

## **Communiceren met chronische lymepatiënten: hoe het zeker niet moet**

*Reactie op publicatie Amsterdamumc en Radboudumc over een focusgroep onderzoek naar vijftien chronische lymepatiënten.*

Onderzoekers van het Amsterdam UMC en Radboud UMC publiceerden in juni 2022 een focusgroep onderzoek met de titel: “Het hele verhaal kennen – een focusgroep onderzoek naar de ervaringen van patiënten met chronische lyme-geassocieerde symptomen (chronische Lymeziekte) (1).”

De onderzoekers stellen dat zorgverleners vaak moeite hebben om effectieve zorg te bieden aan patiënten met chronische lyme-geassocieerde symptomen (chronische Lymeziekte, CLD), waardoor deze patiënten zich mogelijk verkeerd begrepen of verwaarloosd voelen door de gezondheidszorg. Hun studie is de eerste die gebruikmaakt van een gecombineerde medische en communicatie-wetenschappelijke benadering en heeft tot doel de ervaringen van patiënten met CLD en CLD-gerelateerde zorg te beoordelen, thema's en repertoires in de verhalen van deze patiënten te identificeren en mogelijke manieren te bieden om de communicatie met hen te verbeteren, zo stellen de auteurs.

Dat de ervaringen van vijftien patiënten met de gezondheidszorg in de publicatie worden belicht vinden we positief, maar de uitwerking vinden we patiënten, de lyme materie en de wetenschappelijke discussie geen recht doen.

De ironie is dat de onderzoekers in hun publicatie een subjectief verhaal creëren omtrent de ervaring en communicatie van de vijftien deelnemende patiënten, waarmee ze precies dat veroorzaken waarover patiënten hun beklag doen. Namelijk: artsen nemen hun ziekte niet serieus, artsen begrijpen hen niet en geven geen goede zorg.

### **Chronische lyme en de wetenschappelijke discussie**

De auteurs geven geen juiste beschrijving van late/chronische lyme. Ze benoemen late manifestaties zoals acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) en Lyme-artritis en stellen dat deze manifestaties wijzen op een actieve infectie. De auteurs benoemen echter niet chronische neuroborreliose. Dit is onjuist, zeker gezien het feit dat bij Nederlandse patiënten chronische neurologische symptomen vaker op de voorgrond staan dan artritis of een ACA, mogelijk doordat *B. garinii* in Europa vaker voorkomt.

De wetenschappelijke discussie over het Post Treatment Lyme Syndroom (PTLS) en zijn verschillende mogelijke oorzaken wordt niet objectief benoemd:

- persisterende infectie;
- auto-immuunreacties en immuunreacties tegen dood antigenemateriaal;
- (overgebleven of blijvende) weefselschade veroorzaakt door de infectie en ontstekingen;
- co-infecties met andere organismen zoals Bartonella, Babesia en andere.
- combinaties van bovenstaande oorzaken.

Een inhoudelijke discussie (2) die wereldwijd onderbouwd met wetenschappelijke referenties gevoerd wordt tussen artsen en wetenschappers. Tevens vermelden de auteurs het niet dat er nog geen test is voor een actieve en chronische infectie, dat de huidige testen indirect zijn en de PCR testen nog in de kinderschoenen staan (3).

De auteurs wijzen niet op hetgeen er gevonden is in onderzoek bij chronische lymepatiënten/post treatment lyme disease syndroom, namelijk: wijdverspreide ontsteking in de hersenen, locale veranderingen in doorbloeding en metabolisme in de hersenen, dunne vezelneuropathie, afwijkingen in het immuunsysteem en veranderingen het microbioom.

Ze wijzen niet op de complexiteit van de Borrelia bacterie met zijn verschillende ontwijkings- en overlevingsmechanismen en immuundisregulatie. Niet op de diverse mechanismen die bij borreliose mogelijk een rol spelen in de pathogenese van de ontstekingsreactie in het zenuwstelsel en niet op het feit dat een Borrelia-infectie elders in het lichaam ook op afstand tot een ontstekingsreactie in cerebro kan leiden.

Ze laten een relatief groot aantal publicaties onvermeld die bewijzen dat persistentie van de infectie na antibioticabehandeling vóórkomt in mensen (4- 13). Zie tevens bijlage 1 voor studies die het falen van de behandeling laten zien na een standaardkuur in mensen en bijlage 2 voor studies die persistentie laten zien in mensen. Dit wordt verder ondersteund door proefdieronderzoek (14, 15, 16, 17) en ander onderzoek naar de microbiologische eigenschappen van de Borrelia-bacterie (18-24). De bacterie Borrelia burgdorferi beschikt over vernuftige mechanismen om zichzelf te beschermen en om onder ongunstige omstandigheden te overleven. De bacterie deelt zich zeer langzaam en kan gedurende lange periodes voortbestaan zonder zich te delen. Naast de beweeglijke spirocheetvorm bestaan er ook andere verschijningsvormen van de bacterie, zoals variabele ronde vormen, geaggregeerde microkolonievormen, L-vormen en zelfs grotere biofilmachtige structuren. Deze persistervormen (25) worden niet

goed herkend door het immuunsysteem en zijn ongevoelig voor de gangbare antibiotica. Nieuw onderzoek naar persistercellen, nieuwe antibioticacombinaties en antimicrobiële middelen (26-38) plaatst vraagtekens bij de huidige keuze van antibiotica voor de ziekte van Lyme (39), en met name voor de chronische vorm.

### **Het onjuist wegzetten van chronisch zieke patiënten**

De patiënten die chronisch ziek zijn geworden sinds een *Borrelia* infectie betreft geen homogene groep. Patiënten kunnen zeer van elkaar verschillen qua ziekte-ernst, ziekteduur, type symptomen en waar in het lichaam deze optreden, diagnose delay, reactie op de behandeling en de aanwezigheid van eventuele co-infecties.

In de praktijk hebben deze patiënten vaak een scala aan multisysteem symptomen, waaronder neurologische-, neuropsychiatrische-, gewrichts-, hart en symptomen zoals ernstige vermoeidheid/post-exertionele malaise (PEM), pijn en cognitieve stoornissen. Patiënten behouden hun symptomen na een standaard antibioticabehandeling, krijgen er nieuwe symptomen bij, gaan soms achteruit of de symptomen keren na een symptoomvrije periode weer terug.

Chronische lyme kan onderverdeeld worden in twee subcategorieën:

Categorie 1- onbehandelde chronische ziekte van Lyme (Patiënten bij wie de diagnose niet tijdig is vastgesteld en die derhalve een langdurige onbehandelde infectie hebben).

Categorie 2- chronische ziekte van Lyme na een standaardkuur met antibiotica (patiënten die tijdig zijn gediagnosticeerd met lyme en waarbij de symptomen persisteren na een standaardkuur met antibiotica. Dit kan direct zijn, of de patiënt krijgt na een symptoomvrije periode een terugval).

De chronische groep wordt subjectief weggezet als een groep zonder lyme specifieke symptomen en vaak zonder positieve conventionele laboratoriumtests. Dit terwijl het zo ongenueanceerd niet ligt. Om het onderzoek van de Lymevereniging "De Lyme monitor" als voorbeeld te geven waar in de referenties van de publicatie naar verwezen wordt. In de Lyme monitor heeft bijna de helft een erythema migrans gehad en 78% positieve testen. Van de kwart patiënten met positieve LTT of Elispot testen, hetgeen we geen conventionele testen zouden kunnen noemen, heeft een deel een erythema migrans gehad en een deel ook

een positieve elisa en western/immunoblot of pcr test in Nederland of het buitenland. Bijna alle patiënten zijn gediagnosticeerd door een arts en patiënten met te weinig gegevens zijn geëxcludeerd.

Tevens wordt de term aspecifiek onjuist gebruikt, aangezien de meeste symptomen bij ziekten aspecifiek zijn en dit niet gebruikt wordt om een diagnose in twijfel te trekken. Aspecifieke symptomen komen veelvuldig voor bij lyme, hetgeen ook uit de literatuur blijkt.

Neem een symptoom zoals zenuwpijn, een symptoom dat bij veel andere ziekten kan voorkomen en ook vaak bij lyme voorkomt. Veel chronische lymepatiënten hebben dit symptoom. Omdat het symptoom ook bij andere ziekten voorkomt, is dit geen reden om de diagnose chronische lyme in twijfel te trekken. De auteurs doen alsof aspecifiek bijna altijd gelijk staat aan zeker geen lyme. Ze creëren een universum waarin aspecifieke symptomen er bij lyme duidelijk niet mogen zijn.

De auteurs stellen dat aspecifieke symptomen zelden op lyme wijzen. Ze stellen dat als patiënten medische hulp zoeken voor dergelijke symptomen, zorgverleners een korte maar grondige (diagnostische) interventie in een vroeg stadium moeten doen, wat de potentie heeft om te voorkomen dat patiënten zich verschuilen achter een invaliderend verhaal, waar moeilijk aan te ontsnappen is.

De auteurs plaatsen chronisch zieke lymepatiënten in de categorie somatisch onverklaarde symptomen. Artsen zouden deze patiënten moeten vertellen dat hun symptomen vaak voorkomen, een goede prognose hebben en persistentie zeldzaam is. Ze pleiten voor een benadering volgens het biopsychosociale model (BP-model). Een model waarmee ME/CVS patiënten jarenlang onjuist behandeld zijn en waarmee hun ziekte met psychologische en gedragsmatige verklaringen gepseudologiseerd is. Waarmee onderzoek naar de biomedische oorzaken van hun ziekte jarenlang is gestagneerd. De chronische lymepatiënten en de long-covidpatiënten, waarmee in de publicatie een vergelijking wordt gemaakt, lijken nu aan de beurt te zijn. De belangen in de cognitieve gedragsideologie zijn groot (40, 41), terwijl de onderbouwing aan alle kanten rammelt en ontbreekt en berust op cirkelredenerie en subjectieve aannames. Het behandelingsparadigma gebaseerd op het BP-model leidt in de praktijk niet tot patiënten die genezen of tenminste sterk verbeteren en weer kunnen functioneren en deelnemen aan het maatschappelijke en sociale leven.

De vijftien patiënten in de focusgroep, die elkaar niet eerder hebben gezien, zouden een gedeeld universum creëren volgens de auteurs. Een universum waarin zij “ja- en amen” zeggen op elkaars ervaringen en elkaar ziekte aanpraten dan wel in stand houden door gezamenlijk een invaliderend verhaal te creëren (“disabling narrative”). In de “Limitations” stellen de auteurs wel dat gezien de betwiste aard van de blijvende klachten, deze redenering van zichzelf vervullende verwachtingen alleen een hypothese is en niet teruggevonden kan worden bij andere chronische condities, maar het is dan wel gesuggereerd en de schade aangericht. Sterker nog, de auteurs suggereren dat counseling door peer supportgroepen begeleid zouden moeten worden door een medisch professional. Dit lijkt op een vorm van gaslighting omdat er met deze suggesties geen rekening gehouden wordt met het feit dat er wel degelijk een stealth-bacterie, met alle gevolgen van dien, ten grondslag kan liggen aan de chronische symptomen of andere biomedische oorzaken.

Het gebruik van de ‘je’ vorm door de deelnemende patiënten, hetgeen door de auteurs uitgelegd wordt als het creëren van een gezamenlijke basis om zo geldigheid te geven aan de gezamenlijke ervaring, had ook uitgelegd kunnen worden als een gevolg van de onveilige of onpersoonlijke situatie in de focusgroep. Mede door de kleine aantallen en neutrale vragen, is het goed mogelijk dat patiënten niet echt contact met elkaar leggen en de ‘groep’ zelf geen veiligheid biedt, zeker als het gaat om het verwoorden van de toch al onprettige ervaringen met Lymeziekte en de medische zorg.

Bovendien zijn de deelnemers verkeerd geïnformeerd. Ze zijn geïnformeerd dat het doel van de studie was om inzicht te krijgen in de ervaringen van patiënten met chronische Lyme-gerelateerde symptomen en niet over hoe ze er over communiceren, wat de focus is van het artikel. Deze nadruk kan er eveneens toe hebben bijgedragen dat ze in algemene termen ook voor andere patiënten hun toelichting hebben willen geven.

De suggestieve teksten in de discussie van deze publicatie waarmee chronische Lyme-patiënten onjuist weg worden gezet, het subjectieve verhaal wat om deze patiënten heen wordt gecreëerd zonder recht te doen aan hun ervaring, de Lyme materie en een wereldwijde wetenschappelijke discussie, werkt het niet serieus nemen, slechte zorg met ondermaatse diagnostiek, vooringenomen wetenschappelijk onderzoek en een onjuiste benadering van chronische Lyme-patiënten in de hand. We vinden het onethisch dat de vijftien deelnemende patiënten hiervoor gebruikt zijn.

## Gegevens deelnemers

In de publicatie worden verschillende aannames subjectief en suggestief de ether in gestuurd over chronische lyme en chronische lymepatiënten, maar het wordt niet inzichtelijk gemaakt wat het daadwerkelijke verhaal is van de vijftien deelnemers aan de studie. Er zijn zogenoemde “self-identified chronic lymepatiënten” geïnccludeerd – het enige inclusie criterium.

Maar hadden deze patiënten een tekenbeet en of een erythema migrans (EM) in de anamnese? Met de opmerking dat circa de helft van de patiënten geen tekenbeet opmerkt en geen EM krijgt. Wat waren hun testuitslagen in binnen en of buitenland? Wat is de ernst en frequentie van hun symptomen en de kwaliteit van hun leven? Is er een lyme diagnose door een arts gesteld? Heeft men de moeite gedaan om de in de studie genoemde symptomen zoals ernstige vermoeidheid, gehoorverlies, problemen met het zicht, verminderde motorische coördinatie en cognitieve stoornissen te onderzoeken? Zijn er inspanningstesten gedaan, nauwkeurig neurologisch onderzoek, een gehoortest, is er naar de ogen gekeken, een neuropsychologisch onderzoek afgenomen, een pet scan? Wat was de reactie op de behandeling? De auteurs maken nergens inzichtelijk wat de behandelingen van deze patiënten zijn geweest.

Vragenlijsten om de ziekte, de ziektegeschiedenis en de gegevens van de deelnemende patiënten goed in kaart te brengen in dit onderzoek, zijn dan ook niet afgenomen. Hetgeen niet zorgvuldig is. Immers de enige conclusie die je kunt trekken bij te weinig gegevens, is geen conclusie.

Vervolgens worden er wel verschillende subjectieve uitspraken gedaan en conclusies en hypothesen verbonden aan een zeer vage studie-opzet en worden deze subjectieve en ongepaste conclusies geprojecteerd op chronische lyme en chronische lymepatiënten.

Dit is schadelijk voor de belangen van patiënten en het geeft geen goede voorlichting aan artsen. Geen wonder dat er veel fouten worden gemaakt in de spreekkamer en patiënten vaak niet serieus genomen worden. Immers chronische lyme is een klinische diagnose en elke patiënt heeft recht op een genuanceerde weging van al zijn gegevens om zo tot een individueel behandelplan te komen, wat bij een deel van deze patiënten antibioticabehandeling kan betekenen vanwege een mogelijke persisterende infectie (42, 43). Bovenal hebben deze patiënten recht op meer biomedisch onderzoek gericht op de mogelijke oorzaken en betere behandeling van hun chronische ziekte.

## Taal suggestief ingezet

Enkele voorbeelden waarmee de auteurs taal inzetten waardoor er in de spreekkamer met een gekleurde/subjectieve bril naar chronische lymepatiënten gekeken wordt en zij niet serieus genomen worden:

Er worden termen gebruikt zoals (we citeren in het Engels):

- getting stuck/entrenched themselves in a disabling narrative,
- prevent patients from reinforcing a collective, disabling narrative and getting 'stuck' therein.
- Our participants used to presuppose and mutually agree that there is such a thing as CLD, and that this is a genuine biological disease with a plethora of accompanying symptoms. in some respects even communicatively 'construct' a reality in which their own and others' experiences merge."
- "A similar effect may exist in CLD patients, who collectively construct and expand the meaning of the term CLD, which may in turn influence them in the way they experience their symptoms." (looping effect).

In het Engels zijn formuleringen gekozen die denigrerend zijn en twijfel zaaien. De formuleringen zijn gebaseerd op de aanname van de auteurs dat persistente infectie bij deze patiënten niet aanwezig is, waardoor zij het kennelijk gerechtvaardigd vinden dat ze zulke taal kunnen gebruiken. Het is discussiëren over de hoofden van patiënten en in twijfel trekken of wat zij ervaren aan ziekte symptomen wel echt is. Bovendien is dit niet wat men hoort te doen in een discussie bij een ziekte waarbij er nog veel onzekerheden zijn en er discussie is over de mogelijke biomedische oorzaken. Dit is het toppunt van het niet-serieus nemen van patiënten en het is heel schadelijk.

Ook het gebruik van de uitdrukkingen 'presuppose', 'that there is such a thing as CLD, and that this a genuine biological disease' komt sarcastisch over, de uitdrukkingen zeggen zoveel als "patiënten denken wel dat het bestaat, maar ze zijn feitelijk niet goed wijs" - vervolgd met de zin 'with a plethora of accompanying symptoms' wat de cynische connotatie compleet maakt. Plethora wil zeggen: overvloedig en heeft de bijmaak van buitensporig/abnormaal veel, met andere woorden niet serieus te nemen.

Het artikel poogt twijfel te zaaien over de validiteit van de symptomen die de deelnemers ervaren. De ziekte wordt gepsihologiseerd door de subjectieve aannames en suggestieve taal die erop losgelaten wordt. Zo veroorzaken de auteurs verwarring en pogen een gepasseerd station nieuw leven in te blazen.

Een bizar voorbeeld is:

“In the excerpt below, all three phenomena of common ground construction come together. In this particular fragment, participants discuss a journalistic article about suicide among CLD patients (emphasis added in bold):

*P14: Long before **you** get into **the** suicidal state, there should already be help, at least psychological help.*

*P12: And recognition...*

*P14: Because I think it really comes out of desperation.*

*P12: **Yeah**, not being heard.*

*P14: **Yes**, and feeling all alone and no perspective.”*

Hier letten de auteurs alleen op taal – en niet op wat er gezegd wordt. Dit is een ultiem voorbeeld van hoe er niet geluisterd wordt naar patiënten en naar wat ze zeggen.

Met het artikel doen de auteurs eigenlijk wat ze de deelnemers toedragen: namelijk het ontwikkelen van een voor chronische lymepatiënten schadelijke narrative.

Door een aantal citaten van patiënten letterlijk te publiceren gaat er tevens de suggestie vanuit dat deze citaten representatief zijn voor chronische lymepatiënten in het algemeen. Dat het om citaten gaat van patiënten waarvan de inclusiecriteria onduidelijk zijn, wordt tevens onvoldoende benadrukt. Om twee voorbeelden te geven:

*“P2: And you get antibiotics or whatever treatment, and then it does something, but then after a few months, or a year, or two years, boom: there we go again.”*

Patiënten die baat hebben bij antibioticabehandeling, dan wel tijdelijk of opgeknapt zijn, hebben in onze ervaring geen baat bij “wat voor een behandeling



dan ook". Van het citaat gaat de suggestie uit dat het niet uitmaakt wat voor een behandeling je chronische lymepatiënten geeft.

*"He [patient organization], I telephoned them. And that shocked me terribly. I called them, and I think I spoke to a very young person, and I talked about some mild complaints, not at all extremely serious, and in her second sentence she advised me to start taking antibiotics just on my own. So yeah, that shocked me a lot."*

Chronische lymepatiënten hebben in onderzoek een zeer lage kwaliteit van leven en symptomen die qua ernst en frequentie hoog scoren en zijn meestal geen mild zieke patiënten. Chronische lymepatiënten die onder begeleiding van een arts verdere antibiotica krijgen zijn in de praktijk geen mild zieke patiënten. De telefoonlijn van de Lymevereniging adviseert patiënten nooit op eigen houtje antibiotica te slikken en geeft algeheel geen medisch advies.

## **Patiëntenvertegenwoordigers**

Aan het eind van de publicatie staat dat patiëntenvertegenwoordigers advies hebben gegeven bij de studieopzet, uitvoering en feedback hebben gegeven op het manuscript. De Lymevereniging en de Stichting Tekenbeetziekten willen met klem benadrukken dat zij geen patiëntenvertegenwoordigers hebben afgevaardigd voor deze studie en dus geen enkele kans hebben gehad op input bij de onderzoeksopzet, uitvoer en het manuscript. De patiëntenorganisaties zijn op geen enkele wijze betrokken geweest bij het onderzoek en onderschrijven de publicatie niet.

## **Patiëntenorganisatie**

In de publicatie staat het volgende citaat:

*"P16: De [patiëntenorganisatie], ik heb ze gebeld. En dat schokte me enorm. Ik heb ze gebeld, en ik denk dat ik een heel jong persoon heb gesproken, en ik had het over een paar milde klachten, helemaal niet extreem ernstig, en in haar tweede zin adviseerde ze me om alleen antibiotica te gaan slikken. Dus ja, dat schokte me enorm."*

De Lymevereniging komt graag in contact met deze deelnemer. Bij de telefoonlijn van de Lymevereniging werken we met een vast inhoudelijk protocol, wordt geen medisch advies gegeven, wordt indien noodzakelijk verwezen naar een arts en werken mensen boven de 40 of 50 jaar. We zijn dan ook uiterst verbaasd over het citaat en horen graag de ervaring van deze patiënt.

## Conclusie

De publicatie van Baarsma en collega's doet chronische lymepatiënten en de discussie over de mogelijke biomedische oorzaken van chronische lyme geassocieerde symptomen geen recht. Chronische lymepatiënten worden gestigmatiseerd als patiënten die met elkaar een ziekte hebben gecreëerd die eigenlijk niet bestaat. Een ziekte met zogenaamd een goede prognose al zijn de meeste chronische lymepatiënten in de achterban van de patiëntenorganisaties al 10, 20, 30, 40 jaar ziek en alles wat daartussen zit en vaak ook te ziek om een "common ground" te ontwikkelen met andere lotgenoten. Persisterende infectie als een van de mogelijke biomedische oorzaken van chronische lyme geassocieerde symptomen wordt ontkend. Er wordt gepleit voor het wel bekende biopsychosociale model voor de benadering van chronische lymepatiënten, wat al sinds jaar en dag faalt. Chronische lymepatiënten hebben recht op een biomedische benadering. Het patiëntenbelang staat in de publicatie duidelijk niet voorop.

- 
1. Baarsma ME, Claassen SA, van der Horst HE, Hovius JW, Sanders JM. Knowing the entire story - a focus group study on patient experiences with chronic Lyme-associated symptoms (chronic Lyme disease). *BMC Prim Care*. 2022 Jun 2;23(1):139. doi: 10.1186/s12875-022-01736-5. PMID: 35655143; PMCID: PMC9160505.
  2. Bobe JR, Jutras BL, Horn EJ, Embers ME, Bailey A, Moritz RL, Zhang Y, Soloski MJ, Ostfeld RS, Marconi RT, Aucott J, Ma'ayan A, Keesing F, Lewis K, Ben Mamoun C, Rebman AW, McClune ME, Breitschwerdt EB, Reddy PJ, Maggi R, Yang F, Nemser B, Ozcan A, Garner O, Di Carlo D, Ballard Z, Joung HA, Garcia-Romeu A, Griffiths RR, Baumgarth N, Fallon BA. Recent Progress in Lyme Disease and Remaining Challenges. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 18;8:666554. doi: 10.3389/fmed.2021.666554. PMID: 34485323; PMCID: PMC8416313.
  3. Gezondheidsraadrapport Lyme onder de loep 26 juni 2013: [Lyme onder de loep | Advies | Gezondheidsraad](#)
  4. Gadila SKG, Rosoklija G, Dwork AJ, Fallon BA, Embers ME. Detecting *Borrelia Spirochetes*: A Case Study With Validation Among Autopsy Specimens. *Front Neurol*. 2021 May 10;12:628045. doi: 10.3389/fneur.2021.628045. PMID: 34040573; PMCID: PMC8141553.
  5. Shor S, Green C, Szantyr B, et al. Chronic Lyme Disease: An Evidence-Based Definition by the ILADS Working Group. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(4).
  6. Sapi E, Pabbati N, Datar A, Davies EM, Rattelle A, Kuo BA. Improved culture conditions for the growth and detection of *Borrelia* from human serum. *Int J Med Sci* 2013;10:362–76.
  7. E. Sapi, K. Balasubramanian, A. Poruri, J. S. Maghsoudlou, K. M. Socarras, A. V. Timmaraju, K. R. Filush, K. Gupta, S. Shaikh, P. A. S. Theophilus, D. F. Luecke, A. MacDonald, B. Zelger. Evidence of in vivo existence of *Borrelia* biofilm in borrelial lymphocytomas, *European Journal of Microbiology and Immunology*, Volume 6, Issue 1, DOI: 10.1556/1886.2015.00049 <http://www.akademai.com/doi/abs/10.1556/1886.2015.00049>

8. Peer Reviewed Evidence of Persistence of Lyme Disease Spirochete *Borrelia burgdorferi* and Tick-Borne Diseases. <https://www.ilads.org/wp-content/uploads/2018/07/CLDList-ILADS.pdf>

9. Eva Sapi , Rumanah S. Kasliwala , Hebo Ismail 1, Jason P. Torres, Michael Oldakowski, Sarah Markland , Gauri Gaur, Anthony Melillo , Klaus Eisendle , Kenneth B. Liegner, Jenny Li-bien and James E. Goldman . The Long-Term Persistence of *Borrelia burgdorferi* Antigens and DNA in the Tissues of a Patient with Lyme Disease. *Antibiotics* 2019, 8, 183; doi:10.3390/antibiotics8040183

10. Marques A et al. Xenodiagnosis to detect *Borrelia burgdorferi* infection: a first-in-human study. *Clin Infect Dis.* 2014 , CID, 58:937-945.

11. Oksi J, Marjamäki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med.* 1999 Jun;31(3):225-32.

12. HHS.gov. Report of the Pathogenesis, Transmission and Treatment Subcommittee to the Tick-Borne Disease Working Group. <https://www.hhs.gov/ash/advisorycommittees/tick-borndisease/reports/pathogenesis-transmission-2018-5-9/index.html>.

13. Rudenko, N.; Golovchenko, M.; Vancova, M.; Clark, K.; Grubhoffer, L.; Oliver, J.H. Isolation of live *Borrelia burgdorferi sensu lato* spirochaetes from patients with undefined disorders and symptoms not typical for Lyme borreliosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016, 22, 267.e9–267.e15

14. Monica E. Embers, Nicole R. Hasenkampf, Mary B. Jacobs, Amanda C. Tardo, Lara A. Doyle-Meyers, Mario T. Philipp, Emir Hodzic (2017). Variable manifestations, diverse seroreactivity and post-treatment persistence in non-human primates exposed to *Borrelia burgdorferi* by tick feeding. *PLOS ONE*, 2017; 12 (12) DOI: 10.1371/journal.pone.0189071

15. Nicholas A. Crossland, Xavier Alvarez, Monica E. Embers. Late Disseminated Lyme Disease: Associated Pathology and Spirochete Persistence Post-Treatment in Rhesus Macaques. *The American Journal of Pathology*, 2017; DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.11.005

16. Barthold S et al., Resurgence of Persisting Non-Cultivable *Borrelia burgdorferi* following Antibiotic Treatment in Mice 2010; *AAC*, 54:643-51; Hodzic E et al. 2014, *PLoS One* 9: e86907.

17. Yrjänäinen H, Hytönen J, Hartiala P, Oksi J, Viljanen MK. Persistence of borrelial DNA in the joints of *Borrelia burgdorferi*-infected mice after ceftriaxone treatment. *APMIS.* 2010 Sep 1;118(9):665-73.

18. Cabello FC, Embers ME, Newman SA, Godfrey HP. *Borrelia burgdorferi* Antimicrobial-Tolerant Persistence in Lyme Disease and Posttreatment Lyme Disease Syndromes. *mBio.* 2022 Apr 25:e0344021. doi: 10.1128/mbio.03440-21. Epub ahead of print. PMID: 35467428.

19. Anderson C, Brissette CA. The Brilliance of *Borrelia*: Mechanisms of Host Immune Evasion by Lyme Disease-Causing Spirochetes. *Pathogens.* 2021;10(3):281. Published 2021 Mar 2. doi:10.3390/pathogens10030281

20. Berndtson K. Review of evidence for immune evasion and persistent infection in Lyme disease. 2013 Apr 23;6:291-306. doi: 10.2147/IJGM.S44114. Print 2013.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3636972/pdf/ijgm-6-291.pdf>
21. Øystein Brorson, Sverre-Henning Brorson, John Scythes, James MacAllister, Andrew Wier, and Lynn Margulis. Destruction of spirochete *Borrelia burgdorferi* round-body propagules (RBs) by the antibiotic Tigecycline. PNAS November 3, 2009 106 (44) 18656-18661; <https://doi.org/10.1073/pnas.0908236106>
22. Timmaraju VA, Theophilus PA, Balasubramanian K, Shakih S, Luecke DF, Sapi E. Biofilm formation by *Borrelia burgdorferi* sensu lato. FEMS Microbiol Lett. 2015 Aug;362(15):fnv120. doi: 10.1093/femsle/fnv12
23. Sapi E, Bastian SL, Mpoy CM, Scott S, Rattelle A, Pabbati N, Poruri A, Burugu D, Theophilus PA, Pham TV, Datar A, Dhaliwal NK, MacDonald A, Rossi MJ, Sinha SK, Luecke DF. Characterization of biofilm formation by *Borrelia burgdorferi* in vitro. PLoS One. 2012;7(10):e48277. doi: 10.1371/journal.pone.0048277. Epub 201
24. Sapi E, Kaur N, Anyanwu S, Luecke DF, Datar A, Patel S, Rossi M, Stricker RB. Evaluation of in-vitro antibiotic susceptibility of different morphological forms of *Borrelia burgdorferi*. Infect Drug Resist. 2011;4:97-113. doi: 10.2147/IDR.S19201. Epub 2011 May 3.
25. Rudenko N, Golovchenko M, Kybicova K, Vancova M. Metamorphoses of Lyme disease spirochetes: phenomenon of *Borrelia* persisters. Parasit Vectors. 2019 May 16;12(1):237. doi: 10.1186/s13071-019-3495-7.
26. Jie Feng, Wanliang Shi, Shuo Zhang and Ying Zhang. Identification of new compounds with high activity against stationary phase *Borrelia burgdorferi* from the NCI compound collection. Emerging Microbes & Infections juni 2015: [www.nature.com/emi/journal/v4/n6/full/emi201531a.html](http://www.nature.com/emi/journal/v4/n6/full/emi201531a.html)
27. Caskey and Embers. Persister Development by *B. burgdorferi* Populations In Vitro. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Jul 27. pii: AAC.00883-15: <http://aac.asm.org/content/early/2015/07/21/AAC.00883-15>.
28. Feng J, Weitner M, Shi W, Zhang S, Zhang Y. Eradication of Biofilm-Like Microcolony Structures of *Borrelia burgdorferi* by Daunomycin and Daptomycin but not Mitomycin C in Combination with Doxycycline and Cefuroxime. Front Microbiol. 2016 Feb 10;7:62. doi: 10.3389/fmicb.2016.00062. eCollection 2016.
29. Sharma et al. Bijaya Sharma, Autumn V. Brown, Nicole E. Matluck, Linden T. Hu and Kim Lewis. *Borrelia burgdorferi*, the causative agent of Lyme disease, forms drug-tolerant persister cells. Antimicrob Agents Chemother. May 26 2015: <http://aac.asm.org/content/early/2015/05/20/AAC.00864-15.abstract>.
30. Wu X1, Sharma B, Niles S, O'Connor K, Schilling R, Matluck N, D'Onofrio A, Hu LT, Lewis K. Identifying Vancomycin as an Effective Antibiotic for Killing *Borrelia burgdorferi*. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Oct 24;62(11). pii: e01201-18. doi: 10.1128/AAC.01201-18. Print 2018 Nov.

31. Jie Feng, Paul G. Auwaerter, Ying Zhang. Drug Combinations against *Borrelia burgdorferi* Persists In Vitro: Eradication Achieved by Using Daptomycin, Cefoperazone and Doxycycline. PLOS ONE DOI:10.1371/journal.pone.0117207 March 25, 2015.
32. Feng J, Li T, Yee R, Yuan Y, Bai C, Cai M, Shi W, Embers M, Brayton C, Saeki H, Gabrielson K, Zhang Y. Stationary phase persister/biofilm microcolony of *Borrelia burgdorferi* causes more severe disease in a mouse model of Lyme arthritis: implications for understanding persistence, Post-treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS), and treatment failure. *Discov Med*. 2019 Mar;27(148):125-138.
33. John R. Caskey, Nicole R. Hasenkampf, Dale S. Martin, Vladimir N. Chouljenko, Ramesh Subramanian, Mercedes A. Cheslock and Monica E. Embers. The Functional and Molecular Effects of Doxycycline Treatment on *Borrelia burgdorferi* Phenotype. *Front. Microbiol.*, 18 April 2019.
34. Feng J, Wang T, Shi W1, Zhang S, Sullivan D, Auwaerter PG, Zhang Y. Identification of novel activity against *Borrelia burgdorferi* persists using an FDA approved drug library. *Emerg Microbes Infect*. 2014 Jul;3(7):e49. doi: 10.1038/emi.2014.53. Epub 2014 Jul 2.
35. Ying Zhang. Persists, persistent infections and the Yin–Yang model. *Emerg Microbes Infect*. 2014 Jan; 3(1): e3.
36. Jie Feng, Ting Wang, Shuo Zhang, Wanliang Shi, Ying Zhang. An Optimized SYBR Green I/PI Assay for Rapid Viability Assessment and Antibiotic Susceptibility Testing for *Borrelia burgdorferi*. November 3, 2014 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111809>.
37. Feng J, Weitner M, Shi W, Zhang S, Sullivan D, Zhang Y. Identification of Additional Anti-Persister Activity against *Borrelia burgdorferi* from an FDA Drug Library. *Antibiotics (Basel)*. 2015 Sep 16;4(3):397-410. doi: 10.3390/antibiotics4030397.
38. othineni, V.R., Potula, H.S.K., Ambati, A. et al. Azlocillin can be the potential drug candidate against drug-tolerant *Borrelia burgdorferi* sensu stricto JLB31. *Sci Rep* 10, 3798 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59600-4>
39. Caskey JR, Hasenkampf NR, Martin DS, Chouljenko VN, Subramanian R, Cheslock MA, Embers ME. The Functional and Molecular Effects of Doxycycline Treatment on *Borrelia burgdorferi* Phenotype. *Front Microbiol*. 2019 Apr 18;10:690. doi: 10.3389/fmicb.2019.00690. PMID: 31057493; PMCID: PMC6482230.
40. David Tuller, DrPH. Trial By Error: The Usual Suspects Promote a Psychosocial “Research Agenda” for Long Covid. So many flaws, so little time. Should psycho-behavioral treatments be offered to long Covid patients?. 27 februari 2022
41. [This is BOOM Time!.mp4 \(dropbox.com\)](#) Professor Michael Sharpe said: “. . . we live in the greatest of times . . . Mental Health is the rage. This is BOOM time! We have a PRODUCT that is selling like hotcakes everywhere. How are we going to make enough PRODUCT?”
42. Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, van de Schoor F, Hovius JW. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ*. 2020;369:m1041. doi: 10.1136/bmj.m1041. [PubMed] [Cross-Ref] [Google Scholar].
43. 2. Gezondheidsraadrapport Lyme onder de loep 26 juni 2013, Bladzijde 14-15: [Lyme onder de loep | Advies | Gezondheidsraad](#)

## Bijlage 1.

Treatment Relapses and Failures on Short Term Therapy[3]	
Study/ Relapse or Failure %	Comments
Shadick (1999) [4] 37%	69 of 184 previously treated patients (37%) reported a previous relapse.
Treib (1998) [5] >50%	After 4.2 years, more than ½ of 44 treated patients with clinical signs of neuroborreliosis and specific intrathecal antibody production were symptomatic.
Logigian (1990) [6] 37%	After 6 months, 10 of 27 patients treated relapsed or failed treatment. 17 (63%) improved, 6 (22 percent) improved, then relapsed, 4 (15%) had no response."
Pfister (1991) [7] 37%	33 patients with neuroborreliosis treated. After a mean of 8.1 months, 10 of 27 were symptomatic and borrelia persisted in the CSF of one patient:
Shadick (1994) [8] 26%	10 of the 38 patients ...relapsed within 1 year of treatment and had had repeated antibiotic treatment."
Valesova (1996) [9] 38%	At 36 months, 10 of 26 had relapsed or progressed: complete response or marked improvement in 19, relapse in 6, and new symptoms in 4.
Asch (1994) [10] 28% - 53%	3.2 years after initial treatment: 28% relapsed with major organ involvement; 18% were reinfected. Persistent symptoms of arthralgia, arthritis, cardiac or neurologic involvement, were present in 114 (53%) patients."

## References

1. Preac-Mursic, V., et al., *Survival of Borrelia burgdorferi in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis*. Infection, 1989. **17**(6): p. 355-9.
2. Straubinger RK. PCR-Based quantification of *Borrelia burgdorferi* organisms in canine tissues over a 500-Day postinfection period. J Clin Microbiol, 2000; **38**(6): p. 2191-9.
3. Johnson, L.B. and R.B. Stricker, *Treatment of Lyme disease--a medicolegal assessment*. Expert Rev Anti-infect Ther, 2004. **2**(4): p. 533-57.
4. Shadick, N.A., et al., *Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease*. Ann Intern Med, 1999. **131**(12): p. 919-26.
5. Treib, J., et al., *Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis*. Neurology, 1998. **51**(5): p. 1489-91.
6. Logigian, E.L., R.F. Kaplan, and A.C. Steere, *Chronic neurologic manifestations of Lyme disease*. N Engl J Med, 1990. **323**(21): p. 1438-44.
7. Pfister, H.W., et al., *Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis*. J Infect Dis, 1991. **163**(2): p. 311-8.
8. Shadick, N.A., et al., *The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study*. Ann Intern Med, 1994. **121**(8): p. 560-7.
9. Valesova, H., et al., *Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone*. Infection, 1996. **24**(1): p. 98-102.
10. Asch, E.S., et al., *Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome*. J Rheumatol, 1994. **21**(3): p. 454-61.

Bijlage 2

Evidence for persistent <i>B. burgdorferi</i> infection following 2-4 weeks treatment for Lyme disease in humans*			
Study	Country	Persistence Shown by	Source
Weber (1988)	Europe	Histology	Brain, liver
Schmidli (1988)	Europe	Culture	Synovial fluid
Cimmino (1989)	Europe	Histology	Spleen
Preac-Mursic (1989)	Europe	Culture	Skin, CSF
Pfister (1991)	Europe	Culture	CSF
Strle (1993)	Europe	Culture	Skin
Preac-Mursic (1993)	Europe	Culture	Iris
Haupt (1993)	Europe	Culture	Ligament
Strle (1996)	Europe	Culture	Skin
Preac-Mursic (1996)	Europe	Culture	Skin, CSF
Oksi (1996)	Europe	Culture/PCR	CSF/ Brain, synovial fluid
Priem (1998)	Europe	PCR	Synovial fluid
Oksi (1999)	Europe	Culture, PCR	Blood
Breier (2001)	Europe	Culture	Skin
Hunfeld (2005)	Europe	Culture	Skin
Hudson (1998)	Australia	Culture, PCR	Skin
Steere (1988)	USA	Histology	Synovial
Kirsch (1988)	USA	Histology	Lymph node
Liegner (1993)	USA	Histology/PCR	Skin/ Blood
Battafarano (1993)	USA	Histology, PCR	Synovial fluid
Chancellor (1993)	USA	Histology	Bladder
Nocton (1994)	USA	PCR	Synovial fluid
Shadick (1994)	USA	Histology	Brain
Masters (1994)	USA	Culture	Blood
Lawrence (1995)	USA	PCR	CSF
Bayer (1996)	USA	PCR	Urine
Nocton (1996)	USA	PCR	CSF