

ZIEKTE VAN LYME, EEN UPDATE

Recent publiceerde de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC), in samenspraak met de Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie, een document over de ziekte van Lyme (syn. Lyme-borreliose of kortweg borreliose), gebaseerd op de meest recente wetenschappelijke onderbouwing. Serologische en klinische opvolging geven aan dat het aantal gevallen van ziekte van Lyme de laatste 10 jaar tamelijk stabiel is gebleven. Primaire preventie door het vermijden van tekenbeten is de beste profylaxe; slechts in uitzonderlijke gevallen zijn antibiotica nuttig in de profylaxe. Bij klinische manifestaties van ziekte van Lyme zijn antibiotica steeds aangewezen. Voor de diagnosestelling is de klinische en epidemiologische context essentieel, vooral in de vroegtijdige vormen van de ziekte. Voor de diagnose van laattijdige vormen van ziekte van Lyme zijn, naast de klinische manifestaties, serologie en analyse van het cerebrospinale vocht (i.v.m. neuroborreliose) bepalend.

De richtlijn van BAPCOC over de ziekte van Lyme (synoniem Lyme-borreliose of kortweg borreliose)¹ werd ontwikkeld naar aanleiding van een controverse rond “chronische ziekte van Lyme”, een concept dat niet duidelijk is gedefinieerd, en soms wordt aangepakt met langdurige antibioticakuren, vaak met verschillende antibiotica: er is daarvoor geen wetenschappelijke onderbouwing, en antibiotherapie geeft soms ernstige ongewenste effecten.

1. Transmissie en epidemiologie

Borrelia burgdorferi, de spirocheet verantwoordelijk voor de ziekte van Lyme, wordt overgedragen op de mens door de beet van een geïnfecteerde teek. Serologische en klinische opvolging geven aan dat het aantal gevallen van ziekte van Lyme de laatste 10 jaar tamelijk stabiel is gebleven. Voor meer details: zie het volledige artikel op onze website.

2. Preventie en medicamenteuze profylaxe

- Bij buitenactiviteiten, meer bepaald tijdens de risicoperiode, kan men best tekenbeten vermijden door bedekkende kledij te dragen (lange broek, kousen, lange mouwen, ...), en op de onbedekte huid, met uitzondering van het gezicht en de handen, om de 2 à 3 uur een insectenwerend middel op basis van DEET 20-50% aan te brengen. Voor zwangere vrouwen en kinderen mag de concentratie maximum 30% bedragen, en wordt de DEET best afgewassen wanneer bescherming niet langer nodig is. Voor risicoberoepen wordt aangeraden permethrine aan te brengen op de werkkledij. Na een buitenactiviteit moet men nagaan of er teken aanwezig zijn op het lichaam, en deze zo snel mogelijk verwijderen met de geschikte techniek (tekentang, -vork, -lasso; geen ether of epileerpincet).
- Na een tekenbeet opgelopen in België, wordt geen antibioticaprofylaxe aangeraden.

¹ De richtlijn is beschikbaar op de BAPCOC website (www.health.belgium.be/antibiotics) onder de rubrieken “Huisartsenpraktijk” en “Ziekenhuisgeneeskunde”.

De éénmalige toediening van 200 mg doxycycline binnen de 72 uur na de tekenbeet verlaagt het risico van klinische manifestaties wel (van 3,2 naar 0,4%), maar dit voordeel is er enkel indien volgende drie voorwaarden samen aanwezig zijn: (1) indien bij meer dan 20% van de teken *Borrelia spp.* aanwezig is; in België zijn gemiddeld maar 12% (spreiding, 2,8% tot 21,6%) van de teken besmet met *Borrelia spp.*, (2) indien de teek pas na 24 uur of later verwijderd werd, en (3) indien de teek zich in het nymfale stadium bevindt.

- Het is daarentegen wel aangewezen om bij een gedocumenteerde of vermoedelijke tekenbeet een klinische opvolging te verzekeren gedurende 30 dagen om het optreden van klinische manifestaties van ziekte van Lyme uit te sluiten. Na een tekenbeet is er, als er geen symptomen van ziekte van Lyme zijn, geen plaats voor een serologische opvolging.

3. Kliniek, diagnose en behandeling

- Meer dan de helft van de patiënten met klinische symptomen van ziekte van Lyme herinnert zich geen tekenbeet. Men zal voor de diagnostiek dus rekening moeten houden met de mogelijkheid van een tekenbeet (activiteiten buitenshuis, bezochte gebieden, ...).

- Heel wat personen die zijn blootgesteld aan *Borrelia* zullen nooit symptomen ontwikkelen, maar wel specifieke antistoffen (IgG) vormen. Dit kan in bepaalde regio's en bij bepaalde groepen (boswachters, werk of hobby's in de natuur) oplopen tot 50% van de personen. Een positieve serologie zonder karakteristieke symptomen wijst dus niet op een actieve infectie.

- De serologie kan jarenlang positief blijven, ook in geval antibiotica werden gegeven. Voor de mate van daling van de titer na

behandeling is er voor een individueel geval geen duidelijke relatie met het klinisch succes van de therapie; het opvolgen van de titer is dan ook niet zinvol.

- De klinische en epidemiologische context is essentieel bij de diagnostiek in de vroegtijdige vormen van ziekte van Lyme. In de laattijdige vormen heeft ook serologie een belangrijke plaats.

- Om neuroborreliose te bevestigen, moet men aantonen dat er intrathecale synthese is van antistoffen; daarvoor is een lumbaalpunctie noodzakelijk.

- De IgG-antistoffen hebben geen beschermend effect en kunnen een nieuwe infectie dus niet tegengaan.

- Alle klinische manifestaties van ziekte van Lyme moeten gericht behandeld worden met antibiotica. Voor *Borrelia spp.* is er tot op heden nog geen antibioticaresistentie gerapporteerd. Indien een correcte antibiotherapie niet leidt tot een (complete) genezing, moet men de diagnose in vraag stellen. Het is niet aangewezen de duur van de behandeling te verlengen of antibiotica te combineren, aangezien het nut daarvan niet werd aangetoond.

3.1. Reacties op een tekenbeet

Zoals elke insectenbeet kan een tekenbeet binnen de twee dagen een lokale, meestal jeukende erythemateuze reactie geven: dit is geen symptoom van ziekte van Lyme. Bacteriële surinfectie van dit letsel kan optreden.

3.2. Vroege gelokaliseerde ziekte van Lyme

De diagnostiek van de vroege gelokaliseerde vormen van de ziekte van Lyme is gebaseerd op kliniek en epidemiologie. Serologie is niet aangewezen daar in dit stadi-

um van de ziekte de serologie dikwijls nog negatief zal zijn.

De behandeling van vroege gelokaliseerde vormen van ziekte van Lyme wordt samengevat in Tabel 1.

3.2.1. *Erythema migrans*

Erythema migrans is in onze streken de frequentste vorm van Lyme-borreliose (77 à 85% van ziekte van Lyme met klinische tekens). Dit erythemateuze huidletsel, al dan niet met een centrale opklaring, verschijnt binnen de 3 tot 30 dagen (gewoonlijk 7 tot 14 dagen) na de tekenbeet, en breidt zich progressief uit van 5 cm tot soms meer dan 30 cm diameter. Het huidletsel bevindt zich vaak in een huidplooi (okselholte, knieholte, lies, perineum), op de rug of op de billen, en vooral bij kinderen ook op het hoofd (nek, hoofdhaar, achter het oor). Het letsel is vaak asymptomatisch, maar gaat soms gepaard met lokale pijn, branderig gevoel of jeuk. In 10 à 30% van de gevallen zijn er ook algemene

symptomen (spierpijn, gewrichtspijn, milde koorts, vermoeidheid, gezwollen lymfeklieren). Zelfs zonder behandeling verdwijnen de letsels meestal binnen de maand, maar antibiotica kunnen de genezing versnellen, en zijn nodig ter voorkoming van een gedissemineerde vorm.

3.2.2. *Borrelia-lymfocytoom*

Dit is een goedaardig en zeldzaam letsel (1 à 3% van ziekte van Lyme met klinische tekens) dat gewoonlijk één tot zes maanden na de tekenbeet verschijnt. Het gaat om een blauwrode nodule met een diameter van 1 tot 5 cm, zonder andere lokale symptomen. Kinderen worden het vaakst getroffen, vooral op de oorschelp, maar bij volwassenen ziet men het ook ter hoogte van de tepel of het scrotum. Het letsel kan over verloop van enkele maanden spontaan afnemen. Antibiotherapie kan dit versnellen waardoor het letsel gewoonlijk binnen de maand verdwijnt.

Tabel 1. Behandeling van de vroege gelokaliseerde vormen van ziekte van Lyme

Antibiotica	Dosis volwassenen	Dosis kinderen	Behandelingsduur
1 ^e keuze: Doxycycline ¹	100 mg 2x/d	4 mg/kg/d in 2 doses (max. 100 mg/dosis)	10 dagen ²
2 ^e keuze: Amoxicilline	500 mg 3x/d	50 mg/kg/d in 3 doses (max. 500 mg/dosis)	14 dagen ³
3 ^e keuze: Cefuroxim axetil	500 mg 2x/d	30 mg/kg/d in 2 doses (max. 500 mg/dosis)	14 dagen ³
4 ^e keuze: Macroliden ⁴	Azithromycine ⁵ - 1g de eerste dag en vervolgens 500 mg/d gedurende 4 dagen of - 500 mg/d gedurende 7 dagen	20 mg/kg in één dosis de eerste dag, vervolgens 10 mg/kg/d in één dosis gedurende 4 dagen	5 of 7 dagen
	Clarithromycine 500 mg 2x/d	15 mg/kg/d in 2 doses	14 dagen ³

1 Contra-indicatie bij zwangerschap en kinderen jonger dan 8 jaar.

2 In de studies is er geen verschil tussen 10 of 14 dagen behandeling met doxycycline.

3 Sommige experts bevelen tot 21 dagen aan in geval van multipel erythema migrans, maar er zijn geen studies die de superioriteit ten opzichte van 14 dagen aantonen.

4 Bepaalde studies tonen een equivalente werkzaamheid, maar andere niet.

5 Er bestaan twee schema's voor azithromycine maar deze werden niet vergeleken in klinische studies.

3.3. Vroege gedissemineerde ziekte van Lyme

Deze manifestaties verschijnen weken tot maanden na de tekenbeet. Ze kunnen zich voordoen zonder voorafgaande erythema migrans. Ze zijn het gevolg van de hematogene verspreiding van de spirocheet waarbij de huid, zenuwstelsel, gewrichten, hart en uitzonderlijk ook andere organen (ogen, lever, ...) kunnen betrokken zijn.

De behandeling van multipel erythema migrans en vroege neuroborreliose wordt samengevat in Tabel 2.

3.3.1. Multipel erythema migrans

Het gaat om secundaire letsels die gewoonlijk kleiner zijn dan het letsel op de plaats van de beet, en die enkele dagen tot weken na de tekenbeet optreden. De letsels verschijnen, groeien en verdwijnen spontaan op korte tijd. Ze gaan vaak gepaard met algemene symptomen (spierpijn, gewrichtspijn, milde koorts, vermoeidheid, gezwollen lymfeklieren). Afhankelijk van de bron zijn 4 tot 20% van de gevallen van erythema migrans multipel.

3.3.2. Vroege neuroborreliose

- In onze streken is vroege neuroborreliose aanwezig bij 3 tot 15% van de ziekte van Lyme met klinische tekens. Vroege neuroborreliose treedt op enkele weken (of maanden) na de tekenbeet, en kan dus gelijktijdig met het erythema migrans optreden. Verschillende manifestaties zijn mogelijk.

- Bij kinderen komt facialisparese het meest voor (minstens 50% van de neurologische vormen), soms bilateraal. Minder vaak is er aantasting van andere craniale zenuwen met een lymfocyttaire meningitis (een kwart van de gevallen van de neurologische vormen

bij kinderen), met vaak een weinig uitgesproken meningeaal syndroom (hoofdpijn).

- Bij volwassenen ziet men het vaakst een meningoradiculitis gekenmerkt door radiculaire pijn (meer dan 75% van de patiënten met vroege neuroborreliose) en/of parese (ongeveer 60%). De pijn kan enkele weken aanhouden en reageert slecht op NSAID's. De parese kan de craniale zenuwen aantasten, met facialisparese; ook parese van de buikwand of de onderste ledematen kan optreden. Hoofdpijn komt vaak voor bij neuroborreliose (>40%), maar uitgesproken hoofdpijn zonder radiculaire pijn of parese is bij volwassenen zeldzaam.

- Bij een positieve serologie of bij een negatieve serologie met sterk vermoeden van neuroborreliose is het aangewezen om een lumbaalpunctie uit te voeren en na te gaan of er intrathecale synthese is van antistoffen.

- Antibiotherapie heeft weinig invloed op de evolutie van een facialisparese, maar het merendeel van de studies toont voor de andere manifestaties met antibiotherapie wel een significante verbetering binnen enkele weken of maanden. Bijna altijd is er volledig herstel, maar bij 5-10% van de patiënten die correct werden behandeld zijn er toch restletsels.

- Recente Scandinavische studies hebben aangetoond dat doxycycline bij vroege neuroborreliose even doeltreffend is als ceftriaxon. Omdat het aantal patiënten met ernstige aantasting (encefalitis, encefalomyelitis) in deze studies laag is, geven bepaalde experts bij ernstige vormen toch nog de voorkeur aan ceftriaxon in afwachting van meer robuuste gegevens.

3.3.3. Carditis

Carditis is zeldzaam (1-5% van de klinische manifestaties). Voor meer details: zie het artikel op onze website.

Tabel 2. Behandeling van multipel erythema migrans en vroege neuroborreliose

Antibiotica	Dosis volwassenen	Dosis kinderen	Behandelingsduur
Doxycycline ¹	100 mg 2x/d	4-8 mg/kg/d in 2 doses (max. 100 mg/dosis)	14 dagen ²
Ceftriaxon	2g 1x/d	100 mg/kg/d in 1 dosis (max. 2 g)	14 dagen ²

1 Contra-indicatie bij zwangerschap en kinderen jonger dan 8 jaar.

2 Sommige experts bevelen tot 21 dagen aan in geval van multipel erythema migrans, maar er zijn geen studies die de superioriteit ten opzichte van 14 dagen aantonen.

3.4. Late gedissemineerde ziekte van Lyme

3.4.1 Lyme-artritis

- Artritis kan enkele maanden tot jaren na de tekenbeet optreden. Het betreft een synovitis met matige pijn en zwelling van het gewricht. Het vaakst is de knie aangetast.

- De serologie is positief. Analyse van het synoviaal vocht na gewrichtspunctie (nuttig voor de differentiaaldiagnose) toont gemiddeld 25.000 (500-100.000) witte bloedcellen/mm³, met een overwicht aan neutrofielen.

- Zonder behandeling kan de artritis maanden tot jaren blijven bestaan. Met behande-

ling is het herstel meestal volledig, maar kan het enkele maanden op zich laten wachten. Doxycycline of amoxicilline is eerste keuze. Bij onvolledige respons daarop kan gekozen worden ofwel voor ceftriaxon, ofwel voor een tweede orale antibioticakuur gedurende 28 dagen. Een gering aantal patiënten (<10%) krijgt af te rekenen met een persisterende inflammatoire synovitis (die vooral bij de Amerikaanse vormen voorkomt). Behandeling is mogelijk met NSAID's of intra-articulair corticosteroiden. De antibiotherapie bij Lyme-artritis is samengevat in Tabel 3.

Tabel 3. Behandeling van Lyme-artritis

Antibiotica	Dosis volwassenen	Dosis kinderen	Behandelingsduur
Doxycycline ¹	100 mg 2x/d	4 mg/kg/d in 2 doses (max. 100 mg/dosis)	28 dagen
Amoxicilline	500 mg 3x/d	50 mg/kg/d in 3 doses (max. 500 mg/dosis)	28 dagen
Ceftriaxon	2g 1x/d	100 mg/kg/d in 1 dosis (max. 2 g)	14 à 28 dagen

1 Contra-indicatie bij zwangerschap en kinderen jonger dan 8 jaar.

3.4.2. Acrodermatitis chronica atrophicans of ziekte van Pick-Herxheimer

Deze aandoening treft vooral vrouwen en is weinig frequent (< 5% van de ziekte van Lyme met klinische tekens). Voor meer details: zie het artikel op onze website.

3.4.3. Late neuroborreliose

Het is een zeldzame manifestatie (< 5% van de neurologische vormen). Voor meer details: zie het artikel op onze website.

3.4.4. Chronische ziekte van Lyme en post-ziekte-van-Lyme-syndroom

- De entiteit "chronische ziekte van Lyme" is niet duidelijk gedefinieerd en deze term wordt best vermeden aangezien er geen evidentie bestaat dat de infectie kan weerstaan aan een correcte antibiotherapie.

- Sommige patiënten vertonen toch nog symptomen na de behandeling. Het kan gaan om restletsels van de infectie, maar in heel wat gevallen gaat het om specifieke

klachten zoals vermoeidheid, musculo-skeletale pijn, concentratieproblemen, hoofdpijn en geheugenstoornissen.

- De entiteit “post-ziekte-van-Lyme-syndroom” wordt voorgesteld voor patiënten waarbij dergelijke klachten al minstens zes maanden aanwezig zijn in de context van een correcte initiële diagnose en een adequate behandeling. Deze term moet met voorzichtigheid gebruikt worden want ook van deze entiteit wordt het bestaan betwist. Bovendien is er geen bewijs dat deze specifieke klachten vaker voorko-

men bij deze patiënten dan in de algemene bevolking. Er is ten andere geen fysiopathologisch mechanisme gekend dat deze entiteit kan verklaren. Verschillende mogelijkheden worden gesuggereerd (auto-immuniteit, verstoorde cytokines, gebrekkige weerstand...), tot op heden zonder duidelijke conclusies. Er is in elk geval geen enkel bewijs voor het nut van langdurige of herhaalde antibiotherapie. Dit stelt de patiënt nodeloos bloot aan mogelijke toxiciteit, ongewenste effecten en ontwikkeling van resistente bacteriën.

REIZEN EN GENEESMIDDELEN: GOED GEBRUIK VAN REPELLANTS

Aanbrengen van een repellent (insectenwerend middel) op de huid is een belangrijke preventieve maatregel tegen bepaalde tropische ziekten veroorzaakt door virussen, parasieten en in mindere mate bacteriën, die worden overgebracht door muggen, teken of zandvliegen. Goed onderbouwde opties zijn DEET 20-50%, PMD 30% en icaridine 20-50%; IR3535 20% is eveneens een optie, maar de werkingsduur van IR3535 tegen de Anophelesmug is te kort om gebruik ter preventie van malaria aan te bevelen.

Bepaalde tropische ziekten veroorzaakt door virussen, parasieten of bacteriën worden overgebracht via beten door muggen, vliegen of teken (*arthropod-borne diseases*). Insectenwerende maatregelen zijn dan ook belangrijk in de preventie van deze ziekten: het dragen van beschermende kledij (eventueel geïmpregneerd met het insecticide permethrine), gebruik van muskieten-netten (bij voorkeur geïmpregneerd met de insecticiden permethrine of deltamethrine), of toepassing op de niet-bedekte huid van repellants (insectenwerende middelen). Deze tekst gaat over het goed gebruik van repellants, en is gebaseerd op een artikel in

The BMJ en op de Belgische aanbevelingen daaromtrent (Instituut voor Tropische Geneeskunde en Wetenschappelijke Studiegroep Reisgeneeskunde)¹. Het gebruik van repellants wijzigt niets aan de noodzaak van correcte toepassing van andere belangrijke preventieve maatregelen zoals de medicamenteuze profylaxe van malaria.

Het actieve bestanddeel en de sterkte (concentratie uitgedrukt in %) zijn mee bepalend voor de doeltreffendheid en de beschermingsduur van een repellent.

- Voor DEET (20-50%; bij kinderen en zwangere vrouwen: 20-30%), PMD (30%) en icaridine (20-50%), lokaal toegepast bv.

1 *The BMJ* 2015;350:h99 (doi:10.1136/bmj.h99); website Instituut voor Tropische Geneeskunde www.itg.be > Reisgeneeskunde > “Ziekten en vaccinaties” en “Informatie voor deskundigen” (o.a. documenten van de Wetenschappelijke Studiegroep Reisgeneeskunde)