

# ZIEKTE VAN LYME: EENS GEBETEN, ALTIJD GEWETEN?

Dr. Martio Hartman

Rond de ziekte van Lyme wordt veel geschreven en gedebatteerd. En voor ons artsen, helaas ook op allerlei forums en sociale media, waardoor bij patiënten heel wat misvattingen ontstaan. Dr. Paul De Munter, infectioloog en stafid Algemene Inwendige Geneeskunde aan het UZ Leuven, hield een opgemerkte lezing (\*) over 'Lyme, l'incontournable'. Met deze samenvatting bent u hopelijk weer helemaal mee.

## EEN TEEK ALS VECTOR

"Tekenen kunnen pathogene organismen overdragen, maar niet elke teek is drager van pathogene organismen, niet elke beet geeft overdracht van die pathogenen en niet elke overdracht van die pathogenen leidt tot ziekte" begint dr. De Munter zijn uiteenzetting.

In Europa is lyme-borreliose (de voorkeursterm voor de ziekte van Lyme) de belangrijkste bacteriële ziekte die een teek als vector heeft, maar daarbuiten komen o.a. ook rickettsiosen, tularemie en Q-koorts voor. Verder worden ook protozoa en virussen, waaronder het flavivirus, overgedragen, dat verantwoordelijk is voor *tick-borne encefalitis*. Deze ziekte die dicht bij ons al slachtoffers maakt (Denemarken, Beieren, Oostenrijk enz.) zullen we volgens

WAARSCHIJNLIJK  
VAN LYME-BORRELIOSE



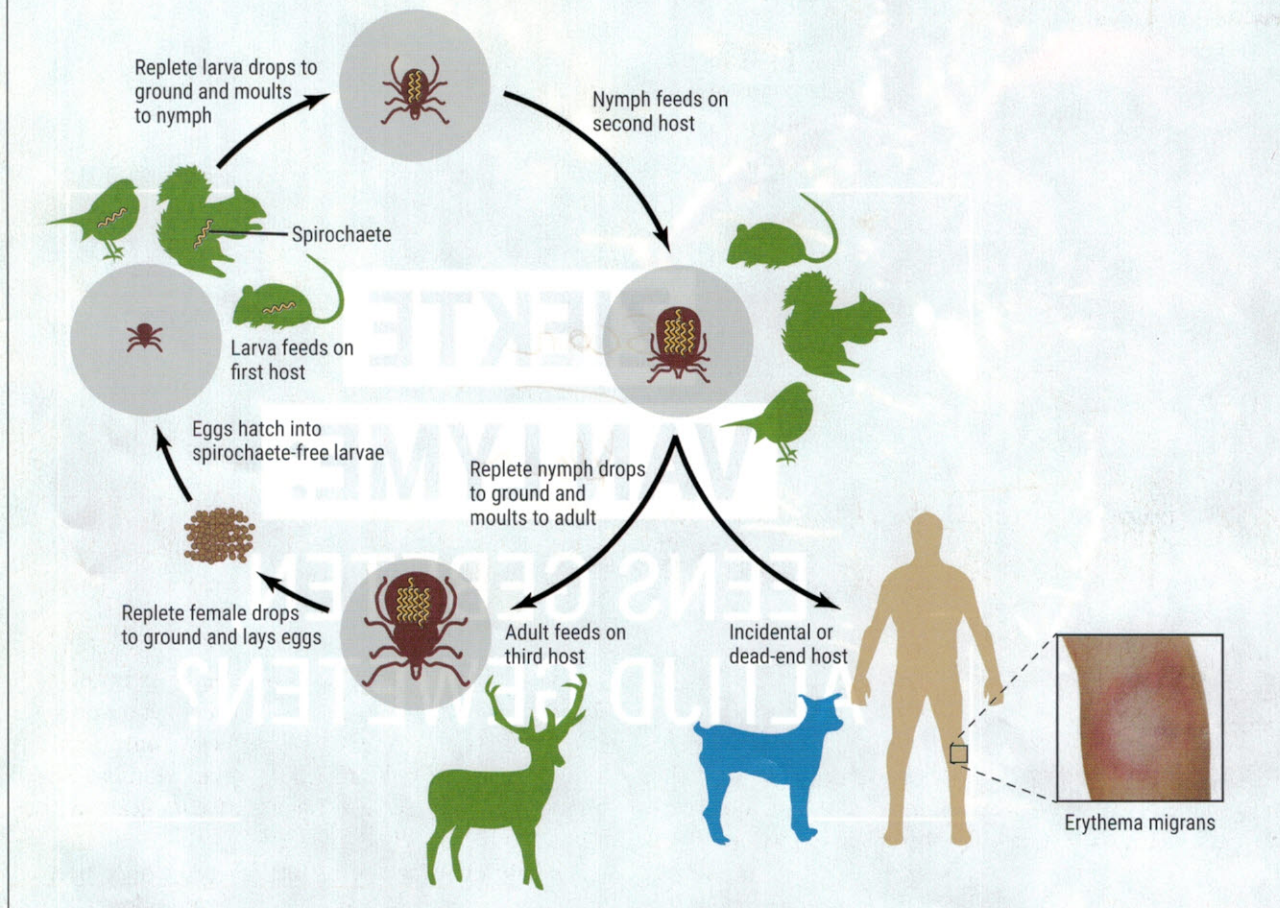
Dr. Paul De Munter:

**"Niet elke blootstelling leidt tot ziekte, en niet elke positieve test wijst op ziekte."**



Figuur 1:

Levenscyclus van de Ixodes-teek.



dr. De Munter binnen afzienbare tijd ook in België als endemisch voorkomend mogen beschouwen.

De spirochetengroep *Borrelia burgdorferi sensu lato*, verantwoordelijk voor Lyme-borreliose, bestaat uit 18 species, waarvan type I (*strictu sensu*) alleen voorkomt in de VS. In Europa bestaat een grotere variabiliteit. De bacterie wordt overgedragen door de Ixodes-teek (Figuur 1). In België is 10-20% van de teken besmet.

### WAARSCHIJNLIJKHEID VAN OPTREDEN VAN LYME-BORRELIOSSE

Lyme-borreliose is een 'gecontroleerde' epidemie: het aantal geregistreerde gevallen per jaar (positieve testen) blijft al jaren *grosso modo* op hetzelfde niveau (met een lichte piek in 2012-2013, die zich echter niet heeft verdergezet). Er bestaat variabiliteit in seizoenen: teken komen vooral voor van begin voorjaar tot eind najaar. Het ene jaar is ook het andere niet: er zijn jaren dat er veel meer eikels en beukennotjes zijn (dankzij gunstige weersomstandigheden). Bosbouwers noemen dit een mastjaar. In die mastjaren zijn er dan ook veel meer kleine knaagdieren. Dat betekent dat er ook meer teken zijn, en dat er meer overdracht van *Borrelia* is.

Er is trouwens een sterke invloed van *public awareness*: zodra er in de pers iets verschijnt over Lyme, gaat het aantal aangevraagde tests omhoog, en daarmee uiteraard ook het aantal positieve tests. Een positieve test betekent overigens nog geen ziekte!

Tijdens de eerste 24u (tot 48u?) van de aanhechting van de teek op de mens, is overdracht van *Borrelia* hoogst onwaarschijnlijk. Daarenboven is slechts 1 op de 5 à 10 teken drager van *Borrelia*. Gebeurt er toch overdracht, dan reageert ons immuunsysteem en zal bij 50% van de geïnfecteerden eradicatie van de bacterie optreden. In 50% van de gevallen van overdracht zullen ziektesymptomen optreden. Belangrijk is wel dat ook besmette mensen, die de bacterie eradiceren zonder symptomen te vertonen, een positieve serumtest zullen vertonen. Zo loopt in bepaalde specifieke populaties (zoals boswachters) het aantal positieve serumtests op tot 50%!

### ACUTE ZIEKTE VAN LYME: VROEGTIJDIGE EN LAATTIJDIGE VORMEN

Bij de mensen die symptomen ontwikkelen, zal een deel *erythema migrans* vertonen, en een klein deel zal (later in de tijd) manifestaties aan het zenuwstelsel





**Figuur 2:**

*Erythema migrans*: 2 uitingsvormen.

Het kan niet bestaan van 'chronische Lyme' en de eventuele frequentie van voorkomen ervan is een voor- dr. De Munster gaat... (neuroborreliose), aan het hart (lyme-carditis) of de gewrichten (lyme-artritis) ontwikkelen.

Andere (erg zeldzame) manifestaties van Lyme zijn laattijdige cutane vormen (*Borrelia burgdorferi*-lymfocytoom, *acrodermatitis chronica atroficans*) en oftalmische vormen (*conjunctivitis*, *uveitis*, *papillitis*, *keratitis* en *episcleritis*).

### Erythema migrans

Het huidletsel treedt op bij geïnfecteerden (die niet spontaan eradiceren) 3 tot 36 dagen na de beet, op de plaats van de tekenbeet. Het ronde of ovale letsel kent een traag-progressieve uitbreiding (onbehandeld van 5cm tot meer dan 20cm doormeter) gedurende dagen of zelfs weken, is meestal lichtjes warm, niet pijnlijk, niet jeukend, en vertoont vaak een centrale opklaring (**Figuur 2**). Af en toe is er schilfering en zeldzaam vesikelvorming (atypische lymeletsels). Het verdwijnt na verloop van tijd (gemiddeld 4 weken) weer spontaan, ook onbehandeld. Algemene symptomen (malaise, koorts, spier- en gewrichtspijn, hoofdpijn, adenopathiën) zijn zeldzaam.

In het stadium van het verschijnen van *erythema migrans* is de serumtest op Lyme nog negatief: bepaling ervan is dus niet zinvol! Dit betekent dat men bij een klinisch verdacht letsel zonder bijkomende serologische bevestiging moet behandelen! De behandeling bestaat uit

**“Een klinisch geval van *erythema migrans* moet zonder serologische test behandeld worden.”**

De diagnostiek berust op het klinische beeld plus een positieve serologie (late vorm: IgG is altijd positief, in het doxycycline 100mg/dag gedurende 10 dagen (uiterst effectief, zowel qua effect op het huidletsel als ter preventie van latere complicaties). In geval van contra-indicatie kan amoxicilline of cefuroxim gegeven worden. Behandeling (of het doormaken van de infectie) geeft wel geen bescherming tegen herinfectie!

Een huiduitslag die binnen de 48u na de beet optreedt, is geen uiting van de ziekte van Lyme. Het gaat dan gewoon om een toxisch-inflammatoire huidreactie op de anticoagulantia in de tekenbeet. Hier is geen behandeling nodig (buiten eventueel een lokale behandeling). Bij snel uitbreidende warme en pijnlijke roodheid en zwelling binnen 1 tot 7 dagen na de beet, denken aan erysipela.

### Neuroborreliose

Ontstaat vanaf enkele weken na infectie. Wordt soms voorafgegaan door een *erythema migrans*, maar dat is niet noodzakelijk zo. Het gaat om een meningitis of een (unilaterale) radiculo-neuritis (zenuwwortelontsteking). Bij kinderen (zeldzaam bij volwassenen!) ziet men vaak een facialisparesis (veeleer zeldzaam aantasting van andere craniale zenuwen). De aandoening is meestal zelflimiterend, maar bij sommige patiënten kunnen sekwellen overblijven. Zeer zeldzaam zijn laattijdig (na meer dan 6 maanden) optredende chronische vormen: chronische meningitis of encephalomyelitis. Dit zijn allemaal klinische aandoeningen die documenteerbaar zijn: het gaat niet over klachten van concentratiestoornissen, diffuse pijnsyndromen en dergelijke (zie: chronische Lyme)!

De diagnostiek berust meestal op het klinisch beeld i.c.m. een positieve serologie (zeer vroegtijdig soms nog negatief, of alleen positieve IgM, nog geen IgG). Bij meningale vormen kan een lumbaalpunctie uitsluitsel geven (specifieke test: CXCL13 in CSV positief: quasi zeker



lyme). Bij twijfel (negatieve serologie) best éénmaal correct behandelen. Indien er geen beterschap optreedt, was de diagnose waarschijnlijk fout, en moet er verder gezocht worden naar de oorzaak. De behandeling bestaat uit doxycycline 2 x 100mg/dag gedurende 14 dagen (of eventueel ceftriaxone 2 gram/dag gedurende 14 dagen).

### Lyme-artritis

Het gaat om een recurrente of persisterende synovitis met vooral zwelling, en minder pijn op de voorgrond. Meestal is slechts 1 (eventueel enkele) grote gewrichten aangetast, typisch de knie. Dit gaat soms vergezeld van bursitis of enthesitis (ontsteking van de aanhechting van pees of ligamenten op botweefsel). Onbehandeld kan het maanden tot jaren persisteren.

De diagnostiek berust op het klinische beeld plus een positieve serologie (late vorm: IgG is altijd positief). In het synoviaal vocht vindt men leucocytose (500-100.000wbc/mm<sup>3</sup>, predominant neutrofielen). Er is meestal geen of minimale systemische inflammatie (normaal CRP). Bij twijfel kan een positieve PCR uitsluitel brengen. De behandeling bestaat uit doxycycline 28 dagen (eventueel amoxicilline 28 dagen of ceftriaxone 14-28 dagen). De respons is gewoonlijk traag (enkele maanden!). Bij < 10% van de gevallen treedt persisterende synovitis op (zuiver inflammatoir, na behandeling geen argumenten voor actieve infectie).

### Lyme-carditis

Deze aandoening is zeldzaam. Ze ontstaat meestal enkele dagen tot 6 weken na het ontstaan van het *erythema migrans* (weer niet noodzakelijk aanwezig). Het gaat meestal om een 1e graad AV-block (soms hogere graad), zeer uitzonderlijk om peri- of myocarditis. De diagnose: > 80% positieve serologie (IgG, vroegtijdig mogelijk nog negatief). Ook hier is de boodschap: bij twijfel behandelen. De behandeling bestaat uit doxycycline 21 dagen of ceftriaxone 14 dagen.

### POST-TREATMENT LYME DISEASE SYNDROME (PTLDS): REËEL SYNDROOM

Het gaat om een (niet zo zeldzaam voorkomend) syndroom dat bestaat bij mensen die een reële, aange- toonde, gedocumenteerde acute lyme-borreliose hebben doorgemaakt, en adequaat behandeld zijn. Het gaat om een klassieke postvirale asthenie en heeft als deelsymptomen: vermoeidheid, musculoskeletale pijnen en/of cognitieve klachten, die meer dan 6 maanden persisteren na voltooiën van een correcte antibioticabehandeling. Het komt voor bij 10-20% van de patiënten met behandelde

## “De hypothesen over chronische lyme zijn niet wetenschappelijk ondersteund.”

*erythema migrans*, en zelfs nog frequenter na doormaken van neuroborreliose. Voor deze aandoening bestaan geen biomarkers. De therapie is louter symptomatisch. Er is nooit enig effect aangetoond van het herhalen van een antibioticakuur, of van langdurige toediening van antibiotica.

### “CHRONISCHE LYME”: EEN ONBESTAANDE AANDOENING?

Het al dan niet bestaan van ‘chronische lyme’ en de eventuele frequentie van voorkomen ervan is een voortdurende bron van (soms verhitte) debatten. Volgens dr. De Munter gaat het om “een vaag en wisselend omschreven 'aandoening' die geen duidelijke homogene entiteit is: het is aldus onmogelijk om er wetenschappelijk onderzoek naar te doen, er kan geen behandeling voor ingesteld worden, en de eraan toegeschreven manifestaties kunnen niet duidelijk gecorreleerd worden aan infectie/replicatie van *Borrelia burgdorferi*.”

De term ‘chronische lyme’ wordt dan ook niet in aanmerking genomen door de Amerikaanse organisatie voor infectieziekten (IDSA) omdat de aandoening door verschillende auteurs en organisaties te vaag en wisselend gedefinieerd wordt. Zo luidt bv. één van de gebruikte definities: “a constellation of persistent symptoms in patients, with or without evidence of *Borrelia burgdorferi* infection” (1): een vlag die zowat elke lading dekt. Er bestaat echter ter verdediging van deze ‘chronische lyme’ een zeer sterke lobby van patiënten, vaak georganiseerd in patiëntenverenigingen, en aangevoerd door een (zeer) kleine groep artsen, verenigd in een organisatie, de *International Lyme and Associated Diseases Society* (ILADS) (Figuur 3). De strijd wordt gevoerd in alle media, op sociale forums, en ook op politiek en juridisch niveau. Het gaat – volgens dr. De Munter – vooral om veel emotie, weinig ratio, en soms om regelrechte paranoia (alles en nog wat wordt aan lyme toegeschreven).

“De hypothesen over chronische lyme zijn niet wetenschappelijk ondersteund”, vervolgt dr. De Munter zijn pleidooi. “Er is geen enkele epidemiologische evidentie voor de koppeling van blootstelling aan *Borrelia*, of doormaken van *erythema migrans*, aan specifieke klachten (2) zoals chronische vermoeidheid, fibromyalgie-achtige beelden, chronischepijnsyndroom of aan specifieke aandoeningen zoals ALS, MS, autisme, alzheimer (3) (er is



geen geografische overlap, geen exces *Borrelia*-seropositiviteit, geen correlatie-incidentie.”

Er is ook geen evidentie voor het persisteren van leefbare *Borrelia burgdorferi* na een korte correcte antibioticabehandeling (4) (al werd er wel persisterend DNA en bacteriële resten aangetoond, iets waarop de voorstanders zich nu baseren voor een nieuwe hypothese). Multiële klinische studies (5) tonen aan dat herhaalde, langdurige en/of IV antibiotherapie (waarvoor voorstanders pleiten) niet beter scoren dan de huidige aanbevolen kortdurende antibioticakuren, en dit zowel bij specifieke klachten bij gedocumenteerde doorgemaakte lyme-borreliosen, als bij specifieke klachten met een positieve serologie.

Er is volgens dr. De Munter evenmin wetenschappelijke evidentie voor alternatieve overdrachtswijzen, zoals verticale (moeder-kind) (6) of seksuele transmissie (7) bij de mens (wat ook aangehaald wordt door de voorstanders), net zoals er ook geen bewijs is dat de huidige testen voor detectie van *Borrelia burgdorferi* onvoldoende gevoelig zouden zijn (of dat alternatieve testen beter zouden zijn). Er blijkt volgens onderzoek van de Amerikaanse Centers for Disease Control (CDC) ook geen impact te bestaan op de overleving: de ziekte van Lyme is extreem zeldzaam als doodsoorzaak (8).

Dr. De Munter waarschuwt huisartsen: “Pas op met alles wat zogenaamde ‘chronische lyme’ is. De hypothesen zijn op basis van de huidige stand van de wetenschap niet bewezen, en het is niet onze taak om aan patiënten te

bewijzen dat ze geen chronische lyme hebben, het is aan de artsen die dat beweren om wetenschappelijk bewijs te leveren in *peer-reviewed* publicaties dat er een verband bestaat tussen de klachten en die bacterie. En de eerste voorwaarde voor goed wetenschappelijk onderzoek is een duidelijke definitie. Als er atypische niet-richtinggevende klachten zijn (zoals enkel vermoeidheid of spierpijn, test dan AUB niet op *Borrelia*: we weten dat momenteel door die blijvende aanwezigheid van IgM-antistoffen, 1-2% van de Belgische bevolking seropositief is, de test blijft levenslang positief, zonder dat een positieve test, of fluctuerende IgM-titers ook maar enige betekenis hebben.” ■

\* Lezing ter gelegenheid van de Geneeskundige Dagen van Antwerpen

#### Referenties

1. Borgermans L., Int J Family Med 2014
2. Markowicz, Clin Microbiol Infect 2015; en Grabe HJ, Nord J Psychiatry 2008
3. O'Day DH, J Alzheimers Dis. 2014
4. Lantos PM, Clin Infect Dis. 2014
5. Klemmner MS, NEJM 2001; en Krupp LB, Neurology 2003; en Oksi J, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; en Berende A, NEJM 2016
6. Strobino BA, Am J ObstetGynecol 1993; en Williams CL, Paediatr Perinat Epidemiol 1995; en Strobino B, Am J Obstet Gynecol 1999
7. Stricker RB, Expert Rev Anti Infect Ther. 2015: 'sexual transmission of the Lyme spirochete remains speculative'
8. Kugeler KJ, Clin Infect Dis 2011