

Richtlijn

# Lyme-borreliose

Richtlijn

# Lyme-borreliose

## Colofon

Richtlijn Lyme-borreliose  
ISBN: 90-76906-89-0

© 2004, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO  
Postbus 20064, 3502 LB Utrecht  
Internet: <http://www.cbo.nl>

Voor verzoeken tot gebruik van tekst(gedeelten) kunt u zich wenden tot de uitgever.

## Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.  
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn  
Tel. (0172) 47 61 91  
E-mailadres: [zuiden@zuidencomm.nl](mailto:zuiden@zuidencomm.nl)

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: [www.richtlijnonline.nl](http://www.richtlijnonline.nl).



De richtlijn Lyme-borreliose is mede tot stand gekomen door het programma 'Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling' (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten, waarvoor het ministerie van VWS financiële middelen beschikbaar stelt.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

De werkgroep Lyme-borreliose draagt deze richtlijn op aan wijlen Dr. D.J. Steensma. Dr. D.J. Steensma heeft als lid van de Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten een belangrijke rol gespeeld als initiatiefnemer van deze richtlijn.

**Organisatie:**

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

**Participerende verenigingen/instanties:**

Nederlands Huisartsen Genootschap  
 Nederlandsche Internisten Vereeniging  
 Nederlandse Vereniging van Artsen voor Revalidatie en Fysische Geneeskunde  
 Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfs geneeskunde  
 Nederlandse Vereniging voor Cardiologie  
 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie  
 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde  
 Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten  
 Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie  
 Nederlandse Vereniging voor Neurologie  
 Nederlandse Vereniging voor Pathologie  
 Nederlandse Vereniging voor Reumatologie  
 Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers  
 Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding LOI  
 Vereniging voor Infectieziekten

# Inhoudsopgave

<b>Samenstelling van de werkgroep</b>	<b>7</b>
<b>Algemene inleiding</b>	<b>9</b>
<b>Aanbevelingen</b>	<b>15</b>
<b>1 Epidemiologie en classificatie</b>	<b>21</b>
1.1 Epidemiologie Lyme-borreliose	21
1.2 Nederlandse data	22
1.3 Voorkomen van <i>Borrelia</i> -species in de Verenigde Staten en Europa	22
1.4 Classificatie van Lyme-borreliose	22
1.5 Klinische presentatie van Lyme-borreliose	23
<b>2 Laboratoriumdiagnostiek</b>	<b>25</b>
2.1 Kweek	25
2.2 'Polymerase chain reaction' (PCR)	26
2.3 Serologie	27
2.4 Antistoffen in liquor	34
2.5 Histologisch onderzoek, immunohistochemie en PCR op in paraffine ingebed materiaal	35
<b>3 Klinische beelden en diagnostiek</b>	<b>37</b>
3.1 Erythema migrans (EM)	37
3.2 <i>Borrelia</i> -lymfocytroom	42
3.3 Acrodermatitis chronica atroficans (ACA)	45
3.4 Neuroborreliose	49
3.5 Lyme-artritis	58
3.6 Lyme-carditis	61
3.7 Lyme-borreliose tijdens de zwangerschap en congenitale Lyme-borreliose	64
3.8 Enkele zelden voorkomende presentatievormen van Lyme-borreliose	66
<b>4 Behandeling</b>	<b>71</b>
4.1 Vroege Lyme-borreliose	71
4.2 Vroege gedissemineerde Lyme-borreliose	76
4.3 Late Lyme-borreliose	81
4.4 Postinfectieuze klachten en symptomen	83

5	<b>Preventie</b>	87
5.1	Voorkomen van tekenbeten	87
5.2	Voorkomen van <i>B. burgdorferi</i> -infectie na een tekenbeet	90
5.3	Voorkómen van ziekte en/of complicaties na een tekenbeet ('postexpositieprofylaxe')	92
5.4	Vaccinatie	95
	<b>Bijlagen</b>	<b>99</b>
1	Achtergrond, strategie en interpretatie van serodiagnostiek van Lyme-borreliose	101
2	Bedrijfsgeneeskundige benadering	107
3	Evidence-tabellen	111

## Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep is als volgt samengesteld:

- Prof. dr. P. Speelman, internist-infectioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, voorzitter
- Dr. B.M. de Jongh, arts-microbioloog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein, vice-voorzitter
- Mevrouw Drs. J. Wittenberg, epidemioloog, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, secretaris
- Drs. J.P.J. Bakker, revalidatiearts, Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar
- Mevrouw Dr. A.A.M. Blaauw, reumatoloog, UMC Utrecht, Utrecht
- Dr. A.P. van Dam, arts-microbioloog, LUMC, Leiden
- Drs. J.S. Dubbelboer, Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten
- Mevrouw Dr. E.H. Jaspars, dermatopatholoog, VU medisch centrum, Amsterdam
- Dr. H. Kuiper, neuroloog, Flevoziekenhuis, Almere
- Prof. dr. B.J. Kullberg, internist-infectioloog, UMC St Radboud, Nijmegen
- Mevrouw Drs. A.R.J. van Lennep-Sanders, huisarts, Driebergen
- Mevrouw Dr. M.J.M.H. Lombarts, Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten
- Mevrouw Dr. M.K.E. Nohlmans-Paulssen, arts-microbioloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede
- Drs. F.C. Nijman, huisarts, Witmarsum
- Dr. J.F.P. Schellekens, arts-microbioloog, RIVM, Bilthoven
- Drs. J.E. van Steenbergen, arts-epidemioloog, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding, Utrecht
- Drs. H.P.J. Stinis, bedrijfsarts, Nederlands Centrum voor beroepsziekten, Amsterdam
- Drs. D.J. Tazelaar, dermatoloog, Ziekenhuis De Tjongerschans, Heerenveen
- Dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag
- Dr. P.W. Westerhof, cardioloog, UMC Utrecht, Utrecht
- Dr. Th.F.W. Wolfs, kinderarts infectieziekten, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

Met dank aan Mw. Drs. J.J. van Cronenburg, vervangend secretaris, en Mw. S. Vermeend, secretaresse, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht

# Algemene inleiding

## Aanleiding

Lyme-borreliose is een door teken overgebrachte infectieziekte en wordt veroorzaakt door de *Borrelia*-bacterie. Per jaar consulteren in Nederland meer dan 65.000 patiënten hun huisarts vanwege een tekenbeet.<sup>1</sup> In 2001 werd naar schatting bij 13.000 patiënten erythema migrans (EM) vastgesteld. Deze schatting is gemaakt op basis van een onderzoek onder 65% van de huisartsen in Nederland.<sup>1</sup> Onbehandeld kan een infectie met *Borrelia* ernstige gevolgen hebben: neurologische manifestaties, cardiale aandoeningen, huidafwijkingen, artritis.

Eén van de problemen van de diagnostiek bij Lyme-borreliose is dat het laboratoriumonderzoek bij de vroege vorm van Lyme-borreliose vaak negatief is zodat de diagnose alleen op basis van het klinisch beeld kan worden vastgesteld. Een ander probleem is dat bij verdenking op latere vormen van Lyme-borreliose een positief laboratoriumonderzoek geen ziekteactiviteit aangeeft, maar kan duiden op een eerder doorgemaakte infectie ('serologisch litteken').

Zo ontstaan er verschillen in de wijze waarop zorgverleners omgaan met de diagnostiek van Lyme-borreliose. Daarnaast bestaan er verschillen ten aanzien van de behandeling van Lyme-borreliose.

Deze onzekerheden en meningsverschillen over de diagnostiek en de behandeling van Lyme-borreliose hebben bij zorgverleners in de eerste en tweede lijn geleid tot behoefte aan richtlijnen.

Ook bij patiënten is er behoefte aan duidelijke richtlijnen. In 2000 hebben leden van de Nederlandse Vereniging van Lyme-patiënten het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO voorgesteld een richtlijn te ontwikkelen op het gebied van Lyme-borreliose. Dit voorstel werd gedaan naar aanleiding van de uitkomsten van een onderzoek naar de ervaringen van 391 patiënten met de ziekte van Lyme.<sup>2</sup> Het voorstel werd voorgelegd aan en goedgekeurd door de Medisch Wetenschappelijk Raad van het CBO.

## Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de preventie, diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose. De richtlijn is geschreven voor en door de zorgverleners. De richtlijn biedt aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen, hetgeen voor de implementatie bevorderlijk is.

## Gebruikers richtlijn

De richtlijn is primair ontwikkeld voor zorgverleners in de eerste en tweede lijn bijvoorbeeld huisartsen, internisten, infectiologen, dermatologen, neurologen, kinderartsen, medisch-microbiologen, reumatologen, cardiologen, pathologen, bedrijfsartsen en zorgverleners werkzaam bij de GGD.

## Definities

Lyme-borreliose is een infectieziekte, veroorzaakt door de spirocheet *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*), die wordt overgedragen door een beet van een besmette teek, de *Ixodes ricinus*. Bij de classificatie van Lyme-borreliose hanteert de werkgroep de volgende indeling:

- Vroege Lyme-borreliose.
- Vroege gedissemineerde Lyme-borreliose.
- Late Lyme-borreliose.
- Postinfectieuze klachten en symptomen.

## Probleemomschrijving

In Nederland worden vele artsen dagelijks geconfronteerd met vragen betreffende preventie, diagnostiek en behandeling van Lyme-borreliose. De meeste symptomen en verschijnselen bij Lyme-borreliose zijn niet-specifiek en bemoeilijken daarom de klinische diagnostiek. Het belangrijkste hulpmiddel bij de diagnostiek is het onderzoek naar *Borrelia*-antistoffen in het bloed. Het aantonen van antistoffen is echter allerm minst bewijzend voor de diagnose Lyme-borreliose, daar deze antistoffen ook aantoonbaar kunnen zijn bij asymptomatische personen.

## Samenstelling van de werkgroep

Om de uitgangsvragen te beantwoorden is in januari 2001 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld. In de multidisciplinaire werkgroep participeerden 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. Ook met de wensen en voorkeuren van patiënten is rekening gehouden door vertegenwoordiging vanuit de patiëntenvereniging.

Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen en 'scholen' en academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

## Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende meer dan twee jaar (18 vergaderingen) aan de totstandkoming van de richtlijn. Er werd in vier subwerkgroepen gewerkt: Preventie, Diagnostische strategie, Laboratoriumtechnieken en Behandeling. De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud daarvan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of een hoofdstuk voor de richtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die op de landelijke richtlijnbijeenkomst op 23 mei 2003 aan alle relevante beroepsgroepen is aangeboden. Op basis van een discussie van de werkgroep over de tijdens de richtlijnbijeenkomst ingebrachte commentaren is deze definitieve richtlijn opgesteld.

## Wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de 'MEDLINE'-database en in de 'Cochrane Library'. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Ook werden andere richtlijnen aangaande Lyme-borreliose geraadpleegd. Na selectie door de werkgroepleden bleven die artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is onderstaande indeling gebruikt.

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje 'wetenschappelijke onderbouwing'. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een 'conclusie'. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld, inclusief de 'mate van bewijs'.

Voor het komen tot een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje 'overige overwegingen'. De 'aanbeveling' is het resultaat van het beschikbare bewijs en de 'overige overwegingen'. Het volgen van deze procedure biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de transparantie voor de gebruiker van de richtlijn.

## Kosteneffectiviteit

Er is geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd.

## Implementatie

In verschillende fasen van de richtlijn is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de adviezen. Daarbij werd expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn bevorderen of belemmeren. Hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan de multidisciplinaire werkgroep en het instellen van een subwerkgroep die zich specifiek bezighield met dit onderwerp.

De richtlijn wordt verspreid onder ziekenhuizen, wetenschappelijke verenigingen en leden van de betrokken wetenschappelijke verenigingen. Daarnaast wordt een samenvatting van de richtlijn aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. De richtlijn is tevens beschikbaar op de website van het CBO ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)). De Nederlandse Vereniging voor Lyme-patiënten heeft haar patiëntenfolder aangepast op basis van de richtlijn.

## Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

## Herziening

Uiterlijk in 2008 wordt bepaald of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

## Literatuur

1. Boon S van den, Pelt W van. Verdubbeling consulten voor tekenbeten en ziekte van Lyme. Onderzoek in de huisartspraktijk: 1994 en 2001. Infectieziektenbulletin 2003;5:162-3.
2. Steensma DJ, Dubbelboer JS. Lyme-ziekte in een ander perspectief. Medisch Contact 1999;26:966-9.

Tabel 1 Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie):	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Voor artikelen betreffende diagnostiek:	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde, goedgedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken test-uitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. In situaties waarbij multipole, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, met uitzondering van de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

**Niveau van bewijs van de conclusies:**

- |   |  |
|---|--|
| 1 | één systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2; |
| 2 | ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;                                   |
| 3 | één onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C;  |
| 4 | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.  |

## Aanbevelingen

### Laboratoriumdiagnostiek

1. Indien de mogelijkheid tot kweken van *Borrelia* in het laboratorium beschikbaar is wordt deze alleen aanbevolen als nadere diagnostiek van huidafwijkingen, passend bij Lyme-borreliose, geïndiceerd is. Een negatieve kweek sluit Lyme-borreliose niet uit.
2. Indien 'polymerase chain reaction' (PCR) in het laboratorium beschikbaar is, wordt deze alleen aanbevolen wanneer nadere diagnostiek van huidafwijkingen of artritis, passend bij Lyme-borreliose, geïndiceerd is. Een negatieve PCR sluit Lyme-borreliose niet uit.
3. Bij patiënten waarbij gedacht wordt aan vroege of vroege gedissemineerde Lyme-borreliose met een ziekteduur < 6-8 weken en afwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed, wordt aanbevolen het serologisch onderzoek enkele weken later te herhalen (zie bij 'klinische beelden en diagnostiek', hoofdstuk 3).
4. Bij patiënten met geringe verdenking op Lyme-borreliose wordt aanbevolen niet te testen op de aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen (zie ook *aanbeveling 35* en *37*).
5. Bij patiënten met een zeer hoge voorafkans op Lyme-borreliose is in geval van een positieve uitslag van eerste- of tweedegeneratie ELISA- of IFA-confirmatie met immunoblot niet nodig omdat de positiefvoorspellende waarde van een (positieve) uitslag van ELISA of IFA in die gevallen zeer hoog is.
6. Wanneer bij patiënten met een matige of lage voorafkans op Lyme-borreliose en lang bestaande klachten (> 8 weken) een positieve ELISA of IFA wordt gevonden, wordt aanbevolen deze te confirmeren met een western blot. Een negatieve blot sluit de diagnose Lyme-borreliose uit. Een positieve blot toont niet aan dat de klachten door Lyme-borreliose worden veroorzaakt.

### Klinische beelden en diagnostiek

#### Erythema migrans (EM)

7. Als een erytheem < 5 cm is, verdient het aanbeveling na een week te controleren of uitbreiding heeft plaatsgevonden.
8. Bij een typisch erythema migrans (EM) is het bepalen van *Borrelia*-antistoffen in het bloed niet geïndiceerd.
9. Bij huidafwijkingen die mogelijk erythema migrans (EM) zouden kunnen zijn, is onderzoek naar andere oorzaken gewenst (histopathologie, KOH-preparaat).
10. Als bij een voor erythema migrans (EM) atypische huidafwijking geen andere diagnose wordt gesteld kan kweek of 'polymerase chain reaction' (PCR) van een biopt van de huidlaesie uitkomst bieden. Indien negatief of niet beschikbaar kan alsnog getest worden op *Borrelia*-antistoffen (IgM en IgG) in het bloed waarbij aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed of een titerstijging, de diagnose Lyme-borreliose waarschijnlijk maakt.
11. Voor de evaluatie van de antibiotische behandeling van erythema migrans (EM) is het bepalen van *Borrelia*-antistoffen in het bloed overbodig en wordt dan ook niet aanbevolen.



### Borrelia-lymfocytoom

12. Bij een blauwrode zwelling van de oorlel bij een kind en bij andere verdenking op *Borrelia*-lymfocytoom is bepaling van *Borrelia*-antistoffen in het bloed aangewezen.
13. Als de diagnose *Borrelia*-lymfocytoom niet op klinische en/of serologische gronden gesteld kan worden, wordt histopathologisch onderzoek, PCR of kweek aanbevolen.

### Acrodermatitis chronica atroficans (ACA)

14. Bij niet-acute roodheid en zwelling van één of meer extremiteiten wordt aanbevolen acrodermatitis chronica atroficans (ACA) in de differentiaaldiagnose op te nemen.
15. Als acrodermatitis chronica atroficans (ACA) op klinische gronden wordt overwogen, is bepaling van *Borrelia*-antistoffen in het bloed geïndiceerd.
16. Vervolgserologie na behandeling van acrodermatitis chronica atroficans (ACA) met als doel het effect van de behandeling na te gaan, is niet informatief en daarom niet geïndiceerd.
17. Bij twijfel aan de diagnose acrodermatitis chronica atroficans (ACA) verdient het aanbeveling histopathologisch onderzoek te verrichten.

### Neuroborreliose

18. Bij verdenking op neuroborreliose met symptomen < 6 weken dienen zowel IgG- als IgM-antistoffen te worden bepaald in het bloed. Bij aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed wordt aanbevolen om onderzoek van de liquor cerebrospinalis te doen, inclusief antistofbepaling.
19. Bij verdenking op neuroborreliose met symptomen < 6 weken en afwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed wordt aanbevolen de serologie na 2-4 weken te herhalen. Bij aanwezigheid van antistoffen in het bloed wordt aanbevolen om onderzoek van de liquor cerebrospinalis te doen, inclusief antistofbepaling. Dit wordt ook aanbevolen bij afwezigheid van antistoffen in het bloed en sterke verdenking op neuroborreliose.
20. Bij verdenking op neuroborreliose met symptomen > 6 weken kan worden volstaan met het bepalen van IgG-antistoffen in het bloed. Bij aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed wordt aanbevolen om onderzoek van de liquor cerebrospinalis te verrichten, inclusief antistofbepaling. Indien er sterke verdenking op Lyme-borreliose blijft bestaan bij afwezigheid van antistoffen in het bloed, is onderzoek van de liquor cerebrospinalis aangewezen.
21. Voor een juiste interpretatie van de intrathecale antistofproductie dient onderzoek van de liquor cerebrospinalis op *Borrelia*-antistoffen altijd gepaard te gaan met onderzoek van antistoffen in het bloed.
22. Herhaling van de serologie of het onderzoek van de liquor cerebrospinalis na adequate behandeling van neuroborreliose is niet zinvol.
23. Bij elke volwassen patiënt met een perifere facialisparesse dient expliciet gevraagd te worden naar verschijnselen passend bij erythema migrans (EM), radiculopathie, artritis en koorts. Alleen bij patiënten met deze verschijnselen en bij patiënten met een dubbelzijdige perifere facialisparesse is onderzoek naar Lyme-borreliose geïndiceerd.

24. Bij een kind met een perifere facialisparesse dient expliciet gevraagd te worden naar een recente tekenbeet en erythema migrans (EM). Bij een negatieve anamnese dient serologisch onderzoek gedaan te worden. Bij een positieve anamnese of één van de volgende verschijnselen dient onderzoek van de liquor cerebrospinalis te worden verricht:
  - Dubbelzijdige perifere facialisparesse.
  - Meningeale prikkelingsverschijnselen.
  - Aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed.
25. Bij patiënten met een radiculopathie die niet berust op een hernia nucleus pulposi of herpes zoster, wordt expliciet gevraagd naar een recente tekenbeet, erythema migrans (EM) of artritis. Bij patiënten met een positieve anamnese wordt aanbevolen om *Borrelia*-antistoffen te bepalen in het bloed. Bij aanwezigheid van antistoffen in het bloed wordt aangeraden onderzoek van de liquor cerebrospinalis te doen.
26. Bij patiënten met verdenking op chronische neuroborreliose wordt aanbevolen om antistoffen tegen *B. burgdorferi* in het bloed en de liquor cerebrospinalis te bepalen.
27. Bij patiënten met mono- of oligo-artritis waarbij de knie betrokken is en waarbij andere oorzaken zijn uitgesloten, verdient het aanbeveling IgG-antistoffen tegen *B. burgdorferi* in het bloed te bepalen.

### Lyme-artritis

28. Bij patiënten met mono- of oligo-artritis van andere grote gewrichten dan het kniegewricht verdient het aanbeveling IgG-antistoffen tegen *B. burgdorferi* in het bloed te onderzoeken als er in de anamnese aanwijzingen zijn voor Lyme-borreliose zoals een tekenbeet, erythema migrans (EM) of karakteristieke neurologische verschijnselen (zoals neuritis cranialis en meningoradiculitis).
29. Gezien de beperkte ervaring en beschikbaarheid van 'polymerase chain reaction' (PCR) voor Lyme-borreliose in Nederland wordt deze techniek vooralsnog niet aanbevolen als standaarddiagnosticum bij Lyme-artritis.

### Lyme-carditis

30. De werkgroep acht het niet zinvol om bij patiënten met een erythema migrans (EM) routinematig een ECG te maken.
31. Bij vroege gedissemineerde Lyme-borreliose kan een ECG worden overwogen om eventuele cardiale betrokkenheid op te sporen.
32. Bij patiënten met een onbegrepen atrioventriculaire geleidingsstoornis en een tekenbeet, erythema migrans (EM) of karakteristieke neurologische verschijnselen (zoals neuritis cranialis en meningoradiculitis) in de anamnese wordt aanbevolen antistoffen tegen *B. burgdorferi* in het bloed te onderzoeken.

### Lyme-borreliose tijdens de zwangerschap en congenitale Lyme-borreliose

33. Gezien de uiterst lage incidentie van congenitale Lyme-borreliose is de werkgroep van mening dat ook voor een zwangere antibiotische profylaxe na een tekenbeet niet geïndiceerd is.

34. Bij verdenking op een congenitale Lyme-borreliose is bepaling van *Borrelia*-antistoffen in het bloed bij de pasgeborene geïndiceerd.

#### Enkele zelden voorkomende presentatievormen van Lyme-borreliose

35. Aspecifieke klachten van gewrichtspijn, spierpijn, stijfheid en vermoeidheid zonder aanwezigheid van erythema migrans (EM) of objectieve neurologische afwijkingen, zoals neuritis cranialis zijn geen indicaties voor onderzoek naar antistoffen tegen *B. burgdorferi*, ook niet bij een tekenbeet in de anamnese.
36. Bij de diagnose morphaea wordt aanvullende diagnostiek aanbevolen door middel van het bepalen van IgG-antistoffen tegen *B. burgdorferi* in het bloed en eventueel 'polymerase chain reaction' (PCR).
37. In afwezigheid van tekenbeten, voorafgaand erythema migrans (EM) of andere symptomen van Lyme-borreliose is bepaling van *Borrelia*-antistoffen in het bloed bij uveïtis, cerebrovasculair accident (CVA) en 'sudden deafness' niet zinvol. Gezien het ontbreken van goede studies kan de werkgroep geen uitspraak doen over het nut van antistofbepaling in het bloed bij deze aandoeningen bij patiënten met tekenbeten of doorgemaakt erythema migrans (EM) in de anamnese of over de consequenties die aanwezigheid van antistoffen dan zou moeten hebben.

## Behandeling

### Vroege Lyme-borreliose

38. Het wordt aanbevolen patiënten met erythema migrans (EM) of een andere vorm van vroege Lyme-borreliose te behandelen met een antibioticum.
39. Het wordt aanbevolen om vroege Lyme-borreliose te behandelen met een oraal antibioticum.
40. Voor de behandeling van erythema migrans (EM) of *Borrelia*-lymfocytoom wordt aanbevolen:
- Eerste keuze: doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 10 dagen.
  - Tweede keuze: amoxicilline 3 dd 500 mg gedurende 14 dagen (bijvoorbeeld bij contra-indicaties voor doxycycline: allergie, leeftijd < 9 jaar, fotosensibiliteit, zwangerschap, enz.).
  - Derde keuze: azitromycine 1 dd 500 mg gedurende 5 dagen (bij contra-indicaties voor amoxicilline).

Voor kinderen < 9 jaar met erythema migrans (EM) of lymfocytoom wordt aanbevolen:

- Eerste keuze: amoxicilline 50 mg/kg/dg in 3 doses (max. 3 dd 500 mg) gedurende 14 dagen.
- Tweede keuze: azitromycine 10 mg/kg/dg in 1 dosis (max. 1 dd 500 mg) gedurende 5 dagen.

### Vroege gedissemineerde Lyme-borreliose

41. Voor de behandeling van vroege neuroborreliose wordt aanbevolen:
- Eerste keuze: ceftriaxon 1 dd 2 gram intraveneus gedurende 14 dagen.
  - Tweede keuze: bij contra-indicaties voor ceftriaxon (anders dan penicillineallergie): penicilline-G 6 dd 2-3 ME gedurende 14 dagen.
  - Derde keuze, bij allergie voor betalactam-antibiotica: doxycycline 2 dd 200 mg per os gedurende 21 dagen.

Voor kinderen (< 9 jaar) met vroege neuroborreliose wordt aanbevolen:

- Eerste keuze: ceftriaxon 100 mg/kg/dg in 1 dosis (max. 1 dd 2 gram) intraveneus gedurende 14 dagen.
  - Tweede keuze, bij contra-indicaties voor ceftriaxon (anders dan penicillineallergie): penicilline 200.000-400.000 E/kg/dg in 6 doses (max. 6 dd 2-3 ME) gedurende 14 dagen.
42. Bij een perifere facialisparesse met aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed en/of liquor cerebrospinalis en pleiocytose in de liquor cerebrospinalis wordt behandeling aanbevolen als bij vroege neuroborreliose.
43. Over het al dan niet behandelen van een perifere facialisparesse met aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed en/of liquor cerebrospinalis maar zonder pleiocytose heeft de werkgroep geen consensus kunnen bereiken.
44. Voor de behandeling van een patiënt met een vroege gedissemineerde Lyme-borreliose anders dan neuroborreliose of Lyme-artritis wordt doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 21 dagen aanbevolen. In geval van Lyme-carditis kan eveneens behandeling met intraveneus ceftriaxon gedurende 14 dagen worden overwogen.
45. Voor behandeling van Lyme-artritis wordt doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 30 dagen aanbevolen. Als de behandeling met doxycycline niet succesvol is, kan alsnog behandeling met intraveneus ceftriaxon 1 dd 2 gram gedurende ten minste 14 dagen plaatsvinden. Bij contra-indicaties voor doxycycline kan amoxicilline 3 dd 500 mg gedurende 30 dagen als alternatief worden voorgeschreven.

Voor kinderen < 9 jaar met Lyme-artritis wordt aanbevolen:

- Eerste keuze: amoxicilline 50 mg/kg/dg in 3 doses (max. 3 dd 500 mg) gedurende 30 dagen (mits er geen tekenen zijn van neuroborreliose).
  - Tweede keuze: ceftriaxon 100 mg/kg/dg in 1 dosis intraveneus (max. 1 dd 2 gram) gedurende 14 dagen.
46. Bij patiënten met Lyme-artritis en tevens neuroborreliose is ceftriaxon 1 dd 2 gram intraveneus gedurende ten minste 14 dagen de eerste keuze. (Kinderen < 9 jaar: ceftriaxon 100 mg/kg/dg in 1 dosis (max. 1 dd 2 gram) intraveneus gedurende 14 dagen).

### Late Lyme-borreliose

47. Het wordt aanbevolen om acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) te behandelen met doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 30 dagen.
48. Het wordt aanbevolen om patiënten met chronische neuroborreliose met pleiocytose van de liquor cerebrospinalis te behandelen met ceftriaxon 1 dd 2 gram intraveneus gedurende 30 dagen. Bij afwezigheid van pleiocytose kan behandeling met doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 30 dagen worden overwogen.

### Postinfectieuze klachten en symptomen

49. Het wordt aanbevolen geen antibiotica voor te schrijven in geval van persisterende algemene klachten na eerderbehandelde Lyme-borreliose, tenzij actieve Lyme-borreliose door kweek of 'polymerase chain reaction' (PCR) is aangetoond.

## Preventie

50. Ieder individu beoordeelt zelf welk risico hij/zij wenst te lopen en welke maatregelen hij/zij wenst te nemen om het risico op een tekenbeet terug te dringen. Mogelijke maatregelen zijn:
- het vermijden van het met onbedekte huid betreden van gebieden met struikgewas, gedurende de perioden dat teken actief zijn (in Nederland: van maart tot oktober);
  - bij het betreden van duinen/bossen op de gebaande paden lopen;
  - het dragen van kleding met lange mouwen en lange pijpen (broekspijpen in de sokken).
- Personen die frequent risicogebieden in de risicoperiode moeten betreden (bijvoorbeeld beroepsmatig) kunnen bovendien diethyl toluamide (DEET) aanbrengen op de huid, bij voorkeur in combinatie met het dragen van met permethrine geïmpregneerde kleding.
51. Het verdient aanbeveling om de huid, na mogelijke blootstelling aan teken, na te (laten) kijken.
52. Men dient de teek zo snel mogelijk te verwijderen, bij voorkeur binnen 24 uur, met een speciale pincet of lasso op de in de bijsluiters beschreven wijze. Een licht draaiende beweging bij het trekken leidt mogelijk tot minder vaak achterblijven van delen van de teek.
53. Bij een tekenbeet adviseert de arts de betrokkene om de bijtwond de daaropvolgende weken in de gaten te houden en bij het optreden van erythema migrans (EM) of bij eventuele ziekteverschijnselen een arts te raadplegen.
54. Het wordt niet aanbevolen om te onderzoeken of de verwijderde teek geïnfecteerd is met *B. burgdorferi*.
55. Het wordt niet aanbevolen diagnostiek te doen bij alle personen die een tekenbeet hebben gehad.
56. Bij de huidige prevalentie van besmette teken in Nederland is er geen reden om na iedere tekenbeet antibioticaprofylaxe te geven.

## Hoofdstuk 1

# Epidemiologie en classificatie

### 1.1 Epidemiologie Lyme-borreliose

Lyme-borreliose is potentieel een multisysteemziekte waardoor patiënten met deze aandoening bij een groot aantal artsen terechtkomen, onder andere: huisartsen, dermatologen, neurologen, internisten, reumatologen, cardiologen, kinderartsen en oogartsen. Dit maakt het bijzonder moeilijk om het klinisch spectrum vast te stellen.

Een belangrijk onderzoek betreffende het gehele klinisch spectrum is het onderzoek van Berglund et al.<sup>1</sup> Tijdens de onderzoeksperiode 1992-1993 werd Lyme-borreliose tijdelijk aangifteplichtig gemaakt en huisartsen en specialisten werden geïnformeerd over de studie en ontvingen nascholingsmateriaal over Lyme-borreliose. Zie *tabel 1* voor de klinische verschijnselen van de 1.471 patiënten die voldeden aan de 'clinical case definitions' voor Lyme-borreliose van de 'US Centers for Disease Control and Prevention' (CDC).

**Tabel 1** Distributie van Lyme-borreliose-manifestaties (symptomen op moment van presentatie) bij 1.471 patiënten in Zuid-Zweden (naar Berglund, 1995<sup>1</sup>)

	Erythema migrans	Neuro-borreliose	Artritis	Acrodermatitis	Lymfocytoom	Carditis
Erythema migrans	1.075	40	10	1	9	1
Neuroborreliose	40	176	8	2	3	1
Artritis	10	8	65	8	1	0
Acrodermatitis	1	2	8	34	0	0
Lymfocytoom	9	3	1	0	26	0
Carditis	1	1	0	0	0	5
≥ 3 manifestaties	3	5	6	2	2	0
Totaal aantal	1.139 (77%)	235 (16%)	98 (7%)	47 (3%)	41 (3%)	7 (< 1%)

\* Het aantal patiënten met slechts één manifestatie is vetgedrukt weergegeven. Zes patiënten hadden drie of meer manifestaties. Deze data zijn in een aparte regel weergegeven

Van de 1.471 patiënten uit het Zweedse onderzoek presenteerden 1.139 (77%) zich met erythema migrans (EM). Daarvan hadden 1.075 patiënten uitsluitend EM, bij presentatie was er bij 40 patiënten tevens sprake van neuroborreliose, bij 10 tevens van artritis, enzovoorts. Na EM is neuroborreliose de meest voorkomende symptomatologie.

De neurologische symptomatologie is onder andere afhankelijk van de lokalisatie van de ontsteking waardoor het neurologisch-klinisch spectrum zeer groot is. Wat het klinisch spectrum

betreft zijn er vrijwel geen methodologisch goede onderzoeken uitgevoerd. Het beste onderzoek is dat van Hansen et al.<sup>2</sup> In *tabel 2* staan de neurologische verschijnselen die bij het cohort van 187 patiënten met neuroborreliose werden vastgesteld op het moment van diagnose.

**Tabel 2 Neurologische verschijnselen bij 187 patiënten met neuroborreliose (naar Hansen<sup>2</sup>)**

94%	Acute neuroborreliose (n = 176)
86%	Meningoradiculitis (n = 160)
5%	Meningitis (n = 9)
4%	Myelomeningoradiculitis (n = 7)
6%	Chronische neuroborreliose (n = 11)
2%	Chronische meningitis (n = 3)
4%	Chronisch progressieve encefalomyelitis (n = 8)

## 1.2 Nederlandse data

Uit een inventarisatie onder alle Nederlandse huisartsen bleek dat EM als uiting van Lyme-borreliose in Nederland in 1994 (respons 80%) bij 6.500 patiënten werd geconstateerd, met een aantal duidelijke concentratiegebieden. In 2001 (respons 65%) bleek het aantal gevallen te zijn verdubbeld tot 13.000.<sup>3</sup> Ook het aantal consulten voor tekenbeten is in die periode verdubbeld van 33.000 in 1994 tot 65.000 in 2001. Uit de enquête komen de volgende gebieden met verhoogd risico naar voren: Zuid-Friesland, Achterhoek, Drente, Veluwe, Utrechtse Heuvelrug en de duingebieden (zie *figuur 10* in middenkatern).

## 1.3 Voorkomen van *Borrelia*-species in de Verenigde Staten en Europa

Lyme-borreliose kan behalve door *B. burgdorferi* ook worden veroorzaakt door *Borrelia afzelii* en *Borrelia garinii*. In de Verenigde Staten wordt uitsluitend *B. burgdorferi* geïsoleerd. Echter in Europa wordt de ziekte meestal veroorzaakt door *B. afzelii* en *B. garinii* en minder vaak door *B. burgdorferi*.<sup>4</sup> *B. afzelii* geeft met name huidmanifestaties terwijl *B. garinii* vooral de oorzaak is van neurologische uitingsvormen. *B. burgdorferi sensu stricto* wordt geassocieerd met gewrichtsaandoeningen.<sup>5</sup>

Hoewel de hoofdkenmerken van de ziekte in Europa en de Verenigde Staten hetzelfde zijn, bestaan hierdoor wel degelijk verschillen in voorkomen en uitingsvormen tussen beide continenten.<sup>4</sup> In Amerika komt bijvoorbeeld multiple EM voor. In Europa blijft EM meestal beperkt tot een lokale infectie. In Europa wordt, in vergelijking met de Verenigde Staten, bij een kleiner percentage van de patiënten met EM antistoffen aangetoond tegen *Borrelia*.<sup>5</sup>

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

## 1.4 Classificatie van Lyme-borreliose

- Vroege Lyme-borreliose:
  - Erythema migrans.
  - *Borrelia*-lymfocytroom.

- Vroege gedissemineerde Lyme-borreliose: verschijnselen die binnen één jaar na EM of na ontstaan van infectie optreden.
  - Multiple EM.
  - Vroege neuroborreliose:
    - (Meningo)radiculitis.
    - Meningitis.
    - Perifere facialisparesse.
    - Uitval andere hersenzenuwen.
  - Lyme-carditis.
  - Lyme-artritis.
  - Andere manifestaties zoals uveïtis, panophthalmitis, hepatitis, myositis en orchitis.
- Late Lyme-borreliose: verschijnselen die na meer dan één jaar na EM of ontstaan van infectie optreden als uiting van een persisterende infectie.
  - Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA).
  - Chronische neuroborreliose.
  - Chronische artritis.
- Postinfectieuze klachten en symptomen: klachten en symptomen die blijven bestaan na adequate eradication van een aangetoonde Lyme-borreliose.

## 1.5 Klinische presentatie van Lyme-borreliose

**Tabel 3 Meest voorkomende klinische presentatie van Lyme-borreliose (vrij vertaald naar Eucalb)<sup>6</sup>**

Vermoedelijke diagnose	Klinische presentatie
Erythema migrans (EM)	Rode of blauwrode plek veelal met centrale opheldering die zich centrifugaal uitbreidt en een doorsnede > 5 cm heeft. Multipel Erythema migrans komt zelden voor.
<i>Borrelia</i> -lymfocytroom	Zeldzaam voorkomende blauwrode pijnloze nodulus of plaque. Doorgaans voorkomend aan het oor (voornamelijk bij kinderen), tepel of scrotum.
Vroege neuroborreliose	Een pijnlijke (meningo)radiculitis met of zonder een perifere facialisparesse of andere uitval van hersenzenuwen. Bij kinderen meestal meningitis, geïsoleerde unilaterale (soms bilaterale) perifere facialisparesse.
Lyme-carditis	Atrioventriculaire geleidingsstoornis.
Lyme-artritis	Recidiverende kortdurende aanvallen met objectieve zwelling van één of enkele grote gewrichten soms overgaand in chronische artritis.
Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)	Maanden tot jaren bestaande rode of blauwrode huidafwijking, soms met enige zwelling, voornamelijk gelokaliseerd aan de strekzijde van de extremiteiten. Lineair gelegen noduli of plaques aan de strekzijde van de grote gewrichten komen soms voor, in een later stadium eventueel atrofie.
Chronische neuroborreliose	Een langer bestaande encefalitis, encefalomyelitis, meningo-encefalitis, radiculomyelitis (alle zeldzame aandoeningen).
Chronische artritis	Zie 'Lyme-artritis'.
Postinfectieuze klachten en symptomen	Klachten en symptomen die blijven bestaan na adequate eradication van een aangetoonde Lyme-borreliose: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurologische restverschijnselen.</li> <li>• Persisterende artritis.</li> <li>• Verspreide spier- en botpijn, cognitieve stoornissen, radiculaire pijn, paresthesieën, of dysesthesieën al dan niet met ernstige moeheid.</li> </ul>

## Literatuur

1. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333(20):1319-27.
2. Hansen K. et al. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. *Brain* 1992;115:399-423.
3. Boon S van den, Pelt W van. Verdubbeling consulten voor tekenbeten en ziekte van Lyme. Onderzoek in de huisartspraktijk: 1994 en 2001. *Infectieziektenbulletin* 2003;5:162-3.
4. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115-25.
5. Strle F, Nadelman RB, Cimperman J, Nowakowski J, Picken RN, Schwartz I, et al. Comparison of culture confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi sensu stricto* in New York State and by *Borrelia afzelii* in Slovenia. *Ann Intern Med.* 1999;130:32-6.
6. Eucalb 2002. Internet: <http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm>.

## Hoofdstuk 2

# Laboratoriumdiagnostiek

### 2.1 Kweek

Kweken van *Borrelia*-spirocheten is de 'gouden standaard' voor de diagnostiek van Lyme-borreliose. Kweken van huidbiopten bij EM hebben een sensitiviteit van 60-80%, bij ACA lijkt de sensitiviteit iets lager.<sup>1,2</sup> Een Amerikaanse studie liet een hoge sensitiviteit van kweken van *Borrelia* uit bloed zien bij vroege Lyme-borreliose,<sup>3</sup> maar in een Europese studie was de sensitiviteit van *Borrelia*-kweken uit bloed slechts 1,2%.<sup>4</sup> Ook de sensitiviteit van kweken van liquor bij neuroborreliose is laag, in één studie 13%.<sup>5</sup> Hoewel een positieve kweek *Borrelia*-infectie met absolute zekerheid aantoont, is de sensitiviteit alleen voor huidbiopten voldoende hoog om de techniek te overwegen.

### Conclusie

Niveau 4	Kweken van <i>Borrelia</i> -spirocheten is de 'gouden standaard' voor de diagnostiek van Lyme-borreliose.
----------	---

### Overige overwegingen

Andere nadelen van de kweken zijn de lange duur (twee tot zes weken) en de zeer beperkte beschikbaarheid van de techniek binnen Nederland.

### Aanbeveling 1

Indien de mogelijkheid tot kweken van *Borrelia* in het laboratorium beschikbaar is wordt deze alleen aanbevolen als nadere diagnostiek van huidafwijkingen passend bij Lyme-borreliose, geïndiceerd is. Een negatieve kweek sluit Lyme-borreliose niet uit.

## Literatuur

1. Kuiper H, Cairo I, Dam A van, Jongh B de, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: a clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. *Br J Dermatol* 1994;130:466-72.
2. Dam AP van, Kuiper H, Vos K, Widjojokusumo A, Jongh BM de, Spanjaard L, et al. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 1993;17:708-17.
3. Wormser GP, Bittker S, Cooper D, Nowakowski J, Nadelman RB, Pavia C. Yield of large-volume blood cultures in patients with early Lyme disease. *J Infect Dis* 2001;184:1070-2.
4. Maraspin V, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Jurca T, Picken RN, et al. Isolation of *Borrelia burgdorferi sensu lato* from blood of patients with erythema migrans. *Infection* 2001;(29):65-70.
5. Karlsson M, Hovind-Hougen K, Svenungsson B, Stiernstedt G. Cultivation and characterization of spirochetes from cerebrospinal fluid of patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1990;(28):473-9.



## 2.2 'Polymerase chain reaction' (PCR)

Hoewel 'polymerase chain reaction' (PCR) theoretisch een zeer sensitieve techniek is voor de diagnostiek van Lyme-borreliose, zijn de resultaten van klinische studies zeer wisselend. Bij PCR op huidbiopten bij EM varieert de sensitiviteit van 25 tot 90%, mede afhankelijk van de gebruikte techniek.<sup>1</sup> Bij ACA zijn de gegevens beperkter. In 1991 werd succesvolle amplificatie van *Borrelia*-DNA beschreven uit huidbiopten van drie van vier geteste patiënten met EM.<sup>7</sup> Een andere studie<sup>8</sup> beschrijft een sensitiviteit van 75% van een OspA-PCR bij 20 huidbiopten van patiënten met EM en van 63% bij 24 huidbiopten van patiënten met ACA. In de laatste groep lag de sensitiviteit van een PCR op een chromosomale sequentie lager. Ten slotte bleek bij drie van vier patiënten met Lyme-artritis *Borrelia*-DNA aantoonbaar met een chromosomale PCR.<sup>9</sup>

De sensitiviteit van de PCR op liquor bij neuroborreliose varieert tussen 17 en 100%.<sup>1</sup> Studies geven aan dat een positieve PCR vooral voorkomt bij vroege neuroborreliose met een ziekte duur die korter is dan twee weken.<sup>2</sup>

Er zijn twee studies beschikbaar betreffende de waarde van PCR op synoviaal vocht bij Lyme-artritis, één uit de Verenigde Staten en één uit Duitsland. De Amerikaanse studie, waarin 'non-nested' PCR's gebruikt werden, gaf een sensitiviteit van 76% aan bij gebruik van het beste 'primer'-paar en gaf 88% aan wanneer de totale resultaten van vier verschillende 'primer'-paren opgeteld werden.<sup>5</sup> In de Duitse studie werden twee 'nested' PCR's gebruikt, met een sensitiviteit van respectievelijk 46 en 62%, en van 85% bij gecombineerd gebruik.<sup>6</sup> De sensitiviteit van PCR op synoviaal biopten is mogelijk hoger dan die op synoviaal vocht.<sup>5,6</sup> Urine is als uitgangsmateriaal gebruikt voor PCR, maar de resultaten waren zeer wisselend en fout-positieve resultaten zijn beschreven.<sup>1</sup>

De specificiteit van de PCR is theoretisch vrijwel 100%. *Borrelia*-DNA komt niet in normale liquor of in normaal synoviaal vocht voor, en ook het aantonen van *Borrelia*-DNA in een huidlaesie is vrijwel bewijzend voor Lyme-borreliose. In de meeste van bovenstaande studies is de specificiteit van de PCR dan ook werkelijk 100%; het gaat hier echter vaak om PCR's uitgevoerd in zeer goed gecontroleerde omstandigheden. In de praktijk dient echter altijd in zekere mate rekening gehouden te worden met fout-positieve PCR's, ofwel ten gevolge van contaminatie van patiëntmateriaal met *Borrelia*-DNA, ofwel ten gevolge van aspecifieke amplificatie van DNA.

### Conclusie

Niveau 3

In goed gecontroleerde omstandigheden is PCR een goede techniek voor de diagnostiek van huidmanifestaties en Lyme-artritis.

*C van Dam 2001<sup>1</sup>; Jaulhac 1996<sup>5</sup>; Priem 1998<sup>6</sup>*

### Overige overwegingen

De beschikbaarheid van PCR bij de diagnostiek van Lyme-borreliose is in Nederland vooralsnog beperkt. Ook het gebrek aan ervaring met PCR bij Lyme-borreliose vormt een belemmering bij het aanvragen van dit type onderzoek.

## Aanbeveling 2

Indien 'polymerase chain reaction' (PCR) in het laboratorium beschikbaar is, wordt deze alleen aanbevolen wanneer nadere diagnostiek van huidafwijkingen of artritis, passend bij Lyme-borreliose, geïndiceerd is. Een negatieve PCR sluit Lyme-borreliose niet uit.

### Literatuur

1. Dam AP van. Recent advances in the diagnosis of Lyme disease. *Expert Rev Molec Diagn* 2001;1:413-27.
2. Luft BJ, Steinman CR, Neimark HC, Muralidhar B, Rush T, Finkel MF, et al. Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection. *JAMA* 1992;267:1364-7.
3. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994;330:229-34.
4. Priem S, Rittig MG, Kamradt T, Burmester GR, Krause A. An optimized PCR leads to rapid and highly sensitive detection of *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1997;35(3):685-90.
5. Jaulhac B, Chary-Valckenaere I, Sibilis J, Javier RM, Piemont Y, Kuntz JL, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:736-45.
6. Priem S, Burmester GR, Kamradt T, Wolbart K, Rittig MG, Krause A. Detection of *Borrelia burgdorferi* by polymerase chain reaction in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persisting Lyme arthritis after antibiotic therapy. *Ann Rheum Dis* 1998;57:118-21.
7. Melchers W, Meis J, Rosa P, Claas E, Nohlmans L, Koopman R, et al. Amplification of *Borrelia burgdorferi* DNA in skin biopsies from patients with Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1991;29:2401-6.
8. Rijpkema SGT, Tazelaar DJ, Molkenboer MJ, Noordhoek GT, Plantinga G, Schouls LM, 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;3:109-16.
9. Heijden IM van der, Wilbrink B, Rijpkema SG, Schouls LM, Heymans PH, Embden JD van, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* by reverse line blot in the joints of Dutch patients with Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1473-80.

## 2.3 Serologie

*Borrelia*-serologie is de laboratoriumdiagnostische methode van eerste keuze. De immuunrespons is weliswaar zeer traag (IgM- en IgG-antistoffen ontstaan gemiddeld respectievelijk drie en zes weken na infectie met grote inter-individuele spreiding), maar is uiteindelijk bij vrijwel iedere patiënt met Lyme-borreliose aanwezig.<sup>1,2</sup> Er moet echter rekening gehouden worden met de mogelijkheid van fout-positieve reacties bij patiënten die geen Lyme-borreliose en ook geen *Borrelia*-antistoffen hebben en met het feit dat aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed op zichzelf geen bewijs vormt voor actuele/actieve *Borrelia*-infectie.<sup>1,2</sup>

### 2.3.1 Sensitiviteit en ziekte duur

Bij patiënten met gelokaliseerde of vroege gedissemineerde Lyme-borreliose en een korte ziekte duur kan het zijn dat de antistofrespons nog niet op gang is gekomen. De sensitiviteit van antistof testen is dan uiteraard lager dan in latere stadia (wanneer zowel IgG- als IgM-antistoffen

getest worden, in geval van EM gemiddeld circa 50%, in geval van acute neuroborreliose circa 80%).<sup>3,6</sup> Bij patiënten met manifestaties van vroege gedissemineerde Lyme-borreliose en > 8 weken klachten en bij patiënten met chronische Lyme-borreliose benadert de sensitiviteit de 100%.<sup>1,3,5,6</sup> Vervolgserologie bij vroege Lyme-borreliose verhoogt de sensitiviteit in geval van EM tot 70% en in geval van acute neuroborreliose tot meer dan 95%.<sup>3,6</sup> Als in achtereenvolgende sera van een patiënt die verdacht wordt van vroeg-gelokaliseerde of vroege gedissemineerde Lyme-borreliose wordt aangetoond dat *Borrelia*-IgM- en/of -IgG-antistoffen opkomende zijn (eerste serum negatief, tweede serum positief), kan een actuele infectie met *B. burgdorferi* bewezen geacht worden. Hetzelfde geldt als in een kwantitatieve ELISA in achtereenvolgende sera een significante toename van bindingsactiviteit van *Borrelia*-antistoffen wordt vastgesteld of als in een immunoblot in achtereenvolgende sera een uitbreiding van het aantal reactieve banden en/of een significante toename van de intensiteit van banden wordt gezien.

### Conclusies

Niveau 3	Bij vroege of vroege gedissemineerde Lyme-borreliose met een ziekte duur < 6-8 weken is de sensitiviteit van serologie (IgM en IgG) slechts 50-80%, waardoor seronegativiteit de diagnose niet uitsluit.  <i>C Nadelman 1996<sup>3</sup>; Hansen 1989<sup>5</sup>; Hansen 1992<sup>6</sup></i>
Niveau 3	Bij vroege gedissemineerde Lyme-borreliose met een ziekte duur van > 8 weken is de sensitiviteit van serologie (IgG) > 95%, waardoor afwezigheid van antistoffen in het bloed de diagnose onwaarschijnlijk maakt.  <i>C Hansen 1989<sup>5</sup>; Hansen 1992<sup>6</sup></i>
Niveau 3	Bij vroege of vroege gedissemineerde Lyme-borreliose met een ziekte duur < 6-8 weken verhoogt testen van een vervolgs serum de sensitiviteit van de serologie.  <i>C Nadelman 1996<sup>3</sup>; Hansen 1992<sup>6</sup></i>

### Aanbeveling 3

Bij patiënten waarbij gedacht wordt aan vroege of vroege gedissemineerde Lyme-borreliose met een ziekte duur < 6-8 weken en afwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed wordt aanbevolen het serologisch onderzoek enkele weken later te herhalen (zie bij 'klinische beelden en diagnostiek', hoofdstuk 3).

### Literatuur

1. Wilske B. Microbiological diagnosis in Lyme Borreliosis. *Int J Med Microbiol* 2002;291(S33):114-9.
2. Bunikis J, Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme Disease. *Medical Clinics of North America* 2002;86(2):311-40.
3. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, Goldberg NS, Bittker S, Cooper D, et al. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. *Am J Med* 1996;100:502-8.
4. Kuiper H, Cairo I, Dam A van, Jongh B de, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: a clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. *Br J Dermatol* 1994;130:466-72.
5. Hansen K, Asbrink E. Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the *Borrelia burgdorferi* flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1989;1989:545-51.
6. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992;115:399-423.

#### 2.3.2 Relatie antistoffen en ziekte

De aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in serum is geen zeker kenmerk van actuele of actieve infectie en kan ook een overblijfsel zijn van een ooit eerder doorgemaakte (al dan niet symptomatische) en inmiddels niet meer actieve *Borrelia*-infectie. Ook aanwezigheid van IgM-antistoffen in combinatie met IgG-antistoffen is geen zeker kenmerk van activiteit van infectie hoewel het de kans daarop wel vergroot. De prevalentie van IgG-antistoffen in de Nederlandse populatie varieert per regio tussen 4 en 8% (persoonlijke mededeling J. Schellekens; ongepubliceerde resultaten met IgG-immunoblot in bevolkingssera van het PIENTER-project, verzameld in 1995/1996). In 1991 was de seroprevalentie bij Nederlandse boswachters 20% en slechts een klein deel van hen herinnerde zich ooit typische Lyme-borreliose-symptomen te hebben gehad.<sup>1</sup> Op een Zweeds eiland waar zeer veel met *B. Burgdorferi*-geïnfecteerde teken voorkomen en Lyme-borreliose hoog-endemisch is, bleek 25% van de populatie van circa 500 personen seropositief voor *Borrelia*-IgG-antistoffen en 3% had -IgM-antistoffen. In drie jaar tijd was de gemiddelde seroconversiefrequentie (van negatief naar positief) 7% per jaar. Daarentegen waren 11 van de 63 personen die bij het begin van het onderzoek seropositief waren na drie jaar seronegatief. Slechts 32% van de individuen bij wie een seroconversie van negatief naar positief optrad, had symptomen van Lyme-borreliose, voornamelijk EM.<sup>2</sup> Uit deze en andere populatiestudies blijkt dat infecties met *B. burgdorferi* in de populatie vaak zonder symptomen verlopen. De seroprevalentie van vooral IgG-antistoffen kan, afhankelijk van de regio en onderzochte (sub)populatie, hoog zijn.<sup>1,7</sup>

### Conclusie

Niveau 3	Infectie met <i>B. burgdorferi</i> leidt in een minderheid van de gevallen tot ziekte maar geeft wel aanleiding tot antistofvorming.  <i>C Berglund 1996<sup>2</sup>; Rath 1996<sup>3</sup>; Kuiper 1991<sup>1</sup></i>
----------	--

## Overige overwegingen

Aanwezigheid van antistoffen tegen *B. burgdorferi* kan wijzen op een in het verleden door-gemaakte asymptomatische infectie. Er hoeft geen causaal verband te bestaan tussen de anti-stoffen en de huidige klachten van de patiënt. Bij een patiënt met een lage voorafkans op Lyme-borreliose heeft het testen op de aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen gezien de hoge achtergrondprevalentie geen zin. Als voorbeeld: wanneer de voorafkans op Lyme-borreliose 5% is en de achtergrondprevalentie in de bevolking 10%, wordt de achterafkans op Lyme-borreliose bij aanwezigheid van antistoffen in het bloed slechts verhoogd tot 33% (zie voor gedetailleerde toelichting over inschatting van de voorafkans op Lyme-borreliose en over het verband tussen ingeschatte voorafkans en de negatief- en positiefvoorspellende waarde van het testen op *Borrelia*-antistoffen *bijlage 1*).

## Aanbeveling 4 (Zie ook aanbeveling 35 en 37)

Bij patiënten met geringe verdenking op Lyme-borreliose wordt aanbevolen niet te testen op de aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen.

## Literatuur

1. Kuiper H, Jongh BM de, Nauta AP, Houweling H, Wiessing LG, Moll van Charante AW, et al. Lyme Borreliosis in Dutch Forestry Workers. *J Infection* 1991;23:279-86.
2. Berglund J, Eitrem R, Norrby SR. Long-term study of Lyme Borreliosis in a highly endemic area in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1996;28:473-8.
3. Rath PM, Ibershof B, Mohnhaupt A, Albig J, Eljaschewitsch B, Jürgens D, et al. Seroprevalence of Lyme Borreliosis in forestry workers from Brandenburg, Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:372-7.
4. Fahrer H, Linden SM van der, Sauvain MJ, Gern L, Zhioua E, Aeschlimann A. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme Borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis* 1991;163:305-10.
5. Guy EC, Bateman DE, Martyn CN, Heckels JE, Lawton NF. Lyme disease: prevalence and clinical importance of *Borrelia burgdorferi* specific IgG in forestry workers. *Lancet* 1989;i:484-6.
6. Vos K, Dam AP van, Kuiper H, Bruins H, Spanjaard L, Dankert J. Seroconversion for Lyme Borreliosis among Dutch military. *Scand J Infect Dis* 1994;26:427-34.
7. Zhioua E, Gern L, Aeschlimann A, Sauvain MJ, Linden S van der, Fahrer H. Longitudinal study of Lyme Borreliosis in a high risk population in Switzerland. *Parasite* 1998;5:383-6.

### 2.3.3 Fout-positieve reacties in ELISA's en IFA's

'Enzyme-linked immunosorbent assays' (ELISA's) en immunofluorescentie assays (IFA's), met respectievelijk een sonicaat van *B. burgdorferi*-bacteriën en intacte *B. burgdorferi*-bacteriën (eerstegeneratie-assays), bevatten ook antigenen die in andere spirocheten (bijvoorbeeld *Treponema pallidum* en *leptospira*) en bacteriën in brede zin (zoals 'heat shock'-eiwitten) voorkomen. Een verbetering van de specificiteit is bereikt door serum voorafgaand aan het testen te adsorberen met een aan *B. burgdorferi* verwante spirocheet (een *Treponema*-species) en/of

door eiwitextracten of gezuiverd flagelline van *B. burgdorferi* aan te bieden als antigeen (twee-degeneratie-assays).<sup>1,2</sup> De betere specificiteit geldt vooral voor de IgG-component van twee-degeneratie-assays, terwijl de IgM-componenten veelal gevoelig blijven voor fout-positieve reacties door reumafactoren, kruisreagerende antistoffen geïnduceerd door syfilis of door een acute Epstein-Barr-virus (EBV)- of Cytomegalovirus (CMV)-infectie en door kruisreacties in sera van patiënten met multipale sclerose (MS) of (andere) 'auto-immuunziekten'.<sup>1,3</sup> Derdegeneratie-ELISA's met toepassing van *Borrelia*-specifieke recombinant-antigenen of synthetische peptiden (C6-peptide) zijn in opkomst; met die assays is de kans op fout-positieve reacties zeer gering.<sup>1,2,4</sup>

Echter, resultaten behaald in experimentele setting of met 'in house'-assays zijn niet direct toepasbaar op commercieel beschikbare assays. Een uitgebreide vergelijking van commerciële assays in verschillende laboratoria in de Verenigde Staten heeft laten zien dat de gemiddelde specificiteit zeer matig is en zelfs verslechterd was in de loop van tien jaar.<sup>5</sup> Ook in Europa is recentelijk vastgesteld dat verschillende laboratoria met ieder hun 'eigen' commerciële assay uiteenlopende resultaten boeken als ze hetzelfde serumpanel testen.<sup>6</sup> Ook de vergelijking van verschillende commerciële ELISA's met hetzelfde serumpanel in één laboratorium toont grote verschillen in specificiteit aan.<sup>7</sup>

## Conclusie

### Niveau 3

De specificiteit van de IgG-component van commerciële IFA's en ELISA's voor het aantonen van *Borrelia*-antistoffen varieert tussen 80 en 95%. De specificiteit van de IgM-component is veelal lager mede doordat fout-positieve reacties ook kunnen optreden in reumafactorpositieve sera, in sera van patiënten met acute EBV- of CMV-infecties en in sera van patiënten met MS of (andere) auto-immuunziekten.

*C Wilske 2002<sup>1</sup>; Bunikis 2002<sup>2</sup>; Goossens 1999<sup>3</sup>; Hunfeld 2002<sup>6</sup>; Bakken 1997<sup>5</sup>*

## Literatuur

1. Wilske B. Microbiological diagnosis in Lyme Borreliosis. *Int J Med Microbiol* 2002;291(S33):114-9.
2. Bunikis J, Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme Disease. *Medical Clinics of North America* 2002;86(2):311-40.
3. Goossens HAT, Bogaard AE van den, Nohlmans MKE. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections cause false-positive results in IgM two-test protocol for early Lyme Borreliosis. *Infection (letter)* 1999;27(3):231.
4. Liang FT, Steere AC, et al. Sensitive and specific serodiagnosis of Lyme Disease by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay with a peptide based on an immunodominant conserved region of *Borrelia burgdorferi* VlsE. *J Clin Microbiol* 1999;3990-6.
5. Bakken LL, Callister SM, Wand PJ, Schell RF. Interlaboratory comparison of test results for detection of Lyme disease by 516 participants in the Wisconsin State Laboratory of Hygiene/College of American Pathologists proficiency testing program. *J Clin Microbiol* 1997;35:537-43.



6. Hunfeld KP, Stanek G, Straube E, Hagendorn HJ, Schorner C, Muhlschlegel F, et al. Quality of Lyme disease serology. Lessons from the German Proficiency Testing Program 1999 – 2001. A preliminary report. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:591-600.
7. Goossens HAT, Bogaard AE van den, Nohlmans MKE. Evaluation of fifteen commercially available serological tests for diagnosis of Lyme Borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:551-60.

### 2.3.4 Confirmatieserologie met western blot

Het voornaamste doel van het verrichten van een western blot (confirmatietest) is onderscheid te maken tussen antistoffen die werkelijk het gevolg zijn van een (al of niet relevante) *Borrelia*-infectie en kruisreagerende antistoffen.

In de Verenigde Staten wordt in de immunoblot (en andere immuno-assays) *B. burgdorferi sensu stricto* gebruikt als antigeen, omdat dit het enige species binnen het complex van *B. burgdorferi sensu lato* is dat in Amerikaanse teken aanwezig is en Lyme-borreliose veroorzaakt, terwijl in Europa de drie genoemde subspecies in teken aanwezig zijn en Lyme-borreliose kunnen veroorzaken. In een immunoblot met als antigeen *B. burgdorferi sensu stricto* reageerden sera van Europese patiënten met Lyme-borreliose gemiddeld met minder eiwitten dan sera van Amerikaanse patiënten met Lyme-borreliose.<sup>1</sup> *B. afzelii* is in Europa het meest geschikte 'single species'-antigeen voor zowel de immunoblot als voor de screening-assays ELISA en IFA. Immunresponsen tegen *B. burgdorferi sensu stricto* en *B. garinii* worden daarmee voldoende sensitief gedetecteerd. Desalniettemin kan dan toch sporadisch een infectie met een heteroloog species, met name *B. garinii*, gemist worden.<sup>2,3</sup> De criteria voor interpretatie van bandpatronen in de immunoblot zijn in de Verenigde Staten dan ook anders dan in Europa.<sup>2-5</sup>

Inmiddels zijn commerciële immunoblots verkrijgbaar waarin recombinant-antigenen worden toegepast. Het nadeel van recombinant-immunoblots ten opzichte van 'whole-cell'-lysaat-immunoblots (alias natieve immunoblots) is dat een veel kleiner aantal immuunreactieve eiwitten kan worden gedetecteerd. De gevoeligheid van de recombinant-immunoblot is daardoor mogelijk wat lager, maar dit voordeel is wellicht al vervallen nu het spectrum van specifieke recombinant-*Borrelia*-antigenen dat in de recombinant-immunoblot wordt toegepast, is uitgebreid.<sup>6-8</sup>

Het nadeel van de natieve immunoblot is het lastig afleesbare onderscheid tussen specifieke en kruisreactieve banden. Aflezing en interpretatie dient te geschieden door een zeer ervaren persoon. In de recombinant-immunoblot zijn een beperkt aantal specifieke eiwitten geselecteerd die, indien immuunreactief, te onderscheiden en te benoemen zijn, ook door een onervaren persoon. De recombinant-immunoblot is van batch naar batch eenvoudig van gelijke kwaliteit te houden, terwijl een natieve immunoblot van batch naar batch aanzienlijk in kwaliteit kan verschillen door bijvoorbeeld variabele expressie van buitenmembraan-eiwitten afhankelijk van de groei-omstandigheden van de gebruikte stam. Commercieel verkrijgbare natieve immunoblots hebben een wisselende sensitiviteit en specificiteit.<sup>9</sup>

Een ander voordeel van de recombinant-immunoblot, althans in Europa, is dat 'strain'-variabele homologe eiwitten van de drie verschillende subspecies van *B. burgdorferi sensu lato* gecombi-

neerd kunnen worden (bijvoorbeeld recOspC en recBmpA van *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* én *B. afzelii*). Bovendien kunnen 'truncated' recombinant-antigenen worden toegepast waaruit de kruisreactieve delen zijn weggelaten (bijvoorbeeld het *Borrelia*-genusspecifieke 14kD interne fragment van flagelline).<sup>7,8,10</sup>

In 2002 is de natieve immunoblot van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid (RIVM) (antigeen: *B. afzelii*) vergeleken met een commerciële recombinant-immunoblot in klinisch goedgedocumenteerde sera van patiënten met EM, acute neuroborreliose, ACA en sera van patiënten met aandoeningen die fout-positiviteit kunnen veroorzaken (bijvoorbeeld syfilis, acute EBV en acute CMV). De specificiteit van de IgG-componenten was > 95%. De IgM-component van de natieve immunoblot, en niet de IgM-component van de recombinant-immunoblot, gaf zwakke fout-positieve reacties in vier van tien sera van patiënten met actieve (VDRL-positieve) syfilis.<sup>11</sup> De sensitiviteit van de recombinant-immunoblot was 53% voor EM, 70% voor vroege gedissemineerde Lyme-borreliose en 100% voor ACA, de specificiteit in de onderzochte groep (uitsluitend bestaande uit sera waarin een hoge frequentie van kruisreactiviteit verwacht werd) was 92%.

Aangezien de sensitiviteit van de western blot in de dynamische fase van de immuunrespons iets lager is dan die van ELISA, sluit een positieve ELISA in combinatie met een negatieve blot vroege Lyme-borreliose niet geheel uit.<sup>1-8,12</sup>

### Conclusies

Niveau 3	De specificiteit van de western blot is hoger dan die van ELISA's en IFA's. <i>C Dressler 1993<sup>1</sup>; Goossens 1999<sup>9</sup></i>
Niveau 3	Een negatieve western blot bij een positieve ELISA/IFA maakt Lyme-borreliose zeer onwaarschijnlijk, maar sluit deze diagnose bij vroege Lyme-borreliose niet geheel uit. <i>C Dressler 1993<sup>1</sup>; Trevejo 1999<sup>12</sup></i>

### Aanbeveling 5

Bij patiënten met een zeer hoge voorafkans op Lyme-borreliose is in geval van een positieve uitslag van eerste- of tweedegeneratie ELISA- of IFA-confirmatie met immunoblot niet nodig omdat de positiefvoorspellende waarde van een (positieve) uitslag van ELISA of IFA in die gevallen zeer hoog is.

### Aanbeveling 6

Wanneer bij patiënten met een matige of lage voorafkans op Lyme-borreliose en lang bestaande klachten (> 8 weken) een positieve ELISA of IFA wordt gevonden, wordt aanbevolen deze te confirmeren met een western blot. Een negatieve blot sluit de diagnose Lyme-borreliose uit. Een positieve blot toont niet aan dat de klachten door Lyme-borreliose worden veroorzaakt.

N.B.: Zie voor gedetailleerde toelichting over inschatting van de voorafkans op Lyme-borreliose en over het verband tussen ingeschatte voorafkans en de negatief- en positiefvoorspellende waarde van het testen op *Borrelia*-antistoffen (bijlage 1).

## Literatuur

1. Dressler F, Ackermann R, Steere AC. Antibody responses to the three genomic groups of *Borrelia burgdorferi* in European Lyme borreliosis. *J Infect Dis* 1994;169:313-8.
2. Hauser U, Lehnert G, Lobentzner R, Wilske B. Interpretation criteria for standardized western blots for three European species of *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *J Clin Microbiol* 1997;35:1433-44.
3. Hauser U, Lehnert G, Wilske B. Validity of interpretation criteria for standardized western blots (immunoblots) for the serodiagnosis of Lyme borreliosis based on sera collected throughout Europe. *J Clin Microbiol* 1999;37:2241-7.
4. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993;167:392-400.
5. Engström SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1995;33:419-27.
6. Wilske B, Fingerle V, Herzer P, Hofmann A, Lehnert G, Peters H, et al. Recombinant immunoblot in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. *Med Microbiol Immunol* 1993;182:255-70.
7. Wilske B, Fingerle V, Preac-Mursic V, Jauris-Heipke S, Hofmann A, Loy H, et al. Immunoblot using recombinant antigens derived from different genospecies of *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Med Microbiol Immunol* 1994;183:43-59.
8. Wilske B, Habermann C, Fingerle V, Hillenbrand B, Jauris-Heipke S, Lehnert G. An improved recombinant IgG immunoblot for serodiagnosis of Lyme Borreliosis. *Med Microbiol Immunol* 1999;188:139-44.
9. Goossens HAT, Bogaard AE van den, Nohlmans MKE. Evaluation of fifteen commercially available serological tests for diagnosis of Lyme Borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:551-60.
10. Roessler D, Hauser U, Wilske B. Heterogeneity of BmpA (P39) among European isolates of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and influence of interspecies variability on serodiagnosis. *J Clin Microbiol* 1997;35:2752-8.
11. Dam AP van, Oei A, Kuiper H, Schellekens JFP. Diagnostic Value of a Recombinant Immunoblot in Lyme Borreliosis. In: Abstractbook IX International Conference on Lyme Borreliosis and other tick-borne diseases. New York, USA;20022002. Abstract no.:MP 10.
12. Trevejo RT, Krause PJ, Sikand VK, Schriefer ME, Ryan R, Lepore T, et al. Evaluation of two-test serodiagnostic method for early Lyme disease in clinical practice. *J Infect Dis* 1999;179(4):931-8.

### 2.4 Antistoffen in liquor

Detectie van *Borrelia*-antistoffen in liquor alleen is onvoldoende om ervan uit te gaan dat er sprake is van intrathecale antistofsynthese. Er moet worden nagegaan of het echt een intrathecale synthese betreft, een passieve diffusie van serumantistoffen naar liquor of een artefact door bloedbimenging bij punctie.

Er is intrathecale synthese van *Borrelia*-IgG-antistoffen als de concentratie *Borrelia*-IgG-antistoffen per gram totaal-IgG in liquor groter is dan de concentratie *Borrelia*-IgG-antistoffen per gram totaal-IgG in serum. Hetzelfde geldt voor *Borrelia*-IgM-antistoffen in relatie tot totaal-IgM. Er zijn  $\mu$ - en  $\gamma$ -capture *Borrelia*-flagel-ELISA's beschikbaar waarmee respectievelijk anti-flagel-IgM per gram totaal-IgM en anti-flagel-IgG per gram totaal-IgG direct kan worden gemeten.<sup>1</sup>

Als in die assays de reactie in liquor > 2-voudig sterker is dan in serum kan direct geconcludeerd worden dat er sprake is van intrathecale antistofproductie. Bij gebruik van immuno-assays die *Borrelia*-antistofconcentraties per volume-eenheid in respectievelijk serum en liquor meten, dient eerst in beide vloeistoffen de totale IgG-concentratie en de totale IgM-concentratie te worden gemeten. Men kan de immuno-assays dan toepassen in zodanige verdunningen van serum en liquor dat beide verdunningen dezelfde totale IgM- (voor IgM-immuno-assays) of totale IgG-concentratie (voor IgG-immuno-assays) hebben. Indien zo uitgevoerd, kan bij een > 2-voudig sterkere reactie van de liquorverdunning besloten worden tot intrathecale productie. Hetzelfde geldt voor IgM- en IgG-immunoblot, waarbij dan de bandpatronen en de intensiteit van de banden worden vergeleken.

In twijfelgevallen (> 1- en < 2-voudig verschil) kan een nauwkeurigere berekeningsmethode worden toegepast, waarbij niet alleen van de totale immuoglobulineconcentratie van serum en liquor maar ook van de totale albumineconcentratie van serum en liquor gebruik wordt gemaakt.<sup>2,3</sup>

Voor verdere beschouwing van de betekenis van intrathecale antistofsynthese voor de diagnose neuroborreliose en voor hieruitvolgende conclusies en aanbevelingen wordt verwezen naar hoofdstuk 3.4.

## Literatuur

1. Hansen K, Lebech AM. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnosis assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi* – specific immunoglobulin G, A, and M. *Ann Neurol* 1991;30:197-205.
2. Reiber H. Die diagnostische Bedeutung neuroimmunologischer Reaktionsmuster im Liquor cerebrospinalis. *Lab med* 1995;19:444-62.
3. Kaiser R, Lücking CH. Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis: comparison of different ELISA techniques and calculation methods. *J Neurolog Sci* 1993;118:64-72.

### 2.5 Histologisch onderzoek, immunohistochemie en PCR op in paraffine ingebed materiaal

Histologisch onderzoek van orgaanlaesies bij Lyme-borreliose levert geen specifiek lichtmicroscopisch beeld op. Er worden (afhankelijk van het type afwijking) wisselend dichte ontstekingsinfiltraten gezien meestal met bijmenging van plasmacellen.<sup>1</sup> Laatstgenoemde bevinding heeft met name in de huid enige suggestieve betekenis en kan wijzen op een spirochetose. Vooral van huidlaesies bij Lyme-borreliose worden nogal eens biopten genomen om een klinische verdenking/diagnose te steunen of differentiële diagnosen (schimmelinfecties, overgevoeligheidsreacties op insectenbeten, cutane lymfomen enzovoorts) uit te sluiten (zie hoofdstuk 3). Zo zijn spirocheten in de vroege fase van ACA door middel van specifieke kleuringen goed aantoonbaar in het biopt.

Immunohistochemisch of immunofluorescentieonderzoek met behulp van antistoffen gericht tegen *Borrelia* of tegen spirocheten in het algemeen kan hierbij zeer behulpzaam zijn. Het

onderzoek wordt als sensitief beschouwd<sup>2,3</sup>, maar goede studies ontbreken. De positiviteit van de kleuring is afhankelijk van de aanwezigheid van een micro-organisme in de weefselcoupe (4-6 µm dik) en derhalve ook van de aard van de onderzochte afwijking. Een gemodificeerde Steiner-kleuring (na amylase-behandeling volgens Bosman en Koning) lijkt echter ook sensitief voor het aantonen van *Borrelia*-spirochetes.<sup>4</sup> Aanvullend PCR-onderzoek op formalinegefixeerd, in paraffine ingebed materiaal is eveneens mogelijk.<sup>5</sup>

## Literatuur

1. Koning J de. Histopathologic patterns of erythema migrans and *Borrelia* lymphocytoma. Clinics in Derm 1993;11:377-83.
2. Park HK, Jones BE, Barbour AG. Erythema chronicum migrans of Lyme disease: diagnoses by monoclonal antibodies. J Am Acad Dermatol 1986;15:406-10.
3. Arrese EJ, Melotte P, Hermanns JF, Pierard GE. Immunohistochemistry of *Borrelia* type spirochetes. Ann Dermatol Venereol. 1991;118:277-9.
4. Koning J de, Bosma RB, Hoogkamp-Korstanje JA. Demonstration of spirochaetes in patients with Lyme disease with a modified silver stain. J Med Microbiol 1987;23(3):261-7.
5. Wienecke R, Neubert U, Volkenandt M. Molecular detection of *Borrelia burgdorferi* in formalin-fixed, paraffin-embedded lesions in Lyme disease. J Cut Pathol 1993;20:385-8.

## Hoofdstuk 3

# Klinische beelden en diagnostiek

### 3.1 Erythema migrans (EM)

#### 3.1.1 Epidemiologie

Erythema migrans (EM) is de meest voorkomende uiting van Lyme-borreliose: in epidemiologische studies uit Zweden en Duitsland is EM in 77 respectievelijk 92% aanwezig en is in 73 respectievelijk 89% het enige verschijnsel.<sup>1,2</sup> In enkele procenten komen tegelijk met het EM andere uitingen van Lyme-borreliose voor als neuroborreliose, artritis, andere huidafwijkingen (lymfocytoom en ACA) of carditis.<sup>1-4</sup>

Gegevens over het spontane beloop van EM zijn schaars. In de Amerikaanse door Steere beschreven serie van 55 onbehandelde patiënten verdwijnt het EM binnen gemiddeld vier weken. Bij 12 patiënten ontstonden binnen 1-14 maanden recidiverende huidafwijkingen in de vorm van (multipel) EM of diffuse erythemen en vijf patiënten kregen een aanval van artritis.<sup>5</sup> Bij de 16 onbehandelde, Zweedse patiënten van Åsbrink duurde het EM gemiddeld 16 weken. Later ontstond bij twee patiënten meningitis/meningoradiculitis en bij één patiënt artritis.<sup>6</sup> Enkele jaren na een onbehandeld EM is ACA beschreven.<sup>7</sup> Geschat wordt dat bij 10-15% van niet- of onvoldoende behandelde Europese patiënten met EM late complicaties van Lyme-borreliose ontstaan.<sup>8</sup>

De incidentie van EM in Nederland is 43 per 100.000 inwoners.<sup>9</sup> Bij 94% van de patiënten ontstaat het EM in de periode juni tot en met december.<sup>4</sup>

#### 3.1.2 Klinische diagnostiek

Een voorafgaande tekenbeet op de plaats van de huidafwijking is een sterke aanwijzing voor het bestaan van EM. Ongeveer de helft (36-63%) van de patiënten uit Europa kan zich een tekenbeet herinneren.<sup>4,6,10-12</sup> Na enkele dagen tot soms enkele maanden (gemiddeld 17 dagen) ontstaat het (wegdrukbaar) erytheem dat zich centrifugaal uitbreidt.<sup>4,6,10,11</sup> Zie *figuur 3, 4* en *5* in het middenkatern. De grootte van het erytheem op het moment van presentatie wisselt van enkele tot vele tientallen centimeters. (mediaan: 12-20 cm)<sup>4,10,11,13</sup> en is mede afhankelijk van het interval tussen het ontstaan en de presentatie. In epidemiologische en klinische studies wordt voor de diagnose EM een minimale doorsnede van 5 cm aangehouden maar voor een individuele patiënt kan dat te beperkend zijn omdat bij een snelle presentatie het EM nog slechts enkele centimeters groot is.<sup>13,14</sup> Een dergelijke afwijking moet wel onderscheiden worden van de veelal wat jeukende, soms urticariële papel of geïnfiltrateerd aanvoelende plaque als gevolg van de tekenbeet zelf.

In ongeveer 75% van de in Europa opgelopen gevallen bleekt het centrum op zodat een ringvorming erytheem ontstaat.<sup>6,13</sup> In de lies is vaak een ovale vorm aanwezig en in het gezicht – vooral bij kinderen voorkomend – kan het erytheem lineair zijn. Bij ongeveer een kwart (19-36%) blijft het erytheem egaal rood met een grillige begrenzing die een enkele keer wat geïnfiltriseerd aanvoelt. Deze homogene erythemen bestaan minder lang dan de ringvormige en komen in Amerika vaker voor.<sup>3,15</sup>

Ongeveer de helft van de patiënten (30-59%) geeft bij navraag aan een mild, branderig of jeukend gevoel te hebben in het gebied van het EM.<sup>4,6,13</sup> Dysesthesie komt voor bij 30%.<sup>4</sup>

Ongeveer tweederde van alle EM is aan de benen en/of in de liezen gelokaliseerd. De overige komen in afnemende mate voor op romp, armen, buik en gezicht.<sup>4,10</sup> Multipole erythemen komen in Europa bij 2-9% voor.<sup>1,2,4,6,10-13</sup> Zie tabel 1 in bijlage 3.

Algemene klachten als moeheid, hoofdpijn, myalgie, artralgie en koorts komen bij in Europa opgelopen EM bij 23-50% van de gevallen voor.<sup>4,6,13</sup> Ze zijn in het algemeen mild en worden meestal slechts geuit bij navraag. Er zijn minder klachten naarmate het EM langer bestaat.<sup>6</sup> Objectief vastgestelde koorts en lymfadenopathie komen bij een groep van 85 Sloveense patiënten met EM bij wie *B. afzelii* is gekweekt bij 1 respectievelijk 9% voor.<sup>13</sup> Zowel de subjectieve klachten als deze objectieve bevindingen komen bij in Amerika opgelopen EM vaker voor.<sup>3,12,15,16</sup>

Kenmerkend voor het in Europa opgelopen EM is dat de roodheid het enige verschijnsel is en dat andere afwijkingen aan de huid als: vesiculae, papulae, schilfering, purpura en infiltratie slechts zelden aanwezig zijn. Hierdoor onderscheidt het EM zich van andere annulaire en ovale erythemen die bovenstaande uitingen wel vertonen. Verwisseling met oppervlakkige schimmelinfecties (ringworm) en insectenbeten komt frequent voor.<sup>4,6,17</sup> Minder vaak wordt EM aangezien voor een 'fixed eruption' (geneesmiddelenerytheem), cellulitis, nummulair of contactcezem en discoïde lupus erythematodes.<sup>17</sup>

Als bij een centrifugaal zich uitbreidende macula andere efflorescenties aanwezig zijn en geen tekenbeet bekend is, is de diagnose EM klinisch niet te stellen. Ook atypische vormen kunnen differentiaaldiagnostische problemen opleveren.

### Conclusie

Niveau 4	De diagnose EM is op klinische gronden te stellen: <ul style="list-style-type: none"> <li>als er een centrifugaal zich uitbreidende rode macula of ring &gt; 5 cm ontstaat <b>zonder</b> vesiculae, papulae, schilfering of infiltratie en ongeacht of een tekenbeet is bemerkt;</li> <li>als er een centrifugaal zich uitbreidende macula of ring &gt; 5 cm ontstaat <b>met</b> vesiculae, papulae, schilfering of infiltratie <b>na</b> een tekenbeet.</li> </ul>
----------	---

### Overige overwegingen

Bij een snelle presentatie kan het erytheem < 5 cm zijn en is dan moeilijk te onderscheiden van een directe reactie op de tekenbeet. Na een week is deze laatste reactie afgenomen terwijl bij een infectie met *B. burgdorferi* het erytheem groter is geworden en meestal > 5 cm meet.

### Aanbeveling 7

Als een erytheem < 5 cm is, verdient het aanbeveling na een week te controleren of uitbreiding heeft plaatsgevonden.

#### 3.1.3 Laboratoriumdiagnostiek EM

Van de patiënten die zich presenteren met EM is gemiddeld slechts 50% seropositief voor *Borrelia*-IgM- en/of -IgG-antistoffen. Het percentage seropositiviteit hangt af van de ziekteduur op het moment van serumafname en is aanzienlijk lager bij een ziekteduur van < 2 weken en hoger bij een ziekteduur van > 4 weken.<sup>13,18,19</sup> Echter, ook bij een ziekteduur van meer dan 2 maanden is nog steeds circa 10% van de patiënten met EM seronegatief.<sup>13,18,19</sup>

De IgM-respons gaat vooraf aan de IgG-respons en ontstaat gemiddeld drie weken na infectie, maar de interindividuele spreiding is groot en een IgM-respons kan geheel ontbreken als sprake is van een reïnfectie.<sup>16,20-23</sup> Een eerste IgG-respons ontstaat gemiddeld zes weken na infectie met eveneens grote interindividuele spreiding.<sup>16,20</sup> In een gezamenlijk Europees-Amerikaans onderzoek werd aangetoond dat bij patiënten met EM van een bepaalde duur het percentage seropositieven in Europa lager was dan in de Verenigde Staten.<sup>13</sup>

### Conclusie

Niveau 3	De aanwezigheid van antistoffen bij een in Europa opgelopen EM is afhankelijk van de ziekteduur en is gemiddeld slechts 50%. Bij een ziekteduur van < 2 weken ligt dit percentage lager. Ook bij lang bestaand EM zijn antistoffen nooit in 100% van de gevallen aanwezig.  <i>C Berglund 1995<sup>1</sup>; Lipsker 2002<sup>11</sup>; Stanek 1999<sup>18</sup>; Strle 1999<sup>13</sup>; Kuiper 1994<sup>19</sup></i>
----------	--

### Overige overwegingen

In het kleine aantal gevallen waarin de diagnose EM niet klinisch kan worden gesteld, zoals bij een centrifugaal zich uitbreidend erytheem met andere efflorescenties zonder dat een tekenbeet bekend is, moeten ook andere huidafwijkingen worden overwogen en uitgesloten. Schimmelonderzoek (KOH-preparaat), histopathologie met eventueel spirochetenkleuring en serologisch onderzoek komen dan in aanmerking.

### Aanbeveling 8

Bij een typisch erythema migrans (EM) is het bepalen van *Borrelia*-antistoffen in het bloed niet geïndiceerd.

### Aanbeveling 9

Bij huidafwijkingen die mogelijk erythema migrans (EM) zouden kunnen zijn, is onderzoek naar andere oorzaken gewenst (histopathologie, KOH-preparaat).

### Kweken

Kweken van huidbiopten bij EM hebben een sensitiviteit van 60-80%.<sup>19-23</sup> Bij PCR op huidbiopten bij EM varieert de sensitiviteit van 25 tot 90%, mede afhankelijk van de gebruikte techniek.<sup>24</sup> Bij huidbiopten zijn daarmee kweek en PCR de meest specifieke en gevoelige methoden voor detectie van Lyme-borreliose.

### Conclusie

Niveau 3	Bij huidbiopten zijn kweek en PCR de meest specifieke en gevoelige methoden voor detectie van Lyme-borreliose. <i>C Kuiper 1994<sup>19</sup>; Van Dam 1993<sup>23</sup>; Van Dam 2001<sup>24</sup></i>
----------	---

### Aanbeveling 10

Als bij een voor erythema migrans (EM) atypische huidafwijking geen andere diagnose wordt gesteld kan kweek of 'polymerase chain reaction' (PCR) van een biopt van de huidlaesie uitkomst bieden. Indien negatief of niet beschikbaar kan alsnog getest worden op *Borrelia*-antistoffen in het bloed waarbij aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed of een titerstijging de diagnose Lyme-borreliose waarschijnlijk maakt.

### Effect van antibiotica

Een antibiotische behandeling van EM op een moment dat de antistofrespons nog niet of nauwelijks begonnen is, leidt ertoe dat de (verdere) immuunrespons in een groot deel van de gevallen achterwege blijft. IgM- en/of IgG-antistoffen die bij aanvang van de antibiotische behandeling aanwezig zijn, kunnen vele maanden tot zelfs > 1 jaar (IgM) of vele jaren (IgG) persisteren.<sup>25-28</sup>

### Conclusies

Niveau 3	Bij antibiotische behandeling van een seronegatieve EM blijft een antistofrespons meestal uit. <i>C Agüero-Rosenfeld 1996<sup>25</sup>; Luft 1996<sup>26</sup>; Hammers-Berrgren 1994<sup>27</sup>; Lomholt 2000<sup>28</sup></i>
Niveau 3	In geval van seropositieve EM persisteert de antistofrespons die bij aanvang van de behandeling bestond soms langdurig (IgM tot > 1 jaar en IgG vele jaren). <i>C Agüero-Rosenfeld 1996<sup>25</sup>; Luft 1996<sup>26</sup>; Hammers-Berrgren 1994<sup>27</sup>; Lomholt 2000<sup>28</sup></i>

### Overige overwegingen

Vervolgserologie na antibiotische behandeling van een voor EM verdachte seronegatieve patiënt met als doel achteraf alsnog de diagnose te bevestigen is niet informatief. Ook vervolgserologie na antibiotische behandeling van een seropositieve EM-patiënt met als doel het effect van de behandeling na te gaan is niet informatief.

### Aanbeveling 11

Voor de evaluatie van de antibiotische behandeling van erythema migrans (EM) is het bepalen van *Borrelia*-antistoffen in het bloed overbodig en wordt dan ook niet aanbevolen.

### Literatuur

- Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringner Å, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333:1319-24.
- Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg Region of Germany. *J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:697-703.
- Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann Intern Med* 2002;136:421-8.
- Kuiper H. Erythema migrans in Nederland; klinisch en epidemiologisch onderzoek bij 77 patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1537-41.
- Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, Hutchinson CJ, Newman JH, Rahn DW, et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983;99:76-82.
- Åsbrink E, Olsson I. Clinical manifestations of erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985;65:43-52.
- Åsbrink E, Hovmark A, Hederstedt B. The spirochetal etiology of Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984;64:506-12.
- O'Connell S, Granström M, Gray JS, Stanek G. Epidemiology of European Lyme borreliosis. *Zentralbl Bakteriol* 1998;287:229-40.
- Borgdorff MW, Mik EL de, Pelt W van, Doctors-van Leeuwen B, Veen A van der, Schellekens JFP. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:478-82.
- Strle F, Nelson JA, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, et al. European Lyme borreliosis: 231 culture confirmed cases involving patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis* 1996;23:61-5.
- Lipsker D, Antoni-Bach N, Hansmann Y, Jaulhac B. Long-term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. *Brit J Derm* 2002;146:872-6.
- Strle F, Videcnik J, Zorman P, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Clinical and epidemiological findings for patients with erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:493-7.
- Strle F, Nadelman RB, Cimperman J, Nowakowski J, Picken RN, Schwartz I, et al. Comparison of culture confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi sensu stricto* in New York State and by *Borrelia afzelii* in Slovenia. *Ann Intern Med* 1999;130:32-6.



14. Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granström M, et al. European Union concerted action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:741-7.
15. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, Goldberg NS, Bittker S, Cooper D, et al. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. *Am J Med* 1996;100:502-8.
16. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med*, 2001;345:115-25.
17. Blaauw AAM, Schuwirth LWT, Vleuten CPM van der, Rooij MJM de, Linden S van der. How well do general practitioners, rheumatologists and dermatologists recognize Lyme borreliosis? In: Blaauw AAM. *Lyme Arthritis in the Netherlands*. Maastricht: Universitaire Pers; 1993.
18. Stanek G, Breier F, Menzinger G, Schaar B, Hafner M, Partsch H. Erythema migrans and serodiagnosis by enzyme immunoassay and immunoblot with three *Borrelia* species. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:951-6.
19. Kuiper H, Cairo I, Dam A van, Jongh B de, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: a clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. *Br J Dermatol* 1994;130:466-72.
20. Wilske B. Microbiological diagnosis in Lyme Borreliosis. *Int J Med Microbiol* 2002;291(S33):114-9.
21. Bunikis J, Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme Disease. *Medical Clinics of North America* 2002;86(2):311-40.
22. Eiffert H, Hanefeld F, Thomssen R, Christen H-J. Reinfection in Lyme borreliosis. *Infection* 1996;24:437-9.
23. Dam AP van, Kuiper H, Vos K, Widjojokusumo A, Jongh BM de, Spanjaard L, et al. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 1993;17:708-17.
24. Dam AP van. Recent advances in the diagnosis of Lyme disease. *Expert Rev Molec Diagn* 2001;1:413-27.
25. Agüero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, Bittker S, Cooper D, Nadelman RB, Wormser GP. Evolution of the serological response to *Borrelia burgdorferi* in treated patients with culture-confirmed Erythema Migrans. *J Clin Microbiol* 1996;34:1-9.
26. Luft B, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of Erythema Migrans. *Ann Intern Med* 1996;124:785-91.
27. Hammers-Berggren S, Lebech AM, Karlsson M, Svenungsson B, Hansen K, Stiernstedt G. Serological follow-up after treatment of patients with erythema migrans and neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 1994;32:1519-25.
28. Lomholt H, Lebech AM, Hansen K, Brandup F, Halkier-Sorensen L. Long-term serological follow-up of patients treated for chronic cutaneous Borreliosis or culture-positive Erythema Migrans. *Acta Derm Venereol* 2000;80:362-6.

## 3.2 *Borrelia*-lymfocytoom

### 3.2.1 Epidemiologie

*Borrelia*-lymfocytoom is een door *B. burgdorferi* veroorzaakte huidafwijking. Lyme-borreliose in Europa uit zich in 2-3% van de gevallen als een lymfocytoom.<sup>1,2</sup> In Amerika komt deze manifestatie niet voor.<sup>3</sup> Indien onbehandeld kan de aandoening enkele maanden persisteren maar uiteindelijk is er spontane regressie.<sup>4-6</sup>

### 3.2.2 Klinische diagnostiek

*Borrelia*-lymfocytoom doet zich voor als een gladde blauwrode pijnloze nodulus of plaque van één tot enkele centimeters.<sup>6,7</sup> Er zijn twee duidelijke voorkeurslokalisaties: de oorlel (zie *figuur 6* in het middenkatern) en helix bij kinderen<sup>8</sup> en de tepelhof bij volwassenen. Andere locaties zijn de neus, het scrotum, de schouder en de bovenarm.<sup>6</sup> Op de tepel kan de blauwrode kleur ontbreken zodat de tepel alleen verdikt en drukpijnlijk is en vast aanvoelt.<sup>6</sup> Differentiaaldiagnostisch komen in aanmerking: sarcoïdose, ontstoken epidermale cystes, lupus erythematoses, lichtdermatose, insectenbeten, cutane metastasen, maligne B-cellymfomen en mammacarcinoom.<sup>9</sup> Een *B. burgdorferi*-infectie kan in zeldzame gevallen overgaan in een maligne B-cellymfoom.<sup>10</sup> 80% van de patiënten weet zich een tekenbeet te herinneren op de plaats van of op enige afstand van het lymfocytoom. Dat kan al vele maanden geleden zijn.<sup>6</sup> In een kwart tot de helft van de gevallen is een EM voorafgegaan of nog aanwezig op het moment van het onderzoek.<sup>1,6</sup> Neuroborreliose en artritis zijn gelijktijdig aanwezig in 10% respectievelijk 3% van de gevallen.<sup>1,6,7</sup>

#### Conclusie

Niveau 4	De diagnose <i>Borrelia</i> -lymfocytoom is op klinische gronden te stellen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• als de afwijking is gelokaliseerd op het oor en een tekenbeet bekend is (vooral bij kinderen zich uitend als een blauwrode zwelling);</li> <li>• als tevens EM aanwezig is (geweest) of andere manifestaties van Lyme-borreliose aanwezig zijn.</li> </ul>
----------	--

In veel gevallen kan de diagnose niet met zekerheid klinisch worden gesteld maar moet de afwijking onderscheiden worden van andere cutane infiltraties.

### 3.2.3 Laboratoriumdiagnostiek

Op het moment van presentatie zijn in 70% van de gevallen tegen *B. burgdorferi*-gerichte antistoffen in het bloed aanwezig.<sup>6,7</sup> Enkele maanden later is het percentage gestegen tot circa 80%.

#### Conclusie

Niveau 3	Bij 70% van de patiënten met een <i>Borrelia</i> -lymfocytoom zijn antistoffen tegen <i>B. burgdorferi</i> in het bloed aanwezig op het moment van presentatie.  <i>C Asbrink 1989<sup>7</sup>; Strle 1992<sup>6</sup></i>
----------	--

#### Aanbeveling 12

Bij een blauwrode zwelling van de oorlel bij een kind en bij andere verdenking op *Borrelia*-lymfocytoom is bepaling van *Borrelia*-antistoffen in het bloed aangewezen.

### 3.2.4 Histopathologie *Borrelia*-lymfocytoom

Het histopathologisch beeld is dat van een pseudo-B-cellymfoom en wordt gekenmerkt door dichte infiltraten van overwegend B-lymfocyten met een variabele bijmenging van T-lymfocyten, plasmacellen, histiocyten en eosinofiele granulocyten. Soms zijn lymfocellicels met kiemcentravorming aanwezig.<sup>11</sup>

Cutane B-celhyperplasie is niet-specifiek voor een *Borrelia*-infectie zodat voor deze diagnose aanvullende onderzoeken nodig zijn. Immunohistochemische infiltraatanalyse en klonaliteitsonderzoek kunnen noodzakelijk zijn om het beeld te onderscheiden van een cutaan B-cellymfoom. Met behulp van immunohistochemisch of immunofluorescentieonderzoek kunnen in weefselcoups spirocheten worden gezien.<sup>12</sup> Specifiek *Borrelia*-DNA kan door middel van PCR worden aangetoond (ook op formalinegefixeerd materiaal).<sup>13</sup>

#### Conclusie

Niveau 3	Het histopathologisch beeld is dat van een pseudo-B-cellymfoom en kan, door immunohistochemisch en moleculair-biologisch onderzoek, onderscheiden worden van maligne cutane lymfomen maar niet van andere pseudolymfomateuze reacties.
	<i>C de Koning 1993</i> <sup>11</sup>

#### Aanbeveling 13

Als de diagnose *Borrelia*-lymfocytoom niet op klinische en/of serologische gronden gesteld kan worden, wordt histopathologisch onderzoek, 'polymerase chain reaction' (PCR) of kweek aanbevolen.

#### Literatuur

- Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringnér A, Elmud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *New Engl J Med* 1995;333:1319-24.
- Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg Region of Germany. *J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:697-703.
- Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, Hutchinson GJ, Newman JH, Rahn DW, et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann of Intern Med* 1983;99:76-82.
- Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115-25.
- Asbrink E, Hovmark A. Early and late cutaneous manifestations in Ixodes-borne borreliosis (EM borreliosis, Lyme borreliosis). *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:4-15.
- Strle F, Pleterski-Rigler D, Stanek G, Pejovnik-Pustinek A, Ruzic E, Cimperman J. Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. *Infect* 1992;20:201-6.
- Asbrink E, Hovmark A, Olsson I. Lymphadenosis benigna cutis solitaria – borrelia lymphocytoma in Sweden. *Zentralbl Bakteriol* 1989;18:156-63.

- Obihara CC, Geer DB de, Diemen-Steenvoorde JA van, Jongh BM de. *Borrelia*-lymfocytoom ("winteroren") bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:482-4.
- Hovmark A. Role of *borrelia burgdorferi* in lymphocytomas and sclerotic skin lesions. *Clinics in Derm* 1993;11:363-7.
- Garbe C, Stein H, Dienemann D, Orfanos CE. *Borrelia burgdorferi*-associated cutaneous B cell lymphoma: clinical and immunohistologic characterization of four cases. *J Am Acad Derm* 1991;24:584-90.
- Koning J de. Histopathologic patterns of erythema migrans and borrelial lymphocytoma. *Clinics in Derm* 1993;11:377-83.
- Park HK, Jones BE, Barbour AG. Erythema chronicum migrans of Lyme disease: diagnoses by monoclonal antibodies. *J Am Acad Derm* 1986;15:406-10.
- Wienecke R, Neubert U, Volkenandt M. Molecular detection of *Borrelia burgdorferi* in formalin-fixed, paraffin-embedded lesions of Lyme disease. *J Cutan Pathol* 1993;20:385-8.

## 3.3 Acrodermatitis chronica atroficans (ACA)

### 3.3.1 Epidemiologie

Acrodermatitis chronica atroficans (ACA) is een uiting van late Lyme-borreliose en ontstaat vele maanden tot zelfs vele jaren na de infecterende tekenbeet.<sup>13</sup> Huidafwijkingen staan op de voorgrond.<sup>3</sup> Circa 20% van de patiënten herinnert zich ooit een EM op de plaats van de ACA te hebben doorgemaakt.<sup>2,3</sup> Uit epidemiologische studies uit Zweden en Duitsland blijkt Lyme-borreliose zich bij 1-3% van de patiënten als ACA te manifesteren.<sup>4,5</sup> Onder de meer gecompliceerde vormen van Lyme-borreliose die naar een tweedelijnscentrum worden verwezen, ligt dit percentage hoger.<sup>6</sup> ACA komt het meest voor bij vrouwen op middelbare leeftijd.<sup>3</sup> ACA komt zeer zelden voor in Amerika.<sup>7</sup> De afwijking begint sluipend met reversibele, milde ontstekingsverschijnselen en kan, indien onbehandeld, na jaren overgaan in een irreversibele atrofische fase.<sup>3</sup> De naam acrodermatitis chronica atroficans heeft betrekking op dit late atrofisch stadium dat door adequate behandeling van de infiltratieve fase is te voorkomen.

### 3.3.2 Klinische diagnostiek

Hoewel ACA een uiting is van late Lyme-borreliose is het vaak het eerste verschijnsel.<sup>3</sup> 30% van de patiënten weet zich een tekenbeet of onbehandeld EM te herinneren.<sup>8</sup> Na een halfjaar tot na meer dan tien jaar ontstaan geleidelijk huidafwijkingen aan een been of een arm (zie *figuur 7, 8* en *9* in middenkatern). Het eerste symptoom is vaak een roodblauwe verkleuring met geringe zwelling van beperkte omvang. In 70% van de gevallen zijn deze gelokaliseerd aan de benen, vooral aan de strekzijde van de onderbenen en om de enkels. Geleidelijk nemen de afwijkingen in intensiteit en grootte toe. Een typische klacht is het niet meer passen van een schoen.<sup>3</sup> Uiteindelijk kan het been of de arm geheel of voor een groot gedeelte verkleurd en oedemateus zijn. Vastelastische noduli komen bij 15% voor, vooral over de strekzijde van de ellebogen. Ulnaire en in mindere mate tibiale geïnfilteerde plaques komen bij enkele patiënten voor.<sup>9</sup> Bij 30% van de patiënten zijn op het moment van presentatie twee of meer extremiteiten aangedaan.<sup>3,9</sup>

Onbehandeld kan het infiltratieve stadium na jaren overgaan in een atrofische fase waarbij de huid elasticiteit verliest en sigarettenpapierdun wordt.<sup>3</sup> De overgang vindt geleidelijk plaats en infiltratieve plekken kunnen voorkomen naast atrofische. Bij eerste presentatie hebben 5-20% van de patiënten atrofische laesies. Bij ± 3% komen sclerotische veranderingen voor die niet zijn te onderscheiden van morphaea, lokale sclerodermie en lichen sclerosus et atrophicus.<sup>8,10</sup>

Een milde sensorische neuropathie is aanwezig bij ± 40%.<sup>11</sup> Pijn in het aangedane gebied komt voor en bij 50% is allodynie aanwezig.<sup>12</sup> Subluxaties van de kleine voet- en handgewrichten onder de aangedane huidgedeelten komen voor bij 10%.<sup>12</sup> Ongeveer één derde van de patiënten klaagt over moeheid en malaise. De extracutane verschijnselen en klachten komen vooral voor als de afwijkingen al vele jaren bestaan.<sup>13</sup>

De diagnose ACA wordt in eerste instantie in ± 30% van de gevallen gemist.<sup>3</sup> Bij 85 opeenvolgende patiënten met ACA die we zagen van 1989-1996 waren 46 vaat-, röntgen- of histopathologische onderzoeken gedaan zonder tot de diagnose ACA te leiden en was bij 42 patiënten eerst een andere diagnose gesteld (niet gepubliceerd, Tazelaar).

Bij lokalisatie aan de benen wordt vaak de diagnose chronische veneuze insufficiëntie (CVI) gesteld maar ook lymfoedeem, diepe veneuze trombose, acrocyanose, pemionies (wintervoeten) en syndroom van Raynaud.<sup>3,14,15</sup> Bij ACA ontbreken andere verschijnselen van CVI zoals corona flebectatica paraplantaris (venectasieën aan de voetrand en om de enkel), atrofie blanche (ivoorwitte atrofische huidgedeelten waarin verwijde capillairen als rode puntjes zichtbaar zijn) en dermatoliposclerosis (vast aanvoelende, geïndureerde en gepigmenteerde plekken aan het distale, vaak mediane onderbeen). Oppervlakkige aderen imponeren bij lang bestaande ACA door de atrofische huid als varices. Omdat ACA vaak bij vrouwen op middelbare leeftijd voorkomt die ook dikwijls varices hebben, is de combinatie ACA en varices niet zeldzaam.

### Conclusie

Niveau 4	ACA is een klinisch omschreven ziektebeeld met een vroege, infiltratieve fase die kan overgaan in een laat atrofisch stadium. Het is soms moeilijk ACA te onderscheiden van perifere vaatziekten, met name chronische veneuze insufficiëntie.
----------	---

### Aanbeveling 14

Bij niet-acute roodheid en zwelling van een of meer extremiteiten wordt aanbevolen acrodermatitis chronica atroficans (ACA) in de differentiaaldiagnose op te nemen.

### 3.3.3 Laboratoriumdiagnostiek

Vrijwel 100% van de patiënten met ACA hebben *Borrelia*-IgG-antistoffen en een kleine minderheid heeft ook detecteerbare -IgM-antistoffen.<sup>2,3,16,17</sup> Ook na adequate behandeling blijven de *Borrelia*-IgG-antistoffen jarenlang aanwezig.<sup>2,3,18</sup>

### Conclusies

Niveau 3	In het serum van van vrijwel alle ACA-patiënten zijn IgG-antistoffen tegen <i>B. burgdorferi</i> aantoonbaar. <i>C Asbrink 1988<sup>2</sup>; Asbrink 1986<sup>3</sup>; Wilske 2002<sup>16</sup>; Hansen 1989<sup>17</sup></i>
Niveau 3	Na antibiotische behandeling van ACA blijven <i>Borrelia</i> -IgG-antistoffen jarenlang aanwezig. <i>C Asbrink 1988<sup>2</sup>; Asbrink 1986<sup>3</sup>; Wilske 2002<sup>16</sup>; Olson 1994<sup>18</sup></i>

### Aanbeveling 15

Als acrodermatitis chronica atroficans (ACA) op klinische gronden wordt overwogen, is bepaling van *Borrelia*-antistoffen in het bloed geïndiceerd.

### Aanbeveling 16

Vervolgserologie na behandeling van acrodermatitis chronica atroficans (ACA) met als doel het effect van de behandeling na te gaan, is niet informatief en daarom niet geïndiceerd.

### 3.3.4 Histopathologie

De histopathologie van ACA is niet pathognomonisch maar is karakteristiek genoeg om een ervaren patholoog-anatoom op het spoor te zetten van ACA.<sup>9,19</sup>

### Conclusie

Niveau 3	De histopathologie van ACA is niet pathognomonisch maar ondersteunt de klinische diagnose. <i>C Brehmer-Anderson 1998<sup>9</sup>; de Koning 1994<sup>19</sup></i>
----------	---

### Overige overwegingen

Vooral de vroege, infiltratieve fase van ACA geeft diagnostische problemen ten opzichte van huidafwijkingen als gevolg van perifere vaatziekten. Deze huidafwijkingen hebben een histopathologisch beeld dat zich onderscheidt van dat, veroorzaakt door *B. burgdorferi*. Daarnaast kunnen spirocheten met specifieke kleuringen in het biopt worden aangetoond.

### Aanbeveling 17

Bij twijfel aan de diagnose acrodermatitis chronica atroficans (ACA) verdient het aanbeveling histopathologisch onderzoek te verrichten.



## Literatuur

1. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115-25.
2. Åsbrink E, Hovmark A. Early and late cutaneous manifestations in Ixodes-borne borreliosis (EM borreliosis, Lyme borreliosis). *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:4-15.
3. Åsbrink E, Hovmark A, Olssen I. Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 Swedish patients. *Zentralbl Bakt Mikrobiol Hyg (A)* 1986;263:253-61.
4. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringner Å, Elmrud H, et al: An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333:1319-24.
5. Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. The incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg Region of Germany. *J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:697-703.
6. Dhôte R, Basse-Guerineau AL, Beaumesnil V, Christoforov B, Assous MV. Full spectrum of clinical, serological and epidemiological features of complicated forms of Lyme borreliosis in the Paris, France, area. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:809-15.
7. Steere AC, Taylor E, Wilson ML, et al. Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population. *J Infect Dis* 1986;154:295-300.
8. Åsbrink E, Hovmark A, Hederstedt B. The spirochetal etiology of acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984;64:506-12.
9. Brehmer-Anderson E, Hovmark A, Åsbrink E. Acrodermatitis Chronica Atrophicans: Histopathologic Findings and Clinical Correlations in 111 Cases. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998;78:207-13.
10. Aberer E, Klade H, Hobisch G. A clinical, histological and immunohistochemical comparison of acrodermatitis chronica atrophicans and morphea. *Amer J Dermatopath* 1991;13:334-41.
11. Hopf HC. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer). *J Neurol Neurosurg and Psych* 1975;38:452-8.
12. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Åsbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans – a late *Borrelia* manifestation. *Acta Neurol Scand* 1997;95:338-45.
13. Hovmark A, Åsbrink E, Olsson I. Joint and bone involvement in Swedish patients with Ixodes ricinus-borne *Borrelia* infection. *Zentralbl Bakt Mikrobiol Hyg (A)* 1986;263:275-84.
14. Bollinger A, Harnischberg F, Schneider E, Lüthy R. Acrodermatitis chronica atrophicans als Quelle angiologischer Fehldiagnosen. *Schweiz: Rundschau Med (Praxis)* 1983;72:1577-81.
15. Fagrell B, Stiernstedt G, Östergren J. Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer can often mimic a peripheral vascular disorder. *Acta Med Scand* 1986;220:485-8.
16. Wilske B. Microbiological diagnosis in Lyme Borreliosis. *Int J Med Microbiol* 2002;291(S33):114-9.
17. Hansen K, Åsbrink E. Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the *Borrelia burgdorferi* flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1989;27:545-51.
18. Olssen I, Åsbrink E, Stedingk M von, Stedingk LV von. Changes in *Borrelia burgdorferi*-specific serum IgG antibody levels in patients treated for acrodermatitis chronica atrophicans. *Acta Derm Ven* 1994;74:424-8.
19. Koning J de, Tazelaar DJ, Hoogkamp-Korstanje JAA, Elema JD. Acrodermatitis chronica atrophicans, a light and electron microscopic study. *J Cut Path* 1995;22:23-32.

## 3.4 Neuroborreliose

### 3.4.1 Epidemiologie

Wereldwijd waren er tot 1999 slechts 68 isolaten van *B. burgdorferi* uit de liquor cerebrospinalis geïsoleerd.<sup>1</sup> Daardoor is het niet mogelijk om diagnostische criteria voor neuroborreliose te toetsen aan deze standaard. Omdat de diagnose neuroborreliose in belangrijke mate is gebaseerd op een positieve antistofftest, zijn in het verleden zowel door patiënten als artsen veel aandoeningen toegeschreven aan Lyme-borreliose zonder rekening te houden met de mogelijkheid van een fout-positieve test of een niet-causaal verband. Een grote diversiteit aan neurologische aandoeningen is in casuïstische mededelingen beschreven. Hierdoor is de indruk ontstaan dat het klinisch spectrum van neuroborreliose zeer groot is. In een Deens prospectief onderzoek bleek het klinisch spectrum bij 176 patiënten met acute neuroborreliose (zie ook *tabel 2* in *hoofdstuk 1*) beperkt tot meningoradiculitis (86%), meningitis (5%) en myelomeningoradiculitis (4%).<sup>2</sup> Elf patiënten met chronische neuroborreliose hadden chronische meningitis (n = 3) en chronisch progressieve encefalomyelitis (n = 8). Radiculaire pijn was bij 160 (86%) van de patiënten met neuroborreliose de eerste klacht. Negentig patiënten hadden een perifere facialisparesis en 13 patiënten hadden last van dubbelzien. Het klinisch spectrum van neuroborreliose bij volwassenen bestaat dus voornamelijk uit een meningoradiculitis en perifere facialisparesis. Het klinisch spectrum bij kinderen verschilde iets met dat van de volwassenen. Kinderen hadden vaker meningeale prikkelingsverschijnselen en koorts. Daarentegen komt perifere facialisparesis zonder hoofdpijn, koorts of meningisme vrijwel uitsluitend bij kinderen voor.<sup>2</sup>

In bovenstaand onderzoek werd een tekenbeet door 26% van de 187 patiënten opgemerkt, het EM door 16% van de patiënten. Bij éénderde van hen was het EM nog aanwezig bij presentatie aan de arts.

### 3.4.2 Klinische diagnostiek

Door de European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB) (*tabel 4*) en de Centers for Disease Control (CDC) in de Verenigde Staten zijn 'case definition criteria' opgesteld.<sup>3,4</sup> Een belangrijk verschil tussen deze criteria is dat een pleiocytose in de liquor cerebrospinalis obliagaat is in de EUCALB- en niet de in CDC-criteria. De CDC meldt uitdrukkelijk dat de criteria bedoeld zijn voor surveillance en niet voor klinische diagnostiek. De werkgroep stelt voor de EUCALB als uitgangspunt te nemen.

Tabel 4 Case definition European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (laatste herziene versie 2002)<sup>3</sup>

Vermoedelijke diagnose	Klinische presentatie	Laboratorium-diagnostiek essentieel voor diagnose	Laboratorium-diagnostiek ondersteunend voor diagnose
Vroege neuroborreliose	Een pijnlijke (meningo) radiculitis met of zonder een perifere facialisparesis of andere uitval van hersenzenuwen (Garin-Bujadoux-Bannwarth-syndroom). Bij kinderen meestal meningitis, geïsoleerde unilaterale (soms bilaterale) perifere facialisparesis, en uitval van andere hersenzenuwen.	Pleocytose in liquor cerebrospinalis. <sup>4</sup> Intrathecale antistofproductie. <sup>5</sup>	Intrathecale antistoffen (IgM en IgG). Specifieke oligoklonale banden in liquor cerebrospinalis. Significante verandering in hoeveelheid specifieke antistoffen of aanwezigheid van specifieke IgM-antistoffen. Kweek van liquor cerebrospinalis.
Chronische neuroborreliose	Een lang bestaande encefalitis, encefalomyelitis, meningoencefalitis, radiculomyelitis (alle zeldzame aandoeningen).	Pleocytose in liquor cerebrospinalis. Intrathecale antistoffen. Specifieke IgG-antistoffen in serum.	Specifieke oligoklonale banden in liquor cerebrospinalis.

<sup>4</sup> Pleiocytose is in 95% van de gevallen aanwezig en kan afwezig zijn bij langere ziekte duur of antibiotische behandeling;

<sup>5</sup> dit onderzoek kan initieel negatief zijn: 6% in de eerste 4-30 dagen.<sup>6</sup> Het onderzoek is in 11% van de gevallen fout-positief<sup>5</sup>

## Literatuur

1. Dam AP van. Diagnostiek van Lyme borreliose. Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2001;11:291-3.
2. Hansen K, et al. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. Brain 1992;115:399-423.
3. Eucalb 2002. Internet: <http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm>.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Lyme disease – United States, 1996. MMWR 1997;45(1).
5. Tumani H, Nolker G, Reiber H. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. Neurology 1995;45:1663-70.

### 3.4.3 Vroege neuroborreliose: meningoradiculitis en meningitis

Meningoradiculitis is de belangrijkste manifestatie van vroege neuroborreliose. Ongeveer 90% van de gevallen van vroege neuroborreliose presenteert zich als een meningoradiculitis.<sup>1</sup> De klachten en verschijnselen bij een meningoradiculitis bestaan uit heftige pijn in een extremitet of de romp, al dan niet gepaard gaande met gevoelsstoornissen en krachtsverlies. Pijn in een arm of een been is een vaak voorkomende klacht met een grote diversiteit aan oorzaken. Het is onbekend hoe vaak neuroborreliose voorkomt als oorzaak van een radiculopathie wanneer een hernia nucleus pulposi door middel van non-invasief beeldvormend onderzoek is uitgesloten.

Een meningitis als geïsoleerd symptoom van neuroborreliose met hoofdpijn en meningeale prikkelingsverschijnselen, dus zonder radiculitis of neuritis cranialis, komt weinig voor.

## Conclusies

Niveau 3	Meningoradiculitis is de belangrijkste manifestatie van vroege neuroborreliose bij volwassenen. <i>C Hansen 1992<sup>1</sup></i>
Niveau 3	Neuroborreliose bij kinderen uit zich vaker in meningeale prikkelingsverschijnselen en koorts. Geïsoleerde perifere facialisparesis komt vrijwel uitsluitend voor bij kinderen. <i>C Hansen 1992</i>

### Laboratoriumdiagnostiek vroege neuroborreliose: meningoradiculitis en meningitis

Bij neuroborreliose zijn in het bloed doorgaans antistoffen aantoonbaar. In een grote studie bedroeg de sensitiviteit van een IgG-ELISA 76%<sup>1</sup>, terwijl daarnaast 16% van de patiënten alleen IgM, maar geen IgG-antistoffen had. IgG-antistoffen waren altijd aantoonbaar bij een ziekte duur > 6 weken. Ook andere studies geven een dergelijke sensitiviteit van serologie. Bij vroege neuroborreliose kan de serologie derhalve negatief zijn.

Bij patiënten met vroege neuroborreliose en intrathecale antistofsynthese als inclusie criterium was in 95% van de gevallen pleiocytose in de liquor cerebrospinalis aantoonbaar.<sup>1</sup> Het ontbreken van pleiocytose kan incidenteel voorkomen bij lange ziekte duur en spontane remissie van het ziektebeeld, of na behandeling met orale antibiotica.<sup>1</sup>

Bij patiënten met vroege neuroborreliose en pleiocytose als inclusie criterium is in 79-94% van de gevallen intrathecale antistofproductie aangetoond.<sup>2,3</sup> Bovenstaande percentages zijn ook afhankelijk van de ziekte duur. Met name in een vroeg stadium kunnen intrathecale antistoffen ontbreken. Na succesvolle behandeling kunnen de *Borrelia*-antistoffen jarenlang in het bloed aantoonbaar blijven. Ook intrathecale antistoffen kunnen langdurig aantoonbaar blijven.<sup>4</sup>

Incidenteel is melding gemaakt van isolatie van *B. burgdorferi* uit de liquor cerebrospinalis van enkele patiënten met een perifere facialisparesis, normale liquorsamenstelling en afwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed.<sup>5</sup>

## Conclusies

Niveau 3	Bij klinische verdenking op neuroborreliose en symptomen > 6 weken is de sensitiviteit van serologie vrijwel 100%. Bij ziekte duur < 6 weken is de sensitiviteit van serologie lager (IgG 60-80%, uitsluitend IgM 15-25%, geen antistoffen in bloed aantoonbaar 5-15%). <i>C Hansen 1992<sup>1</sup></i>
----------	--

Niveau 3	Pleiocytose is bij vrijwel alle patiënten met klinische symptomen van neuroborreliose aantoonbaar. <i>C Hansen 1992<sup>1</sup></i>
Niveau 3	Intrathecale antistofproductie is een zeer sterke aanwijzing voor de diagnose Lyme-borreliose. <i>C Hansen 1991<sup>2</sup>; Tumani 1995<sup>3</sup></i>

### Overige overwegingen

Voor het beoordelen van de intrathecale antistofproductie is het van belang dat naast antistoffen in de liquor tegelijkertijd ook antistoffen in het serum worden onderzocht.

### Aanbeveling 18

Bij verdenking op neuroborreliose met symptomen < 6 weken dienen zowel IgG- als IgM-antistoffen te worden bepaald in het bloed. Bij aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed wordt aanbevolen om onderzoek van de liquor cerebrospinalis te doen, inclusief antistofbepaling.

### Aanbeveling 19

Bij verdenking op neuroborreliose met symptomen < 6 weken en afwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed wordt aanbevolen de serologie na 2-4 weken te herhalen. Bij aanwezigheid van antistoffen in het bloed wordt aanbevolen om onderzoek van de liquor cerebrospinalis te doen, inclusief antistofbepaling. Dit wordt ook aanbevolen bij afwezigheid van antistoffen in het bloed en sterke verdenking op neuroborreliose.

### Aanbeveling 20

Bij verdenking op neuroborreliose met symptomen > 6 weken kan worden volstaan met IgG-antistoffen in het bloed. Bij aanwezigheid van antistoffen in het bloed wordt aanbevolen om onderzoek van de liquor cerebrospinalis te verrichten, inclusief antistofbepaling. Indien er sterke verdenking op Lyme-borreliose blijft bestaan bij afwezigheid van antistoffen in het bloed, is onderzoek van de liquor cerebrospinalis aangewezen.

### Aanbeveling 21

Voor een juiste interpretatie van de intrathecale antistofproductie dient onderzoek van de liquor cerebrospinalis op *Borrelia*-antistoffen altijd gepaard te gaan met onderzoek van antistoffen in het bloed.

### Aanbeveling 22

Herhaling van de serologie of het onderzoek van de liquor cerebrospinalis na adequate behandeling van neuroborreliose is niet zinvol.

### Literatuur

- Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992;15:399-423.
- Hansen K, Lebech AM. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific immunoglobulin G, A, and M. *Ann Neurol* 1991;30:197-205.
- Tumani H, Nolker G, Reiber H. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. *Neurology* 1995;45:1663-70.
- Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M. *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology* 1993;43:169-75.
- Strle F, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from normal cerebrospinal fluid in seronegative patients with erythema migrans and peripheral facial palsy. *Ann Rheum Dis* 1993;52:41.

#### 3.4.4 Vroege neuroborreliose: perifere facialisparesis bij volwassenen

In het symptomcomplex van vroege neuroborreliose komt regelmatig ook een perifere facialisparesis voor.<sup>1,2</sup> Echter bij volwassen patiënten die zich presenteren met een geïsoleerde perifere facialisparesis zonder enige andere neurologische aandoening is *B. burgdorferi* in een kleine minderheid de verwekker. In het enige Nederlandse onderzoek op dit gebied voldeed geen van de 69 patiënten met een idiopathische perifere facialisparesis aan de gestelde criteria voor Lyme-borreliose.<sup>1</sup>

Uit hetzelfde onderzoek van Kuiper et al. bleek dat alle negen onderzochte patiënten met neuroborreliose en een perifere facialisparesis andere klachten of verschijnselen hadden zoals een bilaterale perifere facialisparesis (n = 4), EM (n = 2), radiculopathie (n = 7), koorts (n = 2) of artritis (n = 2) die, al dan niet op het vermoeden van neuroborreliose, aanleiding hadden gegeven tot het verrichten van een lumbale punctie. Op grond van een pleiocytose in de liquor cerebrospinalis werd de diagnose Lyme-borreliose gesteld.<sup>1</sup>

## Conclusie

Niveau 3

Op grond van Nederlandse data is een geïsoleerde perifere facialisparesis bij volwassenen zelden een uiting van neuroborreliose.

C Kuiper 1992<sup>1</sup>

## Overige overwegingen

In andere Europese landen is een veel hogere prevalentie van Lyme-borreliose onder volwassen patiënten met een perifere facialisparesis opgegeven variërend van 6 tot 21% (zie tabel 2 in bijlage 3). In één onderzoek was de prevalentie zelfs 45%.<sup>3</sup> In dit onderzoek was de onderzoekspopulatie niet gedefinieerd en berustte de diagnose alleen op aanwezigheid van antistoffen in het bloed (IFA) waarbij de grenswaarde ongebruikelijk laag werd genomen. In zes onderzoeken<sup>4-8</sup> berustte de diagnose alleen op een positieve serologische test. In geen enkel onderzoek werd het criterium pleiocytose in de definitie opgenomen hoewel in een aantal onderzoeken wel een lumbale punctie werd verricht bij alle of een deel van de patiënten.

## Aanbeveling 23

Bij elke volwassen patiënt met een perifere facialisparesis dient expliciet gevraagd te worden naar verschijnselen passend bij erythema migrans (EM), radiculopathie, artritis en koorts. Alleen bij patiënten met deze verschijnselen en bij patiënten met een dubbelzijdige perifere facialisparesis is onderzoek naar Lyme-borreliose geïndiceerd.

## Literatuur

1. Kuiper H, Devriese PP, Jongh BM de, Vos K, Dankert J. Absence of Lyme borreliosis among patients with presumed Bell's palsy. *Arch Neurol* 1992 Sep;49(9):940-3.
2. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992;115:399-423.
3. Schmutzhard E, Stanek G. *Norrelia burgdorferi*, a possible cause of Bell's palsy? *Clin Neurol Neurosurg* 1985;87:255-7.
4. Puhakka HJ, Laurikainen E, Viljanen M, Meurma O, Valkama H. Peripheral facial palsy caused by *Borrelia burgdorferi* and viruses in south-western Finland. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992;Suppl. 492:103-6.
5. Hanner P, Edström S, Slagvold P, Kaijser B. Peripheral facial palsy: antibody levels to *Borrelia* in serum and CSF. *Clin Otolaryngol* 1993;18:419-22.
6. Jonsson L, Stiernstedt G, Carlson J, Strömberg A, Sjöberg O, Larsson A. Serum and cerebrospinal fluid examination in the diagnosis of *Borrelia* infection in Bell's palsy. *Acta Otolaryngol* 1990;110:421-6.
7. Hydén D, Roberg M, Forsberg P, Fridell E, Frydén A, Linde A, et al. Acute "idiopathic" peripheral facial palsy: Clinical, serological, and cerebrospinal fluid findings and effects of corticosteroids. *Am J Otolaryngol* 1993;14:179-86.
8. Imarhiagbe D, Prodingher WM, Schmutzhard E. Infektionserreger als mögliche Ursache der idiopathischen peripheren Fazialisparese. *Wien Klin Wochenschr* 1993;105:611-3.

9. Olsson I, Engvall K, Åsbrink E, Carlsson-Nordlander I, Hovmark A. Tick-borne borreliosis and facial palsy. *Acta Otolaryngol* 1988;105:100-7.
10. Bjerkhoel A, Carlsson M, Ohlsson J. Peripheral facial palsy caused by the *Borrelia* spirochete. *Acta Otolaryngol* 1989;424:30.
11. Kohler A, Chofflon M, Szajzel R, Magistris MR. Cerebral fluid in acute peripheral facial palsy. *J Neurol* 1999;246:165-9.
12. Ruel M, Arzouni JP, Tailame G, Postic D, Freyss G, Raoult D, Saint Laurent P, Penalba C, Truy E, Flori B, Cabane J. Recherche da maladie de Lyme dans les paralysies faciales. Une étude multicentrique Française. *Presse Med* 1994;23:742-6.
13. Lotric-Furlan S, Cimperman J, Maraspin V, Ruzic-Sabljic E, Logar M, Jurca T, Strle F. Lyme borreliosis and peripheral facial palsy. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111 (22-23):970-5.
14. Strle F, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J, Maraspin V, Lotric S. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from normal cerebrospinal fluid in seronegative patients with erythema migrans and peripheral facial palsy. *Ann Rheum Dis* 1993;52:41.

## 3.4.5 Vroege neuroborreliose: perifere facialisparesis bij kinderen

Geïsoleerde perifere facialisparesis als gevolg van Lyme-borreliose komt vrijwel uitsluitend bij kinderen voor.<sup>1</sup> Er is geen Nederlands onderzoek naar het voorkomen van neuroborreliose als oorzaak van een perifere facialisparesis bij kinderen. De frequentie van neuroborreliose als oorzaak van een perifere facialisparesis bleek in een prospectief onderzoek in Nedersaksen 33% te zijn en in Finland werd een frequentie van 34% waargenomen.<sup>2,3</sup> Het is niet uitgesloten dat door de opzet van beide onderzoeken er selectie was op kinderen met neuroborreliose.

## Conclusie

Niveau 4

De frequentie van neuroborreliose als oorzaak van een geïsoleerde perifere facialisparesis bij kinderen in Nederland is niet bekend.

Ongeveer 40% van de kinderen met een perifere facialisparesis door neuroborreliose heeft een tekenbeet opgemerkt<sup>2,3</sup> en 25-50% van de kinderen heeft een EM opgemerkt.<sup>2,4</sup> Een bilaterale perifere facialisparesis komt vrijwel alleen voor bij neuroborreliose.<sup>3,5,6</sup> Indien meningeale prikkelingsverschijnselen aanwezig zijn dan is de oorzaak vrijwel altijd neuroborreliose maar slechts een klein deel van de kinderen met neuroborreliose heeft meningeale prikkelingsverschijnselen.<sup>3,5</sup>

## Aanbeveling 24

Bij een kind met een perifere facialisparesis dient expliciet gevraagd te worden naar een recente tekenbeet en erythema migrans (EM). Bij een negatieve anamnese dient serologisch onderzoek gedaan te worden.

Bij een positieve anamnese of één van de volgende verschijnselen dient onderzoek van de liquor cerebrospinalis te worden verricht:

- Dubbelzijdige perifere facialisparesis.
- Meningeale prikkelingsverschijnselen.
- Aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed.

## Literatuur

1. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992;115:399-423.
2. Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. *Acta Paediatr Suppl* 1993;386:1-75.
3. Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. *Scand J Infect Dis* 1998;30:269-75.
4. Belman AL, Reynolds L, Preston T, Postels D, Grimson R, Coyle PK. Cerebrospinal fluid findings in children with Lyme disease-associated facial nerve palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:1224-8.
5. Christen HJ, Bartlau N, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Peripheral facial palsy in childhood Lyme borreliosis to be suspected unless proven otherwise. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:1219-24.
6. Bingham PM, Galetta SL, Athreya B, Sladky J. Neurologic manifestations in children with Lyme disease. *Pediatrics* 1995;96:1053-6.

### 3.4.6 Vroege neuroborreliose: aandoeningen van het perifere zenuwstelsel

Aandoeningen van het perifere zenuwstelsel zijn beschreven bij patiënten met Lyme-borreliose in de vorm van paresthesieën in de extremiteiten, polyneuropathie, mononeuropathie en radiculopathie zonder meningitis. Bij deze patiënten werden zowel axonale<sup>1,2</sup> als ook demyeliniserende afwijkingen<sup>3</sup> gevonden bij het elektromyografisch onderzoek. Zenuwbiopsieën toonden axonale degeneratie, mononucleaire perivasculaire infiltraten echter zonder necrose van de vaatwand maar wel trombose en rekanalisatie van capillairen van het endoneurium, perineurium en epineurium.<sup>4-6</sup> De relevantie van deze bevindingen zijn onbekend. Deze afwijkingen werden vastgesteld bij patiënten bij wie de diagnose Lyme-borreliose was gesteld op andere verschijnselen dan de neuropathie.

## Conclusie

Niveau 4 Er zijn geen gegevens over het voorkomen van neuroborreliose onder patiënten met een poly- of mononeuropathie.

## Aanbeveling 25

Bij patiënten met een radiculopathie die niet berust op een hernia nucleus pulposi of herpes zoster, wordt expliciet gevraagd naar een recente tekenbeet, erythema migrans (EM) of artritis. Bij patiënten met een positieve anamnese wordt aanbevolen *Borrelia*-antistoffen te bepalen in het bloed. Bij aanwezigheid van antistoffen in het bloed wordt aangeraden onderzoek van de liquor cerebrospinalis te doen.

## Literatuur

1. Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Lyme borreliosis: peripheral nervous system manifestations. *Brain* 1990;113:1207-21.

2. Logigian EL, Steere AC. Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease. *Neurology* 1992;42:303-11.
3. Graf M, Kristoferitsch W, Baumhackl U, Zeitlhofer J. Electrophysiologic findings in meningopolyneuritis of Garin-Bujadoux Bannwarth. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg* 1986;263:324-7.
4. Meier C, Grahmann F, Engelhardt A, Dumas M. Peripheral nerve disorders in Lyme-Borreliosis. *Acta Neuropathol* 1989;79:271-8.
5. Meurers B, Kuhlhepp W, Gold R, Rohrbach E, Mertens HG. Histopathological findings in the central and peripheral nervous system in neuroborreliosis. *J Neurol* 1990;237:113-6.
6. Vallat JM, Hugon J, Leboutet MJ, Dumas M, Desproges-Gotteron R. Tick-bite meningoradiculoneuritis: Clinical, electrophysiologic, and histologic findings in 10 cases. *Neurology* 1987;37:749-53.

### 3.4.7 Chronische neuroborreliose

Chronische neuroborreliose is een zeer zeldzaam voorkomende aandoening en kan zich uiten in de vorm van een langer bestaande encefalitis, encefalomyelitis, meningo-encefalitis of radiculomyelitis.

Bij deze patiënten is altijd sprake van aanwezigheid van antistoffen in het bloed in combinatie met intrathecaal antistofproductie en veelal lymfocyttaire pleiocytose.<sup>1-4</sup>

## Conclusie

Niveau 3

Chronische neuroborreliose is een zeer zeldzaam voorkomende aandoening die altijd gepaard gaat met intrathecaal geproduceerde *Borrelia*-antistoffen en veelal met een lymfocyttaire pleiocytose.

*C Hansen 1992<sup>1</sup>; EUCALB 2002<sup>2</sup>; Ackermann 1988<sup>3</sup>; Logigian 1992<sup>4</sup>; Logigian 1990<sup>5</sup>*

## Aanbeveling 26

Bij patiënten met verdenking op chronische neuroborreliose wordt aanbevolen om antistoffen tegen *B. burgdorferi* in het bloed en de liquor cerebrospinalis te bepalen.

## Literatuur

1. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992;115:399-423.
2. Eucal 2002. Internet: <http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm>.
3. Ackermann R, Rehse-Kupper B, Gollmer E, Schmidt R. Chronic neurologic manifestations of erythema migrans borreliosis. *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:16-23.
4. Logigian EL, Steere AC. Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease. *Neurology* 1992;42:303-11.
5. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990;323(21):1438-44.



### 3.5 Lyme-artritis

#### 3.5.1 Epidemiologie

In een Amerikaans onderzoek bij patiënten met Lyme-borreliose die *niet eerder* met antibiotica waren behandeld, kreeg ongeveer 60% van de patiënten aanvallen van asymmetrische oligo-articulare artritis van met name de grote gewrichten.<sup>1</sup> Meestal was het kniegewricht aangedaan waarbij het opvallend was dat er meestal sprake was van enorme niet-pijnlijke hydrops van het kniegewricht. De aanvallen begonnen gemiddeld een halfjaar na het begin van Lyme-borreliose. De gemiddelde duur van de aanvallen was drie maanden. In het tweede en derde jaar van de ziekte (chronische artritis bij late Lyme-borreliose) werden de episodische aanvallen van artritis vaak langer. Bij 11% van de patiënten ontstond in die periode chronische artritis. Ook deze was bijna altijd van het kniegewricht. Perioden van artritis werden meestal afgewisseld met artritisvrije perioden. Bij patiënten met adequaat behandeld EM is het ontstaan van verschijnselen van Lyme-artritis aanmerkelijk lager.<sup>2</sup> Slechts bij 1,1% van de adequaat met antibiotica behandelde patiënten trad binnen één jaar na behandeling artritis op. In een studie van Gerber bij kinderen werd bij 6% van de deelnemers artritis als eerste symptoom van Lyme-borreliose geconstateerd.<sup>3</sup>

In Europa lijkt het voorkomen van artritis als gevolg van Lyme-borreliose lager te zijn dan in de Verenigde Staten. In een onderzoek in Zweden bleken 98 van 1.471 patiënten met Lyme-borreliose (6,6%) verschijnselen van artritis te hebben.<sup>4</sup>

In een Nederlandse studie werden bij vier van 73 patiënten met artritis van de knie e.c.i (dat wil zeggen dat de meest voorkomende reumatologische oorzaken voor artritis zijn uitgesloten) antistoffen tegen *B. burgdorferi* aangetoond. Slechts bij één patiënt was klinisch sprake van Lyme-artritis.<sup>5</sup> In een dergelijke studie uitgevoerd in Zweden werd bij 5% van 100 opeenvolgende patiënten in een reumatologische praktijk Lyme-artritis gediagnosticeerd.<sup>6</sup>

Bij patiënten met spier- en gewrichtsklachten die men verdenkt van Lyme-artritis is het belangrijk onderscheid te maken tussen aspecifieke (geen afwijkingen bij lichamelijk onderzoek) en specifieke klachten van spier- en gewrichtspijn (synoviale zwelling en hydrops van de aangedane gewrichten). Bij vroege Lyme-borreliose en vroege gedissemineerde Lyme-borreliose zijn zeker aspecifieke klachten van spier- en gewrichtspijn, veelal gepaard met vermoeidheid, beschreven. Echter, bijna altijd in combinatie met specifieke symptomen zoals EM en neurologische afwijkingen.

#### Conclusies

Niveau 3	Lyme-artritis manifesteert zich met name in het kniegewricht. <i>C Steere 1987<sup>1</sup></i>
----------	---

Niveau 3	Bij patiënten met artritis van de knie, waarbij andere gangbare oorzaken zijn uitgesloten, is de kans dat de artritis op Lyme-borreliose berust minder dan 10%. <i>C Blaauw 1992<sup>5</sup>; Berglund 1996<sup>6</sup>; Blaauw 1993<sup>7</sup></i>
----------	---

#### 3.5.2 Laboratoriumdiagnostiek

##### Serologie

Bij Lyme-artritis is altijd sprake van gedissemineerde infectie met *Borrelia*. Artritis wordt pas in een later stadium van Lyme-borreliose gevonden, waarbij vrijwel altijd IgG-antistoffen aanwezig zijn.<sup>8-11</sup> Antistoffen kunnen jarenlang na behandeling aantoonbaar blijven. Gezien de lage a-priori-kans op Lyme-artritis is een positieve serologische test op IgG-antistoffen nog niet bewijzend voor de diagnose Lyme-artritis. (zie ook *paragraaf 2.2*)

#### Conclusies

Niveau 4	Bij patiënten met artritis van de knie, waarbij andere oorzaken zijn uitgesloten, maakt de aanwezigheid van antistoffen tegen <i>B. burgdorferi</i> in het serum Lyme-artritis de meest waarschijnlijke diagnose. Het bewijst de diagnose echter niet.
Niveau 4	Bij patiënten met mono- of oligo-artritis van een ander gewricht dan de knie lijkt Lyme-artritis de meest waarschijnlijke diagnose als: <ul style="list-style-type: none"> <li>• er in de anamnese andere aanwijzingen zijn voor Lyme-borreliose (tekenbeet, EM of karakteristieke neurologische verschijnselen); en</li> <li>• antistoffen tegen <i>B. burgdorferi</i> aanwezig zijn.</li> </ul> Bovenstaande bewijst de diagnose echter niet.
Niveau 3	Bij Lyme-artritis zijn bij > 99% van de patiënten IgG-antistoffen tegen <i>Borrelia</i> aantoonbaar. <i>C Nocton 1994<sup>8</sup>; Brettschneider 1998<sup>9</sup>; Jaulhac 2000<sup>10</sup>; Dejmhova 2002<sup>11</sup></i>

##### PCR

Er zijn twee studies beschikbaar betreffende de waarde van PCR bij Lyme-artritis, één uit de Verenigde Staten en één uit Duitsland. Beide studies laten onder optimale omstandigheden (zie *paragraaf 2.2*) een sensitiviteit van 85-88% zien bij gebruik van synoviaal vocht als input.<sup>8,9</sup> Een negatieve PCR sluit Lyme-artritis niet uit, een positieve PCR geeft ondersteuning aan de diagnose. De sensitiviteit van PCR op synoviaal biopten is mogelijk nog hoger dan die op synoviaal vocht.<sup>11,12</sup> Zie ook *paragraaf 2.2*.

## Conclusie

Niveau 3

De sensitiviteit van PCR op synoviaal vocht bij Lyme-artritis ligt onder optimale omstandigheden tussen 85-88%.

*C Nocton 1994<sup>8</sup>; Brettschneider 1998<sup>9</sup>*

## Overige overwegingen

Gezien de lage a-priori-kans op Lyme-artritis is een positieve serologische test op IgG-antistoffen nog niet bewijzend voor de diagnose Lyme-artritis. (zie ook *bijlage 1*) Aangezien Lyme-artritis zich met name in het kniegewricht manifesteert is de a-priori-kans van artritis van een ander gewricht dan de knie nog lager. De werkgroep adviseert daarom om bij artritis van een ander gewricht dan de knie pas antistoffen aan te vragen als er in de anamnese aanwijzingen zijn voor Lyme-borreliose in de voorgeschiedenis zoals een tekenbeet, EM of karakteristieke neurologische verschijnselen (zoals neuritis cranialis en meningoradiculitis).

## Aanbeveling 27

Bij patiënten met mono- of oligo-artritis waarbij de knie betrokken is en waarbij andere oorzaken zijn uitgesloten, verdient het aanbeveling IgG-antistoffen tegen *B. burgdorferi* in het bloed te bepalen.

## Aanbeveling 28

Bij patiënten met mono- of oligo-artritis van andere grote gewrichten dan het kniegewricht verdient het aanbeveling IgG-antistoffen tegen *B. burgdorferi* in het bloed te onderzoeken als er in de anamnese aanwijzingen zijn voor Lyme-borreliose zoals een tekenbeet, erythema migrans (EM) of karakteristieke neurologische verschijnselen (zoals neuritis cranialis en meningoradiculitis).

## Overige overwegingen

De beschikbaarheid van PCR bij de diagnostiek van Lyme-borreliose is in Nederland vooralsnog beperkt. Ook het gebrek aan ervaring met PCR bij Lyme-borreliose vormt een belemmering bij het aanvragen van dit type onderzoek.

## Aanbeveling 29

Gezien de beperkte ervaring en beschikbaarheid van 'polymerase chain reaction' (PCR) voor Lyme-borreliose in Nederland wordt deze techniek vooralsnog niet aanbevolen als standaarddiagnosticum bij Lyme-artritis.

## Literatuur

1. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme Arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725-31.
2. Luger SW, Paparone P, Wormser GP, et al. Comparison of Cefuroxime Axetil and Doxycycline in Treatment of patients with Early Lyme disease associated with Erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:661-7.
3. Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcels VJ, Bell GL. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group. *N Engl J Med* 1996 Oct 24;335(17):1270-4.
4. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;(333):1319-24.
5. Blaauw AAM, Nohlmans MKE, Leffers P, Goei Thè H, Linden S van der. Lyme borreliosis: a very infrequent cause of arthritis of undetermined etiology in the southern part of the Netherlands. *Br J Rheumatology* 1992;31:401-4.
6. Berglund J, Blomberg I, Hansen BU. Lyme borreliosis in rheumatological practice: identification of Lyme arthritis and diagnostic aspects in a Swedish county with high endemicity. *Br J Rheumatol* 1996;35:853-60.
7. Blaauw AAM, Dijkmans BAC, Bouma PAD, Linden S van der. Rational diagnosis and treatment in unclassified arthritis: how clinical data may guide requests for Lyme serology and antibiotic treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52:206-10.
8. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994;330:229-34.
9. Priem S, Rittig MG, Kamradt T, Burmester GR, Krause A. An optimized PCR leads to rapid and highly sensitive detection of *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1997;35(3):685-90.
10. Jaulhac B, Heller R, Limbach FX, Hansmann Y, Lipsker D, Monteil H, et al. Direct molecular typing of *Borrelia burgdorferi sensu lato* species in synovial samples from patients with Lyme arthritis. *J Clin Microbiol* 2000 May;38(5):1895-900.
11. Dejmekova H, Hulinska D, Tegzova D, Pavelka K, Gatterova J, Vavrik P. Seronegative Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*. *Clin Rheumatol* 2002;21:330-4.
12. Jaulhac B, Chary-Valckenaere I, Sibilia J, Javier RM, Piemont Y, Kuntz JL, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:736-45.
13. Priem S, Burmester GR, Kamradt T, Wolbart K, Rittig MG, Krause A. Detection of *Borrelia burgdorferi* by polymerase chain reaction in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persisting Lyme arthritis after antibiotic therapy. *Ann Rheum Dis* 1998;57:118-21.

## 3.6 Lyme-carditis

### 3.6.1 Epidemiologie

Lyme-carditis is een relatief zeldzame manifestatie van het vroege gedissemineerde stadium van Lyme-borreliose. In Europa komt deze manifestatie bij slechts 0,4-4% van de patiënten met Lyme-borreliose voor.<sup>1,2</sup>

## Conclusie

Niveau 3

Lyme-carditis komt in Europa zeer zelden voor bij patiënten met Lyme-borreliose.

*C Mayer 1990<sup>1</sup>; Berglund 1995<sup>2</sup>*

### 3.6.2 Klinische diagnostiek

Een directe invasie van spirocheten lijkt verantwoordelijk voor de ontstekingsverschijnselen die in de hartspier worden waargenomen, hoewel een immunologische reactie op de infectie niet met zekerheid kan worden uitgesloten.

De klinische manifestaties van een myocarditis zijn in het algemeen geleidingsstoornissen (70-90%) en ritmestoornissen.

Atrioventriculaire geleidingsstoornissen zijn de meest voorkomende manifestaties.<sup>3,5</sup> Deze worden ongeveer vier tot acht weken na het begin van de infectie gezien. Bij onbehandelde patiënten duurt de aandoening drie tot zes weken waarna meestal spontaan herstel optreedt. Een eerstegraads AV-blok geeft geen symptomen, hetzelfde geldt ook voor bundeltakblokken en meestal ook voor een tweedegraads AV-blok. Hoewel een tijdelijke pacemakerimplantatie nodig kan zijn om de problematiek rond een totaal AV-blok op te kunnen vangen, is volledig herstel van de geleidingsstoornis regel.<sup>3,5</sup>

Bij de supraventriculaire en ventriculaire ritmestoornissen ligt het zwaartepunt op extrasystolen, maar ook worden wel ectopische tachycardieën vermeld. Een enkele maal wordt tevens een pericarditis beschreven.

De relatie tussen hartfalen en Lyme-carditis is zeker niet eenduidig. In enkele artikelen wordt bij ongeveer 10% van de patiënten met Lyme-carditis klinisch hartfalen gemeld. Meestal betrof het echter patiënten met een totaal AV-blok. Er werden daarbij veelal geen gegevens over de kamerfunctie vermeld. Uit de literatuur komt niet naar voren bij hoeveel patiënten met een Lyme-carditis een echt gestoorde linkerkamerfunctie optreedt.

Er zijn aanwijzingen dat bij een enkele patiënt, die zich presenteert met een gedilateerde cardiomyopathie, een Lyme-borreliose hiervoor verantwoordelijk zou zijn.<sup>6</sup> In prospectieve onderzoeken zijn hier nooit aanwijzingen voor gevonden.<sup>7,8</sup>

#### Conclusie

Niveau 3	De belangrijkste klinische manifestatie van Lyme-carditis is een geleidingsstoornis. Meestal treedt spontaan herstel op. <i>C Steere 2001<sup>3</sup>; Sigal 1995<sup>4</sup>; Linde 1991<sup>5</sup></i>
----------	--

#### Overige overwegingen

Aangezien cardiale manifestaties bij Lyme-borreliose slechts zelden voorkomen en dan ook nog vaak asymptomatisch zijn en spontaan herstellen, acht de werkgroep het niet zinvol om bij patiënten met Lyme-borreliose routinematig een ECG te maken.

#### Aanbeveling 30

De werkgroep acht het niet zinvol om bij patiënten met een erythema migrans (EM) routinematig een ECG te maken.

#### Aanbeveling 31

Bij vroege gedissemineerde Lyme-borreliose kan een ECG worden overwogen om eventuele cardiale betrokkenheid op te sporen.

### 3.6.3 Laboratoriumdiagnostiek

Bij ongeveer 80% van de patiënten met Lyme-carditis zijn bij presentatie IgM- en/of IgG-antistoffen tegen *B. burgdorferi* aantoonbaar.<sup>3,9,10</sup> Door de zeldzaamheid van de aandoening zijn geen studies beschikbaar waarin de relatie tussen de aanwezigheid van antistoffen en ziekte-duur is onderzocht. Het lijkt wel redelijk om aan te nemen dat de relaties tussen de ziekte-duur en de aanwezigheid van antistoffen ongeveer gelijk zullen zijn aan die in geval van vroege neuroborreliose, waarbij de proportie IgM- en/of IgG-seropositieven < 80% is bij korte ziekte-duur (< 1 week) en de 100% benadert bij lange ziekte-duur (> 40 dagen).<sup>11</sup>

#### Conclusie

Niveau 3	Bij circa 80% van de patiënten met Lyme-carditis zijn bij presentatie IgM- en/of IgG-antistoffen tegen <i>B. burgdorferi</i> aantoonbaar en het is aannemelijk (maar niet bewezen) dat bij toenemende ziekte-duur de gevoeligheid van serologie de 100% zal benaderen. <i>C Hansen 1991<sup>11</sup></i>
----------	---

#### Overige overwegingen

De werkgroep beveelt aan om bij verdenking op Lyme-carditis serologisch onderzoek naar *Borrelia*-IgG-antistoffen te verrichten. Echter, een positieve testuitslag ondersteunt de diagnose maar bewijst deze niet (zie positiefvoorspellende waarde in *bijlage 1*) en een negatieve uitslag sluit de diagnose niet uit. De diagnose Lyme-carditis lijkt echter zeer onwaarschijnlijk als na circa vier weken nog steeds geen antistoffen aanwezig zijn (zie negatiefvoorspellende waarde in *bijlage 1*).

#### Aanbeveling 32

Bij patiënten met een onbegrepen atrioventriculaire geleidingsstoornis en een tekenbeet, erythema migrans (EM) of karakteristieke neurologische verschijnselen (zoals neuritis cranialis en meningoradiculitis) in de anamnese wordt aanbevolen antistoffen tegen *B. burgdorferi* in het bloed te onderzoeken.



## Literatuur

1. Mayer W, Kleber FX, Wilske B, Preac-Mursic V, Maciejewski W, Sigl H, et al. Persistent atrioventricular block in Lyme borreliosis. *Klin Wochenschr* 1990;68(8):431-5.
2. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333(20):1319-27.
3. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115-25.
4. Sigal LH. Early disseminated Lyme disease: Cardiac manifestations. *Am J Med* 1995;98(4A):S25-8.
5. Linde MR van der. Lyme carditis: Clinical characteristics of 105 cases. *Scand J Infect Dis* 1991;Suppl 77:81-4.
6. Stanek G, Klein J, Bittner R, Glogar D. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with long-standing cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1990 Jan 25;322(4):249-52.
7. Sangha O, Phillips CB, Fleischmann KE, Wang TJ, Fossil AH, Lew R, et al. Lack of cardiac manifestations among patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* 1998 Mar 1;128(5):346-53.
8. Sonnesyn SW, Diehl SC, Johnson RC, Kubo SH, Goodman JL. A prospective study of the seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection in patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 1995 Jul 1;76(1):97-100.
9. Wilske B. Microbiological diagnosis in Lyme Borreliosis. *Int J Med Microbiol* 2002;291(S33):114-9.
10. Bunikis J, Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme Disease. *Medical Clinics of North America* 2002;86(2):311-40.
11. Hansen K, Lebech A-M. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnosis assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi* – specific immunoglobulin G, A, and M. *Ann Neurol* 1991;30:197-205.

### 3.7 Lyme-borreliose tijdens de zwangerschap en congenitale Lyme-borreliose

Microbiologisch onderzoek heeft de aanwezigheid van *B. burgdorferi* bij pasgeborenen aangetoond waarvan bij de moeder Lyme-borreliose was gediagnosticeerd.

In 1985 werd voor het eerst een intra-uteriene infectie met *B. burgdorferi* beschreven. Dit betrof een pasgeborene, van wie de moeder tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, gedissemineerde EM ontwikkelde en niet was behandeld. Na de geboorte werden bij het kind ernstige hartafwijkingen vastgesteld, waaronder een hypoplasie van de linker hart helft. Postmortem werden spirocheten aangetoond in milt, nieren, beenmerg en myocard. De placenta werd niet nader onderzocht.<sup>1</sup>

Vervolgens verscheen een aantal ziektegeschiedenissen, die niet altijd volledig waren en maar zelden een causaal verband aantoonde tussen de afwijkingen gevonden bij de pasgeborene en de maternale Lyme-borreliose. Een op grond van deze casuïstiek gemaakt overzicht, laat geen uniform patroon van malformaties zien, maar een grote diversiteit waaronder cardiale afwijkingen (24%), neurologische afwijkingen (20%), orthopedische afwijkingen (13%) en dermatologische afwijkingen (11%).<sup>2</sup> Bewezen transmissies zijn evenwel zeldzaam. Bij onderzoek van placenta's en obductiemateriaal van overleden pasgeborenen van vrouwen met Lyme-borreliose, werden slechts zelden spirocheten aangetoond:

- bij een pasgeborene met hepatosplenomegalie, petechiën, ernstige trombocytopenie en hyperbilirubinemie<sup>3</sup>;
- bij een doodgeborene voldragen pasgeborene met een klein ventrikelseptumdefect<sup>4</sup>;
- bij een voldragen pasgeborene met ernstige respiratoire problemen.<sup>5</sup>

Van meer recente datum zijn enkele beschrijvingen van ziektegeschiedenissen van moeders die vroeg in de zwangerschap geïnfecteerd waren met *B. burgdorferi* en adequaat waren behandeld. Deze pasgeborenen lieten geen afwijkingen zien.<sup>6-8</sup>

Er zijn slechts drie populatiestudies verricht.<sup>9-11</sup> In 1996 werden 58 zwangere vrouwen beschreven met een bewezen Lyme-borreliose die allen adequaat werden behandeld met antibiotica.<sup>9</sup> Van de 58 vrouwen kregen 51 (88%) gezonde voldragen kinderen, éénmaal was er intra-uteriene vruchtdood, vijf kinderen waren prematuur (9%) (waarvan één kind met een congenitale hartafwijking) en één voldragen kind had afwijkingen aan de urinewegen. Incidentie van prematuriteit was niet afwijkend van de normale populatie in Slovenië waar het onderzoek werd verricht en er kon voor geen van de afwijkingen worden aangetoond dat deze werden veroorzaakt door Lyme-borreliose. Bij een onderzoek in een gebied endemisch voor Lyme-ziekte naar neurologische gevolgen bij kinderen die in utero expositie hadden doorgemaakt, werd geen enkel geval van congenitale neuroborreliose gevonden.<sup>10</sup> In een ander groot onderzoek werd bij 796 pasgeborenen met een aangeboren hartafwijking en 704 controles (pasgeborenen zonder hartafwijking) geen verschil gevonden in het voorkomen van Lyme-borreliose of tekenbeten in de zwangerschap bij de moeders.<sup>11</sup> Het betrof hier een retrospectieve studie waarbij alleen moeders met een behandelde Lyme-borreliose werden geïncludeerd.

## Conclusies

Niveau 3	Een congenitale Lyme-borreliose is, zelfs in endemische gebieden, zeldzaam en het verband tussen de incidenteel beschreven aangeboren afwijkingen en een in de zwangerschap doorgemaakte Lyme-borreliose is vaak niet duidelijk. <i>C Gardner 2000</i> <sup>2</sup>
Niveau	Antibiotische behandeling van de zwangere met Lyme-borreliose lijkt het risico op een congenitale Lyme-borreliose verder te beperken. <i>B Strobino 1999</i> <sup>11</sup> <i>C Maraspin 1996</i> <sup>9</sup> ; <i>Gerber 1994</i> <sup>10</sup>

## Overige overwegingen

Voor de behandeling van Lyme-borreliose tijdens de zwangerschap gaat de voorkeur uit naar amoxicilline. Gebruik van tetracyclines is gecontraïndiceerd, evenals ceftriaxone in het eerste trimester van de zwangerschap.<sup>2</sup>

Over de preventieve behandeling van Lyme-borreliose tijdens de zwangerschap bestaat geen overeenstemming. Sommigen adviseren om zwangeren gebeten door een teek niet preventief te behandelen<sup>12</sup> terwijl anderen adviseren om zwangere vrouwen die gebeten zijn door een teek wel preventief te behandelen.<sup>2,13</sup> Met serologisch onderzoek op IgM en IgG tegen *B. burgdorferi* door middel van ELISA en western blot is het mogelijk de diagnose congenitale Lyme-borreliose te bevestigen. Omdat het IgG de placenta passeert is het bij de pasgeborene van belang direct na de geboorte de IgM-titer tegen *B. burgdorferi* te bepalen. Hierbij dient geen gebruik gemaakt te worden van navelstrengbloed.

### Aanbeveling 33

Gezien de uiterst lage incidentie van congenitale Lyme-borreliose is de werkgroep van mening dat ook voor een zwangere antibiotische profylaxe na een tekenbeet niet geïndiceerd is.

### Aanbeveling 34

Bij verdenking op een congenitale Lyme-borreliose is bepaling van *Borrelia*-antistoffen in het bloed bij de pasgeborene geïndiceerd.

### Literatuur

- Schlessinger PA, Duray PH, Burke BA, Steere AC, Stillman MT. Maternal-fetal transmission of the Lyme-disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Ann Intern Med* 1985 Jul;103(1):67-8.
- Gardner T. Lyme disease. In: Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 5nd ed. Pennsylvania: Saunders Company; 2000:p. 519-641.
- Shirts SR, Brown MS, Bobitt JR. Listeriosis en borreliosis as causes of antepartum fever. *Obstet Gynecol* 1983 Aug;62(2):256-61.
- MacDonald AB, Jenach JL, Burgdorfer W. Stillbirth following maternal Lyme disease. *N Y State J Med* 1987 Nov;87(11):615-6.
- Weber K, Bratzke HJ, Neubert U, Wilske B, Duray PH. *Borrelia burgdorferi* in a newborn despite oral penicillin for Lyme-borreliosis during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 1988 Apr;7(4):286-9.
- Mikkelsen AL, Palle C. Lyme disease during pregnancy. *Acta obstet Gynecol Scand* 1987;66(5):477-8.
- Stiernstedt G. Lyme Borreliosis during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 1990;71 Suppl:99-100.
- Schaumann R, Fingerle V, Buchholz K, Spencker FB, Rodloff AC. Facial palsy caused by *Borrelia* infection in a twin pregnancy in an area of nonendemicity. *Clin Infect Dis* 1999 Oct;29(4):955-6.
- Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1996 May;22(5):788-93.
- Gerber MA, Zalneraitis EL. Childhood neurologic disorders and Lyme disease during pregnancy. *Pediatr Neurol* 1994 Jul;11(1):41-3.
- Strobino B, Abid S, Gewitz M. Maternal Lyme disease and congenital heart disease: A case-control study in an endemic area. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Mar;180(3Pt1):3:711-6.
- Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, Dennis DT, Shapiro ED, Steere AC, et al. Practice Guidelines for the treatment of Lyme-disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000 Jul;31 Suppl 1:1-14.
- Landelijk Coördinatiestructuur Infectieziekten. Protocollen Lymeziekte. Den Haag, 1998 (internet: <http://www.lci.lcr.nl>).

### 3.8 Enkele zelden voorkomende presentatievormen van Lyme-borreliose

Naast de in de vorige paragrafen genoemde, vaak voorkomende presentaties van Lyme-borreliose bestaat er een breed scala aan andere presentaties van Lyme-borreliose, die relatief zeldzaam zijn. Niet elke ooit beschreven presentatie van Lyme-borreliose kan in deze richtlijn aan de orde komen. Hieronder volgen nog slechts enkele presentaties van Lyme-borreliose, die klinisch van belang zijn omdat het relatief frequente ziektebeelden betreft, die echter hoogst zelden een gevolg zijn van een *Borrelia*-infectie.

#### 3.8.1 Aspecifieke klachten als spierpijn, gewrichtspijn, vermoeidheid en stijfheid

Een aspecifiek, griepachtig ziektebeeld met artralgieën wordt in de Amerikaanse literatuur vaak beschreven in combinatie met EM. Bij Nederlandse patiënten met EM komt dit minder frequent voor. Aangezien niet elke gedissemineerde Lyme-borreliose voorafgegaan wordt door EM en niet elke tekenbeet opgemerkt wordt, is het mogelijk dat een dergelijk griepachtig ziektebeeld, zelfs zonder dat een tekenbeet opgemerkt is, een eerste presentatie van Lyme-borreliose is. Echter, gezien het frequent voorkomen van dergelijke aspecifieke klachten en de zeer geringe prevalentie van gedissemineerde Lyme-borreliose zal serologisch onderzoek van patiënten uit deze categorie zeer frequent leiden tot onterechte diagnose en daaruitvolgende onjuiste behandeling.

De kans dat patiënten met aspecifieke klachten als spierpijn, gewrichtspijn, vermoeidheid en stijfheid Lyme-borreliose hebben is laag en wordt op basis van literatuur uit de Verenigde Staten geschat op 0,001 à 0,03%.<sup>1</sup> Zelfs bij een positieve ELISA is de kans dat zij lijden aan Lyme-borreliose kleiner dan 1%.<sup>2</sup> Indien geen antistoffen tegen *B. burgdorferi* aangetoond worden, is de kans zelfs kleiner dan 0,001%. Bij een negatieve antistofftest kan Lyme-borreliose dus worden uitgesloten.<sup>3</sup>

### Conclusie

Niveau 3

De kans op Lyme-borreliose bij patiënten met aspecifieke klachten als spierpijn, gewrichtspijn, vermoeidheid en stijfheid is zeer laag en wordt geschat op < 0,03%. Zelfs als bij dergelijke klachten antistoffen tegen *B. burgdorferi* zijn aangetoond, is de kans kleiner dan 1%.

*B Steere 1997<sup>1</sup>; American College of Physicians 1997<sup>3</sup>  
B Dressler 1993<sup>2</sup>*

### Overige overwegingen

De kans dat patiënten met aspecifieke klachten daadwerkelijk Lyme-borreliose hebben is laag, zelfs wanneer antistoffen tegen *B. burgdorferi* zijn aangetoond. De werkgroep is daarom van mening dat het aanvragen van antistoffen tegen *B. burgdorferi* achterwege kan worden gelaten bij patiënten met aspecifieke klachten, ongeacht een tekenbeet in de anamnese.

### Aanbeveling 35

Aspecifieke klachten van gewrichtspijn, spierpijn, stijfheid en vermoeidheid zonder aanwezigheid van erythema migrans (EM) of objectieve neurologische afwijkingen zoals neuritis cranialis zijn geen indicatie voor onderzoek naar antistoffen tegen *B. burgdorferi*, ook niet bij een tekenbeet in de anamnese.

### 3.8.2 Morphaea

Morphaea en lichen sclerosus et atrophicus zijn huidaandoeningen, waarbij de associatie met Lyme-borreliose controversieel is.<sup>4</sup> Verspreid over verschillende studies werd echter bij 21% van de Europese patiënten met morphaea *Borrelia*-DNA aangetoond in laesies, bij enkele patiënten is zelfs *Borrelia* uit deze laesies gekweekt en bij 23% van de Europese patiënten waren antistoffen tegen *Borrelia* aantoonbaar. Bij Amerikaanse patiënten is nooit een verband tussen Lyme-borreliose en morphaea aangetoond. Mogelijk kan dit ziektebeeld alleen door Europese *Borrelia*-species veroorzaakt worden. In het overzichtsartikel van Weide et al. zijn alle klinische vormen van morphaea geïncorporeerd.<sup>4</sup> Mogelijk speelt een *Borrelia*-infectie alleen een rol bij bepaalde vormen als bijvoorbeeld eosinofiele fasciitis en lineaire sclerodermie. Deze kunnen echter gemakkelijk verwisseld worden met sclerodermiforme vormen van ACA. Het aantal onderzochte patiënten met lichen sclerosus et atrophicus is aanzienlijk geringer, zodat de werkgroep hier geen verdere uitspraak over kan doen.

#### Conclusie

Niveau 3	Bij een vijfde van de Europese patiënten met verschillende vormen van morphaea bestaan aanwijzingen voor een infectie met <i>Borrelia</i> .
	<i>C Weide 2000</i> <sup>4</sup>

#### Aanbeveling 36

Bij de diagnose morphaea wordt aanvullende diagnostiek aanbevolen door middel van het bepalen van IgG-antistoffen tegen *B. burgdorferi* in het bloed en eventueel 'polymerase chain reaction' (PCR).

### 3.8.3 Oculaire Lyme-borreliose

Een craniale neuropathie bij neuroborreliose kan zich incidenteel manifesteren als een geïsoleerde uitval van de nervus oculomotorius of de nervus abducens.<sup>5</sup> In deze gevallen wordt voor de verdere diagnostiek verwezen naar de teksten betreffende neuroborreliose. Ook uveïtis is in het kader van Lyme-borreliose beschreven. Over het algemeen is dit een late complicatie van Lyme-borreliose. De diagnose Lyme-uveïtis is alleen met een grote mate van zekerheid te stellen wanneer ook andere manifestaties van Lyme-borreliose bestaan, zoals Lyme-artritis (zie paragraaf 3.5). Bij zes patiënten met oculaire Lyme-borreliose was *Borrelia*-DNA in de urine aantoonbaar.<sup>6</sup> Dit onderzoek is echter tot nu toe nergens herhaald. Screening op Lyme-borreliose bij uveïtis werd niet zinvol bevonden.<sup>7</sup>

### 3.8.4 Cerebrovasculaire accidenten

Hoewel zeer incidenteel transiënte ischemische aanvallen en CVA's beschreven zijn in het kader van late neuroborreliose is serologische screening op Lyme-borreliose in afwezigheid van andere symptomen van neuroborreliose niet nuttig gebleken.<sup>8</sup>

### 3.8.5 'Sudden deafness'

Al in 1989 zijn patiënten met acuut, eenzijdig gehoorverlies en aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed beschreven.<sup>9</sup> Een aantal van hen verbeterde na behandeling met penicilline. Ook bij een meer recente Finse studie werd een hogere prevalentie van antistoffen bij patiënten met 'sudden deafness' dan bij controles gevonden en werd bij enkele patiënten (4/165, 2,5%) de diagnose Lyme-borreliose gesteld.<sup>10</sup> Gezien de beperkte specificiteit van de serologische diagnostiek zou hier algemene screening tot een groot aantal fout-positieve resultaten hebben geleid.

#### Conclusie

Niveau 3	Uveïtis, cerebrovasculaire accidenten en 'sudden deafness' zijn zeer sporadisch beschreven bij Lyme-borreliose. Serologische screening is bij deze patiëntengroepen niet zinvol gebleken.
	<i>C Mikkala 1997</i> <sup>7</sup> ; <i>Hammers-Berggren 1993</i> <sup>8</sup> ; <i>Peltomaa 2000</i> <sup>10</sup>

#### Aanbeveling 37

In afwezigheid van tekenbeten, voorafgaand erythema migrans (EM) of andere symptomen van Lyme-borreliose is bepaling van *Borrelia*-antistoffen in het bloed bij uveïtis, cerebrovasculair accident (CVA) en 'sudden deafness' niet zinvol. Gezien het ontbreken van goede studies kan de werkgroep geen uitspraak doen over het nut van antistofbepaling in het bloed bij deze aandoeningen bij patiënten met tekenbeten of doorgemaakt erythema migrans (EM) in de anamnese of over de consequenties die aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen dan zou moeten hebben.

#### Literatuur

1. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme Arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725-31.
2. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993;167:392-400.
3. American College of Physicians. Guidelines for Laboratory Evaluation in the Diagnosis of Lyme Disease. *Ann Intern Med* 1997;127:1106-8.
4. Weide B, Walz T, Garbe C. Is morphaea caused by *Borrelia burgdorferi*? A review. *Br J Dermatol* 2000;142:636-44.
5. Mikkila HO, Seppala IJ, Viljanen MK, Peltomaa MP, Karma A. The expanding clinical spectrum of ocular Lyme borreliosis. *Ophthalmology* 2000;107:581-7.
6. Pleyer U, Priem S, Bergmann L, Burmester G, Hartmann C, Krause A. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in urine of patients with ocular Lyme borreliosis. *Br J Ophthalmol* 2001;85:552-5.
7. Mikkila H, Seppala I, Leirisalo-Repo M, Karma A. The significance of serum anti-*Borrelia* antibodies in the diagnostic work-up of uveitis. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:251-5.
8. Hammers-Berggren S, Grondahl A, Karlsson M, Arbin M von, Carlsson A, Stiernstedt G. Screening for neuroborreliosis in patients with stroke. *Stroke* 1993;24:1393-6.

9. Hanner P, Rosenhall U, Edstrom S, Kaijser B. Hearing impairment in patients with antibody production against *Borrelia burgdorferi* antigen. Lancet 1989;1:13-5.
10. Peltomaa M, Pyykko I, Sappala I, Viitanen L, Viljanen M. Lyme borreliosis, an etiological factor in sensorineural hearing loss? Eur Arch Otorhinolaryngol 2000;257:317-22.

## Hoofdstuk 4

# Behandeling

De volgende behandelingsaanbevelingen zullen worden besproken:

- Vroege Lyme-borreliose.
- Vroege gedissemineerde Lyme-borreliose met en zonder meningitis.
- Late Lyme-borreliose.

Een systematische review van studies naar behandeling van Lyme-borreliose wordt afzonderlijk gepubliceerd.

### 4.1 Vroege Lyme-borreliose

#### 4.1.1 Behandeling van EM en Borrelia-lymfocytom

Voor vroege, gelokaliseerde Lyme-borreliose (dat wil zeggen, een solitair EM), zijn in theorie verschillende behandelingsopties mogelijk: afwachten, orale antibiotica, intraveneuze antibiotica. Het doel van de behandeling is het genezen van de symptomen van vroege Lyme-borreliose en het optreden van late complicaties. Deze voordelen dienen afgewogen te worden tegen de potentiële bijwerkingen van de antibiotica.

Bij patiënten met EM zijn geen placebogecontroleerde studies verricht naar het effect van behandeling met antibiotica. Bij patiënten met artritis (late vorm van Lyme-borreliose) laten twee placebogecontroleerde onderzoeken in de placebogroep een 'failure rate' van 90-100% zien.<sup>1,2</sup> Een additioneel bewijs voor de werkzaamheid van antimicrobiële therapie komt voort uit de gerandomiseerde studies waarin verschillende antibiotische regimes werden vergeleken bij patiënten met EM. Inferioriteit van één van de onderzochte regimes in termen van persistentie of optreden van late complicaties duidt op een nuttig effect van een juistgekozen antimicrobiële therapie. Een onderzoek van Steere laat een hoger percentage complicaties zien bij patiënten behandeld met erytromycine (14%) dan met doxycycline (0%).<sup>3</sup> Ook bij behandeling met azitromycine (16%) komt een hoger percentage complicaties voor in vergelijking met amoxicilline (4%).<sup>4</sup>

### Conclusie

Niveau 3	<p>Het is aannemelijk dat behandeling met antibiotica een gunstig effect heeft op de genezing van EM en het voorkomen van late complicaties van vroege Lyme-borreliose.</p> <p><i>A2 Caperton 1990<sup>1</sup>; Steere 1983<sup>5</sup>; Luft 1996<sup>4</sup>; Strle 1993<sup>6</sup>, Steere 1985<sup>2</sup> B Weber 1990<sup>7</sup>; Hansen 1992<sup>8</sup>; Weber 1993<sup>9</sup></i></p>
----------	---

**Aanbeveling 38**

Het wordt aanbevolen patiënten met erythema migrans (EM) of een andere vorm van vroege Lyme-borreliose te behandelen met een antibioticum.

Er is slechts één studie verricht naar intraveneuze behandeling van ongecompliceerde vroege Lyme-borreliose.<sup>7</sup> In deze Europese dubbelblinde, gerandomiseerde studie was geen significant verschil in aantal late complicaties tussen patiënten behandeld met oraal fenoxymethylpenicilline of intraveneus ceftriaxon. Opgemerkt moet worden dat de studie onvoldoende 'power' had om verschillen aan te tonen en er een trend zichtbaar was naar een beter resultaat van ceftriaxon. Gezien het succespercentage van 100% voor andere orale middelen in een aantal andere studies, is er echter geen reden om intraveneuze therapie voor ongecompliceerde vroege Lyme-borreliose te overwegen, de risico's en de belasting voor de patiënt in aanmerking genomen.

**Conclusie**

Niveau 1	Er zijn geen aanwijzingen dat intraveneuze therapie voor vroege Lyme-borreliose betere resultaten oplevert dan orale behandeling. <i>A2 Steere 1983<sup>5</sup>; Dattwyler 1990<sup>10</sup></i> <i>B Weber 1990<sup>7</sup></i>
----------	--

**Aanbeveling 39**

Het wordt aanbevolen om vroege Lyme-borreliose te behandelen met een oraal antibioticum.

Naar de behandeling van patiënten met EM met orale antibiotica zijn een systematische review en een aantal gerandomiseerde studies verricht. De systematische review naar dit onderwerp is inmiddels verouderd en onbruikbaar.<sup>11</sup>

De eerste studies hebben de effectiviteit van orale penicillines en tetracyclines bestudeerd bij patiënten met EM. Fenoxymethylpenicilline (Penicilline V) was equivalent aan tetracycline of minocycline in twee open studies<sup>12,13</sup> en leidde tot een iets hoger percentage late complicaties (8 versus 0%) dan tetracycline in een geblindeerde studie.<sup>5</sup> Minocycline had daarbij een onacceptabel hoog percentage bijwerkingen. Amoxicilline was equivalent aan doxycycline, waarbij aangetekend moet worden dat in deze studie amoxicilline werd gecombineerd met het nu niet meer verkrijgbare probenecide ter verhoging van de serumspiegels.<sup>10</sup>

In studies waarin orale cefalosporines werden vergeleken met fenoxymethylpenicilline of doxycycline, bleken deze middelen gelijkwaardig.<sup>14-16</sup>

Uit oogpunt van antibioticabeleid acht de werkgroep het gebruik van orale cefalosporines voor Lyme-borreliose echter minder wenselijk, in verband met het mogelijk ontstaan van resistente Gram-negatieve bacteriën.

Vergelijkende studies naar het effect van macroliden bij ongecompliceerde vroege Lyme-borreliose zijn van wisselende kwaliteit. In kleine dubbelblinde, gerandomiseerde studies leken erytromycine en roxitromycine inferieur aan de penicillines.<sup>5,8</sup>

Daarentegen was azitromycine in een vijftal Europese onderzoeken ten minste gelijkwaardig aan doxycycline of fenoxymethylpenicilline.<sup>6,9,17-19</sup> Opvallenderwijs was azitromycine in een Amerikaanse dubbelblinde, gerandomiseerde studie significant slechter dan doxycycline.<sup>4</sup> Of het verschil tussen Europese en Amerikaanse *B. burgdorferi*-stammen hieraan debet is, is onduidelijk.

In een open, niet-vergelijkende Amerikaanse studie was het succespercentage van claritromycine 100%.<sup>20</sup> Er zijn helaas geen Europese studies naar claritromycine verricht voor deze indicatie. Ofschoon azitromycine in Europa dus ten minste als gelijkwaardig beschouwd kan worden aan doxycycline voor de behandeling van ongecompliceerde vroege Lyme-borreliose, wijst de werkgroep op de toenemende resistentie van streptokokken (waaronder pneumokokken) voor macroliden in Nederland, zodat het wenselijk is het gebruik van deze middelen te reserveren voor indicaties waarvoor geen gelijkwaardig alternatief is.

**Conclusies**

Niveau 2	Het is aannemelijk dat fenoxymethylpenicilline, tetracycline en minocycline even effectief zijn. <i>A2 Steere 1983<sup>5</sup></i> <i>B Breier 1996<sup>12</sup>; Weber 1988<sup>13</sup></i>
Niveau 3	In combinatie met het thans niet meer verkrijgbare probenecide leidt amoxicilline tot even goede resultaten als doxycycline. <i>A2 Dattwyler 1990<sup>10</sup></i>
Niveau 4	De werkgroep acht het aannemelijk dat amoxicilline zonder probenecide even effectief is als fenoxymethylpenicilline.
Niveau 3	Behandeling met minocycline leidt tot meer bijwerkingen dan fenoxymethylpenicilline of tetracycline. <i>B Breier 1996<sup>12</sup></i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat orale cefalosporines even effectief zijn als fenoxymethylpenicilline of doxycycline. <i>A2 Nadelman 1992<sup>14</sup>; Luger 1995<sup>15</sup></i> <i>B Arnez 1999<sup>16</sup></i>



Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat erytromycine en roxitromycine minder effectief zijn dan fenoxymethylpenicilline.  <i>A2 Steere 1983<sup>5</sup></i> <i>B Hansen 1992<sup>8</sup></i>
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat in Europa azitromycine ten minste gelijkwaardig is aan doxycycline of fenoxymethylpenicilline.  <i>A2 Strle 1993<sup>6</sup></i> <i>B Strle 1992<sup>17</sup>; Strle 1996<sup>18</sup>; Weber 1993<sup>9</sup>; Barsic 2000<sup>19</sup></i>
Niveau 3	Mogelijk is claritromycine in de Verenigde Staten effectief. Er zijn geen Europese studies naar claritromycine verricht voor de behandeling van vroege Lyme-borreliose.  <i>C Dattwyler 1996<sup>20</sup></i>

### Overige overwegingen

Uit het oogpunt van een restrictief antibioticabeleid in het kader van resistentieproblematiek acht de werkgroep het gebruik van orale cefalosporines voor Lyme-borreliose niet wenselijk, in verband met het potentieel ontstaan van resistente Gram-negatieve bacteriën.

Ofschoon azitromycine in Europa ten minste gelijkwaardig beschouwd kan worden aan doxycycline voor de behandeling van ongecompliceerde vroege Lyme-borreliose, wijst de werkgroep op de toenemende resistentie van streptokokken (waaronder pneumokokken) voor macroliden in Nederland, zodat wenselijk is het gebruik van deze middelen te reserveren voor indicaties waarvoor geen gelijkwaardig alternatief is. De werkgroep acht het gebruik van macroliden (waaronder azitromycine) als eerste keuze voor deze indicatie daarom ongewenst.

Gezien het ontbreken van Europees onderzoek acht de werkgroep de keuze van claritromycine niet gewenst voor de behandeling van vroege Lyme-borreliose.

Zie voor de aanbeveling pagina 76

### Dosering

Naar de optimale dosering van doxycycline is geen onderzoek verricht. Op enkele niet-vergelijkende studies<sup>14,15</sup> met 3 dd 100 mg na<sup>15</sup>, zijn alle onderzoeken uitgevoerd met een dosering van 2 dd 100 mg. Of een dosering van 1 dd 100 mg (na een oplaaddosis van 200 mg) ook voldoende zou zijn, is dus niet bekend.

### Conclusie

Niveau 4	De optimale dosering van doxycycline is niet bekend. Er zijn geen gegevens of 1 dd 100 mg even effectief is als de onderzochte dosering van 2 dd 100 mg.
----------	--

Zie voor de aanbeveling pagina 76

### Behandelingsduur

Ook de optimale behandelingsduur van EM is nauwelijks onderzocht. In vrijwel alle studies was de behandelingsduur 14 of 21 dagen, en studies met een behandelingsduur van 21 dagen lieten over het algemeen geen beter resultaat zien dan die met een kortere behandeling. In een recente gerandomiseerde studie was de behandeling van EM met doxycycline gedurende 10 dagen equivalent aan een behandeling gedurende 20 dagen.<sup>21</sup> Late complicaties traden even frequent op in beide studie-armen, evenals in een derde arm die bestond uit eenmalig ceftriaxon 2 gram intraveneus gevolgd door 10 dagen doxycycline.

### Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat voor de behandeling van EM met doxycycline een behandelingsduur van 10 dagen voldoende is.  <i>A2 Wormser 2003<sup>21</sup></i>
----------	--

### Overige overwegingen

Bij gebrek aan vergelijkend onderzoek naar de hoogte van de dosering lijkt daarom, bij de keuze voor doxycycline, een behandeling met 2 dd 100 mg gedurende 10 dagen aan te bevelen. Bij de keuze van alternatieven voor doxycycline in geval van contra-indicaties voor dat middel, heeft de werkgroep de volgende afweging gemaakt. Gebruik van azitromycine en orale cefalosporinen zijn uit oogpunt van antibioticabeleid en resistentieontwikkeling minder gewenst maar de effectiviteit van deze middelen is aangetoond (zie eerder). Amoxicilline wordt echter in de praktijk veel gebruikt voor deze indicatie, ofschoon de effectiviteit formeel slechts is aangetoond in combinatie met het niet-verkrijgbare probenecide, en er geen bewijs bestaat voor de werkzaamheid van amoxicilline als monotherapie.

Wegens het ontbreken van onderzoek of 1 dd 100 mg even effectief is als 2 dd 100 mg doxycycline is de werkgroep van mening dat in principe gekozen dient te worden voor 2 dd 100 mg. Hoewel onderzoek met amoxicilline uitsluitend is uitgevoerd met een behandelingsduur van 20-21 dagen, acht de werkgroep op grond van klinische ervaring een behandeling gedurende 14 dagen voldoende.

Op grond van bovenstaande wetenschappelijke onderbouwing en de genoemde overwegingen is de commissie gekomen tot de volgende aanbeveling:

## Aanbeveling 40

Voor de behandeling van erythema migrans (EM) of *Borrelia*-lymfocytoom wordt aanbevolen:

Eerste keuze: doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 10 dagen.

Tweede keuze: amoxicilline 3 dd 500 mg gedurende 14 dagen (bijvoorbeeld bij contra-indicaties voor doxycycline: allergie, leeftijd < 9 jaar, fotosensibiliteit, zwangerschap, enz.).

Derde keuze: azitromycine 1 dd 500 mg gedurende 5 dagen (bij contra-indicaties voor amoxicilline).

Voor kinderen < 9 jaar met erythema migrans (EM) of lymfocytoom wordt aanbevolen:  
Eerste keuze: amoxicilline 50 mg/kg/dg in 3 doses (max. 3 dd 500 mg) gedurende 14 dagen.

Tweede keuze: azitromycine 10 mg/kg/dg in 1 dosis (max. 1 dd 500 mg) gedurende 5 dagen.

### 4.2 Vroege gedissemineerde Lyme-borreliose

Vroege gedissemineerde Lyme-borreliose kan zich uiten in een multipel EM, vroege neuroborreliose (meningitis, (meningo)radiculitis, perifere facialisparesse, uitval van andere hersenzenuwen), Lyme-carditis en Lyme-artritis. Ook bestaan andere manifestaties zoals uveïtis, panophthalmitis, hepatitis, myositis en orchitis. Door deze variabele pathologie omvatten de meeste studies een pluriforme patiëntenpopulatie. Bovendien is de meest voorkomende manifestatie van vroege gedissemineerde Lyme-borreliose in de Verenigde Staten een multipel EM, hetgeen in Europa vrijwel niet voorkomt. De onderbouwing van de therapiekeuze voor deze patiëntengroep is derhalve niet sterk.

#### 4.2.1 Behandeling van vroege neuroborreliose

Alle studies naar de behandeling van vroege neuroborreliose zijn in Europa verricht. Deze studies zijn echter alle zeer klein van omvang en missen de 'power' om belangrijke verschillen tussen de regimes te detecteren. De interpretatie wordt bovendien bemoeilijkt doordat in de meeste studies niet alleen patiënten met een meningitis maar ook met een geïsoleerde perifere facialisparesse zonder meningitis werden opgenomen. Ook de diagnose Lyme-meningitis is in deze series meestal niet zeker.

Na de eerste resultaten met penicilline-G voor de behandeling van Lyme-meningitis is vooral ceftriaxon onderzocht, vanwege de goede penetratie in de liquor en het gemak van één toediening éénmaal per dag. Vooral op grond van effectiviteit van dit middel bij late neuroborreliose en Lyme-artritis, ook na eerder falen van penicilline, in observationele studies<sup>23</sup>, heeft ceftriaxon een belangrijke plaats gekregen. Goede vergelijkende studies tussen ceftriaxon en penicilline voor vroege neuroborreliose, in het bijzonder Lyme-meningitis, zijn echter niet verricht.

In twee kleine, niet-geblindeerde gerandomiseerde studies werd intraveneus penicilline-G

vergeleken met respectievelijk ceftriaxon en cefotaxim, waarbij geen significante verschillen tussen de beide armen werden gezien.<sup>24,25</sup> In een eveneens zeer kleine studie leken cefotaxim en ceftriaxon gelijkwaardig qua kortetermijn-effectiviteit maar bij cefotaxim was sprake van meer bijwerkingen.<sup>26</sup> De resultaten van deze studie sluiten niet uit dat het percentage late complicaties na behandeling met cefotaxim hoger kan zijn dan na ceftriaxon.<sup>26</sup> Geen van deze studies is van voldoende omvang en kwaliteit om onderbouwde uitspraken te doen over de therapiekeuze.

### Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat intraveneus ceftriaxon effectief is in de behandeling van vroege neuroborreliose. <i>B Mullegger 1991<sup>24</sup>; Pfister 1989<sup>25</sup></i>
Niveau 3	Er zijn onvoldoende goede klinische studies verricht om te kunnen concluderen dat penicilline-G of cefotaxim even effectief zijn als ceftriaxon in de behandeling van vroege neuroborreliose. <i>B Mullegger 1991<sup>24</sup>; Pfister 1989<sup>25</sup>; Pfister 1991<sup>26</sup></i>

Naar de optimale behandelingsduur van Lyme-meningitis is geen onderzoek verricht. De studies met ceftriaxon betreffen alle een behandelingsduur van 14 dagen. De werkgroep signaleert een trend om een langere behandelingsduur te hanteren in de praktijk. Het niet onaanzienlijke percentage complicaties en recidieven na behandeling met ceftriaxon gedurende 14 dagen (in de meeste studies rond 15%) wordt door sommigen gebruikt als argument om langer te behandelen. Onderzoek naar een behandelingsduur langer dan 14 dagen is echter niet verricht. De IDSA-richtlijnen bevelen een behandelingsduur van 14-28 dagen aan.

### Conclusie

Niveau 4	Er zijn geen studies verricht naar de waarde van een behandelingsduur met ceftriaxon langer dan 14 dagen voor Lyme-meningitis.
----------	--

Gegevens over de mogelijke behandeling van Lyme-meningitis met oraal doxycycline zijn zeer schaars. In een kleine, niet-geblindeerde gerandomiseerde studie leek doxycycline equivalent aan intraveneus penicilline-G bij patiënten met een (mogelijke) Lyme-meningitis<sup>27</sup>, terwijl in een andere, zeer kleine observationele studie doxycycline in een dosering van 2 dd 200 mg werd toegepast voor deze indicatie,<sup>28</sup> leidend tot een aanzienlijk recidiefpercentage. Het matige succespercentage onder zowel de met penicilline behandelde patiënten als de beide groepen met doxycycline suggereert dat een keuze voor één van deze middelen zonder nadere onderbouwing in kwalitatief goede studies niet verantwoord is.

## Conclusie

Niveau 3	Onderzoek naar de behandeling van Lyme-meningitis met doxycycline laat slechts matige resultaten zien. <i>B Karlsson 1994</i> <sup>27</sup> <i>C Dotevall 1999</i> <sup>28</sup>
----------	--

## Overige overwegingen

Gezien het ontbreken van goede klinische studies, baseert de werkgroep zich op klinische ervaringen en geeft de voorkeur aan behandeling van vroege neuroborreliose met ceftriaxon 1 dd 2 gram intraveneus gedurende 14 dagen.

## Aanbeveling 41

Voor de behandeling van vroege neuroborreliose wordt aanbevolen:

- Eerste keuze: ceftriaxon 1 dd 2 gram intraveneus gedurende 14 dagen.
- Tweede keuze, bij contra-indicaties voor ceftriaxon (anders dan penicillineallergie): penicilline-G 6 dd 2-3 ME gedurende 14 dagen.
- Derde keuze, bij allergie voor betalactam-antibiotica: doxycycline 2 dd 200 mg per os gedurende 21 dagen.

Voor kinderen (< 9 jaar) met vroege neuroborreliose wordt aanbevolen:

- Eerste keuze: ceftriaxon 100 mg/kg/dg in 1 dosis (max. 1 dd 2 gram) intraveneus gedurende 14 dagen.
- Tweede keuze, bij contra-indicaties voor ceftriaxon (anders dan penicillineallergie): penicilline 200.000-400.000 E/kg/dg in 6 doses (max. 6 dd 2-3 ME) gedurende 14 dagen.

### 4.2.2 Behandeling van een geïsoleerde perifere facialisparesse met aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in de liquor cerebrospinalis zonder (andere) tekenen van meningitis

Bij een perifere facialisparesse met aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen en pleiocytose in de liquor cerebrospinalis wordt behandeling aanbevolen als bij vroege neuroborreliose, dus met ceftriaxon. De werkgroep acht doxycycline voor deze indicatie niet geïndiceerd.

De experts verschillen van mening of een geïsoleerde perifere facialisparesse bij afwezigheid van pleiocytose van de liquor cerebrospinalis berust op neuroborreliose en of dit behandeling behoeft met een antibioticum. Ofschoon dit in sommige richtlijnen wordt geadviseerd, is er hiervoor in de literatuur geen onderbouwing.

## Aanbeveling 42

Bij een perifere facialisparesse met aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed en/of liquor cerebrospinalis en pleiocytose in de liquor cerebrospinalis wordt behandeling aanbevolen als bij vroege neuroborreliose.

## Aanbeveling 43

Over het al dan niet behandelen van een perifere facialisparesse met aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in het bloed en/of liquor cerebrospinalis maar *zonder* pleiocytose heeft de werkgroep geen consensus kunnen bereiken.

### 4.2.3 Behandeling van vroege gedissemineerde Lyme-borreliose zonder neuroborreliose

Naar de behandeling van patiënten met vroege gedissemineerde Lyme-borreliose zonder meningitis of perifere facialisparesse zijn slechts twee studies verricht. In een kleine, open Europese studie van matige kwaliteit in een heterogene patiëntenpopulatie werd gesuggereerd dat Penicilline-G intraveneus gedurende 10 dagen en doxycycline gedurende 8 dagen gelijkwaardig zijn.<sup>29</sup> In een open, gerandomiseerde Amerikaanse studie waren ceftriaxon (14 dagen) en doxycycline (21 dagen) gelijkwaardig.<sup>30</sup> Aangetekend wordt dat 95% van de patiënten in deze studie werd geïncubeerd op basis van een multipel EM, zodat de resultaten niet toepasbaar zijn in Europa. Studies naar de behandeling van een Lyme-carditis zijn in het geheel niet verricht. Er zijn derhalve geen gegevens om de keuze tussen doxycycline en ceftriaxon bij vroege gedissemineerde Lyme-borreliose zonder tekenen van neuroborreliose te onderbouwen. De werkgroep is van mening dat deze groep van patiënten behandeld zou kunnen worden met doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 21 dagen, tenzij er specifieke contra-indicaties zijn voor dit middel. Ook de optimale behandelingsduur is niet wetenschappelijk onderbouwd. De werkgroep acht doxycycline gedurende 21 dagen en ceftriaxon gedurende 14 dagen rationeel voor de hier besproken patiëntengroep.

## Conclusie

Niveau 4	Er zijn geen gegevens om de keuze te maken tussen doxycycline en ceftriaxon bij vroege gedissemineerde Lyme-borreliose anders dan neuroborreliose.
----------	--

## Overige overwegingen

In het geval van Lyme-carditis is de werkgroep van mening dat zowel doxycycline als intraveneus ceftriaxon kunnen worden overwogen.



## Aanbeveling 44

Voor de behandeling van een patiënt met een vroege gedissemineerde Lyme-borreliose anders dan neuroborreliose of Lyme-artritis wordt doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 21 dagen aanbevolen. In geval van Lyme-carditis kan eveneens behandeling met intraveneus ceftriaxon gedurende 14 dagen worden overwogen.

### 4.2.4 Behandeling van Lyme-artritis

In de eerste gerandomiseerde studie naar antibiotische behandeling van Lyme-borreliose werden patiënten met chronische Lyme-artritis behandeld met intramusculair benzathine-penicilline of placebo.<sup>2</sup> Terwijl het succespercentage in de placebogroep nihil was, bereikte 35% van de met penicilline behandelde patiënten een complete resolutie, en in een vervolgstudie met intraveneus penicilline-G was dit percentage 55%.<sup>2</sup>

Een latere placebogecontroleerde studie met ceftriaxon liet bij patiënten met een chronische Lyme-artritis een succespercentage zien van 49%, versus 10% in de placebogroep.<sup>1</sup>

Vergelijkende studies, van overigens matige omvang en kwaliteit, naar orale behandeling van Lyme-artritis met doxycycline, amoxicilline, of cefixim, suggereren dat orale therapie ook effectief is bij deze indicatie;<sup>31,32</sup> het succespercentage van doxycycline (200 mg gedurende 30 dagen) in deze studie was 90%.<sup>32</sup> Opvallend was dat er bij een aantal met amoxicilline behandelde patiënten later neuroborreliose ontstond, hetgeen wellicht toegeschreven kan worden aan onvoldoende penetratie van oraal amoxicilline in de liquor. De betreffende patiënten hadden retrospectief wel geringe neurologische of neuropsychologische klachten voorafgaand aan de behandeling, hetgeen suggereert dat patiënten met laatgedissemineerde Lyme-borreliose met geringe tekenen van neuroborreliose wellicht behandeld moeten worden met een middel met goede penetratie in de liquor en hersenen.

## Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat antibiotische behandeling effectief is bij de behandeling van Lyme-artritis.  <i>A2 Steere 1985<sup>2</sup>; Caperton 1990<sup>1</sup></i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat penicilline-G, cefotaxim en ceftriaxon effectief zijn bij de behandeling van Lyme-artritis.  <i>A2 Steere 1985<sup>2</sup>; Caperton 1990<sup>1</sup>; Hassler 1990<sup>33</sup> C Bentas 2000<sup>34</sup></i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat doxycycline effectief is bij de behandeling van Lyme-artritis.  <i>B Steere 1994<sup>32</sup></i>

Niveau 3

Ofschoon er geen vergelijkende studies zijn verricht naar de optimale behandelingsduur van Lyme-artritis, zijn de succespercentages in studies met een behandelingsduur van 30 dagen aanzienlijk hoger dan die met een duur van 10-14 dagen.

*C Caperton 1990<sup>1</sup>; Hassler 1990<sup>33</sup>; Steere 1994<sup>32</sup>; Steere 1985<sup>2</sup>; Bentas 2000<sup>34</sup>*

## Overige overwegingen

Ofschoon er dus geen kwantitatief en kwalitatief voldoende vergelijkende studies zijn, lijkt doxycycline een verantwoorde keuze bij Lyme-artritis.

Conform het behandelingschema in de eerder genoemde studie<sup>32</sup> en de klinische ervaring dat recidieven van Lyme-artritis frequent optreden, wordt een behandelingsduur met doxycycline van 2 maal daags 100 mg gedurende 30 dagen geadviseerd.

## Aanbeveling 45

Voor behandeling van Lyme-artritis wordt doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 30 dagen aanbevolen. Als de behandeling met doxycycline niet succesvol is, kan alsnog behandeling met intraveneus ceftriaxon 1 dd 2 gram gedurende ten minste 14 dagen plaatsvinden. Bij contra-indicaties voor doxycycline kan amoxicilline 3 dd 500 mg gedurende 30 dagen als alternatief worden voorgeschreven.

Voor kinderen < 9 jaar met Lyme-artritis wordt aanbevolen:

Eerste keuze: amoxicilline 50 mg/kg/dg in 3 doses (max. 3 dd 500 mg) gedurende 30 dagen (mits er geen tekenen zijn van neuroborreliose).

Tweede keuze: ceftriaxon 100 mg/kg/dg in 1 dosis intraveneus (max. 1 dd 2 gram) gedurende 14 dagen.

## Aanbeveling 46

Bij patiënten met Lyme-artritis en tevens neuroborreliose is ceftriaxon 1 dd 2 gram intraveneus gedurende ten minste 14 dagen de eerste keuze. (Kinderen < 9 jaar: ceftriaxon 100 mg/kg/dg in 1 dosis (max. 1 dd 2 gram) intraveneus gedurende 14 dagen).

## 4.3 Late Lyme-borreliose

Late manifestaties van gedissemineerde Lyme-borreliose omvatten artritis, ACA en een scala van neurologische aandoeningen waaronder neuropathie en encefalopathie. De behandeling van andere, zeldzame uitingen zoals oculaire Lyme-borreliose valt buiten het bestek van deze richtlijn.

#### 4.3.1 Behandeling van ACA

Naar de behandeling van acrodermatitis chronica atroficans (ACA) is weinig vergelijkend onderzoek gedaan. In kleine series leek het succespercentage van penicilline-G, ceftriaxon, fenoxymethylpenicilline en doxycycline niet sterk te verschillen.<sup>13,22</sup>

Op grond van klinische ervaring lijkt een voldoende lange behandelingsduur van ten minste vier weken het belangrijkste.

#### Conclusie

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat behandeling gedurende 30 dagen met penicilline-G, ceftriaxon, fenoxymethylpenicilline of doxycycline effectief is bij ACA. <i>B Weber 1988<sup>13</sup>; Aberer 1996<sup>22</sup></i>
----------	---

#### Aanbeveling 47

Het wordt aanbevolen om acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) te behandelen met doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 30 dagen.

#### 4.3.2 Behandeling van chronische neuroborreliose

Radiculitis, paresthesieën, radiculare pijn, encefalopathie, geheugenstoornissen, en andere neuropsychologische symptomen komen voor bij laatgedissemineerde neuroborreliose.

Hoewel de diagnose Lyme-encefalopathie of -neuropathie moeilijk is de bevestigen, trad in enkele open studies met ceftriaxon een verbetering op in parameters zoals liquor-celgetal en uitkomst van neuropsychologisch onderzoek.<sup>33,35-37</sup> Deze observaties suggereren dat Lyme-encefalopathie/neuropathie het gevolg kan zijn van een actieve infectie in het centrale of perifere zenuwstelsel en dat behandeling met ceftriaxon gedurende 30 dagen nuttig is. Of kortere behandeling met ceftriaxon equivalent is, is niet bekend. Evenmin is er vergelijkend onderzoek gedaan naar doxycycline voor deze indicatie.

Een eenduidig behandelingsadvies voor deze patiëntengroep is op grond van deze gegevens niet te geven. Met name in geval van afwijkingen van de liquor en/of een evidente actieve Lyme-borreliose als oorzaak van de neurologische klachten geeft de werkgroep de voorkeur aan behandeling met ceftriaxon. Bij afwezigheid van afwijkingen in de liquor is op grond van klinische ervaring behandeling met doxycycline aangewezen, mede de risico's en belasting voor de patiënt in aanmerking genomen.

#### Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met ceftriaxon gedurende 30 dagen de prognose verbetert bij aangetoonde chronische neuroborreliose. <i>C Logigian 1999<sup>35</sup>; Logigian 1999<sup>36</sup>; Hassler 1990<sup>33</sup>; Bloom 1998<sup>37</sup></i>
----------	---

#### Overige overwegingen

De werkgroep is verdeeld over het nut van behandeling met doxycycline gedurende 30 dagen in geval van chronische Lyme-borreliose zonder pleiocytose in de liquor cerebrospinalis.

#### Aanbeveling 48

Het wordt aanbevolen om patiënten met chronische neuroborreliose met pleiocytose van de liquor cerebrospinalis te behandelen met ceftriaxon 1 dd 2 gram intraveneus gedurende 30 dagen. Bij afwezigheid van pleiocytose kan behandeling met doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 30 dagen worden overwogen.

#### 4.4 Postinfectieuze klachten en symptomen

##### 4.4.1 Is antimicrobiële behandeling van patiënten met vermoeden van post-Lymeziekte-syndroom wenselijk?

De omschrijving van ziektebeelden bij patiënten met een mogelijk of zeker doorgemaakte eerdere Lyme-borreliose wordt bemoeilijkt doordat sprake kan zijn van verschillende situaties. Van post-Lymeziekte-syndroom wordt gesproken wanneer bij patiënten met een eerder vastgestelde Lyme-borreliose sprake is van persisterende klachten na antibiotische behandeling conform de richtlijnen. De klachten omvatten doorgaans persisterende vermoeidheid, myalgie, artralgie zonder artritis, dyesthesieën, paresthesieën, en stemmings- of concentratiestoornissen.

Het post-Lymeziekte-syndroom na antibiotische behandeling van aangetoonde Lyme-borreliose moet worden onderscheiden van:

- langdurig bestaande klachten op basis van ten onrechte niet eerder behandelde ('gemiste') Lyme-borreliose;
- recidieven van de infectie na eerdere behandeling;
- specifieke klachten bij patiënten zonder klinische criteria voor Lyme-borreliose, bij wie geen sprake is van eerder doorgemaakte en behandelde Lyme-borreliose.

Recidieven of persisterende infecties na behandeling conform de richtlijnen zijn bij patiënten met Lyme-artritis of ACA beschreven. Ook bij neuroborreliose is dit in een enkel geval gedocumenteerd.<sup>22</sup> In deze gevallen van microbiologisch aangetoonde recidieven is een antibiotische behandeling aangewezen.

In twee dubbelblinde gerandomiseerde studies is onderzocht of behandeling met antibiotica zinvol is in geval van post-Lymeziekte-syndroom, dus persisterende algemene klachten bij ontbreken van een microbiologisch aangetoonde relapse.<sup>38</sup> In deze twee parallel uitgevoerde studies werden patiënten met respectievelijk zonder IgG-antilichamen in een western blot tegen *B. burgdorferi* opgenomen, met persisterende klachten na een eerder aangetoonde en

volgens de richtlijnen met antibiotica behandelde Lyme-borreliose. Bij deze patiënten werd een persisterende infectie door middel van kweken en PCR redelijkerwijs uitgesloten. Gemeten op een aantal gevalideerde schalen van lichamelijk en geestelijk welbevinden, pijn, en dagelijks functioneren, was er geen verschil tussen behandeling met placebo en langdurige antibiotische behandeling gedurende 90 dagen, bestaande uit ceftriaxon intraveneus gedurende 30 dagen gevolgd door doxycycline per os gedurende 60 dagen.

## Conclusie

Niveau 2	Langdurige behandeling met antibiotica bij patiënten met post-Lymeziekte-syndroom zonder aangetoonde persisterende infectie heeft geen gunstig effect op de klachten en het functioneren.
	A2 Klemperer 2001 <sup>38</sup>

## Overige overwegingen

De werkgroep wijst erop dat in geval van persisterende of recidiverende specifieke tekenen van Lyme-artritis, ACA of meningitis, een microbiologisch recidief dient te worden overwogen.

## Aanbeveling 49

Het wordt aanbevolen geen antibiotica voor te schrijven in geval van persisterende algemene klachten na eerder behandelde Lyme-borreliose, tenzij actieve Lyme-borreliose door kweek of 'polymerase chain reaction' (PCR) is aangetoond.

## Literatuur

- Caperton EM, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. *Arch Intern Med* 1990; 150 (8):1677-82.
- Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1985;312(14):869-74.
- Markowitz LE, Steere AC, Benach JL, Slade JD, Broome CV. Lyme disease during pregnancy. *JAMA* 1986;255(24):3394-6.
- Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124(9):785-91.
- Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, Sigal LH, Craft JE, DeSanna ET, et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983;99(1):22-6.
- Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993;21(2):83-8.
- Weber K, Preac-Mursic V, Wilske B, Thurmayer R, Neubert U, Scherwitz C. A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis. *Infection* 1990;18(2):91-6.
- Hansen K, Hovmark A, Lebech AM, Lebech K, Olsson I, Halkier-Sorensen L, et al. Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an *in vitro* and *in vivo* animal susceptibility study and a clinical trial in patients with erythema migrans. *Acta Derm Venereol* 1992;72(4):297-300.
- Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, Thurmayer R. Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 1993;21(6):367-72.
- Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1990;336(8728):1404-6.
- Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. *Drugs* 1999;57(2):157-73.
- Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. *Infection* 1996;24(1):69-72.
- Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayer R, Herzer P, Wilske B, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. *Ann N Y Acad Sci* 1988;539324-45:45.
- Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992;117(4):273-80.
- Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(3):661-7.
- Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111(22-23):916-22.
- Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. *J Antimicrob Chemother* 1992;30(4):543-50.
- Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection* 1996;24(1):64-8.
- Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. *Infection* 2000;28(3):153-6.
- Dattwyler RJ, Grunwaldt E, Luft BJ. Clarithromycin in treatment of early Lyme disease: a pilot study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(2):468-9.
- Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138 (9):697-704.
- Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. *Infection* 1996;24(1):85-7.
- Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988;1(8596):1191-4.
- Mulleger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children – a prospective study. *Infection* 1991;19(4):279-83.
- Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhaupl KM. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. *Arch Neurol* 1989; 46(11):1190-4.
- Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sorgel F, Einhaupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1991;163(2):311-8.
- Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1994;44(7):1203-7.
- Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28(3):569-74.
- Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. *J Neurol* 1989;236(8):464-9.

30. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997;337(5):289-94.
31. Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(10):715-9.
32. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(6):878-88.
33. Hassler D, Zoller L, Haude M, Hufnagel HD, Heinrich F, Sonntag HG. Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease – prospective, randomized therapeutic study. *Infection* 1990;18(1):16-20.
34. Bentsen W, Karch H, Huppertz HI. Lyme arthritis in children and adolescents: outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. *J Rheumatol* 2000;27(8):2025-30.
35. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis* 1999;180(2):377-83.
36. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990;323(21):1438-44.
37. Bloom BJ, Wyckoff PM, Meissner HC, Steere AC. Neurocognitive abnormalities in children after classic manifestations of Lyme disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(3):189-96.
38. Klemperer MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345(2):85-92.

## Hoofdstuk 5

# Preventie

### 5.1 Voorkomen van tekenbeten

Om de ziekte van Lyme als volksgezondheidsprobleem aan te pakken zijn meerdere succesvolle strategieën beschreven, gericht op het terugdringen van de omvang van tekenpopulaties (jaarlijkse pesticidespray) tot het verminderen van contact van mens en teek door natuurbeheer (herten en knaagdieren) en landschapsmaatregelen (droogtedrempels en houtsnippers).<sup>1</sup> Deze richtlijn beperkt zich tot maatregelen die het individu of groepen van individuen voor zichzelf kunnen nemen. Daarnaast hebben werkgevers de (Arbo) wettelijk vastgelegde verplichting er zorg voor te dragen dat hun werknemers een zo een gering mogelijk risico lopen (zie *bijlage 2*). Zie *figuur 1* en *2* in het middenkatern voor een foto van een nimf op de huid, resp. een volgezogen nimf vastzittend in de huid.

#### 5.1.1 Vermijden van risicogebieden

Teken worden overall in Nederland gevonden, ze leven in vochtige gebieden in struik- en grasgewassen tot op circa 1,50 meter hoogte.<sup>2</sup> Teken bevinden zich op de uiteinden van de vegetatie en zijn niet in staat te springen of te vliegen. De leefwijze van teken vertoont een seizoensdynamiek. In Nederland zijn teken actief, afhankelijk van de buitentemperatuur, van maart (in milde winters van februari) tot oktober/november.<sup>3,4</sup> Er zijn twee activiteitspieken: de belangrijkste is in het voorjaar (mei) en een tweede piek volgt in het najaar (september). Onder voor de teek gunstige omstandigheden (bijvoorbeeld in bossen met een continue vochtige humuslaag) lopen beide pieken in elkaar over. Het endemische gebied in Europa loopt van Zuid-Scandinavië tot Midden-Spanje, van Ierland tot Rusland.<sup>5,6</sup> De tekendichtheid wisselt per jaar, per seizoen en per klein geografisch gebied (focale verspreiding). Indien men contact met vegetatie vermijdt, kan men aannemen dat er minder kans op contact met teken aanwezig is. Er is geen onderzoek verricht dat aantoont dat het vermijden van bepaalde gebieden besmetting voorkomt.

#### 5.1.2 Persoonlijke bescherming

##### *Kleding*

Een prospectief onderzoek naar buitenactiviteiten in een kleine regio in de Verenigde Staten liet zien dat het dragen van bedekkende kleding (lange versus korte mouwen, lange versus korte broekspijpen) van invloed is op het optreden van de Lyme-borreliose.<sup>7</sup> In een sero-epidemiologisch onderzoek bij militairen<sup>8</sup> bleek dat seropositiviteit tegen ‘anti-tick salivary gland protein’

(ATSA) groter is bij militairen die de broek niet in de sokken stopten (adjusted odds ratio 2,8, 95% CI 1,1-7,1) Het lijkt aannemelijk dat afscherming van onbedekte lichaamsdelen als benen, armen, nek en hoofd het aantal tekenbeten reduceert.

Op kleding met een lichte kleur zijn (donkere) teken zichtbaar en kunnen zo gemakkelijker verwijderd worden. Anderen dan de betrokkene zelf, kunnen de huid beter inspecteren en teken verwijderen.

### Conclusie

Niveau 3	De werkgroep is van mening dat tekenbeten en daarmee de overdracht van <i>B. burgdorferi</i> in belangrijke mate gereduceerd kunnen worden door gebieden waar teken voor kunnen komen met bedekte huid te betreden.  <i>C. Schwart 1996<sup>8</sup>; Lane 1992<sup>7</sup></i>
----------	--

### Repellantia (afstotende middelen) op de huid

Er is weinig goed opgezet onderzoek verricht naar de effectiviteit van repellantia bij teken. In een Zwitsers gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek<sup>9</sup> werd een commercieel verkrijgbare spray met een mengsel van DEET (N,N-diethyl-m-toluamide en EBAAP (ethylbutylacetylaminopropionaat) in natuurlijke omstandigheden onderzocht op effectiviteit bij een groep van 276 boswerkers en verkeners. 138 deelnemers kregen een placebo en bij de andere 138 werd het mengsel op de armen gespoten. De reductie van teekaanhechting was 41,1% (95% CI 2,5-79,6) Er werd geconcludeerd dat er sprake is van een gematigde effectiviteit bij dit middel. In een veldonderzoek<sup>10</sup> waarbij zes vrijwilligers verschillende malen gedurende 30 minuten in uniformen respectievelijk met DEET behandeld, met permethrine geïmpregneerd of met permethrine gesprayd in een teekrijke omgeving rondliepen, bleken de met permethrine behandelde uniformen totale protectie te geven en de met DEET behandelde maar tegen 19,1% van de nimfen en 87,5% van de larven. Het effect van DEET duurt enkele uren indien dit als vloeistof of stift op de onbedekte huid wordt aangebracht.<sup>11</sup>

### Bijwerkingen

DEET wordt door de huid opgenomen. Als bijwerkingen zijn beschreven: een lichte overgevoeligheid met lichte jeuk, droogheid en schilfering van de huid bij herhaalde toepassing van 50% DEET en urticaria.<sup>12,13</sup> Ook ernstiger overgevoeligheidsreacties, bij kinderen frequenter dan bij volwassenen, kunnen voorkomen (brandende sensaties op de toepassingsplaatsen tot zelfs vorming van bloedblaren.<sup>14</sup> Bij kinderen is er bij langdurige applicatie met 10-20% DEET, een (uiterst) geringe kans op het optreden van een chronische toxische encefalopathie (CTE).<sup>15</sup> De beschreven bijwerkingen zijn zeldzaam en DEET wordt in het algemeen als veilig toepasbaar beschouwd.<sup>16</sup>

### Impregneren van de kleding

Permethrine is een synthetisch pyrethroid en is dodelijk voor de teek. Het wordt gebruikt om kleding met behulp van een spuitbus te impregneren in een concentratie van 0,5%. In een onderzoek waarbij permethrine met behulp van een spuitbus op de kleding werd gespoten bleek permethrine 100% effectief.<sup>17</sup> Het wordt nauwelijks door de huid opgenomen en indien dit wel gebeurt snel afgebroken. Er zijn bij gebruik van geïmpregneerde kleding geen bijwerkingen beschreven. Ook na enige keren wassen van de kleding blijkt het tekenwerend effect nog redelijk. Na zes maanden dient het materiaal opnieuw geïmpregneerd te worden.

### Overige middelen

In een Zweeds placebogecontroleerd onderzoek bleek het eten van 1.200 mg knoflook per dag het risico op een tekenbeet te verminderen (RR 0,79; 95% BI 0,65 – 0,96).<sup>18</sup>

### Vergelijking effectiviteit

In een vergelijkend onderzoek met DEET en permethrine bij militairen bleek permethrine het meest effectief.<sup>10</sup> Een combinatie van DEET op de huid en met permethrine geïmpregneerde kleding blijkt de effectiefste bescherming te bieden.<sup>19</sup> Er zijn geen kosten-batenvergelijkingen gevonden.

### Conclusie

Niveau 4	Er zijn aanwijzingen dat de combinatie van huidapplicatie met DEET-bevattende middelen, en het dragen van met permethrine geïmpregneerde kleding effectiever is dan het gebruik van slechts één van beide middelen.  <i>A1 Staub 2001<sup>9</sup>; Evans 1990<sup>10</sup></i> <i>D Mening van deskundigen</i>
----------	---

### Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat elk individu zelf moet beoordelen welk risico hij/zij wenst te lopen en welke maatregelen hij/zij wenst te nemen om het risico op een tekenbeet terug te dringen. Voor beroepsgebonden risico's geldt speciale regelgeving (zie *bijlage 2*).

### Aanbeveling 50

Ieder individu beoordeelt zelf welk risico hij/zij wenst te lopen en welke maatregelen hij/zij wenst te nemen om het risico op een tekenbeet terug te dringen. Mogelijke maatregelen zijn:

- het vermijden van het met onbedekte huid betreden van gebieden met struikgewas, gedurende de perioden dat teken actief zijn (in Nederland: van maart tot oktober);
- bij het betreden van duinen/bossen op de gebaande paden lopen;
- het dragen van kleding met lange mouwen en lange pijpen (broekspijpen in de sokken).



Personen die frequent risicogebieden in de risicoperiode moeten betreden (bijvoorbeeld beroepsmatig) kunnen bovendien diethyl toluamide (DEET) aanbrengen op de huid, bij voorkeur in combinatie met het dragen van met permethrine geïmpregneerde kleding.

## 5.2 Voorkomen van *B. burgdorferi*-infectie na een tekenbeet

Infectie bij een tekenbeet vindt plaats door overdracht van *B. burgdorferi* van de teek op de mens. Dit verloopt via het speeksel van de teek. Hiervoor is het ten eerste noodzakelijk dat de bijtende teek besmet is en ten tweede dat er bacterieoverdracht plaatsvindt naar de mens. Een onbehandelde infectie kan zich binnen dagen tot weken verspreiden over een groot aantal organen. Niet iedere infectie leidt tot ziekteverschijnselen. Infectie is op verschillende momenten in het proces van bacterieoverdracht van teek op mens te voorkomen. Een doorgemaakte infectie beschermt niet tegen reïnfectie.<sup>20,21</sup>

### 5.2.1 Voorkomen van transport van *B. burgdorferi* van de tekendarm naar de bijtwond

*Borrelia*-bacteriën leven in de darmen van de teek en verplaatsen zich gedurende het zuigen naar het monddedeelte alwaar ze in het bloed van de gastheer geraken. In dierexperimenteel onderzoek met behulp van knaagdieren en konijnen, was de termijn tussen beet en overdracht nooit korter dan 24 uur (nooit infecties) en niet langer dan 48 uur.<sup>22-24</sup> Een onderzoek naar specifieke intervallen tussen beet/steek en verwijdering, gaf tot 60 uur een geleidelijke toename van de transmissiekans te zien met tussen de 60 en 66 uur een sterke toename van overdracht.<sup>25</sup> Na 66 uur was er geen bescherming meer waargenomen door het verwijderen van de teek. Ook werd er gekeken naar de wijze van verwijdering. Verwijdering met zachte druk gaf bij 26% transmissie van de bacterie te zien, fijnknippen van de teek bij 30% tegen 70% transmissie bij nietsdoen.

Jongejan deed een waarnemingsonderzoek bij nimfen van de *I. ricinis* die twee dagen vast hadden gezeten op konijnen met vier in Nederland verkrijgbare tekentangen:

- A de Trix tick remover<sup>®</sup>;
- B de Teek-care tekentang<sup>®</sup>;
- C de Tick Remover<sup>®</sup>;
- D de O Tom haak<sup>®</sup>.<sup>26</sup>

Indien men met deze pincetten de teek zo dicht mogelijk bij de huid vastpakt en onder geleidelijk vergroten van de trekkracht verwijdert, laat deze los zonder dat er sprake is van door irritatie veroorzaakte uitstorting van de maag- en darminhoud in de bijtwond. De teek kan men zelf verwijderen.

Tabel 5 Effectiviteit van verschillende in Nederland verkrijgbare tekentangen. Naar Jongejan 2001<sup>26</sup>

	Techniek	Gemak verwijderen	Pijnlijk door huid meenemen?	Beschadiging teek? L(ijf), H(ypostoom)
A	Lasso (bij dieren)	Goed, minder voor nimfen	Nee	H soms
B	Grijper	Grote teken goed, kleine veel minder	Soms	L en H bij kleine teken
C	Pincet	Soms lastig	Nee	L (soms penetratie) H soms
D	Haak (speciaal voor dieren)	Grote teken goed, kleine niet	Nee	Nee

Er is geen literatuur gevonden waaruit blijkt dat het afbreken en achterblijven van de kop van de teek, het risico op Lyme-borreliose verhoogt. Achterblijven van (mond)delen van de teek kan leiden tot een ontsteking, zoals bij iedere splinterwond. In een dierexperimenteel onderzoek<sup>27</sup> bleven bij het verwijderen van de teek met een licht draaiende beweging, minder vaak monddelen achter in de huid. Het onderzoek is echter gebaseerd op kleine aantallen en geeft geen informatie over overdrachtskansen van *B. burgdorferi*.

## Conclusie

### Niveau 4\*

De werkgroep is van mening dat door het verwijderen van een teek binnen 24 uur na de beet veel (maar niet alle) infecties met *B. burgdorferi* kunnen worden voorkomen.

*D Piesman 1987<sup>23</sup>; Piesman 1991<sup>22</sup>; Piesman 2002<sup>25</sup> (allen dier-experimenteel)*

\* Aangezien het hier dierexperimenteel onderzoek betreft, is het niveau van de conclusie moeilijk vast te stellen. De indeling naar mate van bewijs van het CBO is opgezet voor humaan onderzoek

## Overige overwegingen

Indien in het reeds min of meer volgezogen tekenlichaam geknepen wordt, kan dit leiden tot uitstorting van de maag- en darminhoud in de bijtwond. Ook irritatie van de teek kan hiertoe leiden.

*Knippen kan door:*

- het gebruik van vingers en duim in plaats van een goed pincet;
- het gebruik van een pincet met brede uiteinden, waardoor het niet mogelijk is dicht bij de huid te komen en daar de kop beet te pakken;
- verkeerd gebruik van een goed pincet als men het tekenlichaam in plaats van alleen de kop vastpakt.

Irriteren van de teek kan plaatsvinden door:

- het gebruik van verdovende middelen als alcohol en chloroform;
- het gebruik van desinfectantia, vóórdat de teek is verwijderd;
- het gebruik van verkeerde (= teek-irriterende) tekenverwijderaars als petroleumgel;
- het toepassen van een irriterende handelswijze, zoals het bewerken van de teek met een brandende sigaret of lucifer.

### Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat bij adequate verwijdering van de teek met een juist pincet of lasso, de kans op irritatie van de teek en daardoor uitstorting van de maag- en darminhoud in de bijtwond wordt teruggedrongen. De kans op infectie met <i>B. burgdorferi</i> wordt hierdoor gereduceerd.
Niveau 4	Er zijn aanwijzingen dat als men tijdens het verwijderen van de teek een licht draaiende beweging maakt er minder vaak delen van de teek achterblijven. <i>D Boer 1993<sup>27</sup> (dierexperimenteel)</i>

### Aanbeveling 51

Het verdient aanbeveling om de huid, na mogelijke blootstelling aan teken, na te (laten) kijken.

### Aanbeveling 52

Men dient de teek zo snel mogelijk te verwijderen, bij voorkeur binnen 24 uur, met een speciale pincet of lasso op de in de bijsluiters beschreven wijze. Een licht draaiende beweging bij het trekken leidt mogelijk tot minder vaak achterblijven van delen van de teek.

## 5.3 Voorkómen van ziekte en/of complicaties na een tekenbeet ('post-expositieprofylaxe')

### 5.3.1 Ontsmetten beetwond

Er is geen onderzoek gevonden waarin het effect van het gebruik van ontsmettingsmiddelen op reductie van de overdrachtskans van *B. burgdorferi* is onderzocht. Het lijkt echter aannemelijk dat groei van resterende bacteriën in de wond en ontsteking door eventueel andere bacteriën kan worden voorkomen door na verwijdering van de teek de wond te ontsmetten met 70% alcohol of een ander algemeen gebruikelijk ontsmettingsmiddel.

### Conclusie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat het gebruik van een ontsmettingsmiddel, bijvoorbeeld 70% alcohol na verwijdering van de teek, groei van resterende bacteriën in de wond en ontsteking door eventueel andere bacteriën kan voorkomen.
----------	---

### 5.3.2 Profylactische toediening van antibiotica na tekenbeet

In drie patiëntcontroleonderzoeken naar onmiddellijke profylactische toediening van antibiotica na een tekenbeet, alle uitgevoerd in endemische gebieden, kreeg niemand in de interventiegroep de ziekte van Lyme.<sup>28-30</sup> De aantallen in de studies waren te klein om een statistisch significant effect aan te tonen. Gecombineerd in een meta-analyse was er ook geen significant verschil tussen de placebogroep en de behandelde groep.<sup>31</sup> Nadelman verrichtte een patiëntcontroleonderzoek met eenmalige toediening van doxycycline binnen 72 uur na een tekenbeet. In de interventiegroep kreeg één persoon de ziekte van Lyme, in de placebogroep kregen acht personen deze ziekte. Nadelman concludeerde dat deze interventie de kans op ziekte met 87% terugdringt (95% betrouwbaarheidsinterval 25-98%).<sup>32</sup> In deze studie was in de placebogroep het risico op de ziekte van Lyme na een tekenbeet 3,2%. Bij een berekende effectiviteit van 87% moeten 40 personen behandeld worden met doxycycline om één ziektegeval van Lyme te voorkomen (125 personen bij de berekende effectiviteit van 25%). De schattingen van de kans op de ziekte van Lyme na verwijdering van een aangehechte teek variëren van 1 tot 2,5%.<sup>33</sup> In twee prospectieve studies in goed voorgelichte hoogrisicogroepen bleek de kans op ziekte van Lyme na het verwijderen van een aangehechte teek minder dan 1%.<sup>34,35</sup> In dergelijke situaties zullen nog meer mensen onnodig behandeld moeten worden om één enkel ziektegeval te voorkomen. Op basis van een kosteneffectiviteitsanalyse van profylactisch toegediend antibiotica bleek in de Verenigde Staten bij een risico op *B. burgdorferi*-infectie na een tekenbeet van  $\geq 3,6\%$ , behandeling kosteneffectief te zijn.<sup>36</sup> Deze resultaten zijn niet gevalideerd door een grote prospectieve studie. Ongeveer de helft van de ondervraagde zieken hebben geen tekenbeet opgemerkt voorafgaande aan de ziekte.<sup>32,37</sup> Dit betekent dat bij antibioticagebruik na iedere opgemerkte tekenbeet, minder dan de helft van de eventuele ziektegevallen kan worden voorkomen. Hoogrisicogroepen hebben meerdere tekenbeten per jaar.<sup>34,35</sup> Antibiotica zouden dan ook meerdere keren per jaar gegeven moeten worden. Antibiotica kunnen ongewenste bijwerkingen veroorzaken en de kans op antibioticaresistentie van de normale flora verhogen.<sup>32,37</sup>

### Conclusies

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat in gebieden met <i>B. burgdorferi sensu stricto</i> het onmiddellijk profylactisch gebruik van antibiotica bij volwassenen na een tekenbeet, de ziekte van Lyme voorkomt.  <i>A2 Nadelman 2001<sup>32</sup></i> <i>B Costello 1989<sup>29</sup>; Shapiro 1992<sup>28</sup>; Agre 1993<sup>30</sup>; Warshafsky 1996<sup>31</sup></i>
----------	--

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat, in endemische gebieden met een infectierisico na een tekenbeet van meer dan 3,6%, de kosten van onmiddellijk profylactisch gebruik van antibiotica na een tekenbeet lager zijn dan de kosten van behandeling van de gevolgen van infectie met <i>B. burgdorferi</i> .
	A2 Nadelman 2001 <sup>32</sup> B Dennis 1997 <sup>37</sup> ; Shapiro 1992 <sup>28</sup> ; Nachman 1993 <sup>38</sup> C Sood 1996 <sup>39</sup> ; Berger 1995 <sup>40</sup>

### 5.3.3 Selectieve antibioticaprofylaxe na diagnostiek bij de teek

Diagnostiek van de verwijderde teek om te bepalen of een teek geïnfecteerd is met *B. burgdorferi* wordt in de literatuur niet aanbevolen.<sup>41</sup> Uit studies blijkt dat, zelfs in een hyperendemisch gebied, het risico op infectie na een tekenbeet laag is (1-3%).<sup>28-30</sup> Uit een studie waarbij teken werden getest met PCR, bleek dat positieve diagnostiek bij de teek, infectie bij de mens niet kon voorspellen.<sup>39</sup> De duur van de aanhechting op de mens en de mate van verzadiging zijn daarbij van grote invloed op het risico van infectie bij de mens.<sup>40</sup> Bovendien zijn deze testen duur en bij een positieve uitslag is vervolgens de effectiviteit van antibiotische profylaxe onzeker.

#### Conclusie

Niveau 4	Aanwezigheid van <i>B. burgdorferi</i> bij de verwijderde teek heeft geen voorspellende waarde voor de kans op infectie bij de mens.
	D Committee on Infectious Diseases <sup>41</sup> C Sood <sup>39</sup> ; Berger 1995 <sup>40</sup>

#### Overige overwegingen

Profylactisch gebruik van antibiotica zou bij infectie zelfs de infectie kunnen maskeren en daarmee de diagnose en de behandeling kunnen vertragen.<sup>38</sup>

### 5.3.4 Selectieve antibioticaprofylaxe na diagnostiek bij de mens

In de Verenigde Staten is onderzoek gedaan naar de positiefvoorspellende waarde van een serologische test bij mensen met recente tekenbeten. De sensitiviteit van de test in het vroege stadium na infectie (één maand) is laag. De kosten zijn hoog. Screening van alle personen met een tekenbeet is geen kosteneffectieve interventie.<sup>42,43</sup> Een actieve surveillancestudie in de Verenigde Staten liet zien dat resultaten van serologische testen retrospectief bezien, weinig impact hebben op de behandeling.<sup>43</sup> Zie verder ook de paragrafen over diagnostiek.

#### Conclusie

Niveau 4	Het bepalen van antistoffen tegen <i>B. burgdorferi</i> na iedere tekenbeet en bij aanwezigheid van antistoffen onmiddellijk gebruik van antibiotica is geen kosteneffectieve methode om de kans op Lyme-borreliose te verlagen.
	C Fix 1998 <sup>43</sup> D Steere 1989 <sup>42</sup>

#### Aanbeveling 53

Bij een tekenbeet adviseert de arts de betrokkene om de bijtewond de daaropvolgende weken in de gaten te houden en bij het optreden van erythema migrans (EM) of bij eventuele ziekteverschijnselen een arts te raadplegen.

#### Aanbeveling 54

Het wordt niet aanbevolen om te onderzoeken of de verwijderde teek geïnfecteerd is met *B. burgdorferi*.

#### Aanbeveling 55

Het wordt niet aanbevolen diagnostiek te doen bij alle personen, die een tekenbeet hebben gehad.

#### Aanbeveling 56

Bij de huidige prevalentie van besmette teken in Nederland is er geen reden om na iedere tekenbeet antibioticaprofylaxe te geven.

### 5.4 Vaccinatie

De bacterie *B. burgdorferi* bevat twee buitenste membraan-oppervlakte-eiwitten die gebruikt worden voor serologische diagnostiek en tevens voor de ontwikkeling van een vaccin. Het gaat om 'outer surface protein A' (OspA) en 'outer surface protein C' (OspC). Hierbij is sprake van heterogeniteit met verschillende prevalenties tussen de Amerikaanse en de Europese *Borrelia*-species.

Bij eventuele vaccinatie is het belangrijk te weten dat *B. burgdorferi* slechts één van de circa zes in teken voorkomende ziekteverwekkers is. In Nederland zijn recent bijvoorbeeld gevallen van ehrlichiosis opgetreden. Bij een effectieve vaccinatie tegen *B. burgdorferi sensu lato*-species kan alsnog infectie met andere ziekteverwekkers mogelijk zijn. Indien de gevaccineerde dit niet weet kan ten onrechte een gevoel van veiligheid ontstaan.

### 5.4.1 Amerikaans vaccin

In de Verenigde Staten komen voornamelijk *Borrelia sensu stricto* voor. In een gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek (10.936 personen, 15-70 jaar, endemisch gebieden in de Verenigde Staten) werd een ospA-vaccin (+ adjuvant) vergeleken met placebo. Twee vaccinaties gaven een risicoreductie van 49% (95% BI: 15-69%) en drie doses een bescherming van 75% (95% BI: 58-86%). Tegen asymptomatische infecties was dit respectievelijk 83% in het eerste jaar (95% BI: 32-97%) en 100% (95% BI: 26-100%) in het tweede jaar.<sup>44</sup> Het vaccin wordt sinds enige jaren in risicovolle regio's in de Verenigde Staten toegepast. Het heeft weinig bijwerkingen. Revaccinatie is jaarlijks noodzakelijk om voldoende immuniteit te behouden.

Een kosteneffectiviteitsanalyse van het Amerikaanse vaccin laat zien dat, met een incidentie van Lyme-borreliose in de Verenigde Staten van 0,0067%, de kosten 1.600.000 dollar per voorkomen geval bedragen. Hierbij is uitgegaan van drie initiële vaccinaties op 0, 1 en 12 maanden, gevolgd door een jaarlijkse booster. Pas bij een incidentie van 10% zijn de (financiële) baten hoger dan de kosten.<sup>45</sup> Om onder andere commerciële redenen is het vaccin in de Verenigde Staten in februari 2002 van de markt gehaald.

### 5.4.2 Europees vaccin

In Europa vindt men meer verscheidenheid in *Borrelia*-soorten: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae* en *B. bisettii*. Er is sprake van grote regionale verschillen.<sup>6</sup> In Nederland zijn vooral *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii* en *B. valaisiana* (in vogels) aangetoond. Het Amerikaanse vaccin vindt geen toepassing in Europa aangezien het hier tegen een zeer gering percentage infecties bescherming biedt en daardoor weinig zal bijdragen aan het voorkomen van Lyme-borreliose.

Er lopen op dit moment twee onderzoeken met een polyvalent vaccin dat geschikt geacht wordt voor de Europese situatie. Eén in Zweden en één in Finland. De onderzoeken verkeren voor zover bekend in fase drie. Op zijn vroegst is er, bij goed verloop van de onderzoeken, in 2004 een Europees vaccin te verwachten.

Reizigers naar risicogebieden in de Verenigde Staten lopen een zeker risico, hoewel dit vanzelfsprekend lager ligt dan bij de autochtone inwoners van de streek. Voor reizigers naar endemische gebieden gelden dezelfde preventieve maatregelen als voor het bezoeken van teekrijke gebieden in Nederland (*paragraaf 2.1* en *paragraaf 2.2*).

## Conclusie

Niveau 4 Voor de Europese situatie is er (nog) geen bruikbaar Lyme-borreliosevaccin.

## Literatuur

- Hayes EB, Piesman J. How can we prevent lyme disease? N Engl J Med 2003;348:2424-30.
- Mik EL de, Pelt W van, Doctors-van Leeuwen B, Veen A van der, Schellekens JFP, Borgdorff MW. Het vóórkomen van tekebeten en erythema migrans in de huisartsenpraktijken in Nederland. RIVM Rapportnummer 128704001. Bilthoven: Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu 1995.
- Mohamed A.H. The seasonal incidence of Ixodid ticks in the Netherlands. Tijdschr Diergeneesk 101:408-12.
- Hovius KE, Rijpkema STG, Westers P, Zeijst BAM van der, Asten AJAM van, Houwers DJ. A serological study of cohorts of young dogs, naturally exposed to Ixodes ricinus ticks, indicates seasonal reinfection by *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Vet Q 1999;21(1):16-20.
- Eucalb 2002. Internet: <http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm>.
- Hubalek Z, Halouzka J. Distribution of *Borrelia burgdorferi sensu lato* genomic groups in Europe, a review. Eur J Epidemiol 1997;13(8):951-7.
- Lane RS, Manweiler SA, Stubbs HA, Lennette ET, Madigan JE, Lavoie PE. Risk factors for Lyme disease in a small rural community in northern California. Am J Epidemiol 1992;136(11):1358-68.
- Schwartz BS, Sanchez JL, Sanders ML, DeFraités RF. Tick avoidance behaviors associated with a decreased risk of anti-tick salivary gland protein antibody seropositivity in military personnel exposed to *Amblyomma americanum* in Arkansas. Am J Trop Med Hyg 1996;55(4):410-6.
- Staub D, Debrunner M, Amsler L, Steffen R. Effectiveness of a repellent containing DEET and EBAAP for preventing tick bites. Wilderness Environ Med 2002;13(1):12-20.
- Evans SR, Korch GW jr, Lawson MA. Comparative field evaluation of permethrin and deet-treated military uniforms for personal protection against ticks (Acari). J Med Entomol 1990;27(5):829-34.
- Roozendaal JA. Vector Control. Methods for use by individuals and communities. Geneva: WHO; 1997:412.
- Ambrose AM. Pharmacologic and toxicologic studies on N, N-diethyltoluamide. Toxicology 1959;1:97-115.
- Mayenburg J von, Rakoski J. Contact urticaria to diethyltoluamide. Contact Dermatitis 1983;9(2):171.
- Lamberg SI, Mulrennan JA, Jr. Bullous reaction to diethyl toluamide (DEET). Resembling a blistering insect eruption. Arch Dermatol 1969;100(5):582-6.
- Brassioulis G, Narliouglou M, Hatzis T. Toxic encephalopathy with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. Hum Exp Toxicol 2001;1:8-14.
- Qui H, Jun HW, McCall JW. Pharmacokinetics, formulation, and safety of insect repellent N, N-diethyl-3-methylbenzamide (deet): a review. J Am Mosq Control Assoc 1998;14(1):12-27.
- Lane RS. Treatment of clothing with a permethrin spray for personal protection against the western black-legged tick, *Ixodes pacificus* (Acari: Ixodidae). Exp Appl Acarol 1989;6(4):343-52.
- Stjernberg L, Berglund J. Garlic as an insect repellent. JAMA 2000;284(7):831.
- Couch P, Johnson CE. Prevention of Lyme disease. Am J Hosp Pharm 1992;49(5):1164-73.
- Golde WT, Robinson-Dunn B, Stobierski MG, Dykhuizen D, Wang IN, Carlson V, et al. Culture-confirmed reinfection of a person with different strains of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. J Clin Microbiol 1998;36(4):1015-9.
- Eiffert H, Hanefeld F, Thomssen R, Christen HJ. Reinfection in Lyme borreliosis. Infection 1996;24(6):437-9.
- Piesman J, Maupin GO, Campos EG, Happ CM. Duration of adult female *Ixodes dammini* attachment and transmission of *Borrelia burgdorferi*, with description of a needle aspiration isolation method. J Infect Dis 1991;163(4):895-7.
- Piesman J, Mather TN, Sinsky RJ, Spielman A. Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. J Clin Microbiol 1987;25(3):557-8.
- Teece S, Crawford I. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Bed rest after lumbar puncture. Emerg Med J 2002;19(5):432-3.

25. Piesman J, Dolan MC. Protection against lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 2002;39(3):509-12.
26. Jongejan F. Teken en door teken overgedragen ziekten. *Diergeneeskundig memorandum* 2001;48(1):27.
27. Boer R de, Bogaard AE van den. Removal of attached nymphs and adults of *Ixodes ricinus*. *J Med Entomol* 1993;30(4):748-52.
28. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Bell GL, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *N Engl J Med* 1992;327(25):1769-73.
29. Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. *J Infect Dis* 1989;159(1):136-9.
30. Agre F, et al. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. *AJDC* 1993;147:945-7.
31. Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. *J Gen Intern Med* 1996;11(6):329-33.
32. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med* 2001;345(2):79-84.
33. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345(2):115-25.
34. Berglund J, Eitrem R, Norrby SR. Long-term study of Lyme borreliosis in a highly endemic area in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1996;28(5):473-8.
35. Stjernber L, Berglund J. Risk of acquiring tick bites in south-eastern Sweden. *Scand J Infect Dis* 2002;34(11):840-4.
36. Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS. Prevention of Lyme disease after tick bites. A cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 1992;327(8):534-41.
37. Dennis DT, Meltzer MI. Antibiotic prophylaxis after tick bites. *Lancet* 1997;350(9086):1191-2.
38. Nachman SA. Prevention of Lyme disease after tick bites. *N Engl J Med* 1993;328(2):137.
39. Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, Carmody L, et al. Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. *J Infect Dis* 1997;175(4):996-9.
40. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from human tick bite sites: a guide to the risk of infection. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(2 Pt 1):184-7.
41. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Prevention of Lyme disease. *Pediatrics* 2000;105(1 Pt 1):142-7.
42. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989;321(9):586-96.
43. Fix AD, Strickland GT, Grant J. Tick bites and Lyme disease in an endemic setting: problematic use of serologic testing and prophylactic antibiotic therapy. *JAMA* 1998;279(3):206-10.
44. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, Parenti DL, Fikrig E, Schoen RT, et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(4):209-15.
45. Hsia EC, Chung JB, Schwartz JS, Albert DA. Cost-effectiveness analysis of the Lyme disease vaccine. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1651-0.

## Bijlagen



## Bijlage 1

# Achtergrond, strategie en interpretatie van serodiagnostiek van Lyme-borreliose

De relatie tussen de ingeschatte voorafkans op Lyme-borreliose en de positief- en negatief-voorspellende waarde van een *Borrelia*-antistof-test.

## 1.1 De 2-bij-2-tabel

Het oplossend vermogen van een test voor het diagnosticeren van een bepaalde ziekte kan worden weergegeven in een zogenaamde 2-bij-2-tabel waarin het aantal personen met de ziekte  $a + c$  is en het aantal personen zonder de ziekte  $b + d$ .

### 2-bij-2-tabel

	Ziekte aanwezig	Ziekte niet aanwezig
Test positief	a	b
Test negatief	c	d

De *sensitiviteit* van de test is het percentage van de zieken dat positief reageert in de test, hetgeen berekend kan worden als  $(a/a+c) \times 100(\%)$ .

De *specificiteit* van de test is het percentage van de niet-zieken dat negatief reageert in de test, hetgeen berekend kan worden als  $(d/b+d) \times 100(\%)$ .

De '*positive predictive value*' (PPV) van de test is het *percentage*, van het totale aantal positief reagerende personen, dat de ziekte heeft, hetgeen berekend kan worden als  $(a/a+b) \times 100(\%)$ .

De '*negative predictive value*' (NPV) van de test is het *percentage*, van het totale aantal negatief reagerende personen, dat de ziekte niet heeft, hetgeen berekend kan worden als  $(d/c+d) \times 100(\%)$ .

Als de test bij alle personen die de ziekte hebben, positief is (sensitiviteit 100%;  $c = 0$ ), dan is de NPV altijd 100% ( $NPV = [d/c+d] \times 100 = [d/0+d] \times 100 = d/d \times 100 = 100\%$ ). Een negatieve uitslag van de test sluit de ziekte uit. Als de test bij alle personen die de ziekte niet hebben, negatief is (specificiteit 100%;  $b = 0$ ), dan is de PPV altijd 100% ( $PPV = [a/a+b] \times 100 = [a/a+0] \times 100 = a/a \times 100 = 100\%$ ). Een positieve uitslag toont aan dat de ziekte aanwezig is. In alle andere gevallen (suboptimale sensitiviteit en specificiteit) is de PPV en de NPV afhankelijk van enerzijds de precieze sensitiviteit en specificiteit maar anderzijds ook, en sterker nog, van de verhouding, in de tabel, van het aantal personen dat de ziekte heeft en het aantal personen dat de ziekte niet heeft. Die verhouding van personen met en personen zonder de (onderzochte)

ziekte is in onderstaande equivalent aan de a-priori-kans c.q. voorafkans dat een persoon de (onderzochte) ziekte (Lyme-borreliose) heeft.

### 1.2 Inschatting van de vooraf- of a-priori-kans

Om in geval van een individuele patiënt bij wie een verdenking op Lyme-borreliose bestaat, de PPV en NPV van een *Borrelia*-antistoftest te bepalen moet men allereerst inschatten, op basis van anamnestiche en klinische bevindingen, wat de kans is dat de patiënt daadwerkelijk Lyme-borreliose heeft (inschatting van de voorafkans of de a-priori-kans). In Europese landen waarbinnen Lyme-borreliose endemisch is, is aannemelijk gemaakt dat van de patiënten die door de arts verdacht worden Lyme-borreliose te hebben, 20% dat ook werkelijk heeft.<sup>1</sup> Met andere woorden de gemiddelde a-priori-kans op Lyme-borreliose was 20%. Zo'n waarneming is echter voor de individuele patiënt van weinig waarde. De a-priori-kans bij een patiënt met typisch EM is vrijwel 100%! De voorafkans is ook aanzienlijk hoger dan 20% bij een volwassene met een perifere facialisparesse (welke aandoening in die leeftijdscategorie met een lage a-priori-kans op Lyme-borreliose is geassocieerd) die anamnestiche aangeeft enkele weken eerder een EM te hebben gehad. De a-priori-kans is eveneens hoger dan 20% bij een patiënt die anamnestiche enkele weken eerder een tekenbeet heeft opgelopen en zich nu presenteert met een meningoradiculitis. Let wel, een tekenbeet in de anamnese verhoogt de a-priori-kans op Lyme-borreliose slechts in geringe mate omdat tekenbeten zeer veel voorkomen en naar schatting gemiddeld slechts circa 1% leidt tot Lyme-borreliose; de belangrijkste factor voor inschatting in dit voorbeeld is: "meningoradiculitis in een voor Lyme-borreliose endemisch gebied". Bij een patiënt met meningoradiculitis die nooit buiten de stad komt is de a-priori-kans klein maar niet nihil (in sommige stadsparken komen met *B. burgdorferi*-geïnfecteerde teken voor!). De a-priori-kans is vrijwel 0%, ongeacht het ziektebeeld, als de patiënt zich in de incubatietijd in een regio heeft bevonden waar Lyme-borreliose niet voorkomt (bijvoorbeeld het zuidelijk halfmond).

### 1.3 Schatting van sensitiviteit en specificiteit van de *Borrelia*-antistoftest

Nadat de voorafkans op Lyme-borreliose is ingeschat, moet men vervolgens weten wat de sensitiviteit en specificiteit van de toegepaste *Borrelia*-antistoftest is in respectievelijk het stadium van Lyme-borreliose waarvan de patiënt verdacht wordt (sensitiviteit; bijvoorbeeld 95% in geval van 'late' Lyme-borreliose, circa 80% in acute neuroborreliose, circa 50% in vroege gelokaliseerde Lyme-borreliose) en de populatie waaruit de patiënt voortkomt (specificiteit; bijvoorbeeld 90 of 95% voor 'een Nederlander' maar circa 80% voor 'een Nederlandse bosarbeider').

### 1.4 Gedachtenexperiment voor berekening van PPV en NPV van de *Borrelia*-antistoftest bij een individuele patiënt

Als men de voorafkans op Lyme-borreliose heeft ingeschat en de sensitiviteit (Se) en specificiteit (Sp) van de antistoftest kent (c.q. heeft geschat), kunnen PPV en NPV berekend worden. Stel het betreft een patiënt verdacht voor vroege gedissemineerde Lyme-borreliose en > 8 weken

klachten of voor chronische Lyme-borreliose (verwachte sensitiviteit van de antistoftest 95%), de voorafkans is ingeschat als 5%, en het betreft een 'gewone' Nederlander (verwachte specificiteit 95%). Die voorafkans van 5% betekent dus dat men denkt dat, als er 10.000 patiënten zijn met dezelfde klachten, symptomen en anamnese als deze individuele patiënt, 500 (5%) van die 10.000 patiënten daadwerkelijk Lyme-borreliose hebben (en de rest dus andere ziekten die gelijksoortige klachten/symptomen kunnen veroorzaken). Men moet zich dan in een gedachten-experiment voorstellen dat al die 10.000 patiënten getest worden met de *Borrelia*-antistoftest. De bovengenoemde 2-bij-2-tabel kan dan ingevuld worden (zie *Uitwerking 1*). Van de 10.000 personen hebben er 500 Lyme-borreliose en 9.500 non-Lyme-borreliose; van de 500 patiënten met Lyme-borreliose zullen 475 positief reageren in de antistoftest (sensitiviteit 95%) en 25 dus negatief, en van de 9.500 non-patiënten met Lyme-borreliose zullen 9.025 negatief reageren in de antistoftest (specificiteit 95%) en 475 dus positief.

Uitwerking 1

	Lyme-borreliose n = 500	non-Lyme-borreliose n = 9.500
Antistoftest positief	475 (a)	475 (b)
Antistoftest negatief	25 (c)	9.025 (d)

De PPV is dan  $a/a+b = 475/475+475 = 50\%$

De NPV is dan  $d/d+c = 9.025/25+9.025 = 99,7\%$

Dit betekent dat als de antistoftest bij de patiënt (met a-priori-kans 5%) positief is, de kans dat de patiënt Lyme-borreliose heeft 50% is. De kans dat de patiënt geen Lyme-borreliose heeft is even groot (maar wel kleiner dan vooraf was ingeschat)! De positieve uitslag van de test kan in deze casus met lage voorafkans dus niet als een zekere bevestiging van de diagnose beschouwd worden. Men moet dan toch nader onderzoek naar eventuele andere oorzaken verrichten en naar extra aanwijzingen zoeken voor eventuele aanwezigheid van Lyme-borreliose. Daarentegen, als de antistoftest negatief is bij deze patiënt, is Lyme-borreliose vrijwel uitgesloten gezien de NPV van 99,7%!

Bij een patiënt met ingeschatte voorafkans op Lyme-borreliose van 20% en een ziektestadium en een achtergrond die geassocieerd zijn met een Se/Sp van de antistoftest van 95%/95%, wordt het beeld al anders. Het gedachtenexperiment levert dan 10.000 patiënten waarvan 2.000 Lyme-borreliose hebben (20%) en 8.000 niet, die allen de antistoftest ondergaan. De tabel wordt dan als volgt:

Uitwerking 2

	Lyme-borreliose n = 2.000	non-Lyme-borreliose n = 8.000
Antistoftest positief	1.900 (a)	400 (b)
Antistoftest negatief	100 (c)	7.600 (d)

De PPV is dan  $a/a+b = 1.900/1.900+400 = 82,6\%$

De NPV is dan  $d/d+c = 7.600/100+7.600 = 98,7\%$

In dit geval zijn zowel de PPV als de NPV redelijk hoog (PPV) tot optimaal (NPV). Het oplossend vermogen van de antistof-test bij een voorafkans op Lyme-borreliose van 20% is daarmee aanzienlijk beter dan bij een voorafkans van 5%.

De relaties tussen ingeschatte voorafkans, sensitiviteit en specificiteit van de antistof-test en de resulterende PPV en NPV kunnen beoordeeld worden in de tabellen 1 en 2.

In tabel 1 worden de PPV's en NPV's bij verschillende voorafkansen berekend voor een antistof-test met specificiteit van 95% (i.e. de patiënt is een 'gewone' Nederlander in welke groep de achtergrond seroprevalentie van *Borrelia*-antistoffen op 5% geschat kan worden) en variabele sensitiviteit (50% bijvoorbeeld in geval van verdenking op vroege gelokaliseerde Lyme-borreliose, 80% bij verdenking op vroege gedissemineerde Lyme-borreliose en 95% in geval van verdenking op 'late' Lyme-borreliose).

De algemene tendens is dat bij toename van de voorafkans de PPV (uiteraard) toeneemt en, belangrijk, de NPV afneemt. Voorts ziet men dat de PPV bij een bepaalde voorafkans slechts weinig afhangt van de sensitiviteit van de antistof-test (die afhangt van het ziektestadium). De NPV bij een bepaalde voorafkans wordt daarentegen wel vrij sterk beïnvloed door de sensitiviteit van de antistof-test. Bij een hoge voorafkans en lage sensitiviteit (i.e. in vroege ziektestadia) sluit een negatieve antistof-test Lyme-borreliose niet uit!

In tabel 2 worden de PPV's en NPV's bij verschillende voorafkansen berekend voor een antistof-test met een sensitiviteit van 95% (i.e. de patiënt wordt verdacht van 'late' Lyme-borreliose) en variabele specificiteit (80% bijvoorbeeld als de patiënt voortkomt uit een risicopopulatie met hoge seroprevalentie van *Borrelia*-antistoffen; 95% als de patiënt een 'gewone' Nederlander is zonder bijzonder risicogedrag in de natuur). Net als in tabel 1 kan men zien dat bij toename van de voorafkans de PPV toeneemt en de NPV afneemt. Het is echter ook duidelijk dat de NPV bij een bepaalde voorafkans slechts gering wordt beïnvloed door de specificiteit terwijl de PPV juist sterk wordt beïnvloed c.q. aanzienlijk lager wordt bij afname van de specificiteit.

## 1.5 Conclusies

Dit soort kansberekeningen zijn uiteraard uiterst lastig uit te voeren en te interpreteren in individuele gevallen. Het gaat vooral om de algemene conclusies die men kan trekken uit de getoonde patronen:

- Bij verdenking op een relatief vroeg stadium van Lyme-borreliose is de verwachte sensitiviteit van antistof-testen laag waardoor, vooral bij een hoge voorafkans, de NPV zeer laag is, c.q. seronegativiteit de diagnose beslist niet uitsluit (waaruit het advies volgt vervolgserologie te doen).
- Bij verdenking op vroege gedissemineerde Lyme-borreliose bij een patiënt met > 8 weken klachten of op chronische Lyme-borreliose is de sensitiviteit van de antistof-test hoog waardoor, grotendeels onafhankelijk van de voorafkans, de NPV zeer hoog is c.q. seronegativiteit de diagnose Lyme-borreliose vrijwel zeker uitsluit, behalve in gevallen waarin de voorafkans als extreem hoog (bijvoorbeeld 95%) wordt ingeschat in welk geval de NPV relatief laag is (50%; zie tabel 1). Bij een zeer hoge voorafkans op late Lyme-borreliose en seronegativiteit dient derhalve nader onderzoek gedaan te worden naar eventueel extra aanwijzingen dat

toch Lyme-borreliose aanwezig is. De PPV in geval van verdenking op late Lyme-borreliose is daarentegen sterk afhankelijk van de ingeschatte voorafkans en < 70% als die voorafkans << 20% is.

- Bij verdenking op vroege gedissemineerde Lyme-borreliose bij een patiënt met > 8 weken klachten of op chronische Lyme-borreliose én een ingeschatte voorafkans tussen 20% en 80% is het oplossend vermogen van 'single'-serumserologie redelijk bevredigend: zowel de PPV als de NPV zijn zodanig hoog dat positiviteit de diagnose Lyme-borreliose ondersteunt (en dus kan leiden tot de beslissing van antibiotische behandeling) en negativiteit de diagnose Lyme-borreliose vrijwel zeker uitsluit.
- Gezien deze patronen wordt internationaal geadviseerd om bij patiënten met zeer lage voorafkans op Lyme-borreliose (<< 20%) af te zien van *Borrelia*-serologie.<sup>2,3</sup>

**Tabel 1 Effect van variatie van de sensitiviteit (Se) van een antistof-test met gefixeerde specificiteit van 95% op PPV en NPV bij verschillende a-priori-kansen op Lyme-borreliose**

	PPV (%) bij Se:			NPV (%) bij Se:		
	50%	80%	95%	50%	80%	95%
A-priori-kans						
1%	9,2	13,9	16,1	99,5	99,8	99,9
5%	34,5	45,7	50,0	97,3	98,9	99,7
10%	52,6	64,0	67,9	94,5	97,7	99,4
20%	71,4	80,0	82,6	88,3	95,0	98,7
50%	90,9	94,1	95,0	65,5	82,6	95,0
80%	97,6	98,5	98,7	32,2	48,7	82,6
95%	99,4	99,7	99,7	10,6	34,5	50,0

**Tabel 2 Effect van variatie van de specificiteit (Sp) van een antistof-test met gefixeerde sensitiviteit van 95% op PPV en NPV bij verschillende a-priori-kansen op Lyme-borreliose**

	PPV (%) bij Sp:		NPV (%) bij Sp:	
	80%	95%	80%	95%
A-priori-kans				
1%	4,6	16,1	99,9	99,9
5%	20,0	50,0	99,7	99,7
10%	34,5	67,9	99,3	99,4
20%	54,3	82,6	98,5	98,7
50%	82,6	95,0	94,1	95,0
80%	95,0	98,7	80,0	82,6
95%	98,9	99,7	45,7	50,0

## Literatuur

1. Santino I, Dastoli F, Sessa R, Piano M del. Geographical incidence of infection with *Borrelia burgdorferi* in Europe. *Panminerva Medicine* 1997;39:208-14.
2. Wilske B. Microbiological diagnosis in Lyme Borreliosis. *Int J Med Microbiol* 2002;291(S33):114-9.
3. Bunikis J, Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme Disease. *Medical Clinics of North America* 2002;86(2):311-40.

## Bijlage 2

# Bedrijfsgeneeskundige benadering

### Inleiding

De relatie tussen werkgever en werknemer is niet vrijblijvend (Arbo-wet artikel 1 en 2<sup>1</sup>). Onder werkgeverschap wordt verstaan iedere relatie tussen mensen waar bij iemand opdrachten geeft aan een ander om bepaalde werkzaamheden te verrichten. Dus ook de relaties tussen leraar en leerling, bestuur en vrijwilliger en huiseigenaar en klusjesvriend vallen hieronder. De werkgever heeft de plicht alle maatregelen te nemen ter voorkoming van gezondheidsschade en ter beperking van reeds opgetreden schade aan de gezondheid (Arbo-wet artikel 3<sup>1</sup>). De middelen daartoe dienen zonder voorbehoud en gratis ter beschikking te worden gesteld. De werknemer heeft de verplichting aan de genomen maatregelen mee te werken (Arbo-wet artikel 11<sup>1</sup>) en dient de werkgever van eventuele door hem waargenomen gevaren op de hoogte te stellen. De werkgever moet alle risico's, ook die van mogelijke blootstelling aan biologische agentia, tevoren in kaart brengen door middel van het opstellen van een risico-inventarisatie en -evaluatie en een plan van aanpak. (Arbo-besluit artikel 4.84 tot en met 4.101 en artikel 5<sup>1</sup>). Daarnaast dient er zo nodig medisch onderzoek te worden aangeboden: bij indiensttreding, tijdens het dienstverband voor zover noodzakelijk en bij beëindiging van het dienstverband. In de toelichting op het Arbo-besluit hanteert men de volgende risicoklassen indeling, waarbij de *Borrelia*-species in groep 2 vallen:

Tabel 3 Indeling naar risicoklassen

Cat.	Gevaar werknemers?	Gevaar bevolking epidemie?	Ernst effect?	Therapie/profylaxe mogelijk?
1	Eigenlijk niet	Nee	Eigenlijk geen	Ja, effectief
2	Ja, redelijk	Eigenlijk niet	Aanwezig	Ja, effectief
3	Ja, groot	Ja, mogelijk	Ernstig	Ja, effectief
4	Ja, zeer groot	Ja, zeer groot	Ernstig	Nee, onmogelijk

N.B. cat. 2-4 komen overeen met PG-1-3-regeling ingeperkt gebruik GGO's

N.B. Indeling Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie plaatst enkele ongevaarlijke BA in cat. 2-4 vanwege economische gevolgen

### 2.1 Risico-inventarisatie Lyme-borreliose

De risico-inventarisatie zal de volgende onderdelen moeten bevatten:

- A. Beschrijving van het ziektebeeld: zie *paragraaf 1.5*: Klinische presentatie van Lyme-borreliose. Daarnaast moet gewezen worden op een mogelijke overdracht van andere door teken overgebrachte ziekten.
- B. Beschrijving van de transmissiewijze: De teken kunnen niet vliegen of springen, maar alleen overlopen bij een direct contact tussen lichaam (of kleding) met een blad of tak waar de teek zich bevindt.
- C. Beschrijving van de risicosituaties voor alle werkzaamheden bij het bedrijf:
- Bepalen risicoregio's: bijvoorbeeld het duingebied van Noord-Holland.
  - Bepalen risicogebieden hierin: bijvoorbeeld bomen/struikengebied in kwadrant A.
  - Bepalen risicowerkplekken: bijvoorbeeld daar waar lage begroeiing is (tot 1,50) met een hoge vochtigheid.
  - Bepalen risicowerkzaamheden: bijvoorbeeld het omhakken van bomen of het verwijderen van begroeiing is risicovol, echter met de auto er doorheenrijden brengt geen risico met zich mee.
  - Bepalen risicoseizoen: besmetting kan alleen in bepaalde tijdsperioden plaatsvinden.
  - Bepalen risicogroepen: bijvoorbeeld zwangere werknemers.
- D. Overwegingen tot preventie:
- Het vermijden risicovolle werkplekken.
  - Het aanpassen van werkzaamheden aan het seizoen.
  - Zo min mogelijk werknemers inzetten.
  - Goede kleding gebruiken.
  - Het toepassen van repellentia met als hoofdaandachtspunt: het tijdig (binnen 24 uur) op de juiste wijze verwijderen van een teek voorkomt bijna altijd een infectie met de *Borrelia*-bacterie. Zie hiervoor tevens de algemene preventieve aanbevelingen in *hoofdstuk 5* van deze richtlijn.

### 2.2 Plan van aanpak

Het plan van aanpak voor de nog te nemen en organiseren maatregelen omvat:

- de aard van de maatregelen;
- het tijdpad;
- de namen van verantwoordelijken;
- de beschikbaarstelling van de benodigde middelen;
- de wijze van evaluatie van de genomen maatregelen.

Voor de werknemers moet er een protocol in een voor hen begrijpelijke taal worden opgesteld. Dit leidt tot een nauwkeurige beschrijving van:

- alle gevaren;
- alle te nemen maatregelen;
- de rol van de werknemers hierin (onderlinge controle aan het einde van de werkdag);
- wat te doen bij een opgemerkte tekenbeet, bij verschijnselen, enzovoorts.

Een goede invoering bestaat uit:

- voorlichting (kennis);
- instructie (vaardigheden als verwijderen van de teek en herkennen huidafwijkingen);
- toezicht (uitvoering van de dagelijkse controle van elkaar).

Het preventiebeleid kan een dwingend karakter hebben, bijvoorbeeld door een onderlinge dagelijkse inspectie na afloop van de werkzaamheden verplicht te stellen. De kosten van de genomen maatregelen zijn altijd voor de werkgever.

### 2.3 Begeleiding ziekteverzuim

Werknemers zullen geïnformeerd moeten worden over alle mogelijke ziekteverschijnselen die gerelateerd zijn aan het werk. Bij enig vermoeden van een dergelijke relatie zal de werkgever (of eventueel de bedrijfsarts) hierover ingelicht moeten worden.

Beroepsziekten, waaronder de Lyme-borreliose ook valt, behoren door de Arbo-dienst bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten gemeld te worden. Indien een werknemer onverhoeds, ondanks alle genomen maatregelen, toch een Lyme-borreliose oploopt, moet er een analyse van de oorzaken plaatsvinden. Als er oorzaken relateerbaar zijn aan de uitvoering van het werk, moet de werkgever adequate, preventieve maatregelen treffen. Uiteraard kan ook geconcludeerd worden dat de werknemer in eigen tijd ziek geworden is.

### 2.4 Medisch onderzoek

De werknemer heeft altijd recht op een medisch onderzoek (een consult bij de bedrijfsarts, of een verwijzing naar een specialist) als daar aanleiding toe is. Ongerustheid, zoals deze na een tekenbeet of bij ziekteverschijnselen waarbij betrokkene denkt aan een Lyme-borreliose kan optreden, is ook een aanleiding.

### 2.5 Periodiek Arbeidsgezondheidskundig Onderzoek (PAGO)

De werkgever moet beslissen of op grond van de risico-inventarisatie een periodiek onderzoek aangewezen is en waar dit onderzoek uit dient te bestaan (bijvoorbeeld een vragenlijst, een lichamelijk onderzoek of serologie). Deelname kan alleen op vrijwillige basis plaatsvinden. Het onderzoek hoeft geen betekenis te hebben voor individuele werknemers (Lyme-borreliose-antistoffen). Het kan leiden tot de epidemiologische vaststelling dat een aantal werknemers ooit in contact met een besmette teek is geweest. Het onderzoek kan onderdeel zijn van de



noodzakelijke regelmatige evaluatie van de effecten van en ervaringen met de genomen maatregelen.

## 2.6 Samengevat

- 1 Een werkgever is verplicht aandacht te besteden aan elke mogelijke blootstelling aan *B. burgdorferi*, zowel bij de ziekteverzuimbegeleiding en elk medisch onderzoek op individueel niveau als op beleidsniveau bij het periodiek arbeidsgezondheidskundig onderzoek, het opstellen van de risico-inventarisatie en het nemen van preventieve maatregelen.
2. De wet schrijft voor dat de werkgever er zorg voor moet dragen dat de werknemers zo min mogelijk risico lopen op infectieziekten, dus ook op Lyme-borreliose. *B. burgdorferi* valt in risicoklasse 2.
3. Een risico-inventarisatie is verplicht en beschrijft alle gevaren en risico's met betrekking tot het optreden van Lyme-borreliose bij de werknemers. Uit de risico-inventarisatie en evaluatie volgt een advies tot het nemen van preventieve maatregelen, het bijstellen van het tot dan toe gevoerde Arbo-beleid (inclusief ziekteverzuimbeleid) en het al dan niet uitvoeren van een periodiek arbeidsgezondheidskundig onderzoek. Ook bij veranderende (werk)omstandigheden zal het geheel bijgesteld moeten worden.
4. Het plan van aanpak beschrijft de risicobeperkende maatregelen met tijdpad en verantwoordelijkheden met betrekking tot de uitvoering. Er dient jaarlijks schriftelijk te worden gerapporteerd aan de werknemers (of aan een vorm van personeelsvertegenwoordiging) over de stand van zaken bij de uitvoering van de (voor)genomen maatregelen.
5. Een werknemer heeft recht op een geneeskundig onderzoek indien deze daar om vraagt.
6. Een periodiek arbeidsgezondheidskundig onderzoek heeft in principe alleen een epidemiologische betekenis en geen directe zin voor een individuele werknemer. Het kan aanwijzingen geven dat de betreffende werknemers tot de risicogroep behoren of aanwijzingen geven over de effectiviteit van de genomen maatregelen.

De werkgroep is van mening dat de in de Arbo-wet vastgelegde regelingen een goed raamwerk vormen om een effectief, preventief, op de Lyme-borreliose gericht Arbo-beleid inhoud te geven.

## Literatuur

1. Arbeidsomstandighedenwet 1998. Pub. No. 25.879 Staatscourant 184, 18 maart 1999.

## Bijlage 3

# Evidence-tabellen

Tabel 4 In Europa opgelopen erythema migrans (EM)

Land Periode Type	Aantal	Teken- beet (t.b.)	Grootte cm	Interval t.b.-EM	Interval EM- presentatie	Lokaal Subject	Algemeen Subject.	Multiple	Bijzonder- heden	Andere ver- schijnselen Lyme- borreliose	Serologie positief	Kweek positief
Zweden <sup>1</sup> 1992-93 p.c.s.	1.139	-	> 5 cm	-	-	-	-	6%	-	6%	37% ELISA	-
Duitsland <sup>2</sup> 1996-97 p.c.s.	288	-	> 5 cm	-	-	-	8% koorts	9%	-	3%	31% ELISA	-
Nederland <sup>4</sup> 1987-92 p.c.s.	81	45%	7-60 m 20	0-153 d m 16	1-319 d m 2 mnd	30%	23%	2,5%	-	5%	54% ELISA	84% (n = 62) 96% B. afzelli 2% sensu stricto 2%
Zweden <sup>6</sup> 1978-83 r.c.s.	161	36%	-	3d-3mnd 3 wk n = 25	5-6 wk	59%	33%	6%	Homogeen 19%	2%	-	-
Slovenië <sup>10</sup> 1994 p.c.s.	231	59%	16	17d	-	55%	38% obj: 14%	6%	Homogeen 29%	0,5%	31% ELISA n = 152	100% B. burgdorferi sensu lato
Frankrijk <sup>11</sup> 1995-'99 p.c.s.	56	55%	5-> 60 m 13	1-60 m 17	1d-6mnd	-	30%	4%	-	-	36% ELISA	-
Slovenië <sup>12</sup> 2000 p.c.s.	535	58%	4-87 m 12	1-210d m 14d	1-201d m 8,5	52%	36%	7%	Homogeen 36%	-	-	-
Slovenië <sup>13</sup> 1993 p.c.s.	85	63%	4-60 m 16	1-150d m 17d	1-206d m 14d	52%	51% obj: 14%	7%	Homogeen 32%	-	31% ELISA	100% B. afzelli

d = dag; m = mediaan; mnd = maand; obj = lymfadenopathie, hepatomegalie, koorts; p.c.s. = prospectieve cohortstudie; r.c.s. = retrospectieve cohortstudie; t.b. = tekenbeet; wk = week

Zie voor de literatuurreferenties paragraaf 3.1. op blz. 41.

Tabel 5 Lyme-borreliose bij patiënten met perifere facialis parese (PFP)

Zoektermen in PubMed: (Lyme disease OR Lyme neuroborreliosis OR erythema migrans) AND (Bell's lary OR facial palsy). Januari 1985 – may 2002. Prospectieve en retrospectieve cohortstudies werden geselecteerd

Land Start, duur studie Studie type	Aantal patiënten Definitie van de populatie	Definitie LB	Aantal (%) patiënten met LB	Aantal (%) patiënten AB <sup>+</sup> en CSF pleocytose
Finland <sup>4</sup> 1983, 1 jaar Retrospectief	77 PFP van primair onbekende etiologie	ELISA <sup>+</sup>	5 (6%)	Niet uitgevoerd
Oostenrijk <sup>3</sup> 1984, 9 mnd Prospectief	20 Onbekend	IFA <sup>+</sup> (ongewoon laag afkappunt)	9? (45%)	Niet uitgevoerd
Zweden <sup>9</sup> 1986, 1 jaar Prospectief	82 PFP van primair onbekende etiologie	* ELISA <sup>+</sup> in serum of CSF of * Significante stijging AB of * EM of LACB	16 (20%)	13 (16%)
Nederland <sup>1</sup> 1986, 1 jaar Prospectief	69 PFP van primair onbekende etiologie	* Recent EM * ELISA <sup>+</sup> in combinatie met CSF pleocytose	0	0
Zweden <sup>5</sup> 1986, 1 jaar Prospectief	71 PFP	IFA <sup>+</sup>	15 (21%)	6 (8%)
Zweden <sup>10</sup> 1987, 1/2 jaar Prospectief	37 36 Bell's palsy 6 LB	* ELISA <sup>+</sup> in serum of CSF of * 2-voudige stijging AB of * EM of LACB	6 (16%)	2 (5%)
Zweden <sup>6</sup> 1987, 15 jaar Prospectief	72 PFP van primair onbekende etiologie	ELISA <sup>+</sup>	8 (11%)	2 (3%)
Zweden <sup>7</sup> 1987, 44 mnd Prospectief	147 PFP van primair onbekende etiologie	ELISA <sup>+</sup>	16 (11%)	7 (5%)
Zwitserland <sup>11</sup> 1988, 9 jaar Retrospectief	205 PFP van primair onbekende etiologie	IFA <sup>+</sup> of ELISA <sup>+</sup>	31 (15%) Slechts 8 (4%) sterk <sup>*</sup>	1 (5%)

PFP = perifere facialis parese; LB = Lyme-borreliose; CSF = cerebrospinale vloeistof; ELISA = enzyme linked immunosorbant assay; IFA = immune fluorescence assay; EM = erythema migrans; LACB = lymphadenosis cutis benigna; <sup>+</sup> = positief; LP = lumbale punctie; AB = antistoffen

Zie voor de literatuurreferenties paragraaf 3.4.4 op blz. 54 en 55.

Tabel 5 (vervolg)

Land Start, duur studie Studie type	Aantal patiënten Definitie van de populatie	Definitie LB	Aantal (%) patiënten met LB	Aantal (%) patiënten AB <sup>+</sup> en CSF pleocytose
Oostenrijk <sup>8</sup> 1988, 2 jaar Prospectief	35 PFP van primair onbekende etiologie	IFA <sup>+</sup>	6 (17%)	Niet geïmponeerd
Frankrijk <sup>12</sup> 1990, 2 jaar Prospectief	346 Verschillende groepen	onbekend		17 (5%)
Slovenie <sup>13</sup> 1994, 3 jaar Prospectief	114 PFP van primair onbekende etiologie en LP	* Isolatie van Borrelia of * Seroconversie IFA of * Intrathecaal AB productie	12 (11%) 3 isolaten, 2/3 normaal aantal cellen	16 (14%)
Zweden <sup>14</sup> Unknown, 1 jaar Prospectief	446 PFP van van primair onbekende etiologie LP bij patiënten met AB <sup>+</sup> of bij patiënten met in de anamnese verdenking op LB	* ELISA <sup>+</sup> in serum of CSF * Aanwezig of recent EM	28 (6%)	26 (6%)

PFP = perifere facialis parese; LB = Lyme-borreliose; CSF = cerebrospinale vloeistof; ELISA = enzyme linked immunosorbant assay; IFA = immune fluorescence assay; EM = erythema migrans; LACB = lymphadenosis cutis benigna; <sup>+</sup> = positief; LP = lumbale punctie; AB = antistoffen

Zie voor de literatuurreferenties paragraaf 3.4.4 op blz. 54 en 55.



