

De complexiteit van Lyme-borreliose

Commentaar op de CBO-richtlijn Lyme-borreliose

A.W.B. Klusman

SAMENVATTING

Lyme-borreliose is een complexe ziekte die vele verschijningsvormen kent en onvoldoende behandeld tot ernstige invaliditeit kan leiden. Er is vermoedelijk sprake van aanzienlijke onderrapportage en onderdiagnostiek. Serologische testen hebben slechts een beperkte waarde en kunnen niet doorslaggevend zijn in de diagnostiek. Een genuanceerde diagnostiek gebaseerd op de klinische verschijnselen in combinatie met aanvullende onderzoek waarbij de verschillende gradaties van zekerheid tot uiting komen, is nodig.

De behandeling is individueel maatwerk en dient zich te baseren op het klinisch verloop. Er dient rekening te worden gehouden met de complexe microbiologie van *Borrelia burgdorferi*, met name de cystenvorming.

Bij latere stadia van de ziekte is een langere behandeling en herbehandeling bij recidieven aangewezen net als bij vergelijkbare chronische infecties zoals tuberculose en lepra. De nieuwe CBO-richtlijn Lyme borreliose is gebaseerd op een te eenvoudig ziekteconcept en levert geen goede bijdrage aan de herkenning en adequate behandeling van deze ziekte in Nederland.

Inleiding

In 1975 werd in het Amerikaanse plaatsje Lyme een epidemie van een nieuwe ziekte veroorzaakt door tekenbeten beschreven die “Lyme disease” werd genoemd. De ontdekking van de verwekker, een nieuwe soort van het borrelia species, door Willy Burgdorfer in 1981 was het begin van een intensieve zoektocht naar meer informatie over deze onbekende multisysteemziekte en zijn verwekker. Naarmate meer onderzoek gedaan werd moesten eerdere opvattingen over de ziekte telkens worden bijgesteld.

De ziekte bleek een “grote simulator” te zijn die in vrijwel alle orgaansystemen afwijkingen kan geven. Naast de aanvankelijk beschreven verschijningsvormen werden diverse andere neurologische en psychiatrische beelden beschreven. Zo werd bij patiënten die met M.S., ALS of Alzheimer’s dementie waren gediagnosticeerd de Lyme-spirocheet herhaaldelijk aangetoond.^{1,2,3}

Inmiddels is een chronische vorm van de ziekte, gekenmerkt door encefalopathie met neuropsychiatrische symptomen en chronische vermoeidheid, door diverse onderzoekers beschreven en blijkt dat deze vorm van de ziekte veel vaker voorkomt dan aanvankelijk werd verondersteld.^{4,5,6}

Het idee dat de ziekte slechts in beperkte gebieden voorkomt en relatief zeldzaam is moest worden herzien. Uit Amerikaanse gegevens blijkt dat de incidentie van de ziekte waarschijnlijk 10 maal hoger is dan uit op rapportage gebaseerde epidemiologische gegevens blijkt.⁷ De CDC beschouwt Lyme-borreliose als de snelst groeiende door vectors overgebrachte ziekte in de VS.

Ook in Nederland zijn er aanwijzingen dat de prevalentie van de ziekte door onderrapportage en onjuiste diagnostiek veel hoger is dan in epidemiologische studies naar voren komt. Zo werden er in een epidemiologisch onderzoek in de incidentie grote verschillen gevonden tussen 1994 en 2001.⁸

Begin dit jaar is de nieuwe CBO-richtlijn Lyme borreliose voor Nederland gepubliceerd.⁹ Het resultaat is echter teleurstellend aangezien de richtlijn geen nieuwe gezichtspunten biedt en uitgaat van een achterhaald simpel concept van Lymeziekte.¹⁰

De complexe microbiologie van *Borrelia burgdorferi* s.l. (Bb)

Borrelia species en in het bijzonder *Borrelia burgdorferi* (Bb) is een zeer complex micro-organisme. De structuur Bb verschilt in veel opzichten van alle andere micro-organismen die bestudeerd zijn. De bacterie is groter dan andere bekende spirocheten zoals *T. Pallidum* en de hoeveelheid genetische informatie gelegen in 12 lineaire en 9 circulaire plasmiden is driemaal die van andere bacteriën. In Bb is bovendien een opmerkelijk grote hoeveelheid virus DNA aanwezig. Bb heeft 133 functionele genen waarvan maar een klein deel een metabole functie ondersteunen.¹¹ Ter vergelijking *Treponema Pallidum*, de meest aan Bb verwante spirocheet, heeft 22 functionele genen. Dit alles wijst op een zeer hoog ontwikkeld adaptatievermogen. Bb blijkt inderdaad over een aantal opmerkelijke overlevingsmechanismen te beschikken waardoor dit micro-organisme zowel de natuurlijke afweer van de gastheer als een standaard behandeling met antibiotica kan weerstaan.¹⁰

De bacterie bevindt zich grotendeels intracellulair en is in staat gebleken fibroblasten, synoviale cellen, endotheelcellen en macrofagen binnen te dringen. In de bloedbaan komt de bacterie maar sporadisch voor. Bb heeft een voorkeur voor een omgeving met een lage zuurstofsaturatie zoals bindweefsel van pezen en gewrichten, kraakbeen en epineuraal weefsel. Dit zijn weefsels waar het immuunsysteem niet optimaal functioneert en antibiotica minder goed doordringen. Er zijn ook aanwijzingen dat Bb actief de werking van het immuunsysteem ontwijkt onder andere door zijn antigenen te veranderen en het afweersysteem te remmen.^{12,13,14}

De delingstijd van Bb is ongeveer 24 - 48 uur. Vergeleken met andere pathogene micro-organismen is dit erg traag. Streptokokken en stafylokokken delen bijvoorbeeld iedere 20 minuten. De meeste antibiotica interfereren met de celwandsynthese en zijn daarom alleen werkzaam tijdens de deling. Bij een effectieve behandeling van een gewone infectie met een streptokok of stafylokok vinden er tijdens een 14 daagse kuur ongeveer 1000 celdelingen plaats. Om een zelfde hoeveelheid celdelingen bij Lymeziekte te dekken zou een kuur minstens 2 jaar moeten duren. Bb kan bovendien net als *T. Pallidum* en *Mycobacterium tuberculosis* lange tijd (maanden tot jaren) in een niet metabole toestand zonder te delen overleven.¹⁵

Onder voor de bacterie ongunstige omstandigheden kunnen *Borrelia*-spirochetes veranderen in polimorfe verschijningsvormen die zich niet delen. Er zijn diverse verschijningsvormen van Bb beschreven: o.a. cysten, spheroplasten ("celwanddeficient L-forms"), blebs en microgranulae of vesikels. De best onderzochte verschijningsvorm is de cystevorm.¹⁶⁻²⁵ In deze vorm rolt de Bb spirocheet zich op, verliest zijn normale celwand en is omhuld door een mucoïde kapsel. Door gebrek aan externe antigenen zijn de cysten vrijwel onzichtbaar voor het immuunsysteem.^{19,21} Ook blijkt de cystevorm ongevoelig voor alle gangbare antibiotica die immers op de celdeling en de celwand inwerken.^{18,23,24,25} Wel blijkt de cystevorm gevoelig voor Metronidazol, Tinidazol en Hydroxychloroquine.^{16,17,20} Deze middelen zijn echter weer niet of onvoldoende werkzaam tegen de spirocheetvorm.¹⁶ Antibiotica zoals ceftriaxone die vaak tegen Bb worden gebruikt blijken de bacterie juist aan te zetten in de cystevorm over te gaan. Als deze cysten weer in een omgeving zonder antibiotica worden gebracht is Bb in staat in de spirocheet-vorm terug te veranderen, weer mobiel te worden en zich weer te delen.²⁵

Diagnostiek

Lymeziekte is een systeemziekte met een grillig verloop en vele verschijningsvormen. Veel is nog niet duidelijk; de wetenschappelijke informatie vertoont nog lacunes en is deels tegenstrijdig.⁷

Deze onzekerheid zou ook in de diagnostische richtlijnen naar voren moeten komen. In de CBO richtlijn wordt door het hanteren van smalle en rigide diagnostische criteria een pseudo-zekerheid gesuggereerd. Het onderscheid tussen zeker wel de diagnose of zeker niet de diagnose Lyme-borreliose wordt te zwart-wit gemaakt.

Een genuanceerde diagnostiek waarin de verschillende gradaties van zekerheid tot uiting komen zou de realiteit meer recht doen. Gedacht kan bijvoorbeeld worden aan een schaal met niveau's van waarschijnlijkheid:

1. Geen aanwijzingen voor Lyme-borreliose
2. Lyme-borreliose onwaarschijnlijk maar niet uitgesloten
3. Mogelijk Lyme-borreliose
4. Waarschijnlijk Lyme-borreliose
5. Zeker Lyme-borreliose

Aan de verschillende graden van zekerheid kunnen vervolgens gedifferentieerde adviezen t.a.v. het te voeren beleid worden verbonden.

Serologische testen

De CBO-richtlijn kent bij het stellen van de diagnose, met name bij de latere stadia van Lymeziekte, meer gewicht toe aan de serologische testen dan aan de klinische diagnostiek. In deze richtlijn wordt gebruikt gemaakt van het zogenaamde twee-stappen protocol en is de uitslag van de ELISA-test doorslaggevend bij het verwerpen van de diagnose.

In het twee-stappen protocol wordt gebruik gemaakt van de ELISA-test als screening waarna bij positieve uitslag in tweede instantie een IgM en IgG Western Blot als confirmatietest wordt gebruikt. Dit protocol is ontwikkeld door de CDC in de V.S. en daarna in Europa overgenomen, o.a. door EUCALB.²⁶

Ook in de CBO-richtlijn steunt de diagnostiek vooral op het twee-stappen protocol en de vermeende betrouwbaarheid van de serologische testen. Er wordt zowel ten aanzien van de ELISA als wat betreft de immunoblot bij latere stadia van de ziekte alleen aandacht besteed aan foutpositieve uitslagen en niet aan de foutnegatieve uitslagen.

De aanbevelingen van het CBO steunen op de uitspraak dat de ELISA-test in de latere stadia van de ziekte (langer dan 6 weken) 80 –100 % sensitief is. In de praktijk blijkt dat deze sensitiviteit bij lange na niet gehaald wordt.

De borrelia-bacterie is een van de meest polymorfe bacteriën die er bestaan en is in staat zijn oppervlakte antigeen te veranderen zodat hij het immuunsysteem kan ontwijken.^{10,11} Hij kan daarom, wat betreft antigene eigenschappen, zoveel afwijken van de voor de test gebruikte laboratoriumstam dat de test ten onrechte negatief wordt. In Europa zijn er ten minste drie verschillende borrelia-stammen in de natuur aanwezig die zoveel verschillen dat er eigenlijk drie ELISA-testen nodig zijn.

De betrouwbaarheid van de immunoblot- of Western Blot test is in principe beter dan die van de ELISA-test mits de juiste testkit en beoordelingscriteria worden gebruikt en de test in een kwaliteitslaboratorium en door ervaren personeel wordt uitgevoerd. Maar zelfs onder de beste omstandigheden is de Western Blot niet feilloos, alleen al omdat er in alle stadia van de ziekte sprake kan zijn van onvoldoende antilichaamproductie.^{33,36,37}

De betrouwbaarheid van testuitslagen in diverse laboratoria blijkt daarom in praktijk een groot probleem te zijn. Dit werd onder andere aangetoond in de vergelijkende studie van Bakken et al.²⁷ Soortgelijke resultaten werden ook in Europa gevonden door Hunfelt et al. en Goossens et al.^{28,29}

C itaat uit de onderzoek van Bakken et al.²⁷: *Our data indicated that the sensitivity and specificity of the currently used tests for Lyme disease are not adequate to meet the two-tier test approach being recommended. Ideally, a screening test should have a high degree of sensitivity (.95%). The current methodologies need to be improved to adequately screen serum samples for confirmatory testing*

Citaat uit onderzoek van Hunfelt et al. in Duitsland²⁸:

Quantification of test results and reporting of specific immunoblot bands also showed high variability. Moreover, for some assays a high number of false positive and false negative test results were reported by the participants.

Zelfs Wilske, aan wie in de CBO-richtlijn wordt gerefereerd en die in Europa een voorstander is van het twee-stappen protocol, geeft duidelijk aan dat zowel de ELISA- als de immunoblot-kits op hun betrouwbaarheid (sensitiviteit > 95%) gevalideerd moeten worden voor de populatie waarop de testen worden toegepast.³⁸ Nederlandse laboratoria gebruiken echter een aantal verschillende testkits die geen van allen gevalideerd zijn voor de Nederlandse populatie.

Los van de betrouwbaarheid van testen om aanwezige antilichamen aan te tonen is er nog een ander probleem met de interpretatie van testuitslagen namelijk: echte seronegativiteit, dat wil zeggen de afwezigheid van antilichamen.

Uit onderzoek blijkt dat bij patiënten die in een vroeg stadium van de ziekte met antibiotica behandeld worden de antilichaamproductie kan worden verminderen of zelfs volledig kan worden voorkomen.³⁰ Verder kunnen vroege symptomen van de ziekte zo mild zijn dat zij over het hoofd worden gezien. Als de symptomen van de ziekte zich dan later weer manifesteren kan de immunresponse al weer verdwenen zijn.

Aguero-Rosenfeld e.a. vonden in hun onderzoek dat maar 70% van de gedocumenteerde Lyme-patiënten een significante antilichaamreactie vertoonden. Zij veronderstelden dat de mate van antilichaamreactie wellicht gerelateerd is aan de tijdsduur dat de EM huidreactie geduurd heeft. Zij vonden ook maar in 64% een seroconversie van IgM naar IgG.³¹

Seroconversie van positief naar negatief en van negatief naar positief in het latere verloop van de ziekte zijn herhaalde malen beschreven.^{31,32,33,37}

In diverse studies is door middel van kweek of PCR overtuigend aangetoond dat bij seronegatieve patiënten *Borrelia burgdorferi* s.l. toch in het lichaam aanwezig kan zijn.^{33,34,35,36}

Uit het voorgaande moet geconcludeerd worden dat het twee-stappen protocol in de praktijk niet voldoet en dat men bij de diagnostiek van Lyme-borreliose niet blind kan varen op de negatieve uitslagen van serologisch onderzoek.

Diagnostiek van chronische neuroborreliose

Over de prevalentie van chronische neuroborreliose wordt in de literatuur verschillend gerapporteerd. Dit hangt samen met de gebruikte diagnostische criteria. Lage prevalentie wordt gevonden in onderzoek waarbij alleen die vormen van CZS-infectie met duidelijke neurologische uitvalsverschijnselen en positieve liquor-serologie in beschouwing worden genomen. (o.a. de in de CBO-richtlijn gebruikte studies)⁹ Hierdoor worden de patiënten met andere vormen van chronische neuroborreliose (w.o. Lyme-encefalopathie) buiten beschouwing gelaten.

Uit andere bronnen blijkt echter dat chronische encefalopathie als verschijningsvorm van chronische neuroborreliose relatief vaak voorkomt.^{47,56,59} Late neuroborreliose kan zich echter ook manifesteren als een op MS, ALS of Alzheimer dementie gelijkend ziektebeeld.^{1,2,3}

Epidemiologische studies laten zien dat 30-50 % van behandelde en onbehandelde patiënten na verloop van tijd een multisysteemziekte ontwikkelen die niet te onderscheiden is van het fibromyalgie- en het chronische vermoeidheidsyndroom.^{4,6} Het tijdsverloop waarin de symptomen van borreliose zich voordoen kan zeer gevarieerd zijn. Tussen de eerste symptomen van de ziekte en de eerste symptomen van neuroborreliose kan enkele weken tot een symptoomloze periode van vele jaren liggen.

In de latere fase van lyme-borreliose overheersen de neurologische, cognitieve en psychiatrische symptomen.

De late verschijnselen bestaan meestal uit een milde tot ernstige encefalopathie, polyneuropathie en ernstige vermoeidheid.

De klachten die bij Lyme-encefalopathie relatief vaak gezien worden zijn, stemmingswisselingen, prikkelbaarheid, geheugenproblemen, woordvindingsproblemen, hoofdpijn en slaapstoornissen.^{47,49,51,52} Psychiatrische beelden die door Lyme-encefalopathie kunnen worden veroorzaakt of geïmiteerd omvatten persoonlijkheidsveranderingen, dementie, ADHD, angststoornissen, stemmingsstoornissen en psychotische stoornissen.^{47,56,57}

De diagnostiek van subacute encefalopathie is vaak moeilijk omdat het verloop sluipend is en de symptomen pas bij een goede anamnese en gedegen onderzoek aan het licht komen. Geen van de symptomen en onderzoeksbevindingen zijn op zichzelf specifiek voor chronische neuroborreliose. Als de onderzoekend arts deze symptomen niet in hun samenhang interpreteert kunnen zij als aspecifiek of bizar gekenmerkt worden en kan de diagnose gemakkelijk gemist worden.

Het is de combinatie van een zorgvuldige anamnese, psychiatrisch onderzoek, lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek, neuropsychologische testen en hersenscans die bij chronische neuroborreliose tot de juiste diagnose leidt.

Aanvullend onderzoek in de vorm neuropsychologisch onderzoek, liquoronderzoek, structureel en functioneel beeldonderzoek van de hersenen (MRI, PET, SPECT) spelen een belangrijke rol.^{47,55,57} Neuropsychologisch onderzoek van geheugen, aandacht, cognitieve verwerkingssnelheid, verbale vermogens kan objectieve tekenen van cognitief dysfunctioneren aan het licht brengen die bij het klinische onderzoek niet meteen evident zijn.

Bij MRI scans kunnen “*T2 weighted white matter hyperintensities*” gezien worden die lijken op de demyelinisatie bij MS. Bij functionele beeldtechnieken kan een diffuus patroon van wisselende opname gezien worden dat lijkt op cerebrale vasculitis. Bij late neuroborreliose zijn SPECT- and PET-scans gevoeliger in het vaststellen van afwijkingen dan MRI scans. Functionele beeldtechnieken zijn daarom in het bijzonder van nut bij het differentiëren tussen primair psychiatrische stoornissen en een diffuus organisch proces in het CZS.⁵⁵⁻⁵⁸

Op basis van een niet afwijkend liquoronderzoek en met name negatieve liquor-serologie kan de diagnose neuroborreliose niet worden uitgesloten. In tegenstelling tot wat in de CBO-richtlijn wordt gesteld is ook het serologisch onderzoek van de liquor niet betrouwbaar. De stelling dat chronische neuroborreliose altijd gepaard gaat met intrathecale antistofproductie wordt weerlegd door diverse gepubliceerde casusbeschrijvingen en onderzoek.^{21,47}

Liquoronderzoek kan in een vroeg stadium van de ziekte intrathecale antilichaamproductie laten zien maar in een latere fase is de serologie van de liquor in 40% van de gevallen negatief. Vaker is er wel een verhoogd eiwitgehalte en pleiocytose te vinden. In 20% wordt in de liquor echter geen enkele afwijking gevonden.^{47,48,49}

In een studie van Keller e.a. werd bij 6 liquor-seronegatieve patiënten doormiddel van PCR het DNA van *Borrelia Burgdorferi* in de liquor aangetoond.⁵⁰ Brorson en Brorson vonden in 1998 dat Bb onder invloed van liquor cerebrospinalis in cystevorm overgaat. Dit biedt een verklaring voor de frequente negatieve bevindingen in de liquor bij chronische vormen van neuroborreliose.²²

In de CBO-richtlijn wordt uitgegaan van de vooronderstelling dat het chronische vermoeidheidsyndroom (CVS) en fibromyalgie slechts bij hoge uitzondering door Lyme-borreliose wordt veroorzaakt. Voor deze uitspraak zijn echter geen goede gronden. Zoals eerder vermeld, blijkt uit diverse publicaties dat het CVS en fibromyalgie een veel voorkomende verschijningsvorm is van de chronische vorm van Lyme-borreliose.^{34,35,47,59} Donta van de Universiteit in Boston is van mening dat op basis van klinische verschijnselen het chronische vermoeidheidsyndroom en fibromyalgie niet kunnen worden onderscheiden van chronische Lyme-borreliose.⁴ In het onderzoek naar CVS en fibromyalgie zijn er diverse aanwijzingen dat deze syndromen door een chronische infectie veroorzaakt worden. Diverse micro-organismen zijn aangewezen als mogelijke veroorzaker van deze multisysteemziekte. Naast *Borrelia burgdorferi* worden in het bijzonder recent ontdekte mycoplasma soorten zoals *M.fermentans* en *M.genitalium* genoemd.⁶⁰ Behandelstudies ondersteunen de hypothese dat voortdurende infectie de oorzaak is van de chronische symptomen bij Lymeziekte omdat deze klinische beelden goed reageren op behandeling met antibiotica.^{34,35,59,61}

Co-infecties

Naast de besmetting met diverse *Borellia* species kunnen ook andere infecties door een tekenbeet worden overgebracht (o.a. *Babesia*, *Ehrlichia* en *Bartonella*). Uit publicaties blijkt dat deze co-infecties in de VS regelmatig voorkomen.⁶²⁻⁶⁹ Klinisch ervaring van Europese specialisten op het gebied van Lyme en co-infecties en recente publicaties versterken het vermoeden dat co-infecties ook in Europa meer voorkomen dan eerder werd gedacht.^{70,71} Co-infectie kunnen gemakkelijk gemist worden als hier niet gericht op wordt getest. Het klinische beeld van deze co-infecties gaat grotendeels gepaard met dezelfde symptomen als die kunnen worden gezien bij chronische Lyme-borreliose. Verder is gebleken dat de aanwezigheid van deze infecties de genezing van borreliose kunnen bemoeilijken.^{10,65} Persistierende klachten na een behandeling voor Lyme-borreliose kunnen dus ook door onbehandelde co-infecties veroorzaakt worden. In de CBO-richtlijn wordt de mogelijkheid van co-infecties helaas niet genoemd. Zolang in Nederland niet systematisch op co-infecties wordt getest zal de rol van co-infecties in Nederland onduidelijk blijven.

Behandeling

De complexiteit van Lyme-borreliose komt ook tot uiting in de behandeling. Door het ontbreken van een makkelijk uitvoerbare en betrouwbare kweekmethode of andere betrouwbare tests is er geen “gouden standaard” voor de definitie van genezing of voor het vaststellen van het effect van behandeling.

Ondanks deze onzekerheid wordt door sommige collega’s volgehouden dat een behandeling met antibiotica van maximaal 4 weken in vrijwel alle gevallen tot genezing leidt. Persistierende klachten worden door hen toegeschreven aan het zogenaamde “Post Lyme syndroom”. Deze overtuiging blijft bestaan ondanks het feit dat in experimenteel dieronderzoek bij muizen, chimpansees en honden is aangetoond dat een dergelijke korte behandeling niet in staat is Bb uit te roeien.⁷²⁻⁷⁴

Daarnaast is er een groot aantal publicaties waarin door middel van kweek en PCR overtuigend werd aangetoond dat Bb ook bij de mens een behandeling met antibiotica van vier weken of langer kan overleven.⁷⁵⁻⁷⁹

In het licht van deze gegevens is het niet logisch persisterende klachten van chronische borreliose na een arbitraire periode van 4 weken behandeling ineens toe te schrijven aan een niet goed gedefinieerd syndroom waarvan het bestaan geheel hypothetisch is en waarvoor geen overtuigend wetenschappelijk bewijs bestaat.^{7,10,59}

Het ligt voor de hand te veronderstellen dat deze klachten veroorzaakt worden door een nog actieve infectie met Bb en/of een co-infectie. In dat geval is een langdurig voortgezette antimicrobiële behandeling, net als bij vergelijkbare chronische infecties zoals tuberculose of lepra, de rationele keuze.

Hoewel er nog geen goede dubbelblind uitgevoerde studies zijn wijzen de meeste beschikbare wetenschappelijke gegevens op een aanmerkelijk betere prognose bij een langere behandeling.^{7,10,34,35}

Door tegenstanders van langere behandeling wordt gesteld dat “wetenschappelijk is bewezen” dat na een eerdere behandeling herhaalde langdurige behandeling met antibiotica geen gunstig effect heeft op de chronische klachten. Deze conclusie is gebaseerd op slechts één studie van Klempner et al. gepubliceerd in het New England Journal of Medicine.⁸⁰

Hier wordt weer een logische denkfout gemaakt. De afwezigheid van bewijs betekent nog niet het bewijs van afwezigheid (van effect). Al zou de uitkomst van deze studie juist zijn dan kan dit nog niet worden gegeneraliseerd naar alle vormen van herhaalde of langdurige behandeling. De conclusie dat geen effect wordt gevonden kan alleen gelden voor deze selectie patiënten met deze antibiotica, in deze dosering, bij deze duur van behandeling.

Al deze punten waren nu juist onderwerp van ernstige kritiek op deze studie. Gezien de duur van behandeling, de keuze van medicamenten, dosering en de selectie van patiënten is de afwezigheid van effect in deze studie geen verrassing.^{7,10,81} (1 maand ceftriaxone + 2 maanden doxycycline in een dosering van 200mg dd die onvoldoende penetratie geeft in het CZS. De geselecteerde patiënten hadden al eens zonder resultaat een soortgelijke behandeling gehad.)

Twee beter opgezette dubbelblind gerandomiseerde effectstudies worden op dit moment uitgevoerd en de resultaten zullen binnen afzienbare tijd bekend worden.⁷

Op basis van de nu beschikbare wetenschappelijke informatie is het stoppen van antimicrobiële therapie na 4 weken bij de late stadia van Lyme-borreliose niet aan te bevelen. Eenvoudige rigide indelingen en behandelingschema’s schieten tekort bij de behandeling van deze complexe systeemziekte. De behandeling van chronische Lymeziekte dient individueel maatwerk te zijn op basis van het klinische beeld. Daarbij moeten duur en aard van de klachten, reacties op eerdere behandeling en bijkomende risicofactoren zoals co-infecties, stoornissen in het afweersysteem en corticosteroid gebruik in de voorgeschiedenis van invloed zijn op het gevoerde behandelbeleid.⁷

Conclusies en aanbevelingen

Lyme-borreliose is een complexe ziekte die vele verschijningsvormen kent en onvoldoende behandeld tot ernstige invaliditeit kan leiden. Er is vermoedelijk sprake van aanzienlijke onderrapportage en onderdiagnostiek. De ziekte vormt een groeiende bedreiging voor de volksgezondheid. Een genuanceerde diagnostiek is nodig gebaseerd op de klinische verschijnselen in combinatie met aanvullend onderzoek waarbij de verschillende gradaties van diagnostische zekerheid tot uiting komen. Serologische testen hebben slechts een beperkte waarde en kunnen niet doorslaggevend zijn in de diagnostiek. Het tweestappen-protocol dient te worden afgeschaft en de kwaliteit van de laboratoriumdiagnostiek moet in Nederland worden verbeterd, gestandaardiseerd, geprotocolliseerd en regelmatig getoetst. Testen op co-infecties dienen in het protocol te worden opgenomen.

Voor het bestaan van het zogenaamde “post Lyme syndroom” is geen goede wetenschappelijke onderbouwing. Antimicrobiële therapie is de basis van de behandeling in alle stadia van de ziekte. De behandeling is individueel maatwerk en dient zich te baseren op het klinisch verloop en dient rekening te houden met de complexe microbiologie van Bb, met name de cystenvorming. Bij latere stadia van de ziekte is een langere behandeling en herbehandeling bij recidieven aangewezen net als bij vergelijkbare chronische infecties zoals tuberculose en lepra. Bij voorkeur dient een dergelijke behandeling door een gespecialiseerd team uitgevoerd te worden.

De CBO-richtlijn biedt helaas geen goede ondersteuning bij de diagnostiek en het behandelbeleid. In de richtlijn wordt veel te eenzijdig nadruk gelegd op het voorkomen van overdiagnostiek en onnodige behandeling. Er wordt gestreefd naar zekerheid waar dit niet mogelijk is. Het gevolg is onderdiagnostiek en onderbehandeling.

De recent verschenen “Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease” van The International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) biedt een grondig onderbouwd, genuanceerd en realistisch alternatief dat recht doet aan de complexiteit van deze ziekte.⁷

A.W.B. Klusman, psychiater bij Zwolse Poort, Instelling voor geestelijke gezondheidszorg West-Overijssel

ABSTRACT:

The complexity of Lyme-borreliosis;

Comment on the CBO guideline Lyme borreliosis

Lyme-borreliosis is a complex illness that manifests itself in many forms and can cause severe disablement when insufficiently treated. Presumably there is considerable underreportage and underdiagnosis. Serological tests are of limited value and can not be decisive in the diagnostic process. A more subtle diagnostic process is necessary, based on clinical symptoms combined with supplemental tests and investigations and in which the different grades of certainty are expressed.

Treatment should be individually made to measure and based on the clinical course. The complexity of the microbiology of *Borrelia burgdorferi*, especially cystformation, should be taken into account. In later stages of the disease a prolonged treatment and retreatment in case of recidive is indicated just as it is in similar chronic infections as tuberculosis and leprosy. The new CBO guideline Lyme borreliosis is based on a too simple disease-concept and does not contribute to the recognition and adequate treatment of this disease in the Netherlands.

Literatuur:

1. Lyme Disease Symptoms & Characteristics, A compilation of peer-reviewed literature reports. Oktober 2004, <http://www.lymeinfo.net/medical/LDSymptoms.pdf>
2. Halperin JJ, Kaplan GP, et al. Immunologic reactivity against *Borrelia burgdorferi* in patients with motor neuron disease. *Arch. Neurol* 1990; 47: 586-594
3. Smith L. Improvement of patient with amyotrophic lateral sclerosis given ceftriaxone. *Lancet* 1992; 339:1417
4. Donta ST. Lyme Disease: A clinical challenge. *J Spirochet and Tick Dis* 1995; 2:50-51,
5. Donta ST. Tetracycline therapy of chronic Lyme Disease. *Clin Infect Dis* 1997; 25: S52-56,
6. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, et al. The long-term clinical outcomes of Lyme Disease. *Ann Intern Med* 1994; 121:560-7
7. ILADS. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease; Expert Review of Anti-infective Therapy 2004; 2(1) Suppl. Future drugs LTD ISSN 1478-7210
8. RIVM rapport 2003
9. Richtlijn Lyme-borreliose, CBO 2004
10. Stricker RB, Laitin A .The Lyme wars: time to listen. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2003; 12, 1609-1614,
11. Casjens S, Palmer N, van Vugt R, Huang WM, Stevenson B, Rosa P, et al. .: A bacterial genome in flux: the twelve linear and nine circular extrachromosomal DNAs in an infectious isolate of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Mol Microbiol.* 2000; 35: 490-516
12. Liang FT, Jacobs MB, Bowers LC, Philipp MT: An immune evasion mechanism for spirochetal persistence in Lyme borreliose. *J.Exp. Med.* 2002; 195: 415-422,
13. Guner ES: Complement evasion by Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* grown in host-derived tissue co-cultures; role of fibronectin in complement resistance. *Experientia* 1996; 52: 364-372,
14. Linder S, Heimerl C, Fingerle V, Aepfelbacher M, Wilske B.: Coiling phagocytosis of *Borrelia burgdorferi* by primary human macrophages is controlled by CDC42Hs and Rac1 and involves recruitment of Wiskott-Aldrich syndrome protein and Arp2/3 complex. *Infect Immun.* 2001; 69(3):1739-46,
15. Rhen M, Eriksson S, Clements M, Bergstrom S, Normark SJ: The basis of persistent bacterial infection. *Trends Microbiol.* 2003; 11:80-86.

16. Brorson O, Brorson SH.: An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to tinidazole. *Int Microbiol.* 2004 Jun; 7(2):139-42.
17. Brorson O, Brorson SH.: An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. *Int Microbiol.* 2002 Mar; 5(1):25-31.
18. Gruntar I; Malovrh T; Murgia R; Cinco M: Conversion of *Borrelia garinii* cystic forms to motile spirochetes in vivo. *APMIS*, 2001; 109(5):383-8.
19. Alban PS; Nelson DR: Serum Starvation-Induced Cyst Formation in *Borrelia burgdorferi* Under Defined Conditions. *Microbiology*, Jan 2000; 146 (Pt 1):119-27.
20. Brorson O, Brorson SH.: An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. *APMIS.* 1999 Jun; 107(6):566-76.
21. Brorson O, Brorson SH.: A rapid method for generating cystic forms of *Borrelia burgdorferi*, and their reversal to mobile spirochetes. *APMIS.* 1998 Dec; 106(12):1131-41.
22. Brorson O, Brorson SH: In vitro conversion of *Borrelia burgdorferi* to cystic forms in spinal fluid, and transformation to mobile spirochetes by incubation in BSK-H medium. *Infection.* 1998 May-Jun; 26(3):144-50.
23. Brorson O, Brorson SH.: Transformation of cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to normal, mobile spirochetes. *Infection.* 1997 Jul-Aug; 25(4):240-6.
24. Mursic VP; Wanner G; Reinhardt S; Wilske B; Busch U; Marget W: Formation and Cultivation of *Borrelia burgdorferi* Spheroplast-L-form Variants. *Infection.* 1996 May-June; 24(3):218-26
25. Kersten A, Poitschek S, Rauch S, Aberer E: Effects of, and doxycycline on morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1127–1133,
26. Eucalb 2002. Website: <http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm>
27. Bakken L L, Callister S M, Wand P J, Schell R F. Interlaboratory comparison of test results for detection of Lyme disease by 516 participants in the Wisconsin State Laboratory of Hygiene/College of American Pathologists proficiency testing program. *J Clin Microbiol* 1997; 35:537-543
28. Hunfeld KP, Stanek G, Straube E, Hagedorn HJ, Schorner C, Muhlschlegel F, Brade V. Quality of Lyme disease serology. Lessons from the German Proficiency Testing Program 1999-2001. A preliminary report. *Wien Klin Wochenschr.* 2002 Jul 31; 114(13-14):591-600
29. Goossens HAT, Bogaard AE van den, Nohlmans MKE. Evaluation of fifteen commercially available serological tests for diagnosis of Lyme Borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 551-560.
30. Steere, AC, Grodzidki, RL, Kornblatt, AN, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. *New England Journal of Medicine* 1983; 308: 733-740.

31. Aguero-Rosenfeld, ME, Nowakowski, J, McKenna, DF, Carbonaro, CA, and GP Wormser. Serodiagnosis in early Lyme disease. *Journal of Clinical Microbiology* 1993; 31: 3090-3095.
32. Aguero-Rosenfeld, ME, Nowakowski, J, McKenna, DF, Carbonaro, CA, and GP Wormser. Evolution of the serologic response to *Borrelia burgdorferi* in treated patients with culture-confirmed erythema migrans. *Journal of Clinical Microbiology* 1996; 34: 1-9.
33. McCaulley ME: Guidelines for the clinical diagnosis of Lyme disease. *Annals of Internal Medicine*, 1998; 129(5): 422-423.
34. Donta ST. Tetracycline therapy of chronic Lyme Disease. *Clin Infect Dis* 1997; 25: S52-56,
35. Donta ST. Treatment of chronic Lyme disease with macrolide antibiotics. *Med Sci Monit*. 2003 Nov; 9(11):PI136-42.
36. Seronegativity in Lyme borreliosis and Other Spirochetal Infections, (A compilation of peer-reviewed literature reports.) 16 September 2003:
<http://www.lymeinfo.net/medical/LDSeronegativity.pdf>
37. Engstrom, SM, Shoop, E, and RC Johnson. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *Journal of Clinical Microbiology* 1995; 33: 419-427.
38. B. Wilske, L. Zöller, V. Brade, H. Eiffert, U.B. Göbel, G. Stanek, in cooperation with H.-W. Pfister. *Lyme Borreliosis*, 2000; MiQ 12
39. Krause PJ, Telford SR 3rd, Spielman A, Sikand V, Ryan R, Christianson D, Burke G, Brassard P, Pollack R, Peck J, Persing DH. Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 1996; 275:1657–60.
40. Benach JL, Coleman JL, Habicht GS, MacDonald A, Grunwaldt E, Giron JA. Serological evidence for simultaneous occurrences of Lyme disease and babesiosis. *J Infect Dis* 1985;152:473–7.
41. Boustani MR, Lepore TJ, Gelfand JA, Lazarus DS. Acute respiratory failure in patients treated for babesiosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1689–91.
42. Marcus LC, Steere AC, Duray PH, Anderson AE, Mahoney EB. Fatal pancarditis in a patient with coexistent Lyme disease and babesiosis. Demonstration of spirochetes in the myocardium. *Ann Intern Med* 1985;103:374–6.
43. DeMartino SJ, Carlyon JA, Fikrig E. Coinfections with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med* 2001; 345:150–1.
44. Krause PJ, McKay K, Thompson CA, Sikand VK, Lentz R, Lepore T, Closter L, Christianson D, Telford SR, Persing D, Radolf JD, Spielman A; Deer-Associated Infection Study Group. Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses: babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1184–91.

45. Eskow E, Rao RV, Mordechai E. Concurrent infection of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* and *Bartonella henselae*: evidence for a novel tickborne disease complex. *Arch Neurol* 2001; 58:1357–63.
46. McQuiston JH, Paddock CD, Holman RC, Childs JE. The human ehrlichioses in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:635–42.
47. Fallon BA, Nields JA, Burrassano JJ, Liegner KB, DelBene D, Liebowitz MR: The Neuropsychiatric Manifestations of Lyme Borreliosis: *Psychiatric Quarterly*, vol Spring 1992; 63, no. 1.
48. Coyle PK, Schutzer SE, Deng Z, et al: Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. *Neurology* 1995; 45:2010-2015.
49. Logian EL, Kaplan RE, Steere AC: Chronic manifestations of Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323:1438-1444.
50. Keller TL, Halperin JJ, Whitman M: PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients. *Neurology* 1992; 42: 32-42.
51. Krupp LB, Masur D, Schwartz J, Coyle PK, Langenbach LJ, Fernquist SK, Jandorf L, Halperin JJ. Cognitive functioning in late Lyme borreliosis. *Arch Neurol* 1991; 48: 1125-1129.
52. Kaplan RF, Meadows ME, Vincent LC, Logigian EL, Steere AC. Memory impairment and depression in patients with Lyme encephalopathy: comparison with fibromyalgia and non-psychotically depressed patients. *Neurology*. 1992;42:1263-1267.
53. Rissenberg M, Chambers S. Neuropsychological Deficits in Chronic Lyme Disease. Paper presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association; 1996.
54. Tager FA, Fallon BA, Keilp J, Rissenberg M, Liebowitz MR. A controlled study of cognitive deficits in children with chronic Lyme disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001 Fall; 13(4):500-7.
55. Fallon BA, Keilp J, Prohovnik I, Heertum RV, Mann JJ. Regional cerebral blood flow and cognitive deficits in chronic Lyme disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003 Summer; 15(3): 326-32.
56. Fallon BA, Nields JA, Parsons B, Liebowitz MR, Klein DF: Psychiatric Manifestations of Lyme Borreliosis: *J Clinical Psychiatry* July 1993: 54:7
57. Fallon BA, Schwartzberg M, Bransfield RC, Zimmerman B, Scotti A, Webber CA, Liebowitz MR: Late-Stage Neuropsychiatric Lyme Borreliosis, Differential Diagnosis and Treatment: *Psychosomatics* 1995 May-Jun; 36 (3) : 295-300
58. Fallon BA, Das S, Plutchok JJ, Tager F, Liegner K, Van Heertum R: Functional brain imaging and neuropsychiatric testing in Lyme disease. *Clin Infect Dis*. Jul 1997; 25 Suppl 1 : S57-S63

59. Donta ST. Late and chronic Lyme disease- *Med Clin North Am.* 2002 Mar;86(2):341-9, vii.
60. Choppa PC, Vojdani A, Tagle C, et al. Multiplex PCR for the detection of *Mycoplasma fermentans*, *M. hominis*, and *M. penetrans* in cell cultures and blood samples of patients with chronic fatigue syndrome. *Mol Cell Probes.* 12:301-8, 1998.
61. Nicolson GL, and Nicolson NL. Chronic infections as a common etiology for many patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and Gulf War Illness. *Intern J Med* 1998; 1:42-6.
62. Boustani MR, Lepore TJ, Gelfand JA, Lazarus DS. Acute respiratory failure in patients treated for babesiosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1689–91.
63. Benach JL, Coleman JL, Habicht GS, MacDonald A, Grunwaldt E, Giron JA. Serological evidence for simultaneous occurrences of Lyme disease and babesiosis. *J Infect Dis* 1985; 152:473–7.
64. Marcus LC, Steere AC, Duray PH, Anderson AE, Mahoney EB. Fatal pancarditis in a patient with coexistent Lyme disease and babesiosis. Demonstration of spirochetes in the myocardium. *Ann Intern Med* 1985; 103:374–6.
65. Krause PJ, Telford SR 3rd, Spielman A, Sikand V, Ryan R, Christianson D, Burke G, Brassard P, Pollack R, Peck J, Persing DH. Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 1996; 275:1657–60.
66. DeMartino SJ, Carlyon JA, Fikrig E. Coinfections with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med* 2001; 345:150–1.
67. Krause PJ, McKay K, Thompson CA, Sikand VK, Lentz R, Lepore T, Closter L, Christianson D, Telford SR, Persing D, Radolf JD, Spielman A; Deer-Associated Infection Study Group. Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses: babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1184–91.
68. Eskow E, Rao RV, Mordechai E. Concurrent infection of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* and *Bartonella henselae*: evidence for a novel tickborne disease complex. *Arch Neurol* 2001; 58:1357–63.
69. McQuiston JH, Paddock CD, Holman RC, Childs JE. The human ehrlichioses in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:635–42.
70. Meer-Scherrer L, Adelson M, Mordechai E, Lottaz B, Tilton R.: *Babesia microti* infection in Europe. *Curr Microbiol.* 2004 Jun; 48(6):435-7.
71. Meer-Scherrer L: *Babesia* Infections in Switzerland? *Infectious diseases — Official Swiss Federal Public Health Journal*, , 2000 January 12.
72. Cadavid D, O'Neill T, Schaefer H, Pachner AR. Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a nonhuman primate model of Lyme disease. *Lab Invest* 2000; 80:1043–54.

73. Montgomery RR, Nathanson MH, Malawista SE. The fate of *Borrelia burgdorferi*, the agent for Lyme disease, in mouse macrophages. Destruction, survival, recovery. *J Immunol* 1993; 150:909–15
74. Straubinger RK; Summers BA; Chang YF; Appel MJ. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected dogs after antibiotic treatment. *J Clin Microbiol*, 1997, 35: 111–6.
75. Oksi J, Marjamaki M, Nikoskelainen J, et al. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med* 1999; 31:225–32.
76. Petrovic M et al; Lyme borreliosis – A review of the late stages and treatment of four cases. *Acta Clinica Belgica*, 1998: 53(3):178-83.
77. Priem S, Burmester GR, Kamradt T, Wolbart K, Rittig MG, Krause A. Detection of *Borrelia burgdorferi* by polymerase chain reaction in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persisting Lyme arthritis after antibiotic therapy. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:118–21.
78. Bayer M E; Zhang L; Bayer M H. *Borrelia burgdorferi* DNA in the urine of treated patients with chronic Lyme disease symptoms. A PCR study of 97 cases. *Infection*. 1996; 24:347–53.
79. Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, Prokop J. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 1989;17:355–9.
80. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, Norton D, Levy L, Wall D, McCall J, Kosinski M, Weinstein A. 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.
81. Phillips S, Bransfield R, Sherr V, Brand S, Smith H, Dickson K, and Stricker R: Evaluation of Antibiotic Treatment in Patients with Persistent Symptoms of Lyme Disease. An ILADS Position Paper. 2003 April, <http://www.ilads.org/position.htm>

Versiedatum: 09-06-2005