | 6.3            |
| Geen mening   | 6             | 18.8           |
| <b>Totaal</b> | <b>32</b>     | <b>100.0</b>   |

#### *RIVM onderzoek*

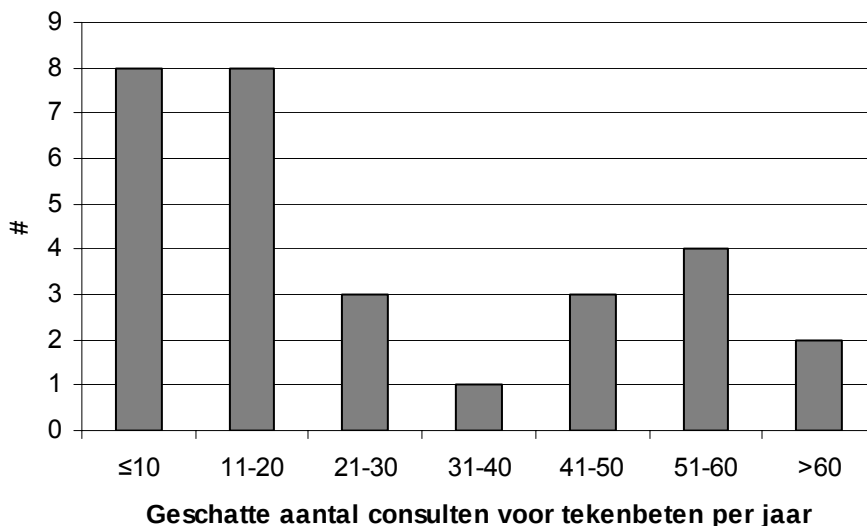
Het RIVM heeft in 2006 een onderzoek gepubliceerd<sup>2</sup> waarvoor zij onder huisartsen in 2005 een vragenlijst verspreid had met de onderstaande vier vragen:

- Hoeveel tekenbeten zit u per jaar in uw praktijk?
- Hoeveel patiënten met een EM ziet u per jaar in uw praktijk?
- Hoeveel mensen heeft u in uw praktijk?
- Hoeveel mensen zijn er opgenomen in het ziekenhuis na een tekenbeet?

Voor ons onderzoek zijn de huisartsen die deel genomen hebben aan ons onderzoek gevraagd of ze ook meegedaan hadden aan het RIVM onderzoek. Als dit niet zo was hebben we hen bovengenoemde vragen alsnog gesteld. Als ze wel meegedaan hadden konden we deze informatie van het RIVM krijgen. Van de 32 door ons ondervraagde huisartsen hadden er maar vijf meegedaan aan het RIVM onderzoek. Het aantal tekenbeten dat artsen per jaar zien verschilt sterk, terwijl de praktijkgrootte redelijk overeen lijkt te komen. Zo ziet een arts uit Drenthe met een praktijkgrootte van 3100 mensen ongeveer 150 tekenbeten per jaar en ziet een andere arts uit Poortvliet, Zeeland met een praktijk grootte van 2500 mensen twee à drie tekenbeten per jaar. Deze verschillen zijn wellicht te verklaren door het verschil in soort praktijk. Een plattelandspraktijk ziet veel meer teken dan een praktijk midden in de stad.

Het aantal EM in verhouding tot het aantal tekenbeten verschilt ook sterk. De ene arts ziet in alle gevallen van een tekenbeet ook EM, terwijl een andere arts in een van de 50 gevallen EM ziet. Wat nauwelijks verschilt tussen de artsen is het aantal patiënten dat na een tekenbeet in het ziekenhuis is opgenomen. 18 van de 26 artsen waar deze vraag aan is voorgelegd antwoorden dat dit nog nooit gebeurd is. Vijf artsen geven aan dat dit één keer is voorgekomen en vier artsen weten niet hoe vaak dit voorgekomen is.

Een probleem dat ontstond bij de analyse van de deze vragen, was dat het niet duidelijk was of de praktijkgrootte de grootte van de hele praktijk is of dit alleen het aantal patiënten is dat bij de ondervraagde arts komt. De schatting van het aantal tekenbeten en het aantal mensen met EM is waarschijnlijk gebaseerd op het aantal patiënten dat bij die ene arts komt en om dan een goede vergelijking tussen de huisartsen te kunnen maken is het dan belangrijk te weten hoeveel patiënten een arts ziet en niet het aantal patiënten dat in een praktijk komt. (Zie bijlage 1.2 voor een overzicht van het aantal patiënten, tekenbeten en EM per praktijk.)



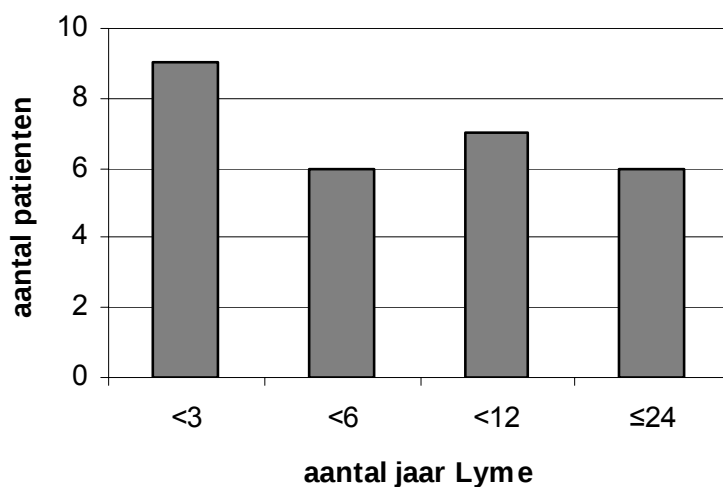
Figuur 1) Aantal consulten per jaar per huisarts voor tekenbeten

### 3.4 Vragenlijst patiënten

Uit het rapport 'Kijken naar beter', dat recent is verschenen naar aanleiding van een enquête onder leden van de NVLP, blijkt dat veel patiënten aanlopen tegen problemen met betrekking tot diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose door de eigen huisarts.<sup>6</sup> Om een beter beeld te krijgen van de aard van deze problemen is een vragenlijst opgesteld die aan ongeveer 60 leden van de NVLP is voorgelegd. Deze vragenlijst is door 30 personen ingevuld. Niet elke vraag is door alle respondenten beantwoord.

#### *Ziekte en behandeling*

Als eerste werd gevraagd hoe lang men al Lyme-borreliose patiënt is. De antwoorden op deze vraag lagen tussen de 1 en de 24 jaar. Het gemiddelde is 6,3 jaar. Figuur 2 geeft een beeld van de spreiding van de antwoorden.



Figuur 2) Aantal jaar dat een patiënt al Lyme-borreliose heeft

Slechts 10% van de respondenten wordt momenteel door de huisarts behandeld voor Lyme-borreliose (zie tabel 16). Patiënten zijn naar verloop van tijd 'uitbehandeld' door de huisarts. In een aantal gevallen vindt dan nog wel behandeling door een specialist (bijv. neuroloog of reumatoloog) plaats.

Tabel 16) Momenteel onder behandeling van huisarts

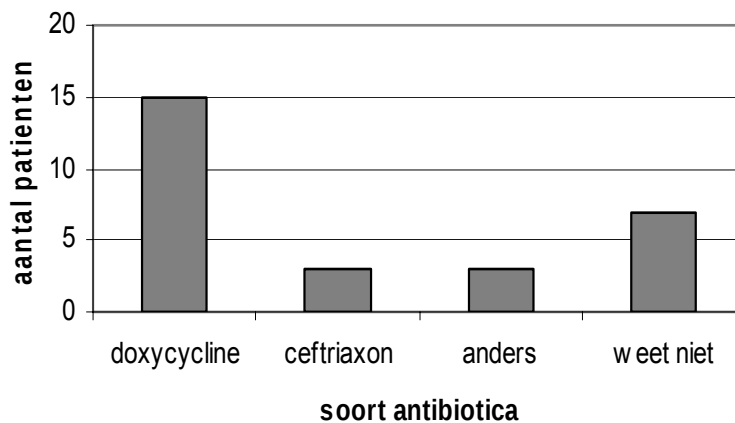
| Momenteel behandeld door huisarts | Aantal | Procent |
|-----------------------------------|--------|---------|
| Wel                               | 3      | 10      |
| Niet                              | 27     | 90      |
| Totaal                            | 30     | 100     |

### Behandelwijze

Het merendeel van de patiënten is voor Lyme-borreliose behandeld met één of meerdere antibioticakuren (zie tabel 17). Een aantal patiënten heeft tijdens of na behandeling met antibiotica ook een andere behandeling gevolgd (bijv. bioresonantietherapie, acupunctuurbehandeling). In figuur 3 is een onderverdeling gemaakt van de verschillende soorten antibiotica die patiënten voorgeschreven krijgen. Het meest gebruikte antibioticum is doxycycline.

Tabel 17) Behandelwijze

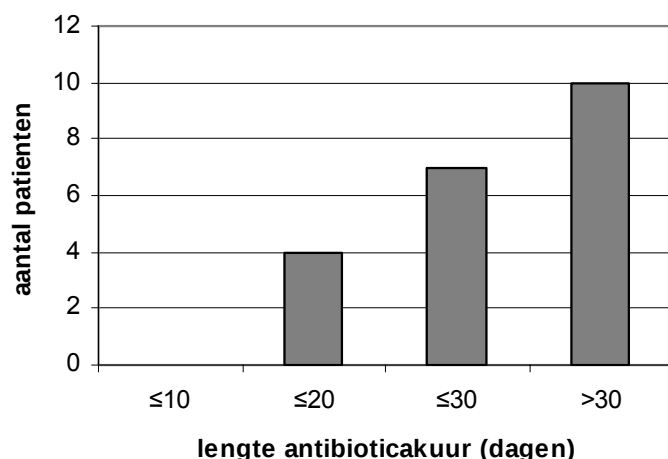
| Behandeling   | Aantal    | Procent    |
|---------------|-----------|------------|
| Antibiotica   | 28        | 73.7       |
| Anders        | 7         | 18.4       |
| Geen          | 3         | 7.9        |
|               |           |            |
| <b>Totaal</b> | <b>38</b> | <b>100</b> |



Figuur 3) Soort antibiotica

### Duur van de antibioticabehandeling

21 respondenten hebben de duur van de antibioticabehandeling(en) vermeld. Als een patiënt meerdere antibioticakuren heeft gevolgd, is uitgegaan van de lengte van de langstdurende kuur. Uit figuur 4 blijkt dat bijna de helft van de respondenten (10 van de 21) langer dan een maand met antibiotica behandeld is. Meestal schrijven huisartsen in eerste instantie een kuur van 10 dagen voor. De reden dat dit antwoord hier niet één keer voorkomt, is dat de personen die de vragenlijst ingevuld hebben al langere tijd Lyme-borreliose patiënt zijn. Bij hen is bijvoorbeeld die eerste kuur niet aangeslagen, of zij kregen later opnieuw klachten, waarna op een langere antibioticabehandeling is overgegaan.



Figuur 4) Duur van de antibioticabehandeling

#### *Contact patiënt - huisarts*

Uit het rapport van de NVLP kwam naar voren dat veel patiënten klachten hebben over de handelswijze van huisartsen met betrekking tot Lyme-borreliose.<sup>6</sup> Daarom is aan patiënten gevraagd of zij bij de huisarts informatie gemist hebben en of zij tevreden zijn over de handelswijze van de huisarts.

24 respondenten hebben de vraag over informatievoorziening door de huisarts beantwoord. Daarvan gaven er 22 aan dat zij informatie gemist hebben. Allemaal wijten zij dit aan onbekendheid van de huisarts met Lyme-borreliose of onjuiste en onvolledige kennis van deze ziekte. Vaak geven patiënten aan dat de huisarts niet op de hoogte is van de complexiteit van de ziekte en de kans op een foutnegatieve testuitslag.

In de enquête die door de NVLP gehouden is, zegt 55% van de respondenten ontevreden te zijn over behandeling van de huisarts.<sup>6</sup> In deze enquête ligt dat percentage veel hoger, namelijk op 88%. In beide enquêtes is de belangrijkste reden voor ontevredenheid dat huisartsen onvoldoende kennis omtrent Lyme-borreliose hebben. Een kwart van de respondenten die deze vraag beantwoord heeft, zegt niet serieus genomen te worden door de huisarts (zie tabel 18). Sommige patiënten hebben geen reden opgegeven waarom zij ontevreden zijn over de handelswijze van de huisarts.

Tabel 18) Waardering van handelswijze huisarts

| <b>Tevreden over handelswijze</b> | <b>Aantal</b> | <b>Reden</b>                            | <b>Aantal</b> | <b>Procent</b> |
|-----------------------------------|---------------|-----------------------------------------|---------------|----------------|
| Wel                               | 3             | Huisarts staat open voor nieuwe kennis  | 1             | 4.5            |
|                                   |               | Goed doorverwezen                       | 2             | 9.1            |
| Niet                              | 21            | Patiënt voelt zich niet serieus genomen | 6             | 27.3           |
|                                   |               | Onjuiste/gebrek aan kennis bij huisarts | 10            | 45.5           |
|                                   |               | Slecht/niet doorverwezen                | 3             | 13.6           |
| <b>Totaal</b>                     |               |                                         | <b>22</b>     | <b>100</b>     |

Verder werd gevraagd of men bij de eigen huisarts tegen problemen aangelopen is met betrekking tot diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose. Van de 20 respondenten die deze vraag beantwoord hebben, zijn er 17 tegen problemen aangelopen. Ook hier hebben niet alle patiënten een reden van hun probleem opgegeven. De twee voornaamste oorzaken van problemen zijn dat de patiënt zich niet serieus genomen voelt en tegen een gebrek aan kennis van de huisarts omtrent Lyme-borreliose aanloopt (zie tabel 19).

Tabel 19) Redenen van problemen met huisarts

| <b>Reden van probleem</b>                 | <b>Aantal</b> | <b>Procent</b> |
|-------------------------------------------|---------------|----------------|
| Patiënt voelt zich niet serieus genomen   | 6             | 40.0           |
| Huisarts heeft onjuiste/gebrek aan kennis | 7             | 46.7           |
| Slechte of geen doorverwijzing            | 2             | 13.3           |
| <b>Totaal</b>                             | <b>15</b>     | <b>100</b>     |

### *CBO richtlijn*

Het merendeel van de respondenten heeft zowel de CBO als de ILADS richtlijn gelezen, maar er is ook een grote groep die beide richtlijnen niet kent (zie tabel 20).

Tabel 20) Lezen van richtlijn door patiënten

| <b>Gelezen</b> | <b>Niet gelezen</b> | <b>Aantal</b> | <b>Procent</b> | <b>Waarvan besproken met huisarts</b> |
|----------------|---------------------|---------------|----------------|---------------------------------------|
| CBO & ILADS    | -                   | 17            | 56.7           | 10                                    |
| CBO            | ILADS               | 3             | 10.0           | 0                                     |
| ILADS          | CBO                 | 0             | 0.0            | 0                                     |
| -              | CBO & ILADS         | 10            | 33.3           | 0                                     |
| <b>totaal</b>  |                     | <b>30</b>     | <b>100</b>     |                                       |

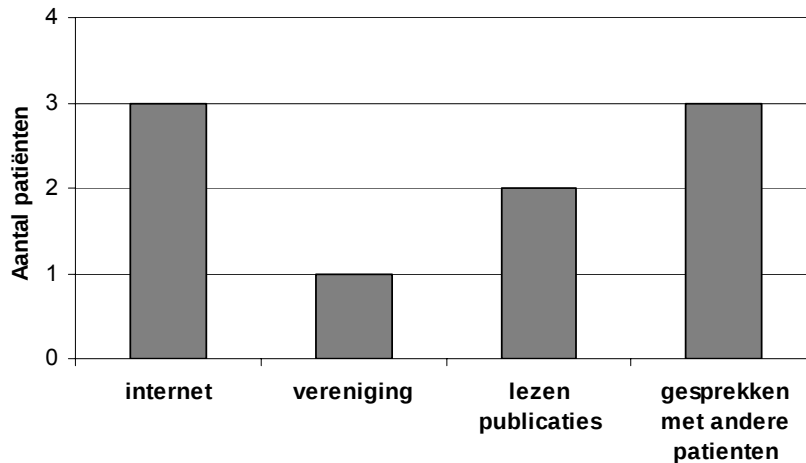
Van de respondenten die zowel de CBO als de ILADS richtlijn hebben gelezen, heeft meer dan de helft hier ook met de huisarts over gesproken. Respondenten die alleen de CBO richtlijn hebben gelezen, hebben deze niet besproken met hun huisarts.

Tenslotte werd gevraagd sterke en zwakke punten van de CBO richtlijn te noemen. De meningen waren in een aantal gevallen erg tegenstrijdig. Ook zijn sommige zwakke en sterke punten lastig te verenigen. Daarnaast waren de meeste patiënten uitgebreider in het behandelen van de zwakke punten van de richtlijn dan in het beschrijven van de sterke punten. Tabel 21 geeft een overzicht van deze punten.

Tabel 21) Sterke en zwakke punten van CBO richtlijn aangedragen door patiënten

| <b>Sterke punten</b>                       | <b>Zwakke punten</b>                                                               |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| • Herkennen van EM m.b.v. richtlijn        | • Herkennen van EM m.b.v. richtlijn                                                |
| • Korte behandeling (1x)                   | • Korte behandeling (7x)                                                           |
| • Erkennen van terugkomend Lyme-borreliose | • Niet erkennen van Chronisch Lyme-borreliose                                      |
| • Het bestaan van een richtlijn (3x)       |                                                                                    |
|                                            | • Onduidelijkheid in wetenschappelijke onderbouwing van richtlijn (3x)             |
|                                            | • Onduidelijkheid over ziektebeeld (2x)                                            |
|                                            | • Het missen van Lyme-borreliose door het gebruik van de testen (3x)               |
|                                            | • Meerdere symptomen van Lyme-borreliose dan in de richtlijn staan beschreven (3x) |
|                                            | • Herkenning van ziektes anders dan Lyme-borreliose                                |
|                                            | • Niet erkennen van co-infecties (3x)                                              |

In figuur 5 is weergegeven van welke informatiebronnen gebruik is gemaakt bij het vormen van een mening over de CBO richtlijn.



Figuur 5) Gebruik van informatiebronnen door Lyme-borreliose patiënten

Informatie inwinnen via internet en het voeren van gesprekken met lotgenoten waren de meest voorkomende informatiebronnen. Een kanttekening die hierbij geplaatst kan worden, is dat niet alle internetsites even objectief zijn. Zo bericht de website van de Nederlandse Vereniging voor Lyme-borreliose patiënten de informatie met de visie vanuit een patiënt, terwijl borreliose.nl geschreven is door een expert die de ILADS richtlijn aanhangt. Een geheel objectieve website is zodoende niet beschikbaar, waardoor ook de meningen van de lezers gekleurd zullen zijn. Daarnaast zal de informatie verkregen van andere Lyme-borreliose patiënten ook niet geheel objectief zijn.

#### **4: Discussie**

Bij het bestuderen van de resultaten van dit onderzoek valt een aantal zaken op. Opvallend is dat 56% van de huisartsen zegt genoeg kennis te hebben omtrent Lyme-borreliose. Echter, uit het rapport van de NVLP blijkt dat 91% van de patiënten de kennis van Lyme-borreliose bij huisartsen wil vergroten.<sup>6</sup> Bovendien komt heel duidelijk naar voren dat het grootste probleem waar patiënten tegenaan lopen een gebrek aan kennis van de huisarts met betrekking tot Lyme-borreliose is. Hoewel ruim de helft van de huisartsen aangeeft de huidige kennis voldoende te vinden, is tweederde niet of slecht bekend met de CBO richtlijn voor Lyme-borreliose. Aangezien Lyme-borreliose slechts de laatste 20 jaar bekend is bij huisartsen is deze ziekte tijdens de opleiding van veel huisartsen niet behandeld. Dit heeft er in een aantal gevallen voor gezorgd dat huisartsen te beperkte kennis hebben van Lyme-borreliose. Huisartsen herkennen EM en behandelen dit ook. In de CBO richtlijn wordt verwezen naar literatuur waaruit blijkt dat in slechts in enkele gevallen andere uitingen van Lyme-borreliose dan EM voorkomen. Uit ons onderzoek komt ook naar voren dat huisartsen niet vaak te maken krijgen met patiënten die langdurige en ernstige Lyme-borreliose hebben. Daarom is het voor een huisarts niet noodzakelijk om tot in detail op de hoogte te zijn van de behandeling van Lyme-borreliose. Patiënten met ernstige klachten worden doorgaans doorgestuurd naar specialisten waar meer specifieke kennis aanwezig moet zijn. Het is echter wel belangrijk dat een huisarts kennis heeft van de complexiteit van de ziekte en patiënten adequaat kan doorverwijzen naar een specialist wanneer dat nodig is.

Het komt voor dat huisartsen op het verzoek van de patiënt ingaan om bloed te testen op Lyme-borreliose. Daarnaast testen huisartsen soms om meer zekerheid te krijgen over de diagnose. Wanneer de uitslag van de test negatief is, leidt dit wel eens tot discussie tussen de huisarts en de patiënt. Sommige patiënten hebben sterke vermoedens Lyme-borreliose te hebben waarbij de huisarts meer aandacht dient te schenken aan het klinische beeld, terwijl voor de huisarts de negatieve testuitslag de doorslag geeft. De huisarts mag ervan uitgaan dat een testuitslag normaal gesproken klopt, maar dient er toch rekening mee te houden dat geen enkele test 100% betrouwbaar is. Ook uit literatuur blijkt dat de sensitiviteit van serologische testen uiteenloopt.<sup>35</sup>

Uit ons onderzoek is naar voren gekomen dat twee derde deel van de artsen niet of nauwelijks bekend is met de CBO richtlijn. De CBO richtlijn dient als leidraad om Lyme-borreliose te behandelen. Als artsen zich niet aan de CBO richtlijn houden, wordt verwacht dat de arts de gekozen aanpak kan beargumenteren. Bij een bijeenkomst van de NVLP kwam naar voren dat artsen zich strikt aan de richtlijn zouden houden om zo verantwoording te voorkomen, maar uit ons onderzoek blijkt dat een groot deel van de artsen zich niet bewust aan de CBO richtlijn houdt. Een deel van de artsen kent de richtlijn niet en ook een aantal van de artsen die wel bekend waren met de CBO richtlijn gaven aan deze niet volledig te volgen. De experts die wij gesproken hebben gaven aan dat het nuttig is voor de diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose om een richtlijn te hebben. Het is daarom van belang dat artsen beter bekend raken met de CBO richtlijn.

Hoewel de CBO richtlijn een duidelijke leidraad is voor de diagnose en behandeling van Lyme-borreliose, zijn er echter discussiepunten naar aanleiding van deze richtlijn. Huisartsen geven aan dat op het gebied van de serologie nog

aanpassingen zouden kunnen worden gemaakt. Zo zouden ze graag vaker bloedonderzoek uit laten voeren dan in de CBO richtlijn wordt aanbevolen. Ook experts hebben verbeterpunten op het gebied van serologie. Zij geven aan dat een classificatiesysteem voor testen zoals in de ILADS richtlijn beter is dan een testuitslag die 'positief' of 'negatief' aangeeft. Patiënten vinden vooral de behandeling met antibiotica, zoals aanbevolen in de CBO richtlijn, te kort.

Lyme-borreliose is een complexe ziekte die nog maar twee decennia in de belangstelling staat. Er is in die tijd veel onderzoek gedaan, maar er blijven nog steeds onduidelijkheden. Zo is er op het gebied van co-infecties in Nederland nog weinig bekend. Hoe vaak dit voorkomt en wat dit voor invloed heeft op het ziektebeeld zou nog beter onderzocht kunnen worden. Co-infecties worden in de CBO richtlijn niet genoemd. Ook over de lengte van de antibioticumkuur bestaan verschillende opvattingen. Bovendien is aangetoond dat sommige antibiotica de bacterie aansporen om in de cystevorm over te gaan.<sup>39</sup> In de CBO richtlijn wordt hier geen rekening mee gehouden. Meer onderzoek is nodig om aan te tonen of de bacterie in cystevorm overgaat bij mensen en of de cystevorm weer in actieve vorm over kan gaan.

Om de CBO richtlijn goed tot zijn recht te laten komen zou deze geactualiseerd moeten worden met de laatste bevindingen.

De verschillende experts in ons onderzoek liggen meer op een lijn dan aanvankelijk gedacht werd. Allen zijn het er bijvoorbeeld over eens dat EM behandeld moet worden met antibiotica zonder diagnostiserende testen uit te voeren. De experts zijn het er over eens dat meer onderzoek uitgevoerd moet worden naar Lyme-borreliose. Volgens Kuiper is het vanwege de kleine aantallen chronische patiënten echter lastig om in Nederland een groot onderzoek op te zetten. Twee experts hebben duidelijk aangegeven dat er een richtlijn voor serologische testen moet komen.

In de media is veel aandacht voor Lyme-borreliose. Lyme-borreliose wordt gezien als een toenemende bedreiging voor de volksgezondheid. Verschillende stadia van Lyme-borreliose worden als ernstige ziektebeelden gepresenteerd. Er moet echter rekening gehouden worden met het feit dat patiënten met EM over het algemeen goed te behandelen zijn, terwijl dit in de media niet duidelijk naar voren wordt gebracht.

In dit onderzoek is een relatief klein aantal patiënten en huisartsen geïnterviewd. De patiënten die de enquête hebben ingevuld zijn lid van de NVLP en de ziekteduur van deze mensen is lang. Het zou kunnen dat er hierdoor een eenzijdig beeld ontstaan is, omdat deze patiënten tegen meer problemen zijn aangelopen dan de gemiddelde Lyme-borreliose patiënt. De huisartsen die hebben meegewerkt aan dit onderzoek, komen voor een groot deel uit de zuidelijke helft van het land. Het zou kunnen dat dit tot een enigszins vertekend beeld leidt. Huisartsen bleken moeilijk te benaderen voor dit onderzoek.

In ons onderzoek hebben wij de belangrijkste partijen (patiënten, huisartsen, experts) benaderd, en hebben wij een zo breed en objectief mogelijk beeld geprobeerd te verkrijgen van de problematiek omtrent diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose.

## **5: Aanbevelingen**

De CBO richtlijn voor Lyme-borreliose dient als leidraad voor onder andere huisartsen ter preventie, diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose. De richtlijn verdient meer aandacht onder huisartsen. Dit is te bereiken door een betere communicatie tussen huisartsen, experts, GGD's van verschillende regio's, NVLP en SAAG. Er zou bijvoorbeeld een discussiegroep moeten komen voor bovengenoemde partijen om te discussiëren over de verschillende opvattingen over Lyme-borreliose. Wellicht komt uit deze discussie meer duidelijkheid en eenduidigheid omtrent de diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose. Tevens kan deze discussie leiden tot een beter totaalbeeld van de argumenten van de verschillende betrokkenen.

Het is raadzaam om een voorschrift voor serologische testen te maken, waarin de voorwaarden voor een goede test beschreven worden om Lyme-borreliose te diagnosticeren.

Er is tot nu toe weinig onderzoek gedaan in Nederland naar de exacte omvang van Lyme-borreliose. Ook over de behandeling van andere symptomen dan EM bestaat nog veel onzekerheid. Verder onderzoek is nodig om meer duidelijkheid te krijgen over Lyme-borreliose in Nederland.

Om de CBO richtlijn goed tot zijn recht te laten komen zou deze geactualiseerd moeten worden met de laatste bevindingen.

De meningen over de omvang van Lyme-borreliose in Nederland lopen sterk uiteen. Daarom is het noodzakelijk dat een reëel beeld ontstaat over de omvang van Lyme-borreliose en de verschillende stadia. De betrokken partijen en de media dienen hierover duidelijkheid te verschaffen.

## **6: Literatuurlijst**

- 1: Ostfeld R. S, Canham C.D, Oggenfuss K, Winchcombe R.J, Keesing F. Climate, Deer, Rodents, and Acorns as Determinants of Variation in Lyme-Disease Risk. PloS Biol. 2006, 4: 145-150.
- 2: <http://www.rivm.nl/persberichten/2006/toenameziektevanlyme.jsp> 16 juni 2006.
- 3: <http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder>. Richtlijn "Lyme-borreliose".
- 4: [www.ILADS.org](http://www.ILADS.org). The International Lyme and Associated Diseases Society. Evidence-based richtlijnen voor het management van Lyme-borreliose.
- 5: [www.borreliose.nl](http://www.borreliose.nl) gevonden op 10 juni 2006.
- 6: Rapport "Kijken naar beter", Verslag ledenraadpleging NVLP, 2006.
- 7: Derdáková1 M., Iencakova D., Association of genetic variability within the *Borrelia burgdorferi* sensu lato with the ecology, Epidemiology of Lyme borreliosis in Europe. Ann Agric Environ Med 2005, 12, 165-172.
- 8: 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, 110(47):1803-1807.
- 9: Stanek G, Flamm H, Groh V, Hirschl A, Kristoferitsch W, Neumann R, Schmutzhard E, Wewalka G. Epidemiology of borrelia infections in Austria. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]. 1987, 263(3):442-449.
- 10: Vorob'eva NN, Sumlivaia ON. Clinical manifestations in acute Lyme diseases. Med Parazitol (Mosk). 2003, (4):3-7.
- 11: Mehnert WH, Krause G. Surveillance of Lyme borreliosis in Germany, 2002 and 2003. Euro Surveill. 2005, 10(4):83-85.
- 12: Danielsen AG, Weismann K. Lymphadenitis benigna cutis. A rare variation of Borrelia infection Ugeskr Laeger. 1999, 161(16):2375-2376.
- 13: <http://nl.wikipedia.org/wiki/Lyme-ziekte> gevonden op 20 juni 2006.
- 14: Thomas M. The Complexities of Lyme Disease, A Microbiology Tutorial. <http://www.canlyme.com/tom.html> gevonden op 20 juni 2006.
- 15: Baranton G., Seinostb G., Theodorea G, Postica D., Dykhuizen D. Distinct levels of genetic diversity of *Borrelia burgdorferi* are associated with different aspects of pathogenicity. Res. Microbiol., 2001, 152: 149-156.
- 16: Balmelli T. and. Piffaretti J. C. Association between different clinical manifestations of Lyme disease and different species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato Research in Microbiology, 1995, 146 (4): 329-340.
- 17: Rijpkema SGT, Tazelaar, DJ, Molkenboer, MJCH, et al. Detection of *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* and group VS116 by PCR in skin biopsies of patients with erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans. Clin Microbiol Infect 1997; 3:109-116.
- 18: Wang, G, van Dam, AP, Dankert, J. Phenotypic and genetic characterization of a novel *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolate from a patient with Lyme borreliosis. J Clin Microbiol 1999; 37:3025-3028.
- 19: Wilske, B. Microbiological diagnosis in Lyme borreliosis. Int J Med Microbiol 2002; 291(33):114-119.
- 20: Fraser, C. M., S. Casjens, W. M. Huang, G. G. Sutton, R. Clayton, R. Lathigra, O. White, K. A. Ketchum, R. Dodson, E. K. Hickey, M. Gwinn, B. Dougherty, J. F. Tomb, R. D. Fleischmann, D.

- Richardson, J. Peterson, A. R. Kerlavage, J. Quackenbush, S. Salzberg, M. Hanson, R. van Vugt, N. Palmer, M. D. Adams, J. Gocayne, and J. C. Venter. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature*, 1997, 390:580-586.
- 21: Casjens, S., N. Palmer, R. van Vugt, H. W. Mun, B. Stevenson, P. Rosa, R. Lathigra, G. Sutton, J. Peterson, R. J. Dodson, D. Haft, E. Hickey, M. Gwinn, O. White, and M. Fraser. A bacterial genome in flux: the twelve linear and nine circular extrachromosomal DNAs in an infectious isolate of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Mol. Microbiol.*, 2000, 35:490-516.
- 22: Singh S.K. and Girschick H.J. Review Molecular survival strategies of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*, *Lancet Infect Dis.*, 2004, 4 (9): 575-583.
- 23: Hans-Walter P, Bettina W, Weber K. Lyme borreliosis: basic science and clinical aspects. *Lancet*, 1994, 343: 1013-1016.
- 24: Montgomery RR, Malawista SE, Feen KJ, Bockenstedt LK. Direct demonstration of antigenic substitution of *Borrelia burgdorferi* ex vivo: exploration of the paradox of the early immune response to outer surface proteins A and C in Lyme disease. *J Exp Med*, 1996, 183: 261-269.
- 25: Stevenson B, Schwan TG, Rosa PA. Temperature-related differential expression of antigens in the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun.*, 1995, 63: 4535-4539.
- 26: Barbour AG, Hayes SF. Biology of *Borrelia* species. *Microbiol Rev.*, 1986, 50: 381-400.
- 27: Kersten A, Poitscheck S, Rauch S, Aberer E. Effects of penicillin, ceftriaxone and doxycycline on morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39: 1127-1133.
- 28: Preac Mursic V, Weber K, Pfister HW et al. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast 1-form variants. *Infection*, 1989, 17: 355-359.
- 29: Alban SP, Paul W, Johnson PW, Nelson DR. Serum starvation induced changes in protein synthesis and morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Microbiology*, 2000, 146: 119-127.
- 30: Klusman A.W.B. De complexiteit van Lyme-borreliose, Commentaar op de CBO-richtlijn Lyme-borreliose, <http://www.lymemed.nl/richtlijnen/complexiteit.pdf> gevonden op 20 juni 2006.
- 31: Benach JL, Coleman JL, Habicht GS, MacDonald A, Grunwaldt E, Giron JA. Serological evidence for simultaneous occurrences of Lyme disease and babesiosis. *J Infect Dis.*, 1985, 152:473-477.
- 32: DeMartino SJ, Carlyon JA, Fikrig E. Coinfections with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med.*, 2001, 345:150-151.
- 33: Krause PJ, McKay K, Thompson CA, Sikand VK, Lentz R, Lepore T, Closter L, Christianson D, Telford SR, Persing D, Radolf JD, Spielman A; Deer-Associated Infection Study Group. Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses: babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease. *Clin Infect Dis.*, 2002, 34:1184-1191.
- 34: Singh S.K. and Girschick H.J. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity 2004 Paediatric Rheumatology, Children's Hospital, University of Wurzburg, Wurzburg, Germany.
- 35: Gutierrez J, Nunez F, Maroto MC.. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis. *Rev Med Chil.*, 1998, 126(6):702-714.
- 36: Schutzer SE, Coyle PK, Reid P, Holland B *Borrelia burgdorferi*-specific immune complexes in acute Lyme disease. *JAMA*. 1999, 282(20):1942-1946.
- 37: Wilske, B, Preac-Mursic, V, Göbel, UB, et al. An OspA serotyping system for *Borrelia burgdorferi* based on reactivity with monoclonal antibodies and OspA sequence analysis. *J Clin Microbiol.*, 1993, 31:340-350.
- 38: Stricker RB, Winger EE. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol Lett.*, 2001, 76(1):43-48.

39: Murgia R, Piazzetta C, Cinco M. Cystic forms of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: induction, development, and the role of RpoS. Wiener klinische Wochenschrift., 2002,114(13-14):574-579.

40: NIAID, 2005. National Institute of Allergy and Infectious Diseases  
<http://www.niaid.nih.gov/dmid/lyme/protocol.htm> gevonden op 20 juni 2006.

## **Bijlagen**

### **1.1: Vragenlijst huisartsen**

Hoe heeft u informatie verkregen omtrent Lyme-borreliose?

Wordt u bijgeschoold omtrent Lyme-borreliose? En zo ja op welke manier?

Zou u meer kennis willen hebben omtrent Lyme-borreliose?

Raakt u wel eens in discussie met patiënten over de gestelde diagnose, wat zijn dan de meest voorkomende redenen van discussie?

Heeft u een idee hoeveel van de door u niet behandelde patiënten die zelf Lyme-borreliose vermoeden een second-opinion aanvragen?

#### **Behandeling:**

Op welke concrete voorbeelden / eisen baseert u zich dat iemand Lyme-borreliose heeft?

Gebruikt u voor de diagnosticering laboratorium testen (ELISA – Westernblot enz)

- Welke informatie over de testuitslagen krijgt u van het laboratorium? Is dit alleen positief of negatief of wordt er ook een mate van positiviteit gegeven?
- Wat vind u van de test resultaten, zijn ze makkelijk te begrijpen of vereist dit expertise?
- Hoe doorslaggevend is de uitslag van de test met betrekking tot uw diagnose?
- Laat u wel eens een herhalingstest uitvoeren (nog een keer ELISA b.v.)?

Wat zijn voor u de criteria om Lyme-patiënten door te verwijzen naar een specialist of ziekenhuis?

Bent u bekend met de CBO-richtlijn? Zo ja, volgt u in uw diagnose de CBO richtlijn?

Als u bekend bent met de CBO-richtlijn wat vindt u dan de sterke en zwakke punten van de CBO richtlijn?

Hoe groot denkt u dat het probleem van Lyme-borreliose in Nederland is?

Het RIVM heeft in 2005 een landelijk onderzoek uitgevoerd naar het vóórkomen van de ziekte van Lyme in de huisartsenpraktijk. Het RIVM heeft daarbij 8000 huisartsen aangeschreven en onderstaande vier vragen laten beantwoorden. Heeft u meegedaan aan dit RIVM onderzoek? Zo nee, wilt u de volgende vier vragen beantwoorden.

- Hoeveel tekenbeten ziet u per jaar ongeveer in uw praktijk?
- Hoeveel patiënten met een Erythema Migrans ziet u per jaar in uw praktijk?

- Hoeveel mensen heeft u in uw praktijk?
- Hoeveel mensen zijn er opgenomen in het ziekenhuis na een tekenbeet?

Zou u er interesse in hebben om mee te werken aan prospectief onderzoek van het RIVM? De vraag is dan of u teken op wilt sturen naar RIVM met aanvullende informatie over de locatie in Nederland waar te teek is aangetroffen en de leeftijd van de patiënt.

## 1.2: Gegevens huisartsen

Aantal patiënten en tekenbeten per huisartsenpraktijk

| praktijkgrootte | aantal teken |       |       |       |       |       |     |
|-----------------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
|                 | ≤10          | 11-20 | 21-30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | >60 |
| <1500           |              |       |       |       |       |       |     |
| 1500-2000       | 3            | 1     |       |       | 1     |       |     |
| 2000-2500       | 2            |       | 1     | 1     | 1     | 1     |     |
| 2500-3000       | 3            | 6     | 1     | 1     | 1     | 2     | 1   |
| >3000           |              | 1     |       |       |       |       | 1   |

Aantal EM per aantal tekenbeten

| aantal teken | aantal EM |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|--------------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
|              | 1         | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| ≤10          | 4         |   | 1 |   |   |   |   |   |   |    |
| 11-20        | 3         |   | 1 | 1 |   | 1 |   |   |   | 1  |
| 21-30        |           | 1 | 1 |   | 1 |   |   |   |   |    |
| 31-40        | 1         |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| 41-50        | 2         |   |   | 1 |   |   |   |   |   |    |
| 51-60        |           | 1 | 3 |   | 1 |   |   |   |   |    |
| >60          |           |   |   |   |   |   |   |   |   | 1  |

## **2: Vragenlijst patiënten**

- Hoe lang bent u al Lyme-borreliose patiënt?
- Wordt u momenteel behandeld door een huisarts voor Lyme-borreliose?
- Welke behandelingen voor Lyme-borreliose en hieruit voortvloeiende klachten heeft u gehad en wat was het effect van deze behandelingen?
- Uit de NVLP enquête 'Kijken naar beter' bleek dat veel patiënten informatievoorziening door huisartsen niet toereikend vinden (91% van de respondenten wil bekendheid van de ziekte bij huisartsen vergroten). Welke informatie heeft u gemist?
- Bent u tevreden over de handelwijze bij Lyme-borreliose van uw eigen huisarts? Waarom wel/niet?
- Bent u bij uw huisarts tegen problemen aangelopen m.b.t. diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose? Zo ja, welke problemen?
- Heeft u de CBO en/of ILADS richtlijn voor Lyme-borreliose gelezen?
- Heeft u met uw huisarts/specialist wel eens gesproken over de CBO of de ILADS richtlijn?
- Wat vindt u sterke en zwakke punten van de huidige CBO richtlijn? Hoe hebt u uw mening gevormd over deze punten?