

A.A.M. Blaauw

2.1 Inleiding

De ziekte van Lyme is een infectieziekte, veroorzaakt door de spirocheet *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*), die wordt overgedragen door een beet van een teek, *Ixodes ricinus*. Een infectie met *Borrelia burgdorferi* leidt niet altijd tot de ziekte van Lyme. Wanneer wel ziekteverschijnselen ontstaan, wordt de ziekte van Lyme geclassificeerd in de volgende stadia:

- vroege ziekte van Lyme;
- vroege gedissemineerde ziekte van Lyme;
- late ziekte van Lyme;
- postinfectieuze klachten en symptomen.

2.2 Symptomen

Symptomen en verschijnselen van de ziekte van Lyme wisselen naar gelang het stadium waarin de ziekte zich bevindt. Erythema migrans en borrelia-lymfocytroom zijn de belangrijkste klinische verschijnselen in het vroege stadium. Vroege gedissemineerde ziekte van Lyme, waarbij de verschijnselen binnen één jaar na erythema migrans of na ontstaan van infectie optreden zijn: multipele erythema migrans, vroege neuroborreliose met (meningo)radiculitis, meningitis, perifere facialisparese en uitval van andere hersenzenuwen, lyme-carditis met atrioventriculaire geleidingsstoornissen en meer zeldzame afwijkingen als uveïtis en panoftalmitis. Als verschijnselen zich voordoen meer dan één jaar na erythema migrans of na ontstaan van de infectie, spreekt men van late ziekte van Lyme. In deze fase ziet men acrodermatitis chronica atrophicans en (zeldzame) chronische neuroborreliose met encefalomyelitis, meningo-encefalitis en radiculo-

myelitis. Klachten en symptomen die blijven bestaan na adequate eradicatie van aangetoonde ziekte van Lyme, zoals neurologische restverschijnselen, cognitieve stoornissen, radiculare pijn en paresthesieën of dyesthesieën, worden geclassificeerd onder postinfectieuze klachten en symptomen.

In alle stadia van de ziekte van Lyme komen klachten van het houdings- en bewegingsapparaat voor. Bij vroege ziekte van Lyme en vroege gedissemineerde ziekte van Lyme komen voornamelijk aspecifieke spier- en gewrichtspijnen voor (geen afwijkingen bij lichamelijk onderzoek) die vaak gepaard gaan met vermoeidheid. Lyme-artritis (synoviale zwelling en hydrops van het aangedane gewricht) manifesteert zich voornamelijk in het kniegewricht bij late ziekte van Lyme. Persisterende artritis en gegeneraliseerde spier- en gewrichtspijnen, al dan niet gepaard gaand met vermoeidheid, komen in het postinfectieuze stadium voor.

Het belangrijkste hulpmiddel de bij diagnostiek is onderzoek naar antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi* in bloed en liquor cerebrospinalis.

Exacte gegevens over het voorkomen van de ziekte van Lyme in Nederland zijn niet bekend. In 2001 consulteerden 65.000 patiënten in Nederland hun huisarts vanwege een tekenbeet. Bij 13.000 patiënten werd erythema migrans vastgesteld. De meest voorkomende manifestaties op het moment van presentatie zijn (zie ook tabel 2.1): erythema migrans (77%), neuroborreliose (16%), artritis (7%), acrodermatitis chronica atrophicans (3%) en lymfocytoom (3%).

2.3 Lyme-artritis

In een Amerikaans onderzoek onder patiënten met de ziekte van Lyme die niet eerder met antibiotica waren behandeld, kreeg ongeveer 60% van de patiënten aanvallen van asymmetrische oligoarticulaire artritis van vooral de grote gewrichten. Meestal was het kniegewricht aangedaan, waarbij opviel dat er dan sprake was van een enorme, niet-pijnlijke hydrops van het kniegewricht. De aanvallen begonnen gemiddeld een half jaar na het begin van de ziekte van Lyme. De gemiddelde duur van de aanvallen was drie maanden. In het tweede en derde jaar van de ziekte werden de episoden van artritis vaak langer. Bij 11% van de patiënten ontstond in die periode chronische artritis. Ook deze was bijna

Tabel 2.1 Meest voorkomende klinische manifestaties van de ziekte van Lyme.

erythema migrans	rode of blauwrode plek met meestal centrale opheldering, zich centrifugaal uitbreidend, met een doorsnede van ten minste 5 centimeter
borrelia-lymfocytom	zeldzaam; blauwrode pijnloze nodulus of plaque; meestal voorkomend aan het oor (kinderen), de tepel of het scrotum
vroege neuroborreliose	pijnlijke meningoradiculitis met of zonder perifere facialisparesis of uitval van andere hersenzenuwen; bij kinderen meestal meningitis en geïsoleerde perifere facialisparesis
lyme-carditis	meestal atrioventriculaire geleidingsstoornissen
lyme-artritis	recidiverende kortdurende aanvallen met artritis van meestal het kniegewricht; zelden overgaand in chronische artritis
acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)	langdurig bestaande rode of blauwrode huidafwijking, soms met zwelling, meestal aan de strekzijde van de extremiteiten; in een later stadium atrofie
chronische neuroborreliose	zeldzaam; langer bestaande encefalitis, encefalomyelitis, meningo-encefalitis, radiculomyelitis
postinfectieuze klachten en symptomen	klachten en symptomen die blijven bestaan na adequate eradicatie van aangetoonde ziekte van Lyme: neurologische restverschijnselen; persisterende artritis; verspreide spier- en gewrichtspijn, cognitieve stoornissen, radicaire pijn, paresthesieën, dyesthesieën; vermoeidheid.

altijd van het kniegewricht. Perioden met artritis werden afgewisseld door artritisvrije perioden.

Bij patiënten met adequaat behandeld erythema migrans is het ontstaan van verschijnselen van lyme-artritis veel zeldzamer.

Slechts bij 1,1% van de adequaat met antibiotica behandelde patiënten trad binnen één jaar na behandeling artritis op.

In een studie van Gerber onder kinderen werd bij 6% van de kinderen artritis als eerste symptoom van de ziekte van Lyme geconstateerd. In Europa lijkt het voorkomen van artritis als gevolg van de ziekte van Lyme minder te zijn dan in de Verenigde Staten. In een onderzoek in Zweden bleken 98 van 1471 patiënten met de ziekte van Lyme (6,6%) verschijnselen van artritis te

hebben. In een Nederlandse studie werden bij 73 patiënten met artritis van de knie, bij wie de meest voorkomende reumatologische oorzaken voor artritis waren uitgesloten, antistoffen tegen *B. burgdorferi* bepaald. Bij vier patiënten waren antistoffen tegen *B. burgdorferi* aanwezig maar slechts bij één patiënt was klinisch ook sprake van de ziekte van Lyme. In eenzelfde soort studie, uitgevoerd in Zweden, werd bij 5% van honderd opeenvolgende patiënten in een reumatologische praktijk lyme-artritis gediagnosticeerd. De apriorikans op lyme-artritis is dus laag.

Bij patiënten met spier- en gewrichtsklachten die men verdenkt van lyme-artritis is het van belang onderscheid te maken tussen aspecifieke (geen objectieve afwijkingen bij lichamelijk onderzoek) en specifieke klachten met synoviale zwelling en hydrops van een gewricht. Bij vroege en vroege gedissemineerde ziekte van Lyme zijn zeker aspecifieke klachten van spier- en gewrichtspijn beschreven, vaak gepaard gaande met vermoeidheid. Echter, bijna altijd in combinatie met meer specifieke symptomen zoals erythema migrans en neuroborreliose. Lyme-artritis manifesteert zich vooral in het kniegewricht. Bij patiënten met artritis van de knie, bij wie andere gangbare oorzaken zijn uitgesloten, is de kans dat de artritis berust op de ziekte van Lyme minder dan 10%.

2.4 Laboratoriumdiagnostiek

Borrelia-serologie is de laboratoriumdiagnostische methode van keuze. Er is een trage immuunrespons van IgM- en IgG-antistoffen, die gemiddeld drie en zes weken na infectie met *Borrelia burgdorferi* ontstaan en uiteindelijk bij vrijwel alle patiënten aanwezig zijn. Aanwezigheid van borrelia-antistoffen in het bloed vormt op zich geen bewijs voor actuele of actieve borrelia-infectie.

Bij patiënten met vroege of vroege gedissemineerde ziekte van Lyme en een korte ziekte duur kan het zijn dat de immuunrespons nog niet op gang gekomen is. De sensitiviteit van de serologische test is dan laag. Bij erythema migrans is dat bijvoorbeeld ongeveer 50% en bij acute neuroborreliosis 80%.¹¹ Bij patiënten die langer dan acht weken klachten hebben en bij patiënten met verschijnselen van late ziekte van Lyme, zoals lyme-artritis, is de sensitiviteit tot 100%. In deze gevallen is de positief voorspel-

lende waarde van de positieve ELISA-uitslag hoog, waardoor confirmatie door middel van immunoblot niet nodig is. Antistoffen kunnen na behandeling jarenlang aantoonbaar blijven. Gezien de lage apriorikans op lyme-artritis is een positieve test op antistoffen tegen *B. burgdorferi* nog niet bewijzend voor de diagnose lyme-artritis. Andere oorzaken van artritis (bijv. reactieve artritis, artritis in het kader van spondylartropathie, jicht, pseudojicht, gonokokkenartritis, palindroomreuma en reumatoïde artritis) dienen te worden uitgesloten. Echter, bij patiënten met artritis van de knie, bij wie andere (reumatologische) oorzaken zijn uitgesloten, maakt de aanwezigheid van antistoffen tegen *B. burgdorferi* in het serum lyme-artritis de meest waarschijnlijke diagnose. Bij patiënten met mono- en oligoartritis van andere gewrichten dan de knie lijkt lyme-artritis de meest waarschijnlijke diagnose als er in de anamnese andere aanwijzingen zijn voor de ziekte van Lyme – zoals een tekenbeet of doorgeemaakt erythema migrans – en er antistoffen tegen *B. burgdorferi* aanwezig zijn.

2.5 Behandeling

Preventie van tekenbeten dient een hoge prioriteit te hebben. Er is geen plaats voor routinematig gebruik van antimicrobiële profylaxe na een tekenbeet. Alleen wanneer een teek ten minste 36 uur op de huid gehecht heeft gezeten, kan profylactische behandeling met eenmalig doxycycline 200 mg per os overwogen worden.

De ziekte van Lyme heeft een goede prognose. De meeste verschijnselen zijn *self-limiting*. Behandeling met antibiotica bekort de klinische verschijnselen en voorkomt late verschijnselen, chronische infectie en complicaties. De langetermijnresultaten van behandeling met antibiotica zijn goed. Als de ziekte van Lyme tijdig wordt gediagnosticeerd en adequaat behandeld, zijn recidieven zeldzaam. Het kan echter weken tot maanden duren voordat alle klinische verschijnselen zijn verdwenen. Na een nieuwe tekenbeet kan een tweede infectie met *Borrelia burgdorferi* optreden.

De keuze van het antibioticum, de wijze van toedienen en de duur van de behandeling zijn afhankelijk van het stadium van de ziekte. In tabel 2.2 wordt een overzicht gegeven van de aanbevolen behandeling voor de ziekte van Lyme.

Tabel 2.2 Behandeling van de ziekte van Lyme.			
	antibioticum	duur therapie	wijze van toediening
tekenbeet	geen		
erythema migrans, borrelielymfocytoom	doxycycline 2 dd 100 mg ^a	10-21 dagen	per os
	amoxicilline 3 dd 500 mg ^b	14-21 dagen	per os
	azitromycine 1 dd 500 mg ^c	5 dagen	per os
vroeg neuroborreliose	ceftriaxon 1 dd 2 gram ^d	14 dagen	intraveneus
	penicilline-G 6 dd 2-3 ME ^d	14-28 dagen	intraveneus
	doxycycline 2 dd 200 mg ^a	21-28 dagen	per os
lyme-carditis	doxycycline 2 dd 100 mg ^a	30 dagen	per os
	ceftriaxon 1 dd 2 gram ^d	14-21 dagen	intraveneus
lyme-arthritis	doxycycline 2 dd 100 mg ^a	30 dagen	per os
	amoxicilline 3 dd 500 mg ^d	30 dagen	per os
	ceftriaxon 1 dd 2 gram ^d	14 dagen	intraveneus
acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)	doxycycline 2 dd 100 mg ^a	30 dagen	per os
	ceftriaxon 1 dd 2 gram ^d	14-30 dagen	intraveneus
chronische neuroborreliose	ceftriaxon 1 dd 2 gram ^d	30 dagen	intraveneus

^a Niet bij kinderen < 9 jaar.

^b Bij contra-indicaties voor doxycycline: allergie, leeftijd < 9 jaar, fotosensibiliteit, zwangerschap enz.

^c Bij contra-indicaties voor amoxicilline.

^d Doses aanpassen bij kinderen.

In verschillende studies is aangetoond dat behandeling met antibiotica effectief is bij de behandeling van lyme-artritis. Zowel penicilline-G, cefotaxim, ceftriaxon als doxycycline is effectief. Hoewel er geen vergelijkende studies zijn verricht naar de optimale behandelingsduur van lyme-artritis, zijn de succespercentages in studies met doxycycline met een behandelingsduur van 30 dagen aanzienlijk hoger dan die met een duur van 10-14 dagen. Voor behandeling van lyme-artritis wordt doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 30 dagen aanbevolen. Als deze behandeling niet succesvol is, wordt intraveneus ceftriaxon 1 dd 2 gram gedurende ten minste 14 dagen aanbevolen. Bij contra-indicaties voor doxycycline kan amoxicilline 3 dd 500 mg gedurende 30 dagen als alternatief worden voorgeschreven. De meeste patiënten met lyme-artritis reageren goed op de antibiotische therapie, soms echter pas twee tot vier maanden na het staken van de antibiotica. Recidieven of persisterende infecties na behandeling zijn bij patiënten met lyme-artritis beschreven. Langdurige behandeling met antibiotica bij patiënten met post-infectieuze klachten en symptomen zonder aangetoonde persisterende infectie heeft geen gunstig effect op de klachten en het functioneren.

2.6 Ten slotte

In 2004 is de Richtlijn Lyme-borreliose gepubliceerd met een samenvatting in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. Deze richtlijn is opgesteld op initiatief van de Medisch Wetenschappelijke Raad van het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO en de Nederlandse Vereniging voor Lyme-patiënten. De richtlijn is opgesteld door vertegenwoordigers van de betrokken medisch-wetenschappelijke verenigingen. Op basis van de beschikbare wetenschappelijke gegevens zijn aanbevelingen geformuleerd over de preventie, diagnostiek en behandeling van de ziekte van Lyme.

Literatuur

- 1 Boon S van den, Pelt W van. Verdubbeling consulten voor tekenbeten en Lyme ziekte. Onderzoek in de huisartspraktijk: 1994 en 2001. *Infectieziektenbulletin*. 2003;5:162-3.

- 2 Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, et al. An epidemiological study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med.* 1995;333:1319-27.
- 3 Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme Arthritis. *Ann Intern Med.* 1987;107:725-31.
- 4 Luger SW, Papparone P, Wormser GP, et al. Comparison of Cefuroxime Axetil and Doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:661-7.
- 5 Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, et al. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335:1270-4.
- 6 Blaauw AAM, Nohlmans MKE, Leffers P, et al. Lyme borreliosis: a very infrequent cause of arthritis of undetermined etiology in the southern part of The Netherlands. *Br J Rheumatology.* 1992;31:401-4.
- 7 Berglund J, Blomberg I, Hansen BU. Lyme borreliosis in rheumatological practice: identification of Lyme arthritis and diagnostics aspects in a Swedish county with high endemicity. *Br J Rheumatology.* 1996;35:853-60.
- 8 Blaauw AAM, Dijkmans BAC, Bouma PAD, et al. Rational diagnosis and treatment in unclassified arthritis: how clinical data may guide requests for Lyme serology and antibiotic treatment. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:206-10.
- 9 Wilske B. Microbiological diagnosis in Lyme Borreliosis. *Int J Med Microbiol.* 2002;291(S33):114-9.
- 10 Bunikis J, Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme Disease. *Med Clin North Am.* 2002;86(2):311-40.
- 11 Kuiper H, Cairo I, Dam A van, et al. Solitary erythema migrans: a clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. *Br J Dermatol.* 1994;130:466-72.
- 12 Speelman P. Is het zinvol om bij een tekenbeet preventief eenmalig doxycycline 200 mg oraal te geven om besmetting met *Borrelia burgdorferi* te voorkomen? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151:1901.
- 13 Nau R, Christen H-J, Eiffert H. Lyme disease. Current state of knowledge. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(5):72-82.
- 14 Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:878-88.
- 15 Steere AC, Angelis AM. Therapy for Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;10:3079-86.
- 16 Hassler D, Zoller L, Haude M, et al. Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease-prospective, randomised therapeutic study. *Infection.* 1990;18:16-20.
- 17 Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme arthritis in children and

- adolescents: outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. *J Rheumatol.* 2000;27:27:2025-30.
- 18 Dinser R, Jendro MC, Schnarr S, et al. Antibiotic treatment of Lyme borreliosis: what is the evidence? *Ann Rheum Dis.* 2005;64:519-523.
 - 19 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.
 - 20 Feder HM, Johnson BJB, O'Connell S, et al. A critical appraisal of "Chronic Lyme Disease". *N Engl J Med.* 2007;357:1422-30.
 - 21 Speelman P, Jongh BM de, Wolfs TF, et al. Richtlijn Lyme-borreliose. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004;148:659-63.