

# Infectieziekten in historisch perspectief: kliniek, diagnostiek en therapie van Lyme-borreliose

Infectious diseases in historical perspective: clinical features, diagnostics and therapy of Lyme borreliosis

dr. G.J. Sips<sup>1</sup>, dr. C.W. Ang<sup>2</sup>, dr. R.W. Vreede<sup>3†</sup>

## SAMENVATTING

Lyme-borreliose, of de ziekte van Lyme, is een verzameling van vroege en late ziektebeelden als gevolg van een infectie met de bacterie *Borrelia burgdorferi* via besmette teken. De eerste beschrijving van het karakteristieke, vroege huidstadium erythema migrans dateert uit het begin van de 20<sup>e</sup> eeuw. De ziekte dankt haar naam aan een uitbraak van artritis rondom de Amerikaanse plaats Lyme in de tweede helft van de 20<sup>e</sup> eeuw. Transmissie van *B. burgdorferi* vindt plaats in enzoötische cycli tussen teken en (bos)dieren, waarbij accidentele humane infecties optreden. Serologie is de hoeksteen van de diagnostiek, waarbij het belangrijk is dat positieve screeningstesten worden gevolgd door een bevestigingstest. De behandeling is afhankelijk van het ziektestadium, waarbij doxycycline, amoxicilline en ceftriaxon de gangbare middelen zijn.

(TIJDSCHR INFECT 2020;15(5):181-8)

## SUMMARY

Lyme borreliosis, or Lyme disease, comprises a spectrum of early and late disease manifestations occurring as a result of an infection with the bacterium *Borrelia burgdorferi* via infected tick vectors. The first description of the characteristic early skin manifestation erythema migrans dates from the beginning of the 20<sup>th</sup> century. The disease is named after the village of Lyme in the USA, after an outbreak of arthritis around the village in the second half of the 20<sup>th</sup> century. Transmission of *B. burgdorferi* takes place in enzootic cycles between ticks and (forest) animals, which accidentally leads to human infection. Serology remains the diagnostic cornerstone and it is important that positive screening results are followed by confirmatory testing. Treatment depends upon the disease manifestation. Doxycycline, amoxicillin and ceftriaxone are preferred antimicrobial agents.

## INLEIDING

Lyme-borreliose is een multisysteemziekte die wordt veroorzaakt door diverse *Borrelia*-soorten. In dit overzichtsartikel komen klinische beelden, overdracht van de spirocheet (een spiraalvormige bacterie) *Borrelia burgdorferi*, diagnostiek,

behandelopties en controversen aan de orde, verweven met historische achtergronden en overeenkomsten met de spirocheet die in het vorige overzichtsartikel in de reeks 'Infectieziekten in historisch perspectief' is besproken, namelijk *Treponema pallidum*.

<sup>1</sup>arts-microbioloog i.o., afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam, <sup>2</sup>arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam, <sup>3</sup>gepensioneerd arts-microbioloog, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. G.J. Sips, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, Postbus 2040,

3000 CA Rotterdam, tel.: 010 704 07 04, e-mailadres: gjsips@hotmail.com

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** behandeling, diagnostiek, historie, klinisch beeld, Lyme-borreliose, ziekte van Lyme.

**Keywords:** clinical features, diagnostics, history, Lyme borreliosis, Lyme disease, therapy.

ONTVANGEN 4 NOVEMBER 2019, GEACCEPTTEERD 9 JUNI 2020.



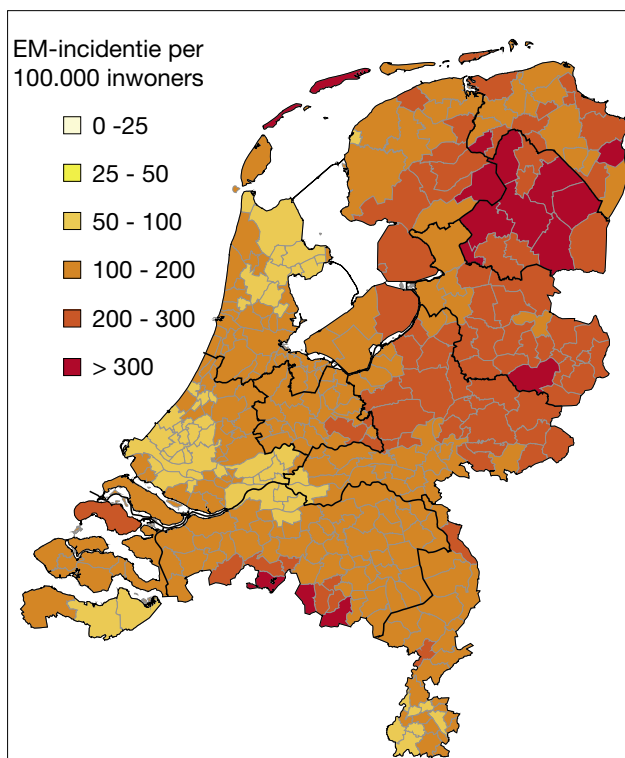
**FIGUUR 1.** Portretfoto van Arvid Afzelius. Bron: *Idun* 1904; 44:540. Beschikbaar via: [http://www2.ub.gu.se/fasta/labanderez/kvinnohistoriska/tidskrifter/idun/1904/pdf/1904\\_44.pdf](http://www2.ub.gu.se/fasta/labanderez/kvinnohistoriska/tidskrifter/idun/1904/pdf/1904_44.pdf).

## HISTORIE

In de tweede helft van de 18<sup>e</sup> eeuw bezocht de natuurhistoricus John Walker de Schotse Hebriden. In notities over het eiland Jura (Oudnoors voor 'herteneiland') schreef hij veel kreupelen waar te nemen. Volgens zijn beschrijvingen werd de ziekte veroorzaakt door een 'worm' van ongeveer 1 centimeter lengte, met een roodachtig lichaam en een rij poten aan beide zijden, een beschrijving die overeenkomt met een volgezogen teek.<sup>1</sup>

In 1883 werd diffuse idiopathische huidatrofie beschreven door de internist Alfred Buchwald.<sup>2</sup> Herxheimer en Hartmann bestudeerden meerdere casus en voerden in 1902 de term *acrodermatitis chronica atrophicans* (ACA) in, een nog steeds gangbare term.<sup>2</sup> De eerste beschrijving van erythema migrans (EM) door de Zweedse dermatoloog Arvid Afzelius (zie *Figuur 1*) dateert uit 1909.<sup>2</sup> Hij gaf aan dat dit huidbeeld waarschijnlijk werd veroorzaakt door een *Ixodes*-teek.<sup>2</sup> Gedurende de daaropvolgende decennia werden neurologische en andere aan EM gerelateerde sequelae gerapporteerd door onder andere Garin en Bujadoux (1922), Hellerström (1930) en Bannwarth (1944).<sup>2</sup>

Toen in 1975 rondom Lyme (Connecticut, Verenigde Staten) een uitbraak van artritis plaatsvond, nam het onderzoek een vlucht, wat uiteindelijk leidde tot de karakterisering van de ziekte en de verwekker.<sup>2,3</sup> In veel gevallen werd artritis voorafgegaan door laesies die sterk op EM lijken.<sup>3</sup> In 1982 isoleerden Willy Burgdorfer en collega's de veroorzakende

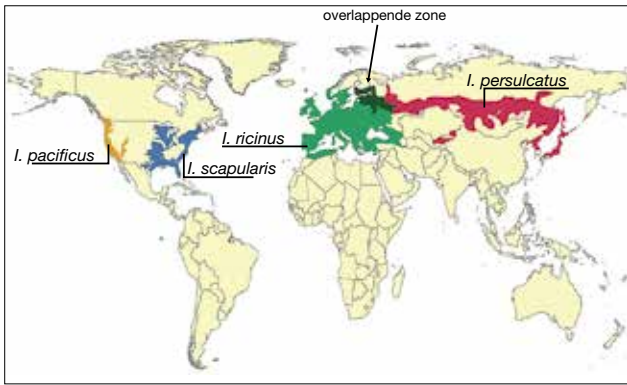


**FIGUUR 2.** Mensen met erythema migrans in Nederland, aantal per 100.000 inwoners in 2017. Gepubliceerd met toestemming van *Tekenradar.nl*.

EM=erythema migrans.

*Borrelia burgdorferi* uit *Ixodes*-teken.<sup>3</sup> Gerelateerde bacteriesoorten zoals *B. garinii* en *B. afzelii* werden geïdentificeerd in Europa en Azië.<sup>3</sup> Hoewel deze soortnamen refereren aan Burgdorfer, Garin en Afzelius, was de geslachtsnaam *Borrelia* reeds in 1907 door de Nederlandse parasitoloog Nicolaas Swellengrebel toegekend, daarbij refererend aan de Franse bacterioloog Amédée Borrel die zich in het begin van de 20<sup>e</sup> eeuw bezig had gehouden met de differentiatie van spirochetten.<sup>4</sup>

*B. burgdorferi* heeft een lange evolutionaire geschiedenis.<sup>5</sup> De soortdiversiteit dateert al van voor de laatste ijstijd, circa 20.000 jaar geleden, wat inhoudt dat de humane infecties waarschijnlijk niet door evolutionaire processen binnen teken zijn gedreven, maar door ecologische veranderingen als ontbossing en intensieve jacht.<sup>5</sup> In dit opzicht is een recente publicatie interessant: deze beschrijft inderdaad dat de 5.300 jaar oude ijsmummie 'Ötzi' reeds genoom van *B. burgdorferi* bij zich kan hebben gedragen.<sup>6</sup> In Nederland vormen *Borrelia*-infecties tegenwoordig een groter wordend probleem. De toegenomen natuurrecreatie in de laatste decennia zorgt voor een stijging van het aantal infecties, met inmiddels meer dan 80 ziektegevallen per 100.000 inwoners per jaar.



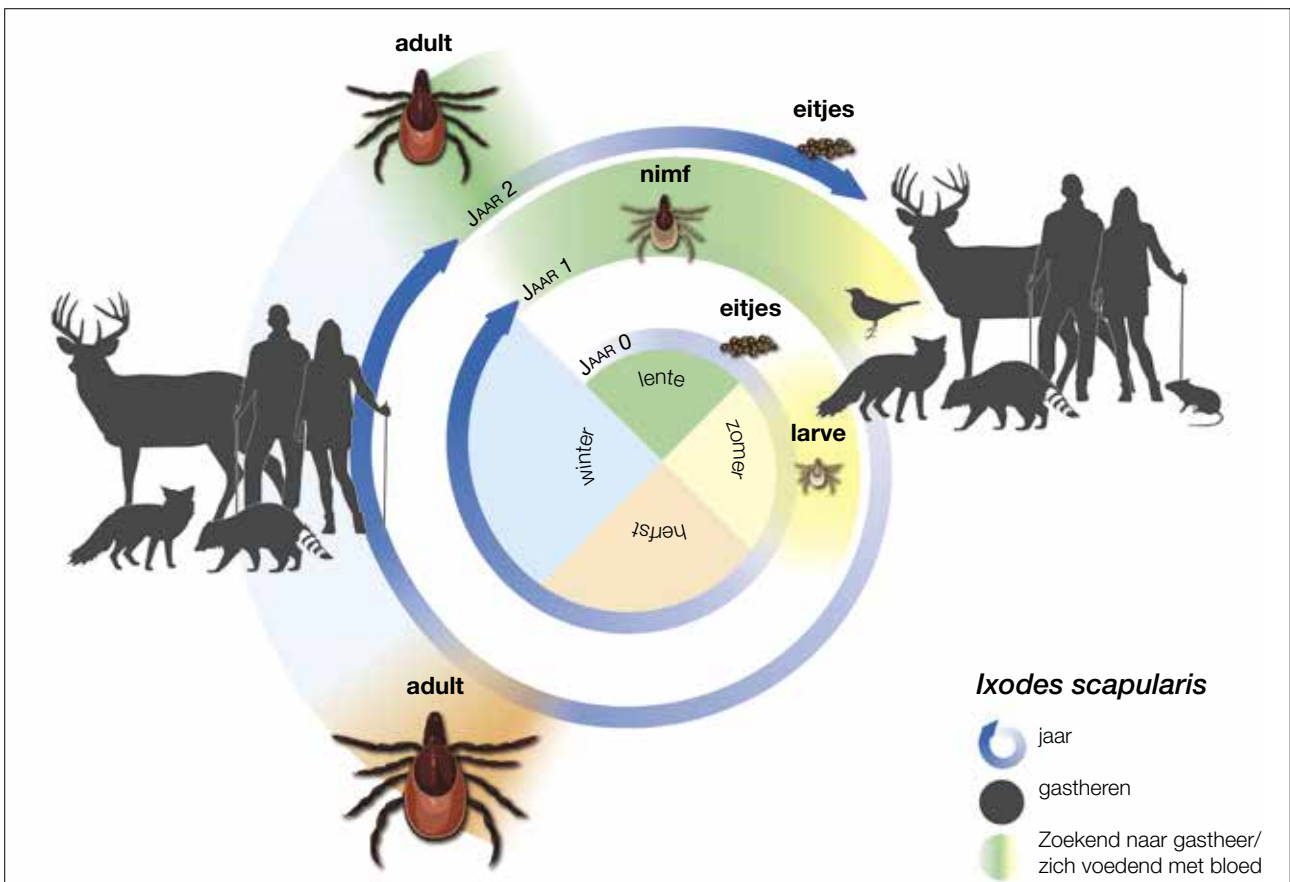
**FIGUUR 3.** Distributie van *Ixodes*-vectoren van Lyme-borreliose. In aangepaste vorm overgenomen van Margos G, et al. *Front Ecol Evol* 2019;7;doi: <https://doi.org/10.3389/fevo.2019.00401>.

**EPIDEMIOLOGIE, ECOLOGIE EN ‘ONE HEALTH’**

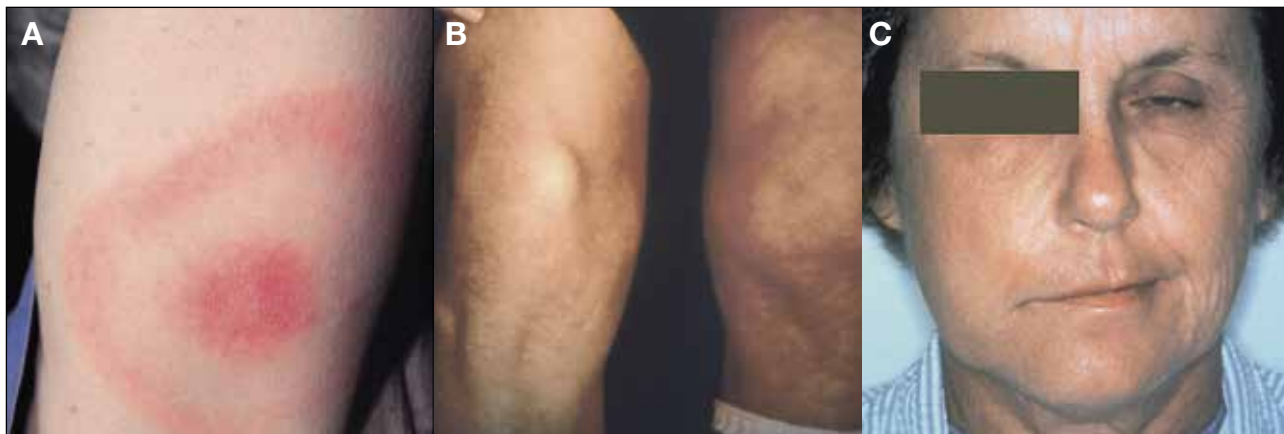
De jaarlijkse incidentie van Lyme-borreliose in Europa volgt een gradiënt die loopt van Noord- naar Centraal-Europa, met 69 gevallen per 100.000 inwoners in Zweden naar 313

per 100.000 inwoners in Slovenië.<sup>7</sup> In Nederland worden meer dan 80 ziektegevallen per 100.000 inwoners gerapporteerd, waarbij in de bosrijke oostelijke en noordelijke provincies de meeste mensen de ziekte oplopen (zie *Figuur 2*).<sup>8,9</sup> In de Verenigde Staten zijn de aantallen lager en hoofdzakelijk beperkt tot de oostkust en noord-centrale regio's van het land.<sup>7,8</sup> Data uit Azië en van het zuidelijk halfrond zijn schaars waarbij (aanwijzingen voor) infecties in bijvoorbeeld China wel gerapporteerd zijn.<sup>8,10-12</sup> Mannen worden iets vaker geïnfecteerd dan vrouwen.<sup>5</sup> Ziektegevallen worden gerapporteerd in de maanden juni tot augustus met een uitloop tot november.<sup>7,8</sup>

De belangrijkste vector voor Lyme-borreliose in Europa is de schapenteek *Ixodes ricinus* (zie *Figuur 3*). De levenscyclus van teken kent 4 stadia: ei, larve, nimf en volwassen teek. De transmissie van spirocheten vindt plaats in enzoötische cycli tussen de diverse tekenstadia en (bos)dieren (zie *Figuur 4*).<sup>7,8</sup> Co-evolutie vond plaats tussen teken en zoogdieren en vogels, waardoor deze laatste gedeeltelijke immuniteit bezitten en meestal niet ziek worden van een *Borrelia*-besmetting. Accidentele gastheren, zoals de mens, zijn niet immuun.<sup>13</sup> Met name het nimfstadium is verantwoordelijk



**FIGUUR 4.** Levenscyclus van *Ixodes scapularis*. Bron: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, division of Vector-Borne Diseases, Verenigde Staten: <https://www.cdc.gov/ticks/surveillance/index.html>.



**FIGUUR 5.** Diverse uitingsvormen van Lyme-borreliose: **(A)** erythema migrans, **(B)** artritis en **(C)** facialisparesse. Bron: Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Image Library, A: CDC/James Gathany, <https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=9875>, B: CDC, <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=14472>, C: CDC, <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=6633>.

voor de transmissie van spirocheten naar mensen.<sup>8,14</sup>

Uit het bovenstaande volgt dat Lyme-borreliose een zoönose is, waarbij preventie mogelijk is via een 'One Health'-benadering, een benadering die uitgaat van verbondenheid tussen de gezondheid van mens, milieu en dier.<sup>14</sup> Voor de Nederlandse situatie biedt de nieuwe Omgevingswet, die mogelijk in 2021 van kracht zal worden, wellicht interessante mogelijkheden. Volgens deze wet zal gezondheid door bevoegde instanties worden meegenomen in omgevingsplannen, wat mogelijkheden kan bieden om hotspots (plekken met veel teken en veel recreatie) aan te pakken.<sup>15</sup>

## PATHOGENESE

Van oudsher omvat *B. burgdorferi* sensu lato, dat wil zeggen 'in brede zin', 20 verschillende genospecies, waarvan 3 geacht worden verantwoordelijk te zijn voor humane Lyme-borreliose: *B. burgdorferi* sensu stricto (*B. burgdorferi* s.s.), dat wil zeggen 'in strikte zin', *B. afzelii* en *B. garinii*.<sup>8</sup> In Europa komen vooral *B. afzelii* en *B. garinii* voor en in mindere mate *B. burgdorferi* s.s., in de Verenigde Staten *B. burgdorferi* s.s. *B. burgdorferi* s.s. is met name artritogeen, terwijl *B. afzelii* vooral huidinfecties veroorzaakt en *B. garinii* neurologische infecties.<sup>8</sup> Inmiddels zijn nieuwe species binnen het *B. burgdorferi* sensu-lato-complex beschreven die geassocieerd (kunnen) zijn met Lyme-achtige klachten, zoals *Borrelia mayonii*.<sup>16,17</sup> In Nederland is recentelijk ook *B. miyamotoi* beschreven. Deze spirocheet behoort tot de *Borrelia*-soorten die 'relapsing fever' kunnen veroorzaken.<sup>18</sup>

Wanneer een besmette teek een bloedmaal nuttigt (duur: 3 dagen) komen de spirocheten via speekseloverdracht in de huid van de gastheer terecht, vlakbij de bloedvaten.<sup>7,8</sup> Specifieke eiwitten uit de bacterie, zoals OpsC, zorgen voor een remming van de T-celrespons. Hierdoor blijft de bacterie langer onopgemerkt in de gastheer aanwezig. Hoewel een

infectie uiteindelijk een immuunrespons opwekt, kan *Borrelia* dissemineren en enige tijd persisteren waarbij immunoevasie een rol speelt.<sup>7,8</sup> In Nederland ligt het langjarige gemiddelde van teken die besmet zijn met *B. burgdorferi* sensu lato op ongeveer 20%. Het adequaat verwijderen van een besmette teek binnen 24 uur na de beet verkleint de overdracht van *Borrelia* en daarmee de kans op Lyme-borreliose.<sup>9,19,20</sup>

## KLINISCHE BEELDEN

Na besmetting kan *Borrelia* zich in vrijwel elk orgaan nestelen, wat het scala aan ziektebeelden verklaart (zie Tabel 1).<sup>7</sup> De klinische manifestaties zijn veelal hetzelfde bij kinderen en volwassenen, hoewel meningoradiculitis en ACA zelden bij kinderen voorkomen.<sup>7</sup>

De meeste patiënten presenteren zich met EM als eerste uitingsvorm; deze ontstaat 1-2 weken na de tekenbeet (spreiding 3-32 dagen).<sup>21</sup> EM begint op de plek van de tekenbeet met een kleine, rode papel of macula die geleidelijk groter wordt; meestal meer dan 5 centimeter in diameter met een centrale verbleking (zie Figuur 5A).<sup>22-25</sup> Deze presentatie is pathognomonisch en hoeft niet te worden bevestigd met serologische diagnostiek. Centrale verbleking treedt niet altijd op en soms ziet men in de laesie een versterkt centraal erytheem, blaasjes of necrotische plekken.<sup>21-25</sup>

Met name bij kinderen wordt het *Borrelia*-lymfocytroom gezien, een roodpaarse zwelling op de plek van de tekenbeet, vaak gelokaliseerd bij een oorlel of tepel.<sup>26</sup> Een vroege ziektemanifestatie na hematogene disseminatie van de bacterie is het multipel erytheem, waarbij ringvormige erythemata ontstaan op verschillende plekken op het lichaam.<sup>27</sup> Deze zijn klinisch te onderscheiden van primaire EM, omdat de laesies kleiner zijn en geen centraal punctum hebben.



**TABEL 1.** Overzicht van klinische beelden van Lyme-borreliose, ziektestadium, anatomische lokalisatie, behandeling en voorkomen.<sup>7,8,19-21,24-26,28,32-34,50,51</sup>

Beeld	Lokalisatie	Eerste- en tweedelijns-behandelkeuzes bij volwassenen <sup>a</sup>	Voorkomen
<b>Vroeg lokaal<sup>b</sup></b>			
Erythema migrans	huid	doxycycline 200 mg dd 10 dagen amoxicilline 3 x 500 mg dd 2 weken	frequent: in Europa 77-89% van alle Lyme-manifestaties
Borrelia-lymfocytoom	huid voorkeur: oorlel ('winteroren') en rond de tepel	doxycycline 200 mg dd 2 weken amoxicilline 2 weken	zeldzaam: in Europa 2-3% van alle Lyme-manifestaties
<b>Vroeg gedissemineerd<sup>c</sup></b>			
Multipel erytheem	huid	doxycycline 200 mg dd 3 weken amoxicilline 3 x 500 mg dd 2 weken	zeldzaam
Vroege Lyme-neuroborreliose: Lymfocyttaire meningitis  Hersenzenuwparese zonder pleiocytose Hersenzenuwparese met pleiocytose	centrale zenuwstelsel	ceftriaxon 2.000 mg i.v. dd 2 weken (behandel individuele gevallen 28 dagen o.b.v. uitval/afwijkingen in de liquor) doxycycline 200 mg dd 2 weken  ceftriaxon 2.000 mg i.v. dd 2 weken	vrij frequent: in Europa 3-16% van alle Lyme-manifestaties
Vroege of acute Lyme-artritis	gewrichten	doxycycline 200 mg dd 4 weken ceftriaxon 2.000 mg i.v. dd 2 weken	vrij frequent: in Europa circa 5% van alle Lyme-manifestaties; in de Verenigde Staten circa 60% van alle onbehandelde patiënten
Myocarditis, pericarditis of pancarditis	hart	ceftriaxon 2.000 mg i.v. dd 2 weken doxycycline 200 mg dd 3 weken	zeldzaam: in Europa minder dan 1% van alle Lyme-manifestaties
<b>Laat gedissemineerd<sup>d</sup></b>			
Acrodermatitis chronica atroficans	huid	doxycycline 200 mg dd 4 weken ceftriaxon 2.000 mg i.v. dd 2 weken	vrij frequent
Late Lyme-neuroborreliose: (Meningo)encefalitis Radiculomyelitis Axonale polyneuropathie	zenuwstelsel	ceftriaxon 2000 mg i.v. dd 4 weken doxycycline 200 mg dd 4 weken (optioneel indien afwezigheid pleiocytose in de liquor)	zeldzaam
Late Lyme-artritis	gewrichten	doxycycline 200 mg dd 4 weken ceftriaxon 2.000 mg i.v. dd 2 weken	vrij frequent (data onbehandelde patiënten VS)
Uveïtis of panophthalmitis	oog	in overleg met specialist infectieziekten	zeldzaam
Hepatitis	lever	in overleg met specialist infectieziekten	zeldzaam
Myositis	spierstelsel	in overleg met specialist infectieziekten	zeldzaam

<sup>a</sup>Voor kinderen en zwangeren gelden andere adviezen/doseringen. <sup>b</sup>Vroeg lokaal: binnen dagen tot weken na besmetting. <sup>c</sup>Vroeg gedissemineerd: binnen weken tot maanden na besmetting. <sup>d</sup>Laat gedissemineerd: binnen maanden tot jaren na besmetting.

Overeenkomstig met het eerste stadium van syfilis verdwijnen vroege huidmanifestaties van Lyme-borreliose vanzelf, ook zonder behandeling.

Een late huidmanifestatie van een *Borrelia*-infectie is ACA. Op de aan zon blootgestelde lichaamsdelen ontstaat een zwelling met roodpaarse vlekken, gevolgd door atrofie van de huid.<sup>7</sup> Dit langzaam progressieve beeld wordt vaak ver-

ward met chronisch vaatlijden. Een biopsie van de afwijking kan hierbij uitsluitend geven.

Klinische beelden uitgaande van andere lokalisaties zijn een uiting van gedissemineerde infectie (zie Tabel 1). Lyme-artritis manifesteert zich gemiddeld een half jaar na besmetting met de klassieke kenmerken van ontsteking, meestal beperkt tot 1 of enkele (middel)grote gewrichten (vooral de knie) en

niet verspringend (zie *Figuur 5B*).<sup>7</sup> Onbehandeld is het beloop vaak aanvalsgewijs.<sup>28</sup> De relatie met *Borrelia* wordt niet altijd onderkend.

Net als bij syfilis komen bij de neurologische symptomen een vroeg en een laat stadium voor.<sup>29</sup> Vroege neuroborreliose uit zich als een ontsteking van de hersenzenuwen, zoals facialisparese (zie *Figuur 5C*), of als meningitis met een verhoogd eiwitgehalte.<sup>7</sup> Late neuroborreliose wordt – mogelijk verwarrend – soms chronische neuroborreliose genoemd. De klinische beelden variëren van (meningo)encefalitis tot radiculomyelitis gekenmerkt door pijnklachten en tintelingen vanuit een ruggemergzenuw.<sup>30,31</sup>

Lokalisatie in het hart kenmerkt zich met name door een atrioventriculair blok.<sup>27</sup> Dit kan mild van aard zijn of ernstig met een graad 3-blokkade die een snelle interventie vereist. Zie *Tabel 1* voor manifestaties in andere organen.<sup>32-34</sup>

Wat betreft congenitale infecties vond een recente systematische review (slechts) 1 volledig beschreven casus (klinische manifestaties bij de moeder, een negatieve uitkomstmaat bij het kind, detectie van *B. burgdorferi* bij het kind) en inconsistent bewijs voor negatieve geboorte-uitkomsten in epidemiologisch onderzoek.<sup>35</sup>

## DIAGNOSTIEK

*B. burgdorferi* heeft een lengte tussen 10-20 µm en een breedte van ongeveer 0,3 µm.<sup>36</sup> Het isoleren van de bacterie uit een geïnfecteerde teek lukt vrij makkelijk. Het isoleren uit humaan materiaal is echter moeilijker, mede vanwege de trage delingssnelheid van de bacterie. In laboratoria wordt daarom geen routinematige kweek toegepast.<sup>7</sup>

Het is mogelijk om DNA van de bacterie aan te tonen via moleculaire technieken (PCR), met name bij lokalisatie in de huid, hoewel daarbij vaak de noodzaak ontbreekt om bacterieel DNA aan te tonen. De sensitiviteit van PCR op andere lichaamsvloeistoffen, zoals knievocht of liquor, is beperkt door de lage bacterielast.<sup>7</sup>

De hoeksteen van de *Borrelia*-diagnostiek is serologie. De beschikbare testen zijn: geautomatiseerde enzym-immunoassays (EIA's) voor onderscheid tussen IgM- en IgG-antistoffen, EIA's die het totaal antistoffen tegen het C6-peptide aantonen, en immunoblots voor IgM- en IgG-antistoffen. De interpretatie van elke test wordt bemoeilijkt door het ontbreken van een gouden standaard en het ontbreken van een klassiek patroon in de immuunrespons. Deze komt traag op gang, de IgM-respons wordt soms overgeslagen en de bacterie verandert antigenen van de buitenmembraan.<sup>37-39</sup>

De EIA's voor IgM-antistoffen hebben bij vroege lokale infecties een lage sensitiviteit (niet hoger dan 50%) en vertonen kruisreacties met antistoffen tegen onder andere Epstein-

Barr-virus.<sup>40,41</sup> IgM-antistoffen kunnen lang aantoonbaar blijven. Zonder kennis van het klinisch beeld is het daarom niet te zeggen of sprake is van een vroege infectie. Ook de EIA's voor IgG-antistoffen hebben een relatief lage sensitiviteit bij vroege lokale infecties. Sensitiviteit en specificiteit bij gedissemineerde infecties liggen tussen 90-99%. Vanwege de kenmerken van deze EIA's is een bevestigingstest nodig, bijvoorbeeld een immunoblot, waarbij de nieuwere generatie testen gebruikmaakt van recombinant antigenen. Bij vroege lokale infecties is de sensitiviteit 25-40% en de specificiteit meer dan 95%.<sup>42</sup> In overige stadia stijgt de sensitiviteit tot boven 95%.<sup>42</sup>

Antistoffen tegen C6-peptide zijn gebaseerd op een genetisch sterk geconserveerd en immuundominant onderdeel van 'variable surface' (VlsE)-antigeen, dat aanwezig is bij alle klinisch relevante *Borrelia*-soorten.<sup>43</sup> De sensitiviteit bij vroege lokale infecties varieert tussen 30-70%.<sup>43</sup> Wat de specificiteit betreft, kan bij lage waarden (ratio's tussen 1,0 en 4,0) sprake zijn van een beginnende immuunrespons, restiter of een aspecifieke reactie; bij hogere ratio's is de specificiteit vergelijkbaar met die van de immunoblot. Voor late, gedissemineerde infecties is zowel de sensitiviteit als de specificiteit vergelijkbaar met de immunoblot.

Samengevat is serologie dus niet zinvol bij vroege lokale infecties, zoals het karakteristieke ziektebeeld van EM, en is de diagnostische waarde van IgM-antistoffen gering. De tweetrapsdiagnostiek, zoals aanbevolen in de CBO-richtlijn Lyme-borreliose, kan ook worden uitgevoerd met alleen screening op IgG-antistoffen, gevolgd door immunoblot (IgG) of C6-test bij een positieve uitslag.<sup>44</sup> De hoogte van de titer zegt niets over de ziekteactiviteit en een controle via serologie na behandeling is niet zinvol, omdat de antistoffen soms dalen, maar ook jarenlang aantoonbaar kunnen blijven.<sup>45,46</sup> Ook de waarde van serologisch onderzoek bij re-infecties is (daarom) veel minder duidelijk.

Het bovenstaande geldt voor onderzoek in serum. De diagnostiek bij neuroborreliose ligt ingewikkelder. De geautomatiseerde EIA's zijn niet gevalideerd voor liquormonsters. Uit een Nederlandse studie bleek de C6-test wel geschikt voor liquormonsters.<sup>47</sup> Recentelijk is een biomarker gevalideerd voor de diagnostiek op neuroborreliose, de chemokine CXCL13. De toegevoegde waarde hiervan bij routine(antistof)diagnostiek is echter nog niet vastgesteld.<sup>48</sup> Cellulaire testen, waarbij interferon-gamma-productie door gestimuleerde T-cellen wordt gemeten, worden in Duitse laboratoria gebruikt, maar blijken geen onderscheid te maken tussen een actieve of doorgemaakte neuroborreliose.<sup>49</sup> Op dit moment is een prospectieve studie gaande naar de waarde van cellulaire testen (de Victory-studie).

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Lyme-borreliose is een verzameling van vroege en late ziektebeelden als gevolg van een infectie met *Borrelia burgdorferi*. De meest voorkomende lokalisaties zijn de huid, gewrichten en het centraal zenuwstelsel. De meeste patiënten presenteren zich met het vroege lokale ziektestadium erythema migrans als eerste uitingsvorm. Dit ontstaat 1-2 weken (spreiding 3-32 dagen) na de tekenbeet.
- 2** Transmissie vindt plaats in cycli tussen teken en (bos)dieren, waarbij ook mensen door besmette teken kunnen worden geïnfecteerd. Lyme-borreliose is dus een zoönose, waarbij gerichte preventie in samenwerkingsverband tussen deskundigen op humaan, veterinair en milieukundig terrein via een 'One Health'-benadering mogelijk is, wat uitgaat van verbondenheid van de gezondheid van mens, milieu en dier.
- 3** Het adequaat verwijderen van een besmette teek binnen 24 uur na de beet verkleint de overdracht van *Borrelia*-spirocheten en de kans op Lyme-borreliose. Bij een beet langer dan 24 uur is een preventieve behandeling met een eenmalige dosis doxycycline een optie.
- 4** Serologie is de hoeksteen van de *Borrelia*-diagnostiek. Vanwege de matige specificiteit van de IgM-bepaling en de van het ziektestadium afhankelijke sensitiviteit van de IgG-bepaling is een methodiek van tweetrapsdiagnostiek aanbevelenswaardig. Serologische controle na behandeling is niet zinvol, omdat de antistoffen soms dalen, maar ook jarenlang aantoonbaar kunnen blijven.
- 5** De behandeling vindt plaats met doxycycline, penicilline/amoxicilline of ceftriaxon. Tegen deze middelen is voor zover bekend nog geen resistentie opgetreden.

## PREVENTIE EN BEHANDELING

Uiteraard zijn bij Lyme-borreliose preventieve benaderingen van belang, zoals het mijden van risicovolle gebieden en het gebruik van beschermende kleding.<sup>20</sup> Het adequaat verwijderen van een teek binnen 24 uur na de beet verkleint de overdracht van eventueel in de teek aanwezige *Borrelia*-spirocheten.<sup>20</sup> Wanneer de teek langer dan 24 uur vast heeft gezeten, wordt het risico op Lyme-borreliose verminderd door antibioticaprofylaxe wanneer deze, voor zover bekend, binnen 72 uur na de beet wordt gegeven.<sup>20</sup> Voor niet-zwangere personen van 8 jaar en ouder is een eenmalige dosis doxycycline een optie, voor zwangeren en kinderen tussen 6 maanden-8 jaar is dat azitromycine.<sup>20</sup> Een 'wait-and-see'-beleid, waarbij de behandeling plaatsvindt zodra klachten zich voordoen, is een verantwoord alternatief.<sup>20</sup>

Qua behandelopties zijn de gangbare middelen voor syfilis eveneens bruikbaar voor *Borrelia*-infecties: doxycycline, amoxicilline, penicilline G en ceftriaxon. De macroliden zijn minder effectief dan de eerdergenoemde antibiotica.<sup>19-21</sup> Voor zover bekend is tot nu toe geen resistentie opgetreden.

Voor de vroege vormen van Lyme-borreliose geldt een behandelduur van 2 weken met een oraal middel, met uitzondering van doxycycline bij EM; hier is 10 dagen voldoende.<sup>50</sup> Voor vroeg gedissemineerde vormen is de behandelduur 2-4 weken (zie Tabel 1). Bij laat gedissemineerde vormen geldt een duur van 2-4 weken, waarbij een oraal

middel is geoorloofd voor ACA, artritis, carditis en neurologische beelden zonder celverhoging in de liquor.<sup>21</sup>

Een dilemma doet zich voor bij patiënten zonder specifieke klachten, een positieve serologische test en geen eerdere behandeling. Hoewel niet vermeld in de CBO-richtlijn is een beleid verdedigbaar om deze patiënten gedurende 4 weken te behandelen met orale antibiotica om hiermee een late manifestatie te voorkomen.<sup>51</sup> De reden om patiënten met EM te behandelen, ook al gaat dit vanzelf over, is immers gebaseerd op dezelfde argumentatie.

## CONTROVERSEN

Rondom Lyme-borreliose kunnen diverse misvattingen optreden.<sup>52</sup> Daarnaast speelt een belangrijke rol dat diverse nationale en internationale organisaties, waaronder de International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS), richtlijnen publiceren die vaak afwijken van de Nederlandse richtlijn.

De aanbevelingen van onder andere de ILADS hebben betrekking op het laagdrempelig adviseren van langdurige antibioticabehandeling. Een klein deel van de patiënten die adequaat behandeld zijn voor Lyme-borreliose houdt namelijk klachten zoals vermoeidheid, spierpijn en artralgieën. Deze klachten worden aangeduid met de term 'post-Lyme-ziektesyndroom'.<sup>19,21,53</sup> Een relatie met het persisteren van de bacterie is nooit aangetoond. Het gebruik van de term 'chronische Lymeziekte' in dit verband heeft derhalve geen weten-

schappelijke basis en geadviseerd wordt om deze term te vermijden.<sup>51</sup> Inmiddels is aangetoond dat langdurige antibioticakuren bij post-Lymeziektesymptomen nauwelijks effect hebben, maar wel risico's op bijwerkingen met zich meebrengen.<sup>51,53-55</sup> Een recente, grote, gerandomiseerde studie heeft geen toegevoegd effect aangetoond van een verlengde antibioticabehandeling wanneer al gedurende 2 weken met ceftriaxon is behandeld.<sup>56</sup> Bij de meeste patiënten verdwijnen uiteindelijk de non-specifieke klachten spontaan.<sup>53</sup>

De non-specifieke symptomen komen veelvuldig voor onder de algemene bevolking. *Borrelia*-serologie bij vermoeidheidsklachten heeft weinig zin, omdat deze een lage positief voorspellende waarde heeft en leidt tot een verkeerde diagnose bij foutpositieve uitslagen.<sup>21</sup>

Tot slot: bij patiënten die meer episoden van EM doormaken is sprake van re-infectie door een nieuwe bacteriestam in plaats van het persisteren van de oorspronkelijke *B. burgdorferi*-stam. Met andere woorden: mensen ontwikkelen, net als bij syfilis, geen blijvende immuniteit na de eerste infectie.<sup>57</sup>

## CONCLUSIE

Lyme-borreliose is een ziekte die zich, net als syfilis, in vrijwel elk orgaan kan manifesteren en zowel vroege als late stadia kan doorlopen. Voor de aanpak van deze zoönose is, naast een behandeling met antibiotica, preventie een belangrijke factor: het adequaat verwijderen van een teek binnen 24 uur na de beet, het dragen van beschermende kleding bij een bezoek aan risicovolle locaties, eventueel antibiotica-profylaxe, en een 'One Health'-benadering gericht op mens, milieu en dier. Voor de diagnostiek van infecties door *B. burgdorferi* is serologie de belangrijkste pijler, waarbij de diagnostische waarde van de IgM-bepaling echter gering is.

## REFERENTIES

- Summerton N. *BMJ* 1995;311:1478.
- Dammin GJ. *Rev Infect Dis* 1989;11:142-51.
- Elbaum-Garfinkle S. *Yale J Biol Med* 2011;84:103-8.
- Wright DJ. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:397-9.
- Walter KS, et al. *Nat Ecol Evol* 2017;1:1569-76.
- Keller A, et al. *Nat Commun* 2012;3:698.
- Stanek G, et al. *Lancet* 2012;379:461-73.
- Steere AC, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16090.
- RIVM/WUR. Tekenradar.nl. Beschikbaar via: [www.tekenradar.nl](http://www.tekenradar.nl).
- Jowi JO, et al. *East Afr Med J* 2005;82:267-9.
- Yoshinari NH, et al. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1993;48:170-4.
- Chalada MJ, et al. *One Health* 2016;2:42-54.
- Van Wijck F. Zoönosen als gezondheidsrisico. Kennisdeling tussen artsen en dierenartsen. Utrecht: VVAA; 2004.
- Sprong H, et al. Introduction: choosing a One Health approach for the control of Lyme borreliosis. In: Braks MA, et al. eds. *Ecology and prevention of Lyme borreliosis*. Wageningen: Wageningen Academic Publishers; 2016; 11-18 (Ecology and control of Vector-borne diseases 4).
- Rijksoverheid. Kamerbrief aanpak teken en tekenbeten. Beschikbaar via: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2019/04/11/kamerbrief-over-aanpak-van-teken-en-tekenbeten>.
- Hacker GM, et al. *PLoS One* 2018;13:e0195586.
- Pritt BS, et al. *Lancet Infect Dis* 2016;16:556-64.
- Montizaan M, et al. *Tijdschr Infect* 2020;15:61-6.
- LCI-richtlijn Lymeziekte. Te raadplegen op: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/lymeziekte>.
- CBO-richtlijn Lymeziekte. Te raadplegen op: <https://www.rivm.nl/documenten/cbo-richtlijn-lymeziekte-juli-2013>.
- Shapiro ED. *N Engl J Med* 2014;370:1724-31.
- Tibbles CD, et al. *JAMA* 2007;297:2617-27.
- Steere AC, et al. *N Engl J Med* 2003;348:2472-4.
- Nadelman RB, et al. *Am J Med* 1996;100:502-8.
- Smith RP, et al. *Ann Intern Med* 2002;136:421-8.
- Obihara CC, et al. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:482-4.
- Wormser GP, et al. *Ann Intern Med* 2005;142:958-65.
- Steere AC, et al. *Ann Intern Med* 1987;107:725-31.
- Kaiser R. *J Neurol* 1994;242:26-36.
- Kristoferitsch W. *Scand J Infect Dis* 1991;77:64-73.
- Hansen K, et al. *Brain* 1992;115:399-423.
- Huppertz HI, et al. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1149-52.
- Zanchi AC, et al. *Dig Dis Sci* 2007;52:2629-32.
- Holmgren AR, et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:2697-700.
- Waddell LA, et al. *PLoS One* 2018;13:e0207067.
- Hyde JA. *Front Immunol* 2017;8:114.
- Aguero-Rosenfeld ME, et al. *Clin Microbiol Ev* 2005;18:484-509.
- Steere AC, et al. *Clin Infect Dis* 2008;47:188-95.
- Stevenson B, et al. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:643-52.
- Goossens HA, et al. *Infection* 1999;27:231.
- Bunikis J, et al. *Med Clin North Am* 2002;86:311-40.
- Ang CW, et al. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2012;20:111-9.
- Vreede RW. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:s422.
- Branda JA, et al. *Clin Infect Dis* 2010;50:20-6.
- Philipp MT, et al. *J Infect Dis* 2001;184:870-8.
- Peltomaa M, et al. *J Infect Dis* 2003;187:1178-86.
- Van Burgel ND, et al. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1495-500.
- Van Burgel ND, et al. *J Clin Microbiol* 2011;49:2027-30.
- Van Gorkum T, et al. *Tijdschr Infect* 2019;14:89-95.
- Wormser GP, et al. *Ann Intern Med* 2003;138:697-704.
- Coumou J, et al. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;69:101-11.
- Halperin JJ, et al. *Am J Med* 2013;126:264.e1-7.
- Feder HM Jr, et al. *N Engl J Med* 2007;357:1422-30.
- Klempner MS, et al. *N Engl J Med* 2001;345:85-92.
- Halperin JJ. *Neurology* 2008;70:986-7.
- Berende A, et al. *N Engl J Med* 2016;374:1209-20.
- Krause PJ, et al. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:1090-4.