Chronische lymeziekte; een verwarrende entiteit

Chronic Lyme disease: a confusing entity

J.W.R. Hovius, P. Speelman

Samenvatting

De term chronische lymeziekte is een verzamelnaam voor uiteenlopende ziekte-uitingen en leidt tot verwarring bij patiënten en artsen. De verschillende ziektebeelden die hier onder worden verstaan vereisen ieder een specifieke aanpak en het lijkt daarom niet raadzaam te spreken van chronische ziekte van Lyme. In dit artikel wordt uiteengezet wat door verschillende partijen wordt bedoeld met deze verwarrende term. Dit is meer dan louter een semantische discussie, aangezien deze specificering leidt tot betere classificering van lymepatiënten, meer duidelijkheid biedt ten aanzien van de indicatiestelling voor antibiotische therapie en daarmee tot meer gerichte en betere zorg voor lymepatiënten zorgt.

(Tijdschr Infect 2012;7:20-29)

Summary

The term 'chronic Lyme borreliosis' is used to describe a variety of disease manifestations and leads to confusion among patients and physicians. These different (Lyme) disease manifestations each require a specific approach and it therefore seems inappropriate to generalistically refer to those as 'chronic Lyme disease'. In the current manuscript, we discuss what various parties mean by this rather confusing term. This is more than a semantic discussion, since this specification leads to better classification of Lyme patients, more clarity regarding the indication for antibiotic therapy and thus more specific and better care for Lyme patients.

Auteur: dhr. dr. J.W.R. Hovius, internist-infectioloog in opleiding, afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling Infectieziekten, Tropische Geneeskunde & AIDS (ITA), Center for Experimental and Molecular Medicine (CEMM), dhr. prof. dr. P. Speelman, emeritus hoogleraar interne geneeskunde, Universiteit van Amsterdam, Academisch Medisch Centrum.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. J.W.R. Hovius, internist-infectioloog i.o., afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling Infectieziekten, Tropische Geneeskunde & AIDS (ITA), Center for Experimental and Molecular Medicine (CEMM), Academisch Medisch Centrum, postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, tel: 020 566 91 11, e-mailadres: lyme@amc.uva.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: *Borrelia burgdorferi* sensu lato infectie, chronische lymeziekte, late ziekte van Lyme, persisterendel lymeziekte, post-lymeziekte.

Keywords: *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection, Chronic Lyme Disease, Late Lyme Borreliosis, Persisting Lyme Disease, Post-Lyme Borreliosis Syndrome.

Ontvangen 10 mei 2011, geaccepteerd 15 november 2011.

Inleiding

De vraag of de ziekte van Lyme een chronisch beloop kan hebben laat zich gemakkelijk beantwoorden. Het antwoord op de vraag of chronische ziekte van Lyme bestaat, of beter wat het inhoudt, is minder eenduidig.

De ziekte van Lyme is een veel besproken onderwerp in zowel de medische wereld als daarbuiten. De ziekte van Lyme kan zich uiten als vroege, vroeg of laat gedissemineerde ziekte en klachten kunnen een langdurig beloop hebben.[1] In nationale en internationale discussies over chronische lymeziekte lopen de gemoederen hoog op en wordt de toon met de jaren grimmiger.[2-6] Emotionele argumenten, selectief citeren van de literatuur, gebruik maken van verouderde publicaties en persoonlijke aantijgingen zijn een greep uit het retorische geweld.[7] Door sommigen wordt dan ook gesproken over de 'War on Lyme borreliosis'.[2,8] Deze ontwikkelingen zijn te betreuren omdat het onwaarschijnlijk is dat deze bijdragen aan een oplossing voor het probleem.

Zeer terecht wordt benadrukt, dat patiënten die zich melden met de vraag of zij chronische lymeziekte hebben, door doktoren serieus genomen moeten worden. Minder terecht wordt de suggestie gewekt dat het onthouden van antibiotica aan (een deel van) deze patiëntengroep gelijk staat aan het ontkennen van de aanwezigheid en de ernst van de klachten.[2] Hoe is dit zo gegroeid? Men dient zich te realiseren dat er wordt gepraat over verschillende, zeer uiteenlopende, ziektebeelden.[5] Niet voor niets heeft een groep Europese lyme-experts recentelijk aanbevelingen gedaan voor case definities van verschillende uitingen van de ziekte. Dit moet leiden tot beter management van en klinisch onderzoek naar de ziekte van Lyme.[9] Net als anderen geven zij aan, dat de term chronische lymeziekte een ongelukkige is en deze term best vermeden kan worden.[5] Een betere definitie van waar de verschillende partijen op doelen met de term chronische lymeziekte zal bijdragen aan wederzijds begrip. Daarom wordt er in dit overzichtsartikel, na een korte introductie over de ziekte van Lyme in Nederland, een overzicht gegeven van wat er door de verschillende partijen wordt verstaan onder chronische lymeziekte en een advies hoe hier mee om te gaan casu quo te behandelen.

De ziekte van Lyme in Nederland

De ziekte van Lyme, ook wel lymeborreliose genoemd, is de meest voorkomende door teken overdraagbare ziekte in de Verenigde Staten en in Europa. De ziekte wordt veroorzaakt door spirocheten behorend tot *de Borrelia burgdorferi* sensu lato groep. In de Verenigde Staten komt alleen *Borrelia burgdorferi* sensu stricto voor, terwijl in Europa voornamelijk *Borrelia garinii* en *Borrelia afzelii* voorkomen.[10] Het Rijks-instituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) schat dat Nederlandse huisartsen in 2009 de diagnose vroege lymeborreliose ongeveer 22.000 keer hebben gesteld.[11] De ziekte wordt overgebracht door Ixodes teken welke drie ontwikkelingsstadia kennen: larve, nimf en adult. Naar schatting is 15-20% van de teken in Nederland besmet met *Borrelia*.[12-14] Het aantal bezoeken aan de huisarts voor tekenbeten is de afgelopen tien jaar gestegen. In 2009 werden 564 gevallen per 100.000 inwoners geregistreerd.[11] Voor een uitgebreide beschrijving van de klinische manifestaties van de ziekte van Lyme wordt er verwezen naar een recent review van de auteurs in de *Netherlands Journal of Medicine*.[15] Bij symptomen die kunnen passen bij de ziekte van Lyme, met als enige uitzondering typisch erythema migrans, dient er serologisch onderzoek, al dan niet gecombineerd met andere diagnostische testen, te worden verricht. Indien hiermee de ziekte van Lyme aannemelijk wordt gemaakt, dient te worden overgegaan tot antibiotische behandeling. Recente ontwikkelingen op nationaal vlak zijn: de aanstaande actualisering van de bestaande richtlijnen van het kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO) voor lymeborreliose uit 2004 onder leiding van prof. dr. P.J. van den Broek (Leids Universitair Medisch Centrum) en een burgerinitiatief met als drijfveer de Nederlandse Vereniging voor Lyme Patiënten (NVLP). Dit initiatief is onlangs nog besproken in de Tweede Kamer en vraagt om meer aandacht voor, en meer wetenschappelijk onderzoek naar, de ziekte van Lyme.[16] Op verzoek van de Tweede Kamer is de ziekte van Lyme inmiddels opgenomen in het werkprogramma van de Gezondheidraad.

Wat wordt er door de verschillende partijen verstaan onder chronische lymeziekte?

I) Late ziekte van Lyme

Sommigen spreken over chronische lymeziekte als zij doelen op late manifestaties van de ziekte, welke

doorgaans ontstaan binnen een termijn van maanden tot jaren.[17] Late manifestaties zijn in vergelijking met de vroege en vroeg gedissemineerde manifestaties zeldzaam en betreffen een persisterende *Borrelia*-infectie met aandoeningen van de huid, het (centrale) zenuwstelsel en het bewegingsapparaat.[15] Late cardiale manifestaties van de ziekte van Lyme worden hier buiten beschouwing gelaten. Het onderscheid tussen vroege gedissemineerde en late ziekte van Lyme is niet altijd duidelijk. Sommige symptomen van vroeg gedissemineerde ziekte van Lyme kunnen bijvoorbeeld een langdurig beloop hebben, als dit niet onderkend wordt door de patiënt of arts. Het is belangrijk te beseffen dat de helft van de patiënten met late manifestaties zich geen erythema migrans en soms ook geen tekenbeet kan herinneren.

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) is een blauw-rode atrofische huidafwijking, in een vroeg stadium met oedeem en kan zich maanden tot jaren na initiële-infectie voordoen. Het betreft circa 3% van alle Lymepresentaties en is de meest voorkomende late manifestatie van de ziekte van Lyme in Europa.[18,19] Soms zijn de afwijkingen zeer evident (zie *Figuur 1A*), maar deze kunnen ook zeer discreet zijn (zie *Figuur 1B*). Dit onderstreept de noodzaak tot een nauwgezette anamnese en lichamelijk onderzoek bij iedere patiënt.[20] Er dient ook gekeken te worden naar periarticulaire noduli en sensorische polyneuropathie omdat deze bij ACA voor kunnen komen.[19,21] ACA heeft detecteerbare antilichamen in 100% van de gevallen.[22,23] De 'polymerase chain reaction' (PCR) op DNA, verkregen uit een huidbiopt, heeft een sensitiviteit van 68-92%, kweek heeft een sensitiviteit van 22-60%.[24-26] ACA dient behandeld te worden met doxycycline twee maal daags 100 mg gedurende 30 dagen en de prognose is goed.[16,21] Restschade, wat niet gelijk staat aan persisterende-infectie, kan blijven bestaan na behandeling van ACA-patiënten, die een langdurige en hevige ontsteking van de huid hebben gehad.[9]

Late neuroborreliose is zeldzaam en wordt voornamelijk beschreven als encefalomyelitis of axonale polyneuropathie gedurende minstens zes maanden. Encefalomyelitis kan zich presenteren als een langzaam progressieve myelopathie of een verergerende spastische para- of tetraparese met of zonder gehoorverlies.[27] De diagnose late neuroborreliose wordt ondersteund door liquor onderzoek waarbij, bij langer bestaande klachten, vrijwel altijd een pleiocytose en/of intrathecale antistofproductie tegen Borrelia wordt waargenomen.[28-30] De PCR op de cerebrospinale vloeistof is, gezien de zeer lage sensitiviteit, niet van toegevoegde waarde bij late neuroborreliose, maar zou bij voornamelijk (zeer) vroege neuroborreliose,

Figuur 1. Twee afbeeldingen (A&B) van acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), een met enige regelmaat voorkomende late uiting van de ziekte van Lyme in Europa.

met name als er nog geen intrathecale antistoffen worden geproduceerd, wel degelijk kunnen bijdragen aan het stellen van de diagnose.[30] Behandeling van late neuroborreliose van het centrale zenuwstelsel dient te geschieden met intraveneuze antibiotica (ceftriaxon 1 dd 2000 mg gedurende vier weken).[16] Therapiefalen in de zin van een persisterende *Borrelia*-infectie is zeer zeldzaam.[30] Daarentegen kunnen minder specifieke klachten na antibiotische behandeling langdurig aanhouden, zoals cognitieve klachten, spier-en gewrichtspijnen en moeheid. Soms verdwijnt ook neurologische restschade pas langzaam.[30-32] Daarom is het begrijpelijk dat niet zozeer de duur van antibiotische behandeling, maar de tijd totdat antibiotische therapie gestart wordt (arts- of patiënt-'delay') voor een deel het succes van de therapie bepaalt.[32]

Een late lyme-artritis kan zich maanden tot jaren na een tekenbeet uiten als asymmetrische, intermitterende aanvallen van gewrichtspijn en zwelling, die dagen, weken of maanden kunnen aanhouden. Deze late manifestatie van de ziekte van Lyme wordt vaak in de Verenigde Staten gezien, maar minder vaak in Europa.[1,33] Doorgaans zijn één of meerdere (grote) gewrichten aangedaan en bijna altijd de knie. De diagnose wordt gesteld op basis van de kliniek, het aantonen van antistoffen tegen *Borrelia*, het uitsluiten van andere oorzaken, al dan niet met diagnostiek naar *Borrelia* in gewrichtsmateriaal (synoviaal vocht/synovium). De meeste patiënten reageren goed op antibiotica (2 dd 100 mg doxycycline gedurende één maand), maar een klein percentage houdt chronische ontsteking van de gewrichten.[34] Een deel daarvan zal goed reageren op een additionele antibiotische behandeling.[35] Ook na additionele antibiotica houdt echter een deel van de patiënten klachten en zal niet reageren op verdere antibiotische behandeling, zogeheten antibiotica-refractaire lyme-artritis.[36]

De oorzaak hiervan is niet een persisterende *Borrelia*-infectie, maar een immuun-gemedieerde ontsteking in afwezigheid van een actieve infectie die goed kan reageren op anti-inflammatoire medicamenten.[34,37] Persisterende *Borrelia*-infectie zou minder waarschijnlijk gemaakt kunnen worden met een negatieve PCR op synoviaal vocht of weefsel. De sensitiviteit hiervan bedraagt 46-88%.[24] Een negatieve PCR sluit daarom persisterende *Borrelia*-infectie niet met zekerheid uit. Aan de andere kant de intra-articulaire aanwezigheid van *Borrelia (B.) burgdorferi*-DNA is suggestief voor, maar bewijst uiteraard niet, de aanwezigheid van levende spirocheten. Hiervoor zou een *Borrelia*-kweek noodzakelijk zijn. Deze kweek heeft echter een notoir lage opbrengst en is bovendien vaak alleen in gespecialiseerde centra mogelijk.

II) Aspecifieke symptomen en positieve serologie bij patiënten die niet eerder antibiotisch behandeld zijn voor de ziekte van Lyme

Regelmatig wordt gesproken over chronische lymeziekte bij patiënten die langdurig last hebben van een verscheidenheid aan symptomen, maar geen specifieke symptomen van de ziekte van Lyme vertonen, zoals boven en elders beschreven, en waarbij bij serologisch onderzoek antistoffen zijn aangetoond tegen *B. burgdorferi* sensu lato (ELISA/EIA en immunoblot).[38] De klachten bestaan dan vaak uit aspecifieke symptomen, die frequent voorkomen in de normale populatie, zoals cognitieve stoornissen, moeheid, myalgieën, artralgieën en hoofdpijn en artralgie; die niet specifiek zijn voor de ziekte van Lyme, een uiting kunnen zijn van andere ziekten of die geclassificeerd kunnen worden als 'medically unexplained symptoms' (MUS). Men dient zich te realiseren dat bij afwezigheid van specifieke klinische symptomen van de ziekte van Lyme de aanwezigheid van anti-*Borrelia*-antilichamen (dit kan gelden voor zowel IgG als IgM) niet gelijk staat aan een actieve *Borrelia*-infectie. Immers, bij 4-9%, en in sommige studies tot wel 20% van de normale (niet zieke) Europese bevolking, worden antistoffen tegen *Borrelia* beschreven.[39,40] Dit percentage loopt op met de leeftijd. Daarom wordt ook in alle internationale richtlijnen afgeraden om bij een geringe verdenking op de ziekte van Lyme, te testen op antilichamen vanwege het hoge (>90%) ' fout-positieven' (gedefinieerd als personen met een positieve serologie, maar zonder specifieke manifestaties van de ziekte van Lyme).[41,42] Gezien het frequent voorkomen van antistoffen tegen *Borrelia* in de normale populatie, dient men ook altijd bedacht te zijn op het feit dat de klachten een uiting kunnen zijn van een andere aandoening casu quo syndroom (bijvoorbeeld fibromyalgie, hypothyreoidie, chronisch vermoeidheid syndroom of MUS), zoals eerder uitgebreid is beschreven.[5,36,43,44] Indien een patiënt zich presenteert met de bovenbeschreven symptomen en positieve

serologie, en andere oorzaken van de klachten zijn uitgesloten, kan er in bepaalde gevallen voor antibiotische behandeling worden gekozen. Als er bijvoorbeeld een duidelijke relatie in de tijd is met een tekenbeet en er ook een verhoogd risico op de ziekte van Lyme is; als er zich tekenbeten (waarbij de teek >24 uur heeft vastgezeten) in het verleden hebben voorgedaaan of bij een in het verleden doorgemaakt onbehandeld erythema migrans. Men zou kunnen overwegen bij kortdurende klachten (<3 maanden) twee weken 2 dd 100 mg doxycycline voor te schrijven en bij langer bestaande klachten vier weken 2 dd 100 mg doxycycline, dit is echter niet gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek.

III) Persisterende symptomen na eerdere aanbevolen antibiotische behandeling voor de ziekte van Lyme

Door een minderheid wordt over chronische lymeziekte gesproken als patiënten klachten houden na aanbevolen therapie voor de ziekte (ongeacht het stadium). Indien dit specifieke klachten zijn (zie eerder) kan men niet uitsluiten dat het hier falen van de therapie betreft. In recentere studies komt dit niet vaak voor, maar rechtvaardigt additionele antibiotische behandeling, zoals eerder in detail besproken.[15]

Vaker zal er echter sprake zijn van persisterende aspecifieke klachten na aanbevolen antibiotische therapie voor een bewezen ziekte van Lyme. Inderdaad, tot 20% van de lymepatiënten in Europa houdt aspecifieke klachten, die fors invaliderend kunnen zijn en interfereren met het dagelijks bestaan, na aanbevolen antibiotische behandeling volgens de richtlijnen.[45] Dit complex van aspecifieke symptomen wordt ook wel het post-lymesyndroom genoemd.[5,9,42] De nieuwe CBO-richtlijn (in te zien via www.cbo.nl) gaat deze term wellicht mijden, omdat deze klachten niet specifiek zijn voor de ziekte van Lyme en de term post-lymesyndroom dat wel suggereert. Er is geen bewijs dat dit complex aan aspecifieke symptomen wordt veroorzaakt door een persisterende *Borrelia*-infectie.[5]

Verschillende 'randomized controlled trials' (RCT's), hebben aangetoond dat voor deze patiëntengroep additionele antibiotica na eerdere aanbevolen antibiotische behandeling geen substantieel of blijvend voordeel boden vergeleken met placebo. Dit suggereert dat persisterende *Borrelia*-infectie niet de oorzaak van deze klachten kan zijn.[46-49] Bovendien, Klemper en collega's onderzochten meer dan 700 samples van 129 post-lymesyndroompatiënten en vonden geen aanwijzingen voor de aanwezigheid van *B.burgdorferi*.[48] Deze bevindingen worden onderstreept door gedegen dierexperimenteel onderzoek en het feit dat er geen antibiotische resistentie is beschreven.[17,50,51] De aanbeveling die voorkomt uit de RCTs (in principe geen additionele therapie bij persistentie van aspecifieke symptomen na aanbevolen antibiotische therapie voor de ziekte van Lyme), is dan ook overgenomen door alle internationale richtlijnen.[52] Het spreekt voor zich dat hier op goede gronden vanaf moet kunnen worden geweken. Een andere RCT heeft zoveel structurele en methodologische beperkingen, dat hier geen conclusies uit te trekken zijn.[53,54]

Een alternatieve kijk op deze materie wordt belichaamd door de niet-'peer reviewed'-richtlijn van de 'International Lyme and Associated Diseases Society' (ILADS), die een lans breekt voor langdurige antibiotische therapie, wat vaak een combinatie is van intraveneuze en (meerdere) orale antibiotica.[55] Een en ander is gebaseerd op de overtuiging dat het gebrek aan direct bewijs voor de afwezigheid van *Borrelia*, bij deze patiëntencategorie suggereert dat het wel degelijk een persisterende *Borrelia*-infectie is die de aspecifieke symptomen veroorzaakt. Ten dele terecht wordt door sommigen de kritiek geuit dat de bovengenoemde RCT's 'underpowered' zijn.[2] Daardoor zou de conclusie, dat antibiotica niet werken bij patiënten met persisterende aspecifieke klachten na eerdere behandeling voor bewezen ziekte van Lyme met aanbevolen antibiotica, niet hard zijn. De 'data and safety monitoring board' heeft echter tijdens een geplande interimanalyse, één van de voornaamste studies voortijdig gestaakt omdat het onwaarschijnlijk was dat, ook al zou het op basis van de 'poweranalyse' berekende aantal patiënten worden geïncludeerd, er een verschil zou worden aangetoond tussen de placebo en dat sommige van de antibiotica groepen.[48,56] Een van de redenen dat genoemde RCT's 'underpowered' waren, is dat de meeste mensen niet voldeden aan de inclusiecriteria.[5,49] Dit komt overeen met eerdere studies die hebben laten zien dat de meerderheid van de patiënten, die zich presenteerden in Lyme expertise centra in de Verenigde Staten, niet voldeden aan de criteria voor de ziekte van Lyme en vaak een alternatieve verklaring hadden voor hun klachten.[36,43,44]

Bij dergelijke patiënten is er geen reden voor antibiotica, laat staan additionele antibiotica. Overigens werden in de RCT's veel en ernstige bijwerkingen beschreven van langdurige intraveneuze therapie.[46-49] Desalniettemin wordt door sommigen meer waarde gehecht aan oudere open studies waarin langdurige antibiotische therapie werd voorgeschreven, terwijl er een sterk en gunstig effect is beschreven van placebo en de tijd op het afnemen van de klachten.[5,57,58] Momenteel loopt er een studie in Nijmegen, de 'Persistent Lyme Empiric Antibiotic Study Europe' (PLEASE-studie), die het effect van langdurige en gecombineerde intraveneuze en (meerdere) orale antibiotica onderzoekt voor onder andere patiënten met persisterende aspecifieke klachten na aanbevolen antibiotische therapie voor de ziekte van Lyme.[2] Mogelijkerwijs zal deze studie een subgroep patiënten identificeren die baat heeft bij aanvullende antibiotische behandeling.

Samenvattend, buiten onderzoeksverband om, is het op basis van dierexperimenteel onderzoek, de huidige 'evidence' en alle Europese richtlijnen niet raadzaam patiënten met persisterende aspecifieke klachten na aanbevolen antibiotische therapie voor de ziekte van Lyme, te behandelen met additionele antibiotica.

IV) Aspecifieke symptomen en negatieve serologie

Bij langdurige aspecifieke klachten, zonder specifieke symptomen van de ziekte te hebben of te hebben gehad, en negatieve serologie is de ziekte van Lyme vrijwel zeker uitgesloten. Dit is dan ook de internationale consensus.[52] Het vrijwaart de arts er niet van elke patiënt apart te beoordelen en, indien er toch een (geringe) klinische verdenking bestaat op de ziekte van Lyme, serologie eventueel in een later stadium te herhalen. Zeker als de klachten nog niet lang (< 3 maanden) aanwezig waren ten tijde van het initiële serologische onderzoek. Het maakt in wezen niet uit of de patiënt eerder antibiotisch is behandeld. Een recent gepubliceerd Nederlands artikel laat zien dat er grote verschillen bestaan tussen de serologische testen die in Nederland worden gebruikt.[59] Deze bevinding wordt gebruikt als argument dat een negatieve test uitslag nog altijd kan betekenen dat er sprake is van de ziekte van Lyme.[2] De betreffende studie is echter verricht met niet goed omschreven patiënten populaties, waardoor het onmogelijk is hieruit definitieve conclusies te trekken.[60] Een goede ontwikkeling is dat verschillende Nederlandse microbiologische centra op initiatief van het Centrum Infectieziektenbestrijding (CIb) van het RIVM de handen ineen hebben geslagen en hun verschillende serologische testen, 'Enzyme Immuno Assay' (EIA)/ 'enzyme-linked immunosorbent assay's' (ELISA's) en immunoblots, aan het vergelijken zijn met behulp van sera van goed omschreven patiënten populaties met vroege, vroeg gedissemineerde en laat gedissemineerde ziekte van Lyme. Zij streven naar een uitgebreidere kwaliteitscontrole waaraan alle laboratoria die in Nederland lyme-serologie bedrijven, uiteindelijk kunnen deelnemen.

Recente en toekomstige ontwikkelingen

Een zorgelijke ontwikkeling is de wildgroei aan diagnostische testen die worden aangeboden door buitenlandse en Nederlandse (commerciële) laboratoria die inferieur of niet gevalideerd zijn.[15] Zo wordt door sommige centra een PCR op bloed en urine aangeboden om DNA van *Borrelia*-species aan te tonen. De hierop uitgevoerde PCR is echter niet gevalideerd en wordt afgeraden voor microbiologische diagnostiek.[61,62] Met enige regelmaat worden er op de polikliniek patiënten zonder specifieke klachten van de ziekte van Lyme, zonder positieve antistoffen tegen B*orrelia*, maar met een positieve-PCR in bloed of urine aangetroffen. Zolang deze testen niet klinisch gevalideerd zijn door verschillende onafhankelijke partijen, dienen deze niet meegenomen te worden in de besluitvorming. Validatie van de gebruikte PCR's in binnen- en buitenland, zoals boven beschreven voor serologische testen, zou zeer wenselijk zijn. Dit wil zeker niet zeggen dat PCR geen goed diagnosticum is voor de ziekte van Lyme. Voor een uitvoerige beschrijving wanneer en op welk weefsel/lichaamsvocht een gevalideerde *Borrelia*-specifieke PCR of andere aanvullende diagnostische testen van toegevoegde waarde kunnen zijn, wordt er verwezen naar een recent Nederlands review.[62] Het aantonen van *Borrelia*-spirocheten in bloed door middel van levend veld-microscopie is een niet gevalideerde test en wordt zeer sterk ontraden.[42] Ook cellulaire assays zoals een lymfocyten transformatietest (LTT-MELISA) of bepalen van oppervlakte markers als CD57, worden niet aangeraden, omdat er geen of weinig toegevoegde waarde is ten opzichte

Tabel 1. Meest gangbare klinische presentaties chronische ziekte van Lyme

Risicofactoren	Aspecifieke symptomen/ uitingen	Specifieke symptomen/ uitingen late lyme	Symptomen/ uitingen andere ziekte	Eerdere antibiotische behandeling	*Borrelia*-antistoffen	Diagnose
+/-*	+/-	+**	- ***	-	+	late lymeziekte[1]
+/-	+/-	+	-	+	+	persisterende lymeziekte[2]
+/-	+	- (voor behandeling +)	-	+	+	post-lymeziekte[3]
+/-	+/-	-	-	+/-	+/-	geen lymeziekte[4]
+/-	+	-	+	+/-	+/-	andere diagnose[5]

*+/- = wel of niet aanwezig, **+ =aanwezig, ***- =afwezig

1. Bij specifieke symptomen/uitingen van de ziekte van Lyme en negatieve serologie dient na enige weken serologie herhaald te worden of moleculaire diagnostische testen op daarvoor aanbevolen weefsels/lichaamsvochten te worden overwogen. Voor een overzicht van de specifieke symptomen zie referentielijst.[9,38] **2.** Ook na persistentie van specifieke symptomen /uitingen van vroege of vroeg gedissemineerde ziekte van Lyme kan men spreken van persisterende ziekte van Lyme. **3.** Er dient sprake te zijn van een gedocumenteerde ziekte van Lyme (vroege, vroeg gedissemineerde of late ziekte). Voor een definitie van het syndroom zie referentielijst.[42] **4.** In een minderheid van de gevallen kan bij patiënten met aspecifieke symptomen, duidelijke risicofactoren voor de ziekte van Lyme, positieve serologie en geen eerdere antibiotische behandeling, na uitsluiting van andere mogelijke oorzaken, een antibiotische behandeling worden overwogen. **5.** Aanvullend onderzoek dient zich te richten op het achterhalen van de daadwerkelijke oorzaak.

van serologie, er wisselende resultaten worden gerapporteerd, en deze niet afdoende zijn gevalideerd.[63,64,15]

Het zou een geweldige stap voorwaarts zijn als er een serologische test komt naar analogie met lues, die kan differentiëren tussen actieve of doorgemaakte *Borrelia*-infectie. Dit zou veel mensen gerust kunnen stellen en onnodige diagnostische testen en antibiotische behandelingen kunnen voorkomen. Tevens zou het een enorm pluspunt zijn als er, op basis van genetische of immunologische eigenschappen van de gastheer of microbiologische eigenschappen van de pathogeen, voorspeld zou kunnen worden bij wie er aspecifieke klachten persisteren, of wie er een verhoogde kans op falen heeft, na de aanbevolen antibiotische behandeling voor de ziekte van Lyme. Tot slot, het ontwikkelen van een vaccin tegen Lyme-borreliose zou hoog op de agenda moeten staan. Dit zou het aantal gevallen van de ziekte van Lyme (alle stadia) fors kunnen doen dalen. Het enige beschikbare vaccin tegen de ziekte van Lyme is om uiteenlopende redenen begin deze eeuw van de markt gehaald.[65] Ook nieuwe vaccinatiestrategieën, zoals vaccineren tegen de teek om overdracht van *Borrelia* van de teek naar de gastheer te voorkomen, dienen te worden overwogen.[10,65,66] Een alternatief betreft maatregelen om tekenpopulaties terug te dringen om zo de infectiedruk voor mensen te verlagen. Deze aanpak zal binnenkort door het RIVM worden bestudeerd (Persoonlijke communicatie dr. H. Sprong, RIVM, Bilthoven).

Conclusies

De term chronische lymeziekte is een verzamelnaam voor verschillende ziektebeelden en deze benaming leidt tot verwarring bij patiënten en artsen (zie *Tabel 1,* pagina 26). De verschillende ziektebeelden vereisen een specifieke aanpak en daarom wordt er voorgesteld om de term chronische lymeziekte niet meer te

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De term chronische lymeziekte is onduidelijk, misleidend en kan beter worden vermeden. Het zou beter zijn om te spreken over late lymeziekte, post-lymeziektesyndroom (wat gelijk staat aan persisterende aspecifieke klachten na aanbevolen antibiotische therapie voor gedocumenteerde ziekte van Lyme), of over persisterende lymeziekte.
2. Persisterende aspecifieke klachten na aanbevolen antibiotische therapie voor gedocumenteerde ziekte van Lyme komen veelvuldig voor en kunnen invaliderend en langdurig aanwezig zijn. Het is onwaarschijnlijk dat dit op een persisterende *Borrelia*-infectie berust.
3. Desalniettemin dient elke patiënt die zich presenteert met persisterende aspecifieke klachten na aanbevolen therapie voor de ziekte van Lyme, geëvalueerd te worden voor een eventuele persisterende *Borrelia*-infectie.
4. Indien een persisterende *Borrelia*-infectie onwaarschijnlijk wordt geacht, dienen er geen additionele antibiotica te worden voor geschreven.
5. De aanwezigheid van antistoffen in serum tegen *Borrelia* staat niet gelijk aan actieve ziekte/infectie. Het is goed te beseffen dat ook IgM-antistoffen tegen *Borrelia* lang kunnen persisteren.

gebruiken. Het lijkt beter te spreken van late ziekte van Lyme als patiënten specifieke symptomen hebben die passen bij laat gedissemineerde ziekte van Lyme.[9] Deze dienen zonder uitzondering antibiotisch te worden behandeld. Indien specifieke symptomen van de ziekte van Lyme persisteren na aanbevolen antibiotische therapie, kan persisterende lymeziekte worden overwogen en kunnen additionele antibiotica worden voorgeschreven.[9] Patiënten die niet eerder zijn behandeld voor de ziekte van Lyme en die zich melden met langer bestaande aspecifieke symptomen en positieve serologie, dienen in de regel niet met antibiotica te worden behandeld. Mochten de antistoffen negatief zijn bij deze patiëntencategorie, dan is, gezien de hoge sensitiviteit van de huidige serologische testen, de ziekte van Lyme vrijwel zeker uitgesloten. Bij patiënten met een gedocumenteerde episode van volgens de richtlijnen behandelde ziekte van Lyme en daarna persisterende aspecifieke klachten, kan men spreken over het post-lymeziektesyndroom.[42] Er gaan stemmen op om deze term niet meer te bezigen omdat deze benaming een persisterende *Borrelia*-infectie zou uitsluiten en omdat deze benaming suggereert dat de klachten uniek zijn voor de ziekte van Lyme, dit staat echter haaks op de internationale consensus.[9,38,42] Om een semantische discussie te voorkomen, kan men deze klachten ook duiden als: persisterende aspecifieke klachten na aanbevolen antibiotische therapie voor gedocumenteerde ziekte van Lyme. De term chronische lymeziekte als aanduiding voor deze klachten dient te worden vermeden.[5] Deze aspecifieke klachten kunnen langdurig blijven bestaan en invaliderend zijn, maar dienen, behalve wellicht in studieverband of bij hoge uitzondering, niet antibiotisch te worden behandeld.

Ondanks de enorme vooruitgang die is geboekt in de afgelopen decennia, is er nog winst te behalen in de preventie van, de diagnostiek naar, en de behandeling van de ziekte van Lyme.

Referenties

1. Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 2001;345:115-25.
2. Kullberg BJ, Berende A, Van der Meer JW. The challenge of Lyme disease: tired of the Lyme wars. Neth J Med 2011;69:98-100.
3. Auwaerter PG. Point: antibiotic therapy is not the answer for patients with persisting symptoms attributable to lyme disease. Clin Infect Dis 2007;45:143-8.
4. Cameron DJ. An appraisal of "chronic Lyme disease". N Engl J Med 2008;358:429-30.
5. Feder HM, Jr, Johnson BJ, O'Connell S, et al. A critical appraisal of

"chronic Lyme disease". N Engl J Med 2007;357:1422-30.

6. Stricker RB. Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with lyme disease. Clin Infect Dis 2007;45:149-57.

7. Auwaerter PG, Bakken JS, Dattwyler RJ, et al. Scientific evidence and best patient care practices should guide the ethics of Lyme disease activism. J Med Ethics 2011;37:68-73.

8. Tonks A. Lyme wars. BMJ 2007;335:910-2.

9. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect 2011;17:69-79.

10. Hovius JW, van Dam AP, Fikrig E. Tick-host-pathogen interactions in Lyme borreliosis. Trends Parasitol 2007;23:434-8.

11. Hofhuis A, Harms MG, Van der Giessen JW, et al. Ziekte van Lyme in Nederland 1994-2009: Aantal huisartsconsulten blijft toenemen. Is voorlichting en curatief beleid genoeg? Infectieziekten Bulletin 2010;21:84-7.

12. Gassner F, Verbaarschot P, Smallegange RC, et al. Variations in Ixodes ricinus density and Borrelia infections associated with cattle introduced into a woodland in The Netherlands. Appl Environ Microbiol 2008;74:7138-44.

13. Gassner F, Van Vliet AJ, Burgers SL, et al. Geographic and Temporal Variations in Population Dynamics of Ixodes ricinus and Associated Borrelia Infections in The Netherlands. Vector Borne Zoonotic Dis 2011;11:523-32.

14. Wielinga PR, Gaasenbeek C, Fonville M, et al. Longitudinal analysis of tick densities and Borrelia, Anaplasma, and Ehrlichia infections of Ixodes ricinus ticks in different habitat areas in The Netherlands. Appl Environ Microbiol 2006;72:7594-601.

15. Coumou J, Van der Poll T, Speelman P, et al. Tired of Lyme borreliosis. Lyme borreliosis in the Netherlands. Neth J Med 2011;69:101-11.

16. Speelman P, De Jongh BM, Wolfs TF, et al. [Guideline 'Lyme borreliosis']. Ned Tijdschr Geneeskd 2004;148:659-63.

17. Hovius JW, Van Dam AP, Fikrig E. Late manifestations of Lyme borreliosis. In: Fratamico PM, Smith JL, Brogden KA, editors. Sequelae and long-term consequences of infectious diseases. American Society of Microbiology (ASM); 2009;9-25.

18. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N Engl J Med 1995;333:1319-27.

19.Brehmer-Andersson E, Hovmark A, Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. Acta Derm Venereol 1998;78:207-13.

20. Krol CG, Van der Geer S, Thio HB, et al. [Acrodermatitis chronica atrophicans: late manifestation of Lyme borreliosis]. Ned Tijdschr Geneeskd 2010;154:A2012.

21.Asbrink E, Hovmark A, Olsson I. Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 Swedish patients. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A] 1986;263:253-61.

22. Mullegger RR. Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. Eur J Dermatol 2004;14:296-309.

23. Mullegger RR, Glatz M. Skin manifestations of lyme borreliosis: diagnosis and management. Am J Clin Dermatol 2008;9:355-68.

24.Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, et al. Diagnosis of lyme borreliosis. Clin Microbiol Rev 2005;18:484-509.

25. Rijpkema SG, Tazelaar DJ, Molkenboer MJ, 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.

26. Van Dam AP, Kuiper H, Vos K, et al. Different genospecies of Borrelia burgdorferi are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. Clin Infect Dis 1993;17:708-17.

27. 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.

28.Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. Neurology 2007;69:953-8.

29. Ljostad U, Skarpaas T, Mygland A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2007;14:873-6.

30. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2010;17:8-4.

31.Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, et al. European neuroborreliosis: quality of life 30 months after treatment. Acta Neurol Scand 2011;124(5):349-54.

32. Ljostad U, Mygland A. Remaining complaints 1 year after treatment for acute Lyme neuroborreliosis; frequency, pattern and risk factors. Eur J Neurol 2010 Jan;17(1):118-23.

33. Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 1989;321:586-96.

34. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. Ann Intern Med 1987;107:725-31.

35. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, et al. Treatment of Lyme arthritis. Arthritis Rheum 1994;37:878-88.

36. Sigal LH. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. Am J Med 1990;88:577-81.

37. Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:3079-86.

38. Stanek G, Wormser GP, Gray J, et al. Lyme borreliosis. Lancet 2011 Sep 6.

39. Nohlmans MK, Van den Bogaard AE, Blaauw AA, et al. [Prevalence of Lyme borreliosis in The Netherlands]. Ned Tijdschr Geneeskd 1991;135:2288-92.

40. Carlsson SA, Granlund H, Nyman D, et al. IgG seroprevalence of Lyme borreliosis in the population of the Aland Islands in Finland. Scand J Infect Dis 1998;30:501-3.

41. Lakos A, Reiczigel J, Solymosi N. The positive predictive value of Borrelia burgdorferi serology in the light of symptoms of patients sent to an outpatient service for tick-borne diseases. Inflamm Res 2010;59:959-64.

42. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment,

treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006;43:1089-134.

43. Reid MC, Schoen RT, Evans J, et al. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. Ann Intern Med 1998;128:354-62.

44. Steere AC, Taylor E, McHugh GL, et al. The overdiagnosis of Lyme disease. JAMA 1993;269:1812-6.

45. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. Int J Epidemiol 2005;34:1340-5.

46. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neurology 2008;70:992-1003.

47. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neurology 2003;60:1916-22.

48. Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med 2001;345:85-92.

49. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neurology 2003;60:1923-30.

50. Hovius JW, Wormser GP. Persistence of Borrelia burgdorferi infection after antibiotic treatment: What can we learn from animal models? In: Halperin J, editor. Lyme disease; an evidence-based approach. CABI Publishing; 2011:89-99.

51. Wormser GP, Schwartz I. Antibiotic treatment of animals infected with Borrelia burgdorferi. Clin Microbiol Rev 2009;22:387-95.

52.Wormser GP, O'Connell S. Treatment of infection caused by Borrelia burgdorferi sensu lato. Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9:245-60.

53. Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. Minerva Med 2008 Oct;99(5):489-96.

54. Wormser GP, Shapiro ED, Halperin JJ, et al. Analysis of a flawed double-blind, placebo-controlled, clinical trial of patients claimed to have persistent Lyme disease following treatment. Minerva Med 2009;100:171-2.

55. Cameron D, Gaito A, Harris N, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Expert Rev Anti Infect Ther 2004; 2(1 Suppl):S1-13.

56. Klempner MS. Controlled trials of antibiotic treatment in patients with post-treatment chronic Lyme disease. Vector Borne Zoonotic Dis 2002;2:255-63.

57. Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997 Jul;25 Suppl 1:S52-S56.

58. Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. Med Sci Monit 2003;9:I136-I142.

59. Ang CW, Notermans DW, Hommes M, et al. Large differences between test strategies for the detection of anti-Borrelia antibodies are revealed by comparing eight ELISAs and five immunoblots. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:1027-32.

60. Brandenburg AH, Van Dam AP, Schellekens J. Problems in comparing test strategies for detection of anti-Borrelia antibodies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:1033-4.

61. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. FEMS Immunol Med Microbiol 2007;49:13-21.

62. Van Dam AP. Molecular diagnosis of Borrelia bacteria for the diagnosis of Lyme disease. Expert Rev Mol Diagn 2011;5:135-49.

63. Valentine-Thon E, Ilsemann K, Sandkamp M. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA) for Lyme borreliosis. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;57:27-34.

64. Stricker RB, Winger EE. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. Immunol Lett 2001;76:43-8.

65. Schuijt TJ, Hovius JW, Van der Poll T, et al. Lyme borreliosis vaccination: the facts, the challenge, the future. Trends Parasitol 2011;27:40-7.

66. Hovius JW, Levi M, Fikrig E. Salivating for knowledge: potential pharmacological agents in tick saliva. PLoS Med 2008;5:e43.

PREZISTA®
(darunavir)

Productinformatie behorende bij advertentie elders in dit blad

Verkorte productinformatie PREZISTA 75 mg – 150 mg – 400 mg en 600 mg tablet Samenstelling Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg – 150 mg – 400 mg of 600 mg darunavir (als ethanolaat). **Indicaties** PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, is, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, aangewezen voor de behandeling van patiënten geïnfecteerd met het humaan immunodeficiëntievirus 1 (hiv 1). PREZISTA 400 mg tabletten kunnen worden gebruikt om de juiste doseringsschema's op te stellen voor de behandeling van hiv-1-infectie bij antiretroviraal (ART)-naïeve volwassenen; voor de behandeling van hiv-1-infectie bij ART-voorbehandelde volwassenen die geen met darunavir-resistentie geassocieerde mutaties [DRV RAM's] hebben en die in het plasma een hoeveelheid hiv 1-RNA van < 100.000 kopieën/ml hebben en ≥ 100 x 106 CD4+-cellen/l. Bij de beslissing een behandeling met PREZISTA in te stellen bij dergelijke ART-voorbehandelde volwassenen dient het gebruik van PREZISTA te worden geleid door onderzoek van het genotype. PREZISTA 75 – 150 of 600 mg tabletten kunnen worden gebruikt om de juiste doseringsschema's op te stellen voor de behandeling van hiv-1-infectie bij antiretroviraal (ART) voorbehandelde volwassen patiënten, inclusief sterk voorbehandelde patiënten; voor de behandeling van hiv-1-infectie bij ART-voorbehandelde kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg. **Dosering en toediening** De therapie moet worden ingesteld door een arts met ervaring in de behandeling van hiv infecties. PREZISTA moet altijd oraal worden toegediend met een lage dosis ritonavir als versterker van de farmacokinetiek en in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. De Samenvatting van de Productkenmerken van ritonavir moet daarom worden geraadpleegd voordat een therapie met PREZISTA wordt ingesteld. Patiënten dienen de instructie te krijgen PREZISTA in te nemen met een lage dosis ritonavir binnen 30 minuten na een maaltijd. Het type voedsel heeft geen invloed op de blootstelling aan darunavir. **Volwassenen *ART-naïeve patiënten:*** Het aanbevolen doseringsschema is 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel. Voor ***ART-voorbehandelde patiënten*** die geen met darunavir-resistentie geassocieerde mutaties [DRV RAM's]* hebben en die in het plasma < 100.000 kopieën hiv 1-RNA per ml hebben en ≥ 100 x 106 CD4+-cellen/l, kan een schema van 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel, worden gebruikt. Bij alle andere ART-voorbehandelde patiënten of als een test op het hiv 1 genotype niet beschikbaar is, is het aanbevolen doseringsschema 600 mg tweemaal daags, in te nemen met ritonavir 100 mg tweemaal daags en met voedsel. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van PREZISTA 75 mg, 150 mg of 600 mg tabletten.* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V. Het gebruik van 75 mg of 150 mg tabletten om de aanbevolen dosis te bereiken, is aangewezen als er een mogelijkheid bestaat van overgevoeligheid voor specifieke kleurstoffen of als er problemen zijn met het doorslikken van de 600 mg tabletten. **Pediatrische patiënten *ART-voorbehandelde pediatrische patiënten*** *[6 tot 17 jaar, met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg]* **Aanbevolen dosis voor voorbehandelde pediatrische patiënten [6 tot 17 jaar] voor PREZISTA tabletten en ritonavir Lichaamsgewicht (kg)** ≥ 20 kg–< 30 kg **Dosis** 375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir tweemaal daags **Lichaamsgewicht (kg)** ≥ 30 kg–< 40 kg **Dosis** 450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir tweemaal daags **Lichaamsgewicht (kg)** ≥ 40 kg **Dosis** 600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir tweemaal daags De aanbevolen dosis PREZISTA samen met een lage dosis ritonavir mag de aanbevolen dosis voor volwassenen (600/100 mg tweemaal daags) niet overschrijden. ***ART voorbehandelde kinderen jonger dan 6 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 20 kg, en ART-naïeve pediatrische patiënten*** Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van PREZISTA met een lage dosis ritonavir bij kinderen jonger dan 6 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 20 kg. PREZISTA is daarom niet aanbevolen voor gebruik in deze groep. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh klasse C). Gelijktijdig gebruik van rifampicine met PREZISTA, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir is gecontra-indiceerd. Het combinateproduct lopinavir/ritonavir mag niet gebruikt worden met PREZISTA, omdat gezamenlijke toediening grote dalingen in darunavir concentraties veroorzaakt, wat het therapeutisch effect van darunavir significant kan verminderen. Plantaardige preparaten die sint janskruid *(Hypericum perforatum)* bevatten, mogen niet worden gebruikt tijdens de behandeling met PREZISTA, in verband met het risico van verlaagde plasmaconcentraties en een verminderd klinisch effect van darunavir. De gelijktijdige toediening van PREZISTA met een lage dosis ritonavir enerzijds en werkzame stoffen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarvoor verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende situaties anderzijds, is gecontra-indiceerd. Deze werkzame stoffen zijn onder andere antiarrhythmica (amiodaron, bepridil, kinidine, systemisch lidocaine), alfuzosine, antihistaminica (astemizol, terfenadine), moederkoornalkaloïden (bv. dihydro-ergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine), gastro-intestinale prokinetica (cisapride), neuroleptica (pimozide, sertindol), sedativa/hypnotica (triazolam, midazolam oraal toegediend [voor voorzichtigheid met betrekking tot parenteraal toegediend midazolam]), sildenafil (indien gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie) en HMG-CoA-reductaseremmers (simvastatine en lovastatine). **Waarschuwingen en voorzorgen** PREZISTA mag alleen gebruikt worden in combinatie met een lage dosis ritonavir als farmacokinetische versterker. Een verhoging van de dosis ritonavir ten opzichte van de aanbevolen dosis had geen significante invloed op de concentratie van darunavir en wordt niet aanbevolen. Aangezien slechts beperkte informatie beschikbaar is over het gebruik van PREZISTA bij patiënten van 65 jaar of ouder, is voorzichtigheid geboden bij de toediening van PREZISTA aan oudere patiënten, vanwege de hogere frequentie van verminderde leverfunctie en van concomitante aandoeningen of andere therapieën. Darunavir bevat een sulfonamidegroep. PREZISTA dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een bekende allergie voor sulfonamide. Ernstige huiduitslag, die vergezeld kan gaan van koorts en/of verhoging van transaminases, is opgetreden bij 0,4 % van de met PREZISTA behandelde patiënten tijdens het klinisch onderzoeksprogramma. Stevens-Johnson-syndroom is zelden (<0,1%) gemeld en bij post-marketingervaring is melding gemaakt van toxische epidermale necrolyse. Behandeling met PREZISTA dient te worden gestopt als zich een dergelijke aandoening ontwikkelt. De veiligheid en werkzaamheid van PREZISTA zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige leverstoornissen. Daarom is PREZISTA gecontra indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. PREZISTA dient bij patiënten met lichte of matig-ernstige leverstoornis met voorzichtigheid te worden gebruikt. Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met een antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk levensbedreigende leverbijwerkingen. Indien er sprake is van gelijktijdige antivirale therapie voor de behandeling van hepatitis B of C, raadpleeg dan de betreffende productinformatie van deze geneesmiddelen. Bij patiënten met bestaande leverafwijkingen waaronder chronische hepatitis, is de frequentie van afwijkingen van de leverfuncties tijdens antiretrovirale combinatietherapie verhoogd. Bij deze patiënten dienen de leverfuncties gecontroleerd te worden volgens de klinische praktijk. Als de leverziekte bij deze patiënten blijkt te verergeren, dient onderbreking of beëindiging van de behandeling te worden overwogen. Er zijn geen speciale voorzorgen of dosisaanpassingen nodig bij patiënten met nierfalen. Aangezien darunavir en ritonavir zich sterk binden aan plasmaproteïnen, is het onwaarschijnlijk dat ze in belangrijke mate worden geëlimineerd door hemodialyse of peritoneale dialyse. Daarom zijn bij deze patiënten geen speciale voorzorgen of dosisaanpassingen vereist. **Interacties** Van de interactiestudies zijn er verscheidene uitgevoerd met lagere dan de aanbevolen doseringen darunavir. De effecten op tegelijk toegediende geneesmiddelen kunnen dus onderschat zijn en klinische opvolging van de veiligheid kan aangewezen zijn. Darunavir en ritonavir zijn beide remmers van het iso enzym CYP3A4. Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A4, kan leiden tot verhoogde systemische blootstelling aan deze geneesmiddelen, wat hun therapeutisch effect en bijwerkingen kan versterken of verlengen (zie ook contra-indicaties). Voor uitgebreide gegevens over interacties, zie de interactietabel in de SPC. Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd. PREZISTA heeft geen tot verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid. **Bijwerkingen** Zie SPC. Hier worden de bijwerkingen weergegeven die als vaak en zeer vaak voorkomend staan genoteerd: lipodystrofie, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hyperlipedemie, slapeloosheid, hoofdpijn, perifere neuropathie, duizeligheid, diarree en andere GI bijwerkingen, gestegen alanine-aminotransferase en aspartaataminotransferase, huiduitslag en pruritis, asthenie en vermoeidheid. **Uitgebreide productinformatie** op verzoek beschikbaar. **Datum** 27/07/2011

Telefoon: 0800-7477373 • E-mail: janssen@jacnl.jnj.com • Website: www.janssennederland.nl

Janssen-Cilag B.V.

janssen