Lymeziekte

Deze richtlijn is tot stand gekomen op initiatief van Nederlandse Internisten Vereniging
© 2012 - 2023 Richtlijnendatabase is een product ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

Inhoudsopgave

Lymeziekte 1

Inhoudsopgave 2

Startpagina - Lymeziekte 5

Epidemiologie van lymeziekte 6

Het voorkomen van lymeziekte in Nederland 7

Kans op lymeziekte na een tekenbeet 9

Voorkomen van Borrelia-species bij lymeziekte 14

Andere tekenoverdraagbare infecties in Nederland en Europa naast lymeziekte 17

Co-infecties met Borrelia burgdorferi s.l. en andere tekenoverdraagbare infecties in Nederland en Europa bij lymeziekte 21

Ziektebeelden bij lymeziekte 24

Erythema migrans (EM) bij lymeziekte 26

Borrelia-lymfocytoom bij lymeziekte 35

Acrodermatitis chronica atroficans bij lymeziekte 42

Overige huidmanifestaties bij lymeziekte 50

Reumatisch manifestaties bij lymeziekte 56

Cardiale manifestaties bij lymeziekte 61

Klinische uitingen van cardiale manifestaties bij lymeziekte 63

Diagnostiek lymecarditis bij lymeziekte 66

Behandeling lymecarditis bij lymeziekte 68

Neurologische manifestaties bij volwassenen bij lymeziekte 70

Psychiatrische manifestaties bij lymeziekte 76

Oculaire manifestaties bij lymeziekte 82

Interne manifestaties bij lymeziekte 84

Lymeziekte bij kinderen 87

Erythema Migrans (EM) bij kinderen met lymeziekte 89

Neuroborreliose bij kinderen met lymeziekte 91

Lyme-artritis bij kinderen met lymeziekte 94

Lymeziekte tijdens zwangerschap en congenitale lymeziekte 96

Laboratoriumdiagnostiek bij lymeziekte 99

Serologie bij lymeziekte 100

Antistofvorming in relatie tot ziekteduur bij lymeziekte 101

Relatie antistoffen en lymeziekte 105

EIA’s en IFA’s bij lymeziekte 109

Confirmatieserologie met immunoblot bij lymeziekte 115

Vervolgserologie bij lymeziekte 119

Ontstekingsparameters bij lymeziekte 121

Kweek bij lymeziekte 124

PCR bij lymeziekte 126

Immunologische testen bij lymeziekte 133

Evaluatie van een patient met (mogelijke) lymeziekte 137

Initiële diagnose van lymeziekte 138

Follow-up lymeziekte 143

Klachten na behandeling voor lymeziekte 146

Initiële behandeling van lymeziekte 158

Behandeling van vroege gelokaliseerde lymeziekte 164

Behandeling vroege gedissemineerde lymeziekte 174

Behandeling van lymemeningitis bij lymeziekte 180

Behandeling van geïsoleerde facialisparese bij lymeziekte 188

Behandeling van lymecarditis bij lymeziekte 195

Behandeling van overige vormen van gedissemineerde lymeziekte 201

Behandeling van late gedissemineerde lymeziekte 207

Behandeling van lyme-artritis bij lymeziekte 213

Behandeling van Acrodermatitis chronica atrophicans bij lymeziekte 220

Behandeling van chronische neuroborreliose bij lymeziekte 226

Tweedelijnsbehandeling van lymeziekte 232

Langdurige behandeling van lymeziekte 239

Preventie van lymeziekte 252

Risicogebieden vermijden ter preventie van lymeziekte 254

Beschermende kleding ter preventie van lymeziekte 257

Insectenwerende middelen ter preventie van lymeziekte 260

Snel verwijderen van teek bij lymeziekte 264

Ontsmetten van de wond bij lymeziekte 268

Antibiotische profylaxe na een tekenbeet bij lymeziekte 271

Voorlichting over lymeziekte 277

Lymeziekte en arbeidsomstandigheden 280

Risico-inventarisatie en -evaluatie bij lymeziekte 282

Preventief medisch onderzoek bij lymeziekte 284

Lymeziekte als beroepsziekte 286

Kwetsbare groepen bij lymeziekte 288

Invloed acute lymeziekte op arbeidsgeschiktheid 290

Ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid bij lymeziekte 292

De verzekeringsgeneeskundige beoordeling van lymeziekte 294

Waarborging implementatie richtlijn lymeziekte 298

Startpagina - Lymeziekte

Waar gaat deze richtlijn over?
Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met lymeziekte. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Het voorkomen van lymeziekte en het risico op lymeziekte na een tekenbeet
- Ziektebeelden bij lymeziekte
- Diagnostiek bij lymeziekte
- De initiële behandeling en latere behandelingen van lymeziekte
- Preventie van lymeziekte
- Lymeziekte en arbeidsomstandigheden

Voor wie is de richtlijn bedoeld?
De richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met lymeziekte.

Voor patiënten
Lymeziekte is een ziekte die wordt veroorzaakt door de bacterie Borrelia. Lymeziekte wordt daarom ook wel borreliose genoemd. De verschijnselen bij lymeziekte kunnen variëren. Het betreft voornamelijk afwijkingen in de huid, het perifere en centrale zenuwstelsel, en hart en gewrichten. Borrelia wordt overgedragen door een beet van een besmette teek. Lang niet alle teken zijn besmet; het besmettingspercentage verschilt per seizoen en per streek. In Nederland is gemiddeld 25 procent van de teken besmet.

Meer informatie over lymeziekte is te vinden op Thuisarts:
https://www.thuisarts.nl/ziekte-van-lyme

Meer informatie over lymeziekte is ook te vinden op de website van de dermatologen:
http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2015/11/Folder-Ziekte-van-Lyme-11-11-2014.pdf

Meer informatie over lymeziekte is ook te vinden op de website van het RIVM:
http://rivm.nl/Onderwerpen/T/Tekenbeten_en_lyme

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?
De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de huisartsen, microbiologen, internisten, neurologen, reumatologen, dermatologen, cardiologen, kinderartsen, psychiaters, revalidatieartsen, eerstehulpartsen, ziekenhuisapothekers, bedrijfsgeneeskundigen, klinisch chemici, medische verzekeringsgeneeskundigen.
De Nederlandse Vereniging voor Lymepatiënten (NVLP) heeft zich na vier jaar teruggetrokken uit de richtlijnwerkgroep. Zij hebben zich van de inhoud van de uiteindelijke richtlijn gedistantieerd. Het ging daarbij met name om de benadering van patiënten met persisterende klachten na behandeling.
Voor de huisartsen is er ook een NHG-Standaard Lymeziekte, die in een paralleltraject ontwikkeld is en goed aansluit op de NIV-richtlijn.

Epidemiologie van lymeziekte

Deze module behandelt de epidemiologie van lymeziekte. In de submodulen komen de volgende onderwerpen aan bod:

- Het voorkomen van tekenbeten en klinische manifestaties van lymeziekte in Nederland
- Kans op lymeziekte na een tekenbeet

- Voorkomen van verschillende Borrelia-species
- Andere tekenoverdraagbare infecties in Nederland en Europa
- Co-infecties met Borrelia burgdorferi s.l. en andere tekenoverdraagbare infecties in Nederland en Europa

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Boon den S, Schellekens JF, Schouls LM, Suijkerbuijk AW, Docters van Leeuwen B, van Pelt W. Verdubbeling van het aantal consulten voor tekenbeten en Lyme-borreliose in de huisartsenpraktijk in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004; 148(14): 665-70.
Hofhuis A, van der Giessen JW, Borgsteede FH, Wielinga PR, Notermans DW, van Pelt W. Lyme borreliosis in the Netherlands: strong increase in GP consultations and hospital admissions in past 10 years. Euro Surveill. 2006; 11(6): E060622.2.
Hofhuis A, Harms MG, van der Giessen JWB, Sprong H, Notermans DW, van Pelt W. Ziekte van Lyme in Nederland 1994-2009: Aantal huisartsconsulten blijft toenemen. Is voorlichting en curatief beleid genoeg? Infectieziekten Bulletin 2010; 21(3):84-7.
Kuiper H. Klinisch spectrum en indicentie van neuroborreliose in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004; 148(14): 670-3.

Het voorkomen van lymeziekte in Nederland

Uitgangsvraag

Het voorkomen van tekenbeten en klinische manifestaties van lymeziekte in Nederland

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

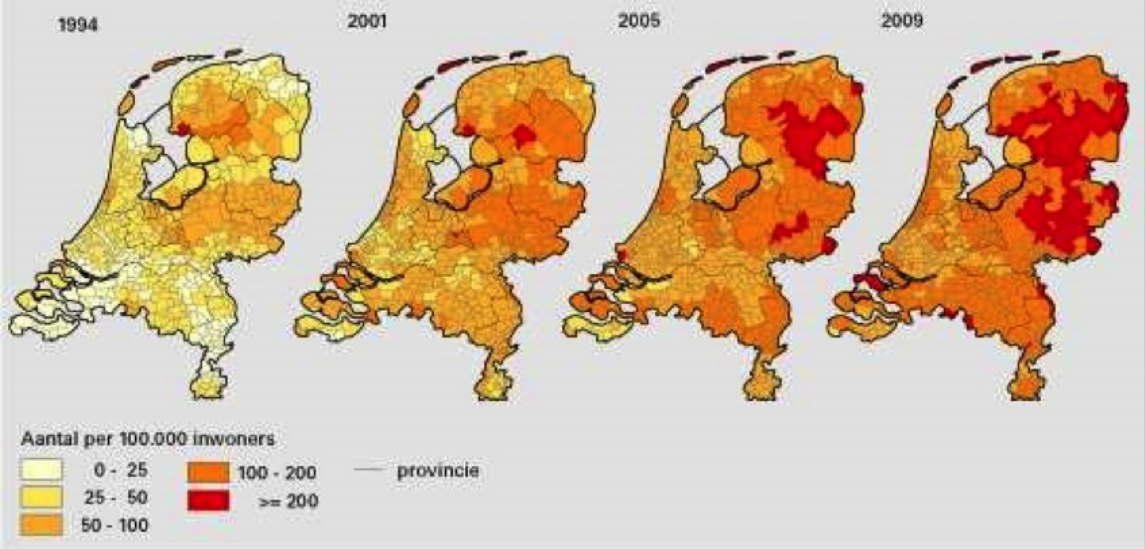
n.v.t.	Het aantal huisartsconsulten voor tekenbeten en erythema migrans is sterk toegenomen tussen 1994 en 2009, waarbij gebieden met relatief hoog risico te onderscheiden zijn.

Samenvatting literatuur

Uit een inventarisatie onder alle Nederlandse huisartsen bleek dat erythema migrans als manifestatie van lymeziekte in Nederland in 1994 (populatiedekking van 88%) bij 6.500 patiënten werd geconstateerd, met een aantal duidelijke concentratiegebieden. In 2001 (populatiedekking van 68%) bleek het aantal gevallen te zijn verdubbeld tot 13.000 (Den Boon 2004). Ook het aantal consulten voor tekenbeten is in die periode verdubbeld van
33.000 in 1994 tot 65.000 in 2001. De uitkomsten van de vervolgonderzoeken in 2006 (populatiedekking van 71%) en 2009 (populatiedekking van 65%) toonden een sterke toename van huisartsconsulten voor tekenbeten en EM. Volgens de onderzoeken zagen de huisartsen in 2006 circa 73.000 patiënten met tekenbeten en in 2009 circa 93.000 patiënten met tekenbeten en nam het aantal patiënten met EM toe tot 17.000 respectievelijk 22.000 (Hofhuis 2006, 2010). Uit de enquête komen de volgende gebieden met verhoogd risico naar voren: Zuid-Friesland, Achterhoek, Drenthe, Veluwe, Utrechtse Heuvelrug en de duingebieden, inclusief de Waddeneilanden (zie figuur 1.1).

In 2003 is een inventarisatie op basis van een registratie- en een coderingssysteem uitgevoerd onder alle vakgroepen neurologie in Nederland om het klinisch spectrum en de incidentie van neuroborreliose in Nederland te onderzoeken. Aangezien in het onderzoek als inclusiecriterium voor de diagnose pleiocytose van de liquor in combinatie met een positieve IgM- of IgG-antistoffentest in serum of liquor was aangenomen, betrof het feitelijk een onderzoek naar het voorkomen van lymemeningitis. Door 35% van de vakgroepen Neurologie werden 20 patiënten geregistreerd die voldeden aan de gestelde criteria. De in het onderzoek gevonden neurologische ziektebeelden waren vooral pijnlijke radiculitis (75%) en perifere facialisparese (40%). Meningeale prikkelingsverschijnselen werden zelden gevonden. De werkelijke incidentie van *Borrelia*-meningitis kan beduidend afwijken van de gevonden incidentie door het lage responsepercentage vooral uit de gebieden met een hoog risico op tekenbeten en erythema migrans. Andere factoren die tot een te lage inschatting van de incidentie van lymemeningitis leiden zijn het niet in het onderzoek meedoen van de

kinderartsen (circa 25% van de lymemeningitisgevallen betreft kinderen in de leeftijd tot en met 16 jaar) en de manier waarop registratiesystemen zijn gebruikt. De incidentie van lymemeningitis in Nederland in 2001 werd door extrapolatie geschat op 57 patiënten (3,6 per miljoen inwoners) (Kuiper 2004). Waarschijnlijk is dit een te lage schatting.



Figuur 1.1 De geografische verdeling van huisartsconsulten voor erythema migrans per 100.000 inwoners van Nederland in 1994), 2001, 2005 en 2009 (bron: Hofhuis 2010)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Boon den S, Schellekens JF, Schouls LM, Suijkerbuijk AW, Docters van Leeuwen B, van Pelt W. Verdubbeling van het aantal consulten voor tekenbeten en Lyme-borreliose in de huisartsenpraktijk in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004; 148(14): 665-70.
Hofhuis A, van der Giessen JW, Borgsteede FH, Wielinga PR, Notermans DW, van Pelt W. Lyme borreliosis in the Netherlands: strong increase in GP consultations and hospital admissions in past 10 years. Euro Surveill. 2006; 11(6): E060622.2.
Hofhuis A, Harms MG, van der Giessen JWB, Sprong H, Notermans DW, van Pelt W. Ziekte van Lyme in Nederland 1994-2009: Aantal huisartsconsulten blijft toenemen. Is voorlichting en curatief beleid genoeg? Infectieziekten Bulletin 2010; 21(3):84-7.
Kuiper H. Klinisch spectrum en indicentie van neuroborreliose in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004; 148(14): 670-3.

Kans op lymeziekte na een tekenbeet

Uitgangsvraag

Kans op lymeziekte na een tekenbeet.

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

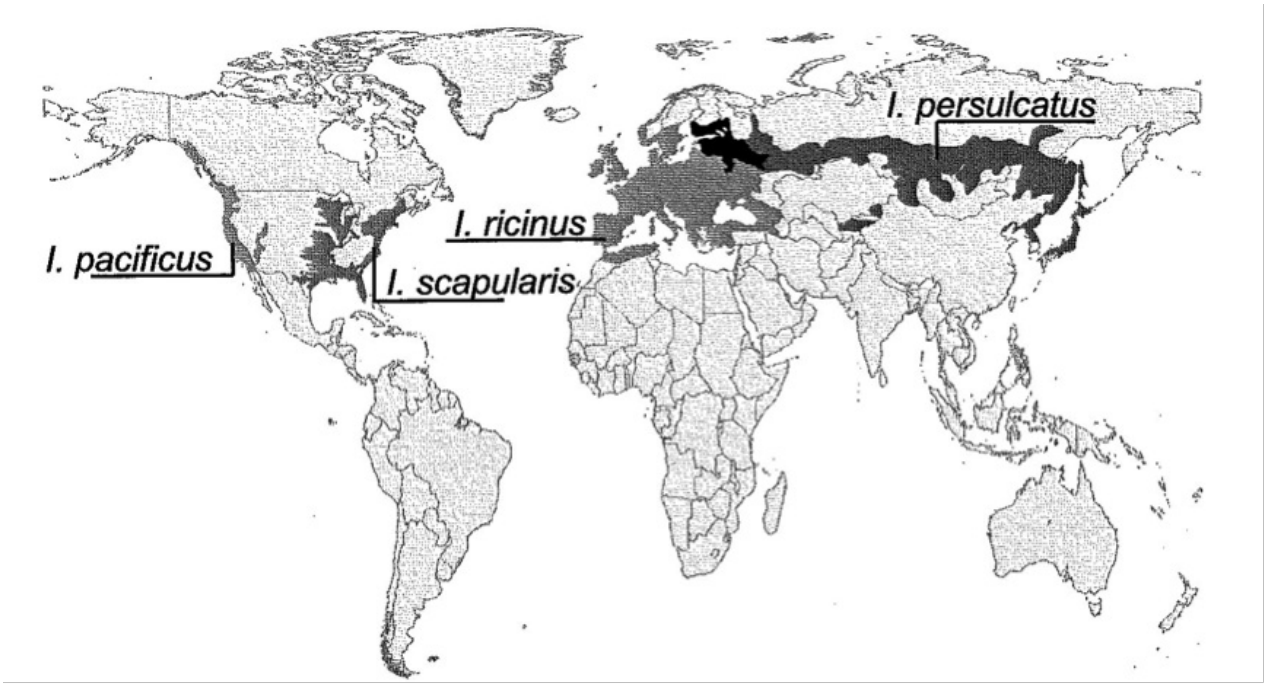
Conclusies

Niveau 2	De kans op erythema migrans na een tekenbeet in Europese studies varieert tussen 0,3 en 5,2%, en daarnaast de kans op asymptomatische seroconversie tussen 3,2 en 5,4% *B Nahimana 2004, Jacobs 2008, Fryland 2011, Huegli 2011*

Niveau 3	De kans op lymeziekte na een tekenbeet in Nederland is klein. Bij een groep patiënten op Ameland bij wie de teek in de meerderheid (84%) binnen 24 uur werd verwijderd was deze kans kleiner dan 3%. *B Jacobs 2008*

Samenvatting literatuur

In een overzichtsartikel beschrijft Zdenek Hubalek (2009) het voorkomen en andere epidemiologische factoren van lymeziekte in de diverse werelddelen. Lymeziekte komt voor in Europa tussen de 35 en 60° breedtegraad en in Noord Amerika tussen 30 en 55° breedtegraad, in Afrika alleen in het uiterste Noorden en in Azië in de Noordelijke gebieden (zie figuur 1). Lymeziekte komt weinig voor boven een hoogte van 1000 m. De geografische spreiding van *Ixodes ricinus* en lymeziekte komen met elkaar overeen. In Noord Amerika, Rusland en Azië wordt de ziekte van Lyme overgebracht door andere tekensoorten.



Figuur 1. Approximate geographic distributions of four medically important Ixodes ricinus complex ticks (bron: Swanson 2006)

In Europa wordt het jaarlijks aantal vastgestelde gevallen van lymeziekte geschat op 196.000. De incidentie van lymeziekte (per 100.000 inwoners) verschilt per land en per regio. De laatste tien jaren blijkt de incidentie van lymeziekte in een aantal landen in Europa, waaronder Nederland, sterk toe te nemen. De incidentie van lymeziekte heeft in de meeste landen een piek in mei en juni. Lymeziekte komt het meest voor op de leeftijd van 5-9 jaar en 50-64 jaar (bimodale verdeling) en het minst op de leeftijd van 20-24 jaar. Deze bimodale leeftijdsverdeling komt in veel Europese landen voor.
De incidentie van consulten voor een tekenbeet in Nederland verdrievoudigde van 191 per 100.000 in 1994 naar 564 patiënten met tekenbeet per 100.000 inwoners in 2009. De werkelijke incidentie van tekenbeten ligt waarschijnlijk vele malen hoger want slechts een klein gedeelte van de mensen raadpleegt na een tekenbeet de huisarts. Uit onderzoek in 1996 bleek dat er ongeveer 15 keer zoveel tekenbeten voorkomen in de algemene populatie als door huisartsen worden gezien (Den Boon 2004).
De incidentie van erythema migrans werd in 1994 geschat op 39 per 100.000 personen. In 2009 was deze incidentie ruim verdrievoudigd en opgelopen tot 134 per 100.000 personen (Hofhuis 2006, 2010). Hier kan sprake zijn van overschatting door ‘reporter bias’.

In een Zweeds onderzoek bij 341 personen die zich meldden met een tekenbeet, kreeg 1 persoon (0,3%) een erythema migrans en kregen 10 personen (2,9%) een asymptomatische seroconversie binnen 3 maanden. De frequentie van asymptomatische seroconversie na een beet met een PCR-positieve teek was 4 op 64 (6,3%) en 7/277 (2,5%) na een beet met een PCR-negatieve teek. De laatste bevinding zou verklaard kunnen worden door foutnegativiteit van de PCR of doordat de persoon door meerdere, niet geteste teken is gebeten (Fryland 2011).
In een Zwitsers onderzoek bij 269 personen met een tekenbeet ontstond bij 14 personen (5,2%) een erythema migrans en hadden eveneens 14 personen (5,2%) een asymptomatische seroconversie. Na een beet met een PCR-positieve teek had 5 van 61 personen (8,2%) een erythema migrans of asymptomatische

seroconversie. Na een beet door een PCR-negatieve teek was dit percentage 5,6% (7 op 125 personen). De verklaring dat ook na een beet met een PCR-negatieve teek lymeziekte kan optreden, wordt gezocht in het ook gebeten zijn door een niet geteste teek of in een fout-negatief resultaat van de PCR (Huegli 2011). In een ander Zwitsers onderzoek bij 376 personen met een tekenbeet kregen 3 personen (0,8%) een erythema migrans en 14 personen een asymptomatische seroconversie (3,7%) (Nahimana 2004).

In een studie bij patiënten van een huisartsenpraktijk op Ameland ontwikkelde één van de 167 patiënten (0,60%, 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,03-2,92%) tijdens de follow-up na zes maanden griepachtige verschijnselen die op lymeziekte zouden kunnen wijzen (Jacobs 2008). De enige patiënt in dit onderzoek die lymeziekte ontwikkelde had de teek na 24 uur verwijderd. Niemand van de 123/146 (informatie bekend, 84%) patiënten bij wie de teek binnen 24 uur is verwijderd ontwikkelde lymeziekte. In de studie werden 216 teken onderzocht die grotendeels binnen 24 uur van de patiënten waren verwijderd. Er werd een besmettingspercentage met *Borrelia* gevonden van 20,4% (volwassen teken 21,1%, nimfen 24,6% en larven 3%) wat overeenkomt met de gemiddelde besmettingspercentages van teken in Nederland. De studie suggereert dat de kans op lymeziekte na een tekenbeet klein is. Het tijdig opmerken en verwijderen van de teek bij de patiënten in deze studie heeft de kans op overdracht van *Borrelia* waarschijnlijk verkleind. Het is goed mogelijk dat bij personen die een tekenbeet niet opmerken, de aanhechting langer duurt en de kans op lymeziekte groter is.

De dichtheid van teken en de besmettingsgraad met *Borrelia* in Nederland varieert sterk per levensstadium van de teek (larve/nimf/volwassen), per locatie, per seizoen en per jaar. Een grootschalige veldstudie naar tekendichtheid en -besmetting in Nederland in de jaren 2000 tot 2004 op vier locaties met verschillende soorten vegetatie gedurende de maanden april tot september rapporteerde een gemiddeld besmettingspercentage met *Borrelia* van 7,6% in 3075 teken (Wielinga 2006). In die vijf jaar varieerde de besmettingsgraad van teken tussen de 0,8% en 11,5% in de vier locaties. Zowel in de dichtheid van teken als de besmettingsgraad met *Borrelia* werd echter geen stijgende of dalende trend gezien over de jaren. Om trends in tijd te bestuderen, is de tekenverzameling tot op heden gecontinueerd op één locatie (Wielinga 2006). In een andere veldstudie onderzochten Takken *et al.* (2008) 773 nimfen op *Borrelia*-besmetting uit juli, september en november 2006 en 1193 teken uit januari, maart, mei, juli, september en november 2007, verzameld op tien locaties verspreid over Nederland. In de drie maanden in 2006 varieerde het besmettingspercentage tussen 21,5% en 29,0%. In de zes maanden in 2007 varieerde het besmettingspercentage tussen nul procent en 13,0% (Takken 2008). In een studie van Gassner *et al.* (2008) werden 1747 teken verzameld in een eikenbos en een dennenbos tussen maart en juli 2005. Het besmettingspercentage met *Borrelia* varieerde van nul procent in larven, tot 26% in nimfen en 33% in adulte teken (Gassner 2008). Ook door Wielinga *et al.* (2006) werden oplopende besmettingspercentages gevonden in de verschillende levensstadia van teken, hoewel gemiddeld lagere besmettingspercentages gevonden werden dan bij Gassner *et al.*, wat vooral verklaard kan worden door de verschillen in locatie, tijd en seizoen Gassner 2008).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Angelakis E, Billeter SA, Breitschwerdt EB, Chomel BB, Raoult D. Potential for Tick-borne Bartonelloses. Emerging infectious Diseases. 2010; 16(3): 385-91.

Alekseev, A. N, H. V. Dubinina, I. Van De Pol, and L. M. Schouls. Identification of Ehrlichia spp. and Borrelia burgdorferi s.l. in Ixodes ticks in the Baltic areas of Russia. J. Clin. Microbiol. 2001; 39: 2237Ð2242.

Bakken JS, Dumler JS. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1078: 236-47

Boon den S, Schellekens JF, Schouls LM, Suijkerbuijk AW, Docters van Leeuwen B, van Pelt W. Verdubbeling van het aantal consulten voor tekenbeten en Lyme-borreliose in de huisartsenpraktijk in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004; 148(14): 665-70.

Dobbenburgh van A, Dam van AP, Fikrig E. Human granulocytic ehrlichiosis in western Europe. N Engl J Med. 1999; 340(15): 1214-6.

Fehr JS, Bloemberg GV, Ritter C, Hombach M, Lscher TF, Weber R, et al. Septicemia caused by tick-borne bacterial pathogen Candidatus Neoehrlichia mikurensis. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]; 2010. Available from http://www.cdc.gov/EID/content/16/7/1127.htm.

Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljic E, Leonhard S, Hofmann H, Weber K, Pfister K, Strle F, Wilske B. Epidemiological aspects and molecular characterization of Borrelia burgdorferi s.l. s.l. from southern Germany with special respect to the new species Borrelia spielmanii sp. nov. Int J Med Microbiol. 2008; 298(3-4): 279-90.

Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren PE, Nyman D, Ekerfelt C, Forsberg P. Low risk of developing Borrelia burgdorferi infection in the south-east of Sweden after being bitten by a Borrelia burgdorferi-infected tick. Int J Infect Dis. 2011 Mar;15(3):e174-81. Epub 2010 Dec 17.

Gassner F, Verbaarschot P, Smallegange RC, Spitzen J, Van Wieren SE, Takken W. Variations in Ixodes ricinus density and Borrelia infections associated with cattle introduced into a woodland in the Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2008; 74(23): 7138-44.

Groen J, Koraka P, Nur YA, Avsic-Zupanc T, Goessens WH, Ott A, Osterhaus AD. Serologic evidence of ehrlichiosis among humans and wild animals in The Netherlands. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002; 21(1): 46-9.

Huegli D, Moret J, Rais O, Moosmann Y, Erard P, Malinverni R, Gern L. Prospective study on the incidence of infection by Borrelia burgdorferi sensu lato after a tick bite in a highly endemic area of Switzerland. Ticks Tick Borne Dis. 2011 Sep;2(3):129-36. doi: 10.1016/j.ttbdis.2011.05.002. Epub 2011 Jul 28.

Heyman P, Cochez C, Hofhuis A, Giessen JW, et al. A clear and present danger: tick-borne diseases in Europe. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010:8(1):33-50.

Hofhuis A, van der Giessen JW, Borgsteede FH, Wielinga PR, Notermans DW, van Pelt W. Lyme borreliosis in the Netherlands: strong increase in GP consultations and hospital admissions in past 10 years. Euro Surveill. 2006; 11(6): E060622.2.

Hofhuis A, Harms MG, van der Giessen JWB, Sprong H, Notermans DW, van Pelt W. Ziekte van Lyme in Nederland 1994-2009: Aantal huisartsconsulten blijft toenemen. Is voorlichting en curatief beleid genoeg? Infectieziekten Bulletin 2010; 21(3):84-7.

Hubalek Z. Epidemiology of Lyme Borreliosis. Curr Probl Dermatol. Basel, Karger. 2009; 37: 31-50.

Jacobs J.J.W.M, G.T.Noordhoek, J.M.M.Brouwers, P.R.Wielinga, J.P.A.M.Jacobs en A.H.Brandenburg. Kleine kans op lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152: 2022-6.

Krause PJ,Telford III SR, Spielman A, Sikand V, Ryan R, Christianson D, Burk G, Brassard P, Peck J, Persing DH. Concurrent Lyme Disease and Babesiosis Ð Evidence for Increased Severity and Duration of Illness. JAMA. 1996;275(21):1657-1660.

Krause PJ, McKay K, Thompson CA, Sikand VK, Lentz R, Lepore T, Closter L, Christianson D, Telford III SR, Persing D, Radolf JD, Spielman A, The Deer-Associated Infection Study Group. Disease-Specific Diagnosis of Coinfecting Tickborne Zoonoses: Babesiosis, Human Granulocytic Ehrlichiosis, and Lyme Disease. Clinical Infectious Diseases 2002;34(9):1184-1191.

Kuiper H. Klinisch spectrum en indicentie van neuroborreliose in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004; 148(14): 670-3.

Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Pter O. Risk of Borrelia burgdorferi infection in western Switzerland following a tick bite. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004 Aug;23(8):603-8. Epub 2004 Jul 24.

Nijhof AM, Bodaan C, Postigo M, Nieuwenhuijs H, Opsteegh M, Franssen L, Jebbink F, Jongejan F. Ticks and associated pathogens collected from domestic animals in the Netherlands. Vector Borne Zoonotic Dis. 2007; 7(4): 585-96.
Overbeek van L, Gassner F, van der Plas CL, Kastelein P, Nunes-da Rocha U, Takken W. Diversity of Ixodes ricinus tick-associated bacterial communities from different forests. FEMS Microbiol Ecol. 2008; 66(1): 72-84.
Schouls LM, Van De Pol I, Rijpkema SG, Schot CS. Detection and identification of Ehrlichia, Borrelia burgdorferi s.l. sensu lato, and Bartonella species in Dutch Ixodes ricinus ticks. J Clin Microbiol. 1999; 37(7): 2215-22.
Sprong H, Wielinga PR, Fonville M, Reusken C, Brandenburg AH, Borgsteede F, Gaasenbeek C, van der Giessen JW. Ixodes ricinus ticks are reservoir hosts for Rickettsia helvetica and potentially carry flea-borne Rickettsia species. Parasit Vectors. 2009; 2(1): 41.
Stanek G, Strle F. Lyme disease: European perspective. Infect Dis Clin North Am. 2008; 22(2): 327-39.
Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 2001; 345: 115-25.
Strle F. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. Int J Med Microbiol. 2004; 293 Suppl 37: 27-35.
Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of lyme borreliosis. Curr Probl Dermatol. 2009; 37: 51-110.
Swanson SJ, Neitzel D, Reed KD, Belongia EA. Coinfections acquired from ixodes ticks. Clin Microbiol Rev. 2006; 19(4): 708-27.
Takken W, Vliet van AJH, Overbeek van L, Gassner F, Jacobs F, Bron WA, Mulder S. Teken, tekenbeten en Borrelia infecties in Nederland. Periode 2006 - 2007. Rapport 2008. Wageningen Universiteit, Laboratorium voor Entomologie.
Telford III SR, Wormser GP. Bartonella spp. Transmission by Ticks Not Established. Emerging infectious Diseases. 2010; 16(3); 379-83.
Tijsse-Klasen E, Fonneville M, Nijhof AM, Gassner F, Hovius KE, Jongejan F, Takken W, Reimerink JR, Overgaauw PAM, Sprong H. Absence of zoonotic Bartonella species in questing ticks: First detection of Bartonella clarridgeiae and Ricketrsia felis in cats fleas in the Netherlands.
Wielinga PR, Gaasenbeek C, Fonville M, de Boer A, de Vries A, Dimmers W, Akkerhuis Op Jagers G, Schouls LM, Borgsteede F, van der Giessen JW. Longitudinal analysis of tick densities and Borrelia, Anaplasma, and Ehrlichia infections of Ixodes ricinus ticks in different habitat areas in The Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2006; 72(12): 7594-601.
Wielinga PR, Fonville M, Sprong H, Gaasenbeek C, Borgsteede F, Giessen JW. Persistent Detection of Babesia EU1 and Babesia microti in Ixodes ricinus in The Netherlands During a 5Year Surveillance: 2003-2007. Vector Borne Zoonotic Dis. 2009; 9 (1): 119-122.

Voorkomen van Borrelia-species bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Voorkomen van verschillende Borrelia-species.

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	In Europa wordt lymeziekte vooral veroorzaakt door de genotypen *B. afzelii* en *B. garinii* en minder vaak door *B. burgdorferi s.s, B. bavariensis* en *B. spielmanii*. In Nederlandse teken wordt *B. afzelii* het meest gerapporteerd. *B Wielinga 2006, Fingerle 2007*

Samenvatting literatuur

Lymeziekte wordt in de Verenigde Staten uitsluitend veroorzaakt door het genotype *B. burgdorferi s.s.,* zoals blijkt uit patiëntenmaterialen. Echter in Europa wordt de ziekte meestal veroorzaakt door de genotypen *B. afzelii* en *B. garinii* en minder vaak door *B. burgdorferi s.s., B. bavariensis* en *B. spielmanii*. De pathogeniciteit van de genotypen *B. valaisiana, B. lusitaniae* en *B. bissettii* is minder duidelijk, hoewel deze genotypen soms geïsoleerd worden uit patiëntenmateriaal (Steere 2001, Strle 2009, Stanek 2008, Fingerle 2008).*B. afzelii* geeft vooral huidmanifestaties terwijl *B. garinii* vooral de oorzaak is van neurologische manifestaties. *B. burgdorferi s.s.* wordt geassocieerd met gewrichtsaandoeningen (Strle 2009). Hoewel de hoofdkenmerken van de ziekte in Europa en de Verenigde Staten hetzelfde zijn, bestaan hierdoor wel degelijk verschillen in voorkomen en manifestaties tussen beide continenten (Steere 2001).
Met uitzondering van de studie van Takken *et al*. (2008), werd bij de Nederlandse studies onder paragraaf 1.2 ook het genotype van *Borrelia* bepaald aan de hand van het gevonden DNA in teken. Veruit het meest gevonden genotype was *B. afzelii*. Het recent ontdekte genotype *B. ruski* dat nauw verwant is aan *B. afzelii*, werd ook gevonden in Nederlandse teken (Alekseev 2001). Verder werd in mindere mate *B. garinii*, *B. valaisiana* en zeer zeldzaam ook *B. burgdorferi s.s.* gevonden.
Dubbelinfecties met verschillende genotypen van *Borrelia* binnen één teek komen voor in ongeveer 1% van de teken in Nederland (Wielinga 2006, Van Overbeek 2008, Gassner 2008). Ook in patiëntenmateriaal werden gelijktijdige infecties aangetoond met meerdere genotypen (Strle 2009).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Angelakis E, Billeter SA, Breitschwerdt EB, Chomel BB, Raoult D. Potential for Tick-borne Bartonelloses. Emerging infectious Diseases. 2010; 16(3): 385-91.

Alekseev, A. N, H. V. Dubinina, I. Van De Pol, and L. M. Schouls. Identification of Ehrlichia spp. and Borrelia burgdorferi s.l. in Ixodes ticks in the Baltic areas of Russia. J. Clin. Microbiol. 2001; 39: 2237Ð2242.

Bakken JS, Dumler JS. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1078: 236-47

Boon den S, Schellekens JF, Schouls LM, Suijkerbuijk AW, Docters van Leeuwen B, van Pelt W. Verdubbeling van het aantal consulten voor tekenbeten en Lyme-borreliose in de huisartsenpraktijk in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004; 148(14): 665-70.

Dobbenburgh van A, Dam van AP, Fikrig E. Human granulocytic ehrlichiosis in western Europe. N Engl J Med. 1999; 340(15): 1214-6.

Fehr JS, Bloemberg GV, Ritter C, Hombach M, Lscher TF, Weber R, et al. Septicemia caused by tick-borne bacterial pathogen Candidatus Neoehrlichia mikurensis. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]; 2010. Available from http://www.cdc.gov/EID/content/16/7/1127.htm.

Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljic E, Leonhard S, Hofmann H, Weber K, Pfister K, Strle F, Wilske B. Epidemiological aspects and molecular characterization of Borrelia burgdorferi s.l. s.l. from southern Germany with special respect to the new species Borrelia spielmanii sp. nov. Int J Med Microbiol. 2008; 298(3-4): 279-90.

Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren PE, Nyman D, Ekerfelt C, Forsberg P. Low risk of developing Borrelia burgdorferi infection in the south-east of Sweden after being bitten by a Borrelia burgdorferi-infected tick. Int J Infect Dis. 2011 Mar;15(3):e174-81. Epub 2010 Dec 17.

Gassner F, Verbaarschot P, Smallegange RC, Spitzen J, Van Wieren SE, Takken W. Variations in Ixodes ricinus density and Borrelia infections associated with cattle introduced into a woodland in the Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2008; 74(23): 7138-44.

Groen J, Koraka P, Nur YA, Avsic-Zupanc T, Goessens WH, Ott A, Osterhaus AD. Serologic evidence of ehrlichiosis among humans and wild animals in The Netherlands. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002; 21(1): 46-9.

Huegli D, Moret J, Rais O, Moosmann Y, Erard P, Malinverni R, Gern L. Prospective study on the incidence of infection by Borrelia burgdorferi sensu lato after a tick bite in a highly endemic area of Switzerland. Ticks Tick Borne Dis. 2011 Sep;2(3):129-36. doi: 10.1016/j.ttbdis.2011.05.002. Epub 2011 Jul 28.

Heyman P, Cochez C, Hofhuis A, Giessen JW, et al. A clear and present danger: tick-borne diseases in Europe. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010:8(1):33-50.

Hofhuis A, van der Giessen JW, Borgsteede FH, Wielinga PR, Notermans DW, van Pelt W. Lyme borreliosis in the Netherlands: strong increase in GP consultations and hospital admissions in past 10 years. Euro Surveill. 2006; 11(6): E060622.2.

Hofhuis A, Harms MG, van der Giessen JWB, Sprong H, Notermans DW, van Pelt W. Ziekte van Lyme in Nederland 1994-2009: Aantal huisartsconsulten blijft toenemen. Is voorlichting en curatief beleid genoeg? Infectieziekten Bulletin 2010; 21(3):84-7.

Hubalek Z. Epidemiology of Lyme Borreliosis. Curr Probl Dermatol. Basel, Karger. 2009; 37: 31-50.

Jacobs J.J.W.M, G.T.Noordhoek, J.M.M.Brouwers, P.R.Wielinga, J.P.A.M.Jacobs en A.H.Brandenburg. Kleine kans op lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152: 2022-6.

Krause PJ,Telford III SR, Spielman A, Sikand V, Ryan R, Christianson D, Burk G, Brassard P, Peck J, Persing DH. Concurrent Lyme Disease and Babesiosis Ð Evidence for Increased Severity and Duration of Illness. JAMA. 1996;275(21):1657-1660.

Krause PJ, McKay K, Thompson CA, Sikand VK, Lentz R, Lepore T, Closter L, Christianson D, Telford III SR, Persing D, Radolf JD, Spielman A, The Deer-Associated Infection Study Group. Disease-Specific Diagnosis of Coinfecting Tickborne Zoonoses: Babesiosis, Human Granulocytic Ehrlichiosis, and Lyme Disease. Clinical Infectious Diseases 2002;34(9):1184-1191.

Kuiper H. Klinisch spectrum en indicentie van neuroborreliose in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004; 148(14): 670-3.

Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Pter O. Risk of Borrelia burgdorferi infection in western Switzerland following a tick bite. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004 Aug;23(8):603-8. Epub 2004 Jul 24.

Nijhof AM, Bodaan C, Postigo M, Nieuwenhuijs H, Opsteegh M, Franssen L, Jebbink F, Jongejan F. Ticks and associated pathogens collected from domestic animals in the Netherlands. Vector Borne Zoonotic Dis. 2007; 7(4): 585-96.
Overbeek van L, Gassner F, van der Plas CL, Kastelein P, Nunes-da Rocha U, Takken W. Diversity of Ixodes ricinus tick-associated bacterial communities from different forests. FEMS Microbiol Ecol. 2008; 66(1): 72-84.
Schouls LM, Van De Pol I, Rijpkema SG, Schot CS. Detection and identification of Ehrlichia, Borrelia burgdorferi s.l. sensu lato, and Bartonella species in Dutch Ixodes ricinus ticks. J Clin Microbiol. 1999; 37(7): 2215-22.
Sprong H, Wielinga PR, Fonville M, Reusken C, Brandenburg AH, Borgsteede F, Gaasenbeek C, van der Giessen JW. Ixodes ricinus ticks are reservoir hosts for Rickettsia helvetica and potentially carry flea-borne Rickettsia species. Parasit Vectors. 2009; 2(1): 41.
Stanek G, Strle F. Lyme disease: European perspective. Infect Dis Clin North Am. 2008; 22(2): 327-39.
Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 2001; 345: 115-25.
Strle F. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. Int J Med Microbiol. 2004; 293 Suppl 37: 27-35.
Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of lyme borreliosis. Curr Probl Dermatol. 2009; 37: 51-110.
Swanson SJ, Neitzel D, Reed KD, Belongia EA. Coinfections acquired from ixodes ticks. Clin Microbiol Rev. 2006; 19(4): 708-27.
Takken W, Vliet van AJH, Overbeek van L, Gassner F, Jacobs F, Bron WA, Mulder S. Teken, tekenbeten en Borrelia infecties in Nederland. Periode 2006 - 2007. Rapport 2008. Wageningen Universiteit, Laboratorium voor Entomologie.
Telford III SR, Wormser GP. Bartonella spp. Transmission by Ticks Not Established. Emerging infectious Diseases. 2010; 16(3); 379-83.
Tijsse-Klasen E, Fonneville M, Nijhof AM, Gassner F, Hovius KE, Jongejan F, Takken W, Reimerink JR, Overgaauw PAM, Sprong H. Absence of zoonotic Bartonella species in questing ticks: First detection of Bartonella clarridgeiae and Ricketrsia felis in cats fleas in the Netherlands.
Wielinga PR, Gaasenbeek C, Fonville M, de Boer A, de Vries A, Dimmers W, Akkerhuis Op Jagers G, Schouls LM, Borgsteede F, van der Giessen JW. Longitudinal analysis of tick densities and Borrelia, Anaplasma, and Ehrlichia infections of Ixodes ricinus ticks in different habitat areas in The Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2006; 72(12): 7594-601.
Wielinga PR, Fonville M, Sprong H, Gaasenbeek C, Borgsteede F, Giessen JW. Persistent Detection of Babesia EU1 and Babesia microti in Ixodes ricinus in The Netherlands During a 5Year Surveillance: 2003-2007. Vector Borne Zoonotic Dis. 2009; 9 (1): 119-122.

Andere tekenoverdraagbare infecties in Nederland en Europa naast lymeziekte

Uitgangsvraag

Andere tekenoverdraagbare infecties in Nederland en Europa.

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

n.v.t.	In teken uit Nederlandse veldstudies worden naast *Borrelia burgdorferi s.l.* ook andere micro-organismen gevonden die voor de mens pathogeen kunnen zijn. *Schouls 1999, Wielinga 2006, 2009, Overbeek 2008, Sprong 2009*

Niveau 3	Van de micro-organismen *Anaplasma* en *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* is overdracht na een tekenbeet met als gevolg ziekte bij de mens in enkele Europese landen vastgesteld. Het gaat om een klein aantal gevallen. *C Groen 2002, Strle 2004, Bakken 2006, Dobbenburgh 1999, Heyman 2010*

n.v.t.	Van de micro-organismen *Ehrlichia, Bartonella* en *Babesia* en *Rickettsia,* is overdracht op de mens of ziekte na een tekenbeet in Nederland niet gerapporteerd.

Samenvatting literatuur

Behalve naar *Borrelia*, wordt in Nederlandse studies ook gekeken naar besmetting van teken met andere micro-organismen zoals *Anaplasma, Ehrlichia, Candidatus Neoehrlichia mikurensis, Bartonella, Babesia en Rickettsia*.
In 1999 vonden Schouls et al. een hoog besmettingspercentage *Anaplasma* (45%), voornamelijk *Anaplasma phagocytophilum*, in 121 (deels) volgezogen teken afkomstig van reeën in Nederland. Dit hoge besmettingspercentage wees op aanwezigheid van *Anaplasma* in Nederland en een potentieel gezondheidsrisico voor de mens. Wielinga et al. (2006) vonden in een veldstudie op vier verschillende gebieden in Nederland tussen 2000 en 2004 *Anaplasma phagocytophilum* in 1 tot 16% van de teken. De genotypen die gevonden werden, waren *Neoehrlichia mikurensis, Anaplasma phagocytophilum* en *Anaplasma platys* (voorheen *Ehrlichia canis).* In de studie van Wielinga bleek 2% van de zoekende (niet volgezogen) teken met *Anaplasma* en *Borrelia* besmet (Wielinga 2006).

Candidatus Neoehrlichia mikurensis, een bacterie nauw verwant aan *Ehrlichia chaffeensis* en *Anaplasma phagocytophilum* en in 2004 voor het eerst als een nieuw soort beschreven, komt in *Ixodes ricinus* in Nederland voor (Overbeek 2008).
Schouls (1999) et al. vonden dat 70% van de onderzochte *Ixodes ricinus* DNA van *Bartonella*-species of species nauw verwant met *Bartonella* bevatten maar niet de humane pathogenen *Bartonella henselae* en *Bartonella quintana*. (Schouls 1999). In studies in de Verenigde Staten was de aanwezigheid van DNA van *Bartonella* soorten in *Ixodes scapularis* aangetoond maar er waren geen aanwijzingen dat *Bartonella* zich in teken kan handhaven of via een teek op dier of mens kan overgaan (Angelakis 2010, Telford 2010). In een recent Nederlands onderzoek bij 1719 zoekende *Ixodes ricinus* van 16 verschillende locaties in Nederland kon geen *Bartonella henselae* worden aangetoond. De kans op kattekrabziekte na een tekenbeet in Nederland lijkt daardoor vrijwel uitgesloten (Tijsse-Klasen 2011).
Wielinga *et al*. (2009) vonden *Babesia* in zeventien (1%) van de 1488 teken die tussen 2003 en 2007 verzameld waren uit een natuurgebied aan de kust. De gevonden genotypen waren *Babesia* EU1 en *Babesia microti* (Wielinga 2009). In een andere recente studie naar teken afkomstig van Nederlandse honden werden *Babesia* EU1, *Babesia microti* en *Babesia divergens*, welke pathogeen zijn voor mensen, aangetoond (Nijhof 2007). In Nederland zijn nog geen infecties met *Babesia* bij de mens gerapporteerd, waarbij de besmetting gerelateerd kon worden aan een tekenbeet in Nederland.
Met PCR-onderzoek toonde Sprong et al. (2009) *Rickettsia* aan in Nederlandse teken in een besmettingspercentage van 6% tot 66%. Het meest voorkomende genotype was *Rickettsia helvetica* (41% van 1735 teken), waarvan de pathogeniciteit voor de mens nog niet is aangetoond.
Humane monocytaire ehrlichiosis (HME) wordt veroorzaakt door *Ehrlichia chaffeensis* en Humane granulocytaire anaplasmosis (HGA) door *Anaplasma phagocytophilum* na besmetting via een tekenbeet. De aandoeningen komen voor in de Verenigde Staten. Klinische verschijnselen zijn: acuut ontstaan van koorts en hoofdpijn, spierpijn, malaise, anemie, leukopenie, thrombocytopenie en / of verhoogde levertransaminases. Ook misselijkheid, braken of rash kunnen verschijnselen zijn.
De literatuur vermeldt één Nederlandse patiënt met humane granulocytaire anaplasmose (HGA) in 1998, waarbij het aannemelijk was dat de besmetting in Nederland had plaatsgevonden (van Dobbenburgh 1999). In 2001 toonden Groen et al. (2002) antistoffen tegen HGA aan bij 4 van 108 patiënten met onverklaarde koorts en bij 7 van 174 patiënten met lymeziekte of de verdenking daarop in de periode 1992 - 1999. Bij 2 van 154 bosarbeiders werden antistoffen tegen HGA gevonden, maar geen van hen had antistoffen tegen HME. In een controlegroep van 54 gezonde kantoormedewerkers werden geen antistoffen tegen HGA of HME gevonden (Groen 2002). Ook in andere Europese landen, waaronder België, werden antistoffen tegen HGA gevonden onder patiënten met een tekenbeet in de anamnese (Bakken 2006, Strle 2004, Heyman 2010).
In 2009 was er een eerste beschrijving van een 61-jarige man in Zwitserland met klinische verschijnselen bij wie Candidatus Neoehrlichia mikurensis met PCR in het bloed kon worden aangetoond (Fehr 2010). In 2010 en in 2011 zijn er zes ziektegevallen in Europese landen bekend. In Nederland zijn nog geen infecties gerapporteerd met *Rickettsia*, waarbij de besmetting gerelateerd kon worden aan een tekenbeet in Nederland.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Angelakis E, Billeter SA, Breitschwerdt EB, Chomel BB, Raoult D. Potential for Tick-borne Bartonelloses. Emerging infectious Diseases. 2010; 16(3): 385-91.

Alekseev, A. N, H. V. Dubinina, I. Van De Pol, and L. M. Schouls. Identification of Ehrlichia spp. and Borrelia burgdorferi s.l. in Ixodes ticks in the Baltic areas of Russia. J. Clin. Microbiol. 2001; 39: 2237Ð2242.

Bakken JS, Dumler JS. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1078: 236-47

Boon den S, Schellekens JF, Schouls LM, Suijkerbuijk AW, Docters van Leeuwen B, van Pelt W. Verdubbeling van het aantal consulten voor tekenbeten en Lyme-borreliose in de huisartsenpraktijk in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004; 148(14): 665-70.

Dobbenburgh van A, Dam van AP, Fikrig E. Human granulocytic ehrlichiosis in western Europe. N Engl J Med. 1999; 340(15): 1214-6.

Fehr JS, Bloemberg GV, Ritter C, Hombach M, Lscher TF, Weber R, et al. Septicemia caused by tick-borne bacterial pathogen Candidatus Neoehrlichia mikurensis. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]; 2010. Available from http://www.cdc.gov/EID/content/16/7/1127.htm.

Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljic E, Leonhard S, Hofmann H, Weber K, Pfister K, Strle F, Wilske B. Epidemiological aspects and molecular characterization of Borrelia burgdorferi s.l. s.l. from southern Germany with special respect to the new species Borrelia spielmanii sp. nov. Int J Med Microbiol. 2008; 298(3-4): 279-90.

Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren PE, Nyman D, Ekerfelt C, Forsberg P. Low risk of developing Borrelia burgdorferi infection in the south-east of Sweden after being bitten by a Borrelia burgdorferi-infected tick. Int J Infect Dis. 2011 Mar;15(3):e174-81. Epub 2010 Dec 17.

Gassner F, Verbaarschot P, Smallegange RC, Spitzen J, Van Wieren SE, Takken W. Variations in Ixodes ricinus density and Borrelia infections associated with cattle introduced into a woodland in the Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2008; 74(23): 7138-44.

Groen J, Koraka P, Nur YA, Avsic-Zupanc T, Goessens WH, Ott A, Osterhaus AD. Serologic evidence of ehrlichiosis among humans and wild animals in The Netherlands. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002; 21(1): 46-9.

Huegli D, Moret J, Rais O, Moosmann Y, Erard P, Malinverni R, Gern L. Prospective study on the incidence of infection by Borrelia burgdorferi sensu lato after a tick bite in a highly endemic area of Switzerland. Ticks Tick Borne Dis. 2011 Sep;2(3):129-36. doi: 10.1016/j.ttbdis.2011.05.002. Epub 2011 Jul 28.

Heyman P, Cochez C, Hofhuis A, Giessen JW, et al. A clear and present danger: tick-borne diseases in Europe. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010:8(1):33-50.

Hofhuis A, van der Giessen JW, Borgsteede FH, Wielinga PR, Notermans DW, van Pelt W. Lyme borreliosis in the Netherlands: strong increase in GP consultations and hospital admissions in past 10 years. Euro Surveill. 2006; 11(6): E060622.2.

Hofhuis A, Harms MG, van der Giessen JWB, Sprong H, Notermans DW, van Pelt W. Ziekte van Lyme in Nederland 1994-2009: Aantal huisartsconsulten blijft toenemen. Is voorlichting en curatief beleid genoeg? Infectieziekten Bulletin 2010; 21(3):84-7.

Hubalek Z. Epidemiology of Lyme Borreliosis. Curr Probl Dermatol. Basel, Karger. 2009; 37: 31-50.

Jacobs J.J.W.M, G.T.Noordhoek, J.M.M.Brouwers, P.R.Wielinga, J.P.A.M.Jacobs en A.H.Brandenburg. Kleine kans op lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152: 2022-6.

Krause PJ,Telford III SR, Spielman A, Sikand V, Ryan R, Christianson D, Burk G, Brassard P, Peck J, Persing DH. Concurrent Lyme Disease and Babesiosis Ð Evidence for Increased Severity and Duration of Illness. JAMA. 1996;275(21):1657-1660.

Krause PJ, McKay K, Thompson CA, Sikand VK, Lentz R, Lepore T, Closter L, Christianson D, Telford III SR, Persing D, Radolf JD, Spielman A, The Deer-Associated Infection Study Group. Disease-Specific Diagnosis of Coinfecting Tickborne Zoonoses: Babesiosis, Human Granulocytic Ehrlichiosis, and Lyme Disease. Clinical Infectious Diseases 2002;34(9):1184-1191.

Kuiper H. Klinisch spectrum en indicentie van neuroborreliose in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004; 148(14): 670-3.

Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Pter O. Risk of Borrelia burgdorferi infection in western Switzerland following a tick bite. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004 Aug;23(8):603-8. Epub 2004 Jul 24.

Nijhof AM, Bodaan C, Postigo M, Nieuwenhuijs H, Opsteegh M, Franssen L, Jebbink F, Jongejan F. Ticks and associated pathogens collected from domestic animals in the Netherlands. Vector Borne Zoonotic Dis. 2007; 7(4): 585-96.
Overbeek van L, Gassner F, van der Plas CL, Kastelein P, Nunes-da Rocha U, Takken W. Diversity of Ixodes ricinus tick-associated bacterial communities from different forests. FEMS Microbiol Ecol. 2008; 66(1): 72-84.
Schouls LM, Van De Pol I, Rijpkema SG, Schot CS. Detection and identification of Ehrlichia, Borrelia burgdorferi s.l. sensu lato, and Bartonella species in Dutch Ixodes ricinus ticks. J Clin Microbiol. 1999; 37(7): 2215-22.
Sprong H, Wielinga PR, Fonville M, Reusken C, Brandenburg AH, Borgsteede F, Gaasenbeek C, van der Giessen JW. Ixodes ricinus ticks are reservoir hosts for Rickettsia helvetica and potentially carry flea-borne Rickettsia species. Parasit Vectors. 2009; 2(1): 41.
Stanek G, Strle F. Lyme disease: European perspective. Infect Dis Clin North Am. 2008; 22(2): 327-39.
Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 2001; 345: 115-25.
Strle F. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. Int J Med Microbiol. 2004; 293 Suppl 37: 27-35.
Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of lyme borreliosis. Curr Probl Dermatol. 2009; 37: 51-110.
Swanson SJ, Neitzel D, Reed KD, Belongia EA. Coinfections acquired from ixodes ticks. Clin Microbiol Rev. 2006; 19(4): 708-27.
Takken W, Vliet van AJH, Overbeek van L, Gassner F, Jacobs F, Bron WA, Mulder S. Teken, tekenbeten en Borrelia infecties in Nederland. Periode 2006 - 2007. Rapport 2008. Wageningen Universiteit, Laboratorium voor Entomologie.
Telford III SR, Wormser GP. Bartonella spp. Transmission by Ticks Not Established. Emerging infectious Diseases. 2010; 16(3); 379-83.
Tijsse-Klasen E, Fonneville M, Nijhof AM, Gassner F, Hovius KE, Jongejan F, Takken W, Reimerink JR, Overgaauw PAM, Sprong H. Absence of zoonotic Bartonella species in questing ticks: First detection of Bartonella clarridgeiae and Ricketrsia felis in cats fleas in the Netherlands.
Wielinga PR, Gaasenbeek C, Fonville M, de Boer A, de Vries A, Dimmers W, Akkerhuis Op Jagers G, Schouls LM, Borgsteede F, van der Giessen JW. Longitudinal analysis of tick densities and Borrelia, Anaplasma, and Ehrlichia infections of Ixodes ricinus ticks in different habitat areas in The Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2006; 72(12): 7594-601.
Wielinga PR, Fonville M, Sprong H, Gaasenbeek C, Borgsteede F, Giessen JW. Persistent Detection of Babesia EU1 and Babesia microti in Ixodes ricinus in The Netherlands During a 5Year Surveillance: 2003-2007. Vector Borne Zoonotic Dis. 2009; 9 (1): 119-122.

Co-infecties met Borrelia burgdorferi s.l. en andere tekenoverdraagbare infecties in Nederland en Europa bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Co-infecties met Borrelia burgdorferi s.l. en andere tekenoverdraagbare infecties in Nederland en Europa.

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 4	Co-infecties van *Borrelia burgdorferi s.l.* met *Anaplasma* of *Babesia* zijn beschreven. *D Swanson 2006*

Niveau 2	Lymeziekte kan ernstiger verlopen in het geval van een co-infectie. *B Krause 1996, 2002* *D Swanson 2006*

Samenvatting literatuur

Een co-infectie is een infectie veroorzaakt door meer dan één soort micro-organisme. Microorganismen die gelijktijdig een infectie veroorzaken beïnvloeden meestal de pathogenese en immuunrespons van elkaar. De kans op een co-infectie met *Borrelia* en andere tekenoverdraagbare micro-organismen na een tekenbeet is afhankelijk van de aanwezigheid van verschillende soorten micro-organismen in zowel knaagdieren als in de teek en van de mogelijkheid van ziekteoverdracht.
Bij de mens kan een co-infectie ontstaan door een beet van één teek met meer dan één micro-organisme en/of door de beet van verschillende teken met verschillende microorganismen.
In een overzichtsartikel van studies naar co-infecties van Ixodes teken blijkt *Borrelia* en *Babesia* of *Anaplasma* in endemische gebieden voor lymeziekte in de Verenigde Staten voor te komen bij 1-28% van de teken. Voor een aantal Europese landen varieert het percentage co-infecties van teken tussen 0-13% (Swanson 2006).

Co-infecties van Anaplasma of Babesia in combinatie met Borrelia bij de mens zijn vooral beschreven in de Verenigde Staten (het percentage van co-infectie varieert in de diverse studies tussen de 4 en 45%). Co-infecties bij de mens zijn ook in enkele Europese landen beschreven, maar nog niet in Nederland (Swanson 2006).
Uit een aantal studies zijn er aanwijzingen dat lymeziekte ernstiger kan verlopen bij een coinfectie (Krause 1996, 2002). Griepachtige ziekteverschijnselen bij een co-infectie zijn meer divers en houden langer aan. Er is

geen bewijs dat co-infectie meer kans geeft op disseminatie van *Borrelia*-infectie en op het ontstaan van artritis, carditis of neuroborreliose, dan bij Lymeziekte alleen (Swanson 2006).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Angelakis E, Billeter SA, Breitschwerdt EB, Chomel BB, Raoult D. Potential for Tick-borne Bartonelloses. Emerging infectious Diseases. 2010; 16(3): 385-91.
Alekseev, A. N, H. V. Dubinina, I. Van De Pol, and L. M. Schouls. Identification of Ehrlichia spp. and Borrelia burgdorferi s.l. in Ixodes ticks in the Baltic areas of Russia. J. Clin. Microbiol. 2001; 39: 2237Ð2242.
Bakken JS, Dumler JS. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1078: 236-47
Boon den S, Schellekens JF, Schouls LM, Suijkerbuijk AW, Docters van Leeuwen B, van Pelt W. Verdubbeling van het aantal consulten voor tekenbeten en Lyme-borreliose in de huisartsenpraktijk in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004; 148(14): 665-70.
Dobbenburgh van A, Dam van AP, Fikrig E. Human granulocytic ehrlichiosis in western Europe. N Engl J Med. 1999; 340(15): 1214-6.
Fehr JS, Bloemberg GV, Ritter C, Hombach M, Lscher TF, Weber R, et al. Septicemia caused by tick-borne bacterial pathogen Candidatus Neoehrlichia mikurensis. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]; 2010. Available from http://www.cdc.gov/EID/content/16/7/1127.htm.
Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljic E, Leonhard S, Hofmann H, Weber K, Pfister K, Strle F, Wilske B. Epidemiological aspects and molecular characterization of Borrelia burgdorferi s.l. s.l. from southern Germany with special respect to the new species Borrelia spielmanii sp. nov. Int J Med Microbiol. 2008; 298(3-4): 279-90.
Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren PE, Nyman D, Ekerfelt C, Forsberg P. Low risk of developing Borrelia burgdorferi infection in the south-east of Sweden after being bitten by a Borrelia burgdorferi-infected tick. Int J Infect Dis. 2011 Mar;15(3):e174-81. Epub 2010 Dec 17.
Gassner F, Verbaarschot P, Smallegange RC, Spitzen J, Van Wieren SE, Takken W. Variations in Ixodes ricinus density and Borrelia infections associated with cattle introduced into a woodland in the Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2008; 74(23): 7138-44.
Groen J, Koraka P, Nur YA, Avsic-Zupanc T, Goessens WH, Ott A, Osterhaus AD. Serologic evidence of ehrlichiosis among humans and wild animals in The Netherlands. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002; 21(1): 46-9.
Huegli D, Moret J, Rais O, Moosmann Y, Erard P, Malinverni R, Gern L. Prospective study on the incidence of infection by Borrelia burgdorferi sensu lato after a tick bite in a highly endemic area of Switzerland. Ticks Tick Borne Dis. 2011 Sep;2(3):129-36. doi: 10.1016/j.ttbdis.2011.05.002. Epub 2011 Jul 28.
Heyman P, Cochez C, Hofhuis A, Giessen JW, et al. A clear and present danger: tick-borne diseases in Europe. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010:8(1):33-50.
Hofhuis A, van der Giessen JW, Borgsteede FH, Wielinga PR, Notermans DW, van Pelt W. Lyme borreliosis in the Netherlands: strong increase in GP consultations and hospital admissions in past 10 years. Euro Surveill. 2006; 11(6): E060622.2.
Hofhuis A, Harms MG, van der Giessen JWB, Sprong H, Notermans DW, van Pelt W. Ziekte van Lyme in Nederland 1994-2009: Aantal huisartsconsulten blijft toenemen. Is voorlichting en curatief beleid genoeg? Infectieziekten Bulletin 2010; 21(3):84-7.
Hubalek Z. Epidemiology of Lyme Borreliosis. Curr Probl Dermatol. Basel, Karger. 2009; 37: 31-50.
Jacobs J.J.W.M, G.T.Noordhoek, J.M.M.Brouwers, P.R.Wielinga, J.P.A.M.Jacobs en A.H.Brandenburg. Kleine kans op lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152: 2022-6.

Krause PJ,Telford III SR, Spielman A, Sikand V, Ryan R, Christianson D, Burk G, Brassard P, Peck J, Persing DH. Concurrent Lyme Disease and Babesiosis Ð Evidence for Increased Severity and Duration of Illness. JAMA. 1996;275(21):1657-1660.
Krause PJ, McKay K, Thompson CA, Sikand VK, Lentz R, Lepore T, Closter L, Christianson D, Telford III SR, Persing D, Radolf JD, Spielman A, The Deer-Associated Infection Study Group. Disease-Specific Diagnosis of Coinfecting Tickborne Zoonoses: Babesiosis, Human Granulocytic Ehrlichiosis, and Lyme Disease. Clinical Infectious Diseases 2002;34(9):1184-1191.
Kuiper H. Klinisch spectrum en indicentie van neuroborreliose in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004; 148(14): 670-3.
Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Pter O. Risk of Borrelia burgdorferi infection in western Switzerland following a tick bite. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004 Aug;23(8):603-8. Epub 2004 Jul 24.
Nijhof AM, Bodaan C, Postigo M, Nieuwenhuijs H, Opsteegh M, Franssen L, Jebbink F, Jongejan F. Ticks and associated pathogens collected from domestic animals in the Netherlands. Vector Borne Zoonotic Dis. 2007; 7(4): 585-96.
Overbeek van L, Gassner F, van der Plas CL, Kastelein P, Nunes-da Rocha U, Takken W. Diversity of Ixodes ricinus tick-associated bacterial communities from different forests. FEMS Microbiol Ecol. 2008; 66(1): 72-84.
Schouls LM, Van De Pol I, Rijpkema SG, Schot CS. Detection and identification of Ehrlichia, Borrelia burgdorferi s.l. sensu lato, and Bartonella species in Dutch Ixodes ricinus ticks. J Clin Microbiol. 1999; 37(7): 2215-22.
Sprong H, Wielinga PR, Fonville M, Reusken C, Brandenburg AH, Borgsteede F, Gaasenbeek C, van der Giessen JW. Ixodes ricinus ticks are reservoir hosts for Rickettsia helvetica and potentially carry flea-borne Rickettsia species. Parasit Vectors. 2009; 2(1): 41.
Stanek G, Strle F. Lyme disease: European perspective. Infect Dis Clin North Am. 2008; 22(2): 327-39.
Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 2001; 345: 115-25.
Strle F. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. Int J Med Microbiol. 2004; 293 Suppl 37: 27-35.
Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of lyme borreliosis. Curr Probl Dermatol. 2009; 37: 51-110.
Swanson SJ, Neitzel D, Reed KD, Belongia EA. Coinfections acquired from ixodes ticks. Clin Microbiol Rev. 2006; 19(4): 708-27.
Takken W, Vliet van AJH, Overbeek van L, Gassner F, Jacobs F, Bron WA, Mulder S. Teken, tekenbeten en Borrelia infecties in Nederland. Periode 2006 - 2007. Rapport 2008. Wageningen Universiteit, Laboratorium voor Entomologie.
Telford III SR, Wormser GP. Bartonella spp. Transmission by Ticks Not Established. Emerging infectious Diseases. 2010; 16(3); 379-83.
Tijsse-Klasen E, Fonneville M, Nijhof AM, Gassner F, Hovius KE, Jongejan F, Takken W, Reimerink JR, Overgaauw PAM, Sprong H. Absence of zoonotic Bartonella species in questing ticks: First detection of Bartonella clarridgeiae and Ricketrsia felis in cats fleas in the Netherlands.
Wielinga PR, Gaasenbeek C, Fonville M, de Boer A, de Vries A, Dimmers W, Akkerhuis Op Jagers G, Schouls LM, Borgsteede F, van der Giessen JW. Longitudinal analysis of tick densities and Borrelia, Anaplasma, and Ehrlichia infections of Ixodes ricinus ticks in different habitat areas in The Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2006; 72(12): 7594-601.
Wielinga PR, Fonville M, Sprong H, Gaasenbeek C, Borgsteede F, Giessen JW. Persistent Detection of Babesia EU1 and Babesia microti in Ixodes ricinus in The Netherlands During a 5Year Surveillance: 2003-2007. Vector Borne Zoonotic Dis. 2009; 9 (1): 119-122.

Ziektebeelden bij lymeziekte

Lymeziekte is een infectieziekte die zich met vele verschijningsvormen en een wisselend beloop kan manifesteren in vrijwel alle orgaansystemen.Dermatologische, reumatologische, cardiologische, neurologische, psychiatrische-, oftalmologische en diverse internistische beelden zijn het best gedocumenteerd en worden in dit hoofdstuk per specialisme beschreven. Het hoofdstuk beoogt niet een volledig overzicht van alle manifestaties te geven. Immers, naast de beschreven vaker voorkomende manifestaties zijn er nog talloze andere (waarschijnlijk minder frequent voorkomende) verschijningsvormen als casuïstiek in de literatuur beschreven.

De werkgroep gebruikt de volgende indeling van lymeziekte:

Vroege gelokaliseerde lymeziekte:

- Erythema migrans (EM),
- *Borrelia*-lymfocytoom

Vroege gedissemineerde lymeziekte:

- Multiple EM.
- Vroege neuroborreliose:
    - (Meningo)radiculitis.
    - Meningitis.
    - Perifere facialisparese.
    - Uitval andere hersenzenuwen.
- Lymecarditis.
- Lyme-artritis.
- Andere manifestaties zoals uveïtis, panophthalmitis, hepatitis, myositis en orchitis.

Late lymeziekte:

- Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA).
- Chronische neuroborreliose
- Chronische artritis.

De indeling in stadia is enigszins arbitrair. Klinisch is het onderscheid tussen vroege gedissemineerde en late lymeziekte niet scherp te maken. Vrijwel alle bij vroege lymeziekte beschreven symptomen kunnen ook een langdurig beloop hebben en de symptomen die bij gedissemineerde en late lymeziekte worden beschreven kunnen zich ook al kort na besmetting voordoen. De bacterie kan zich al in de vroege fase van de infectie ten tijde van het optreden van een EM door het lichaam verspreiden (Wormser 2005). Klachten kunnen sterk in

aard en ernst wisselen.Langere periodes van weken tot jaren met weinig of geen klachten komen voor (Wilske 1987). Voor zover bekend zijn er geen verschillen in klinisch beeld tussen primaire infecties en re-infecties (Nadelman 2007).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Nadelman RB, Wormser GP. Reinfection in patients with Lyme disease. Clin Infect Dis. 2007 Oct 15;45(8):1032-8. Epub 2007 Sep 11. Review.
Wilske B, Steinhuber R, Bergmeister H, Fingerle V, Schierz G, Preac-Mursic V, Vanek E, Lorbeer B. Lyme borreliosis in South Germany. Epidemiologic data on the incidence of cases and on the epidemiology of ticks (Ixodes ricinus) carrying Borrelia burgdorferi. Dtsch Med Wochenschr. 1987 Nov 6;112(45):1730-6.
Wormser GP, McKenna D, Carlin J, Nadelman RB, Cavaliere LF, Holmgren D, Byrne DW, Nowakowski J., Brief communication: hematogenous dissemination in early Lyme disease. Ann Intern Med. 2005 May 3;142(9):751-5.

Erythema migrans (EM) bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Erythema migrans (EM) bij lymziekte

Aanbeveling

Stel de diagnose EM als:

- er een centrifugaal zich uitbreidende rode tot blauwrode macula of ring > 5 cm ontstaat **zonder** vesiculae, papulae, schilfering of infiltratie en ongeacht of een tekenbeet is bemerkt;
- er een centrifugaal zich uitbreidende macula of ring > 5 cm ontstaat **met** vesiculae, papulae, schilfering of infiltratie **na een tekenbeet** ter plaatse**.**

Controleer na circa 1 week of uitbreiding van het erytheem heeft plaatsgevonden wanneer bij eerste onderzoek het erytheem < 5 cm is om onderscheid te maken tussen een EM en een directe reactie op de tekenbeet. Voor de diagnose EM is de grens van 5 cm minder van belang dan het feit dat het erytheem zich langzaam uitbreidt.

Overwegingen

Bij een snelle presentatie kan het erytheem < 5 cm zijn en is dan moeilijk te onderscheiden van een directe reactie op de tekenbeet. Na een week is deze laatste reactie afgenomen terwijl bij een infectie met *Borrelia burgdorferi s.l.* het erytheem groter is geworden en meestal > 5 cm meet.
Indien de diagnose EM niet klinisch kan worden gesteld, zoals bij een centrifugaal zich uitbreidend erytheem met andere effl orescenties zonder dat een tekenbeet bekend is, moeten ook andere huidafwijkingen worden overwogen en uitgesloten. Schimmelonderzoek (KOH-preparaat), histopathologie (uit de rand van het erytheem) met eventueel spirochetenkleuring/PCR en (herhaald) serologisch onderzoek komen dan in aanmerking.
Zie ook modules over Laboratoriumdiagnostiek.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	De diagnose EM is op klinische gronden te stellen: - als er een centrifugaal zich uitbreidende rode tot blauwrode macula of ring > 5 cm ontstaat **zonder** vesiculae, papulae, schilfering of infiltratie en ongeacht of een tekenbeet is bemerkt; *C Kuiper 1995, Asbrink 1985, Strle 1996, Strle 2002, Lipsker 2002*

Niveau 4	De diagnose EM is op klinische gronden te stellen: - als er een centrifugaal zich uitbreidende macula of ring > 5 cm ontstaat **met** vesiculae, papulae, schilfering of infiltratie **na een tekenbeet** ter plaatse. *D Mening van de werkgroepleden*

Samenvatting literatuur

Erythema migrans (EM)

Erythema migrans (EM) is de meest voorkomende manifestatie van lymeziekte (Berglund 1995, Huppertz 1999, Smith 2002). EM wordt gekenmerkt door een macula of papel die zich over een periode van dagen tot weken uitbreidt. Ongeveer de helft (36-63%) van de patiënten uit Europa kan zich een tekenbeet herinneren (Huppertz 1999, Kuiper 1995, Asbrink 1985, Strle 1996, Strle 2002). Het niet herinneren van een tekenbeet mag dus nooit een EM uitsluiten. Na enkele dagen tot soms enkele maanden (gemiddeld 2 tot 3 weken) ontstaat wegdrukbaar erytheem dat zich centrifugaal uitbreidt (Kuiper 1995, Asbrink 1985, Strle 1996, Strle 2002, Lipsker 2002) (zie figuur 1 en 2).

De grootte van het erytheem op het moment van presentatie wisselt van enkele tot vele tientallen centimeters (mediaan: 12-20 cm) (Kuiper 1995, Strle 1996, Strle 2002, Lipsker 2002, Strle 1999) en is mede afhankelijk van het interval tussen het ontstaan en de presentatie. In epidemiologische en klinische studies wordt voor de diagnose EM een minimale doorsnede van 5 cm aangehouden, maar voor een individuele patiënt kan dat te beperkend zijn omdat bij een snelle presentatie het EM nog slechts enkele centimeters groot is (Stanek 1996, Strle 1999, Stanek 2010). Erythema migrans moet wel onderscheiden worden van de veelal wat jeukende, soms urticariële papel of geïndureerde plaque als gevolg van de tekenbeet zelf. Deze reactie op de tekenbeet zelf ontstaat kort na de beet en wordt normaal gesproken, in tegenstelling tot EM, na enkele dagen kleiner (Müllegger 2008, Stanek 2010).

In vroegere studies is beschreven dat in het merendeel van de in Europa opgelopen gevallen het centrum opbleekt, zodat een ringvormig erytheem ontstaat (Strle 1999, Asbrink 1985). In een recentere studie van Bennet (2006) wordt echter beschreven dat - net als in Amerika - homogene, niet-ringvormige erythemen vaker voorkomen dan ringvormige (Bennet 2006). Dit is mogelijk deels te verklaren doordat, ook in Europa, tegenwoordig meer aandacht is voor het niet-ringvormige EM, waardoor deze vaker als zodanig worden herkend. Een andere verklaring is een mogelijke verschuiving naar *Borrelia* species die vaker een niet-ringvormig erytheem laten zien (Bennet 2006). In Amerika bijvoorbeeld zijn de door *Borrelia burgdorferi s.s.* veroorzaakte erythemen in het merendeel van de gevallen homogeen en verdwijnen sneller dan de erythemen in Europa (Smith 2002, Nadelman 1996, Dandache 2008). Erythemen veroorzaakt door *Borrelia afzelii*, de meest voorkomende species in Europa, zijn daarentegen in 60% van de gevallen ringvormig (Bennet 2006). Een andere, in Europa vaak voorkomende *Borrelia* species, *Borrelia garinii*, veroorzaakt echter, net als *Borrelia burgdorferi s.s.*, in het merendeel van de gevallen (80%) een homogeen EM (Bennet 2006).

Figuur 1-3 (van boven naar onder). *Erythema migrans*

EM wordt vaak in of rond de buigzijde van (grote) gewrichten gezien. Ongeveer tweederde van alle EMs is aan de benen en/of in de liezen gelokaliseerd. De overige komen in afnemende mate voor op romp, armen, buik en gezicht, echter nooit op handpalmen en voetzolen (Berglund 1995, Strle 1999, Huppertz 1999, Kuiper 1995, Asbrink 1985, Strle 1996, Strle 2002, Lipsker 2002, Müllegger 2008). Bij kinderen komt EM vaker dan bij volwassenen in de hoofdhalsregio voor (Hofmann 2009). Foto's in dit hoofdstuk van de richtlijn zijn afkomstig uit het archief van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam. Foto

2.1 en 2.5 komen uit de collectie van Dr. H Kuiper.

EM hoeft geen lokale klachten te geven. Ongeveer de helft van de patiënten (30-59%) geeft bij navraag aan een licht, branderig of jeukend gevoel te hebben in het gebied van het EM.
Dysesthesie komt voor bij 30%.
Algemene klachten als moeheid, hoofdpijn, myalgie, artralgie en koorts komen bij in Europa opgelopen EM bij 23-50% van de gevallen voor (Kuiper 1995, Asbrink 1985, Strle 1999). Ze zijn in het algemeen licht en worden meestal slechts geuit bij navraag. Er zijn minder klachten naarmate het EM langer bestaat (Asbrink 1985). Objectief vastgestelde koorts en lymfadenopathie kwamen bij een groep van 85 Sloveense patiënten met EM bij wie *Borrelia afzelii* is gekweekt, bij respectievelijk 1 en 9% van de patiënten voor (Strle 1999). Zowel de subjectieve klachten als deze objectieve bevindingen komen bij in Amerika opgelopen EM vaker voor (Steere 2001, Nadelman 1996, Strle 2002, Smith 2002).
In enkele procenten worden tegelijk met het EM andere uitingen van lymeziekte beschreven, zoals neuroborreliose (ca 1-4%), artritis (ca 1%), *Borrelia*-lymfocytoom (ca 0,3-0,9%), acrodermatitis chronica atrophicans (ACA; ca 0,1-0,3%) en carditis (ca 0,1-0,3%) (Berglund 1995, Huppertz 1999).

Gegevens over het spontane beloop van EM zijn schaars. In een door Steere beschreven serie van 55 onbehandelde Amerikaanse patiënten verdween het EM binnen gemiddeld vier weken. Bij 12 van deze patiënten ontstonden binnen 1-14 maanden recidiverende huidafwijkingen in de vorm van (multipele) EM of diffuse erythemen, 6 patiënten (11%) ontwikkelden neuroborreliose, 2 patiënten (4%) carditis en 34 patiënten (62%) ontwikkelden lyme-artritis binnen 2 jaar (Steere 1983, Steere 1987, Steere 2003).
Bij 16 onbehandelde Zweedse patiënten duurde het EM gemiddeld 16 weken (Asbrink 1985). Later ontstond bij twee van deze patiënten meningitis/meningoradiculitis en bij één patiënt artritis.

Gedissemineerde erythema migrans
Multipele EM als uiting van gedissemineerde lymeziekte worden in Europa bij 2-9% van de patiënten met EM gezien (Berglund 1995, Strle 1999, Huppertz 1999, Kuiper 1995, Asbrink 1985, Strle 1996, Strle 2002, Lipsker 2002). Dit zijn vaak homogene, scherp begrensde en licht rode ovale laesies (Hofmann 2009). Ze zijn over het algemeen kleiner dan de primaire laesie en missen het centrale punctum, een bij een primair EM soms zichtbare kleine verheven of verzonken, veelal gehyperpigmenteerde laesie op de plaats van de voormalige aanhechting van de teek (Edlow 2002, Nadelman 2007, Dandache 2008).

Atypische vormen van EM en differentiaaldiagnose
Kenmerkend voor in Europa opgelopen EM is dat over het algemeen roodheid het enige verschijnsel is en dat andere afwijkingen aan de huid als vesiculae, papulae, schilfering, purpura en induratie slechts zelden aanwezig zijn. Hierdoor onderscheidt het EM zich van andere annulaire en ovale erythemen die bovenstaande uitingen wel kunnen tonen. In het kader van de differentiaaldiagnose kan EM verward worden met oppervlakkige schimmelinfecties (ringworm) en insectenbeten (Kuiper 1995, Asbrink 1985, Lipsker 2004, Müllegger 2008). Minder vaak wordt EM aangezien voor een ‘fixed drug eruption’ (geneesmiddelenerytheem), erysipelas/cellulitis, granuloma annulare, erysipeloïd, nummulair of contacteczeem.

Voor multipele EM komen als differentiaaldiagnose in aanmerking: urticaria, multiloculaire 'fixed drug eruption' (geneesmiddelenerytheem), erythema annulare centrifugum, en erythema infectiosum (Müllegger 2008).
Bij kinderen is bij een gedisseminеerd EM vaak ook een gezichtserytheem aanwezig ("slapped cheek"). Het klinisch beeld kan dan verward worden met parvovirus B19 infectie (vijfde ziekte). In het gezicht kan EM vluchtig, onscherp begrensd en vlekkerig zijn (Hofmann 2009, Benedix 2010).

In gevallen waarin het annulair erytheem incompleet of onderbroken is of hemorrhagische/purpurische aspecten vertoont, zoals in of distaal van de knieholte voorkomt, wordt de diagnose bemoeilijkt (Müllegger 2008).

Het erytheem kan zeer licht van kleur zijn, of bijvoorbeeld alleen onder invloed van warmte (bijvoorbeeld tijdens warm bad) te zien zijn en zou daardoor als urticaria gediagnosticeerd kunnen worden (Hofmann 2009).

In enkele gevallen worden centrale vesiculae gezien (Hofmann 2009, Goldberg 1992). Een dergelijke laesie kan worden aangezien voor een herpes infectie of een allergische contactdermatitis.

Niet ronde vormen kunnen ontstaan doordat huidplooien de migratie van *Borrelia* beïnvloeden, waardoor bijvoorbeeld driehoekige EMs kunnen ontstaan (Dandache 2008).

Door het gebruik van topische steroïden kan het klinisch beeld van EM gemitigeerd worden. Zo kan bijvoorbeeld schilfering ontstaan of kan de kleur van de laesie verbleken. Schilfering is ook een enkele keer beschreven in verdwijnende oudere laesies of na antibacteriële behandeling (Nadelman 1995).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Guidelines for laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. American College of Physicians. Ann. Intern. Med. 1997; 127, 1106-1108.
Aberer E, Klade H, Hobisch G. A clinical, histological, and immunohistochemical comparison of acrodermatitis chronica atrophicans and morphea. Am. J. Dermatopathol. 1991; 13, 334-341.
Aberer E, Schmidt BL, Breier F, Kinaciyan T, Luger A. Amplification of DNA of Borrelia burgdorferi in urine samples of patients with granuloma annulare and lichen sclerosus et atrophicus. Arch. Dermatol. 1999; 135, 210-212.
Alonso-Llamazares J, Persing DH, Anda P, Gibson LE, Rutledge BJ, Iglesias L. No evidence for Borrelia burgdorferi infection in lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus in Spain. A prospective study and literature review. Acta Derm. Venereol. 1997; 77, 299-304.
Andres C, Ziai M, Bruckbauer H, Ring J, Hofmann Acrodermatitis chronica atrophicans in two children. Int. J. Dermatol. 2010; 49, 180-83.
Asbrink E. Erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Early and late manifestations of Ixodes ricinus-borne Borrelia spirochetes. Acta Derm. Venereol. 1985; Suppl (Stockh) 118, 1-63.

Asbrink E, Hovmark A, Early and late cutaneous manifestations in Ixodes-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis). Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988; 539, 4-15.
Asbrink E, Hovmark A, Hederstedt. The spirochetal etiology of acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer. Acta Derm. Venereol. 1984; 64, 506-512.
Asbrink E, Hovmark A, Olsson I. Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 Swedish patients. Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. 1986; 263, 253-261.
Asbrink E, Olsson I. Clinical manifestations of erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients. A comparison with Lyme disease. Acta Derm. Venereol. 1985; 65, 43-52.
Bennet L, Fraenke CJ, Garpmo U, Halling A, Ingman M, Ornstein K et al.. Clinical appearance of erythema migrans caused by Borrelia afzelii and Borrelia garinii--effect of the patient's sex. Wien. Klin. Wochenschr. 118. 2006; 531-537.
Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N. Engl. J. Med. 1995; 333, 1319-1327.
Bergman R. (2010) Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies. Clin. Dermatol. 2010; 28, 568-574.
Binder B., Kerl H, Mllegger RR. Differenzialdiagnose der Acrodermatitis chronica atrophicans unter besonderere Bercksichtigung der chronisch-vensen Insuffizienz. Phlebologie. 2004; 33: 191-198.
Bollinger A, Harnischberg F, Schneider E, Luthy R. [Acrodermatitis chronica atrophicans as a source of angiologic diagnostic error]. Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 1983; 72, 1577-1581.
Boudova,L., Kazakov,D.V., Sima,R., Vanecek,T., Torlakovic,E., Lamovec,J., Kutzner,H., Szepe,P., Plank,L., Bouda,J., Hes,O., Mukensnabl,P. & Michal,M. (2005) Cutaneous lymphoid hyperplasia and other lymphoid infiltrates of the breast nipple: a retrospective clinicopathologic study of fifty-six patients. Am. J. Dermatopathol. 2005; 27, 375-386.
Brehmer-Andersson,E., Hovmark,A. & Asbrink,E. (1998) Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. Acta Derm. Venereol. 78, 207-213.
Brzonova,I., Wollenberg,A. & Prinz,J.C. (2002) Acrodermatitis Chronica Atrophicans Affecting All Four Limbs In An 11-Year-Old Girl. Br. J. Dermatol. 147, 375-378.
Colli,C., Leinweber,B., Mllegger,R., Chott,A., Kerl,H. & Cerroni,L. (2004) Borrelia burgdorferiassociated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. J. Cutan. Pathol. 31, 232-240.
Dandache,P. & Nadelman,R.B. (2008) Erythema migrans. Infect. Dis. Clin. North Am. 22, 235-60, vi.
De Koning,J. (1993) Histopathologic patterns of erythema migrans and borrelial lymphocytoma. Clin. Dermatol. 11, 377-383.
De Koning,J., Tazelaar,D.J., Hoogkamp-Korstanje,J.A. & Elema,J.D. (1995) Acrodermatitis chronica atrophicans: a light and electron microscopic study. J. Cutan. Pathol. 22, 23-32.
Dhote R., Basse-Guerineau,A.L., Beaumesnil,V., Christoforov,B. & Assous,M.V. (2000) Full spectrum of clinical, serological, and epidemiological features of complicated forms of Lyme borreliosis in the Paris, France, area. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 19, 809-815.
Dressler,F., Whalen,J.A., Reinhardt,B.N. & Steere,A.C. (1993) Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. J. Infect. Dis. 167, 392-400.
Edlow,J.A. (2002) Erythema migrans. Med. Clin. North Am. 86, 239-260.
Edmonds,E., Mavin,S., Francis,N., Ho-Yen,D. & Bunker,C. (2009) Borrelia burgdorferi is not associated with genital lichen sclerosus in men. Br. J. Dermatol. 160, 459-460.
Eisendle,K., Grabner,T., Kutzner,H. & Zelger,B. (2008) Possible role of Borrelia burgdorferi sensu lato infection in lichen sclerosus. Arch. Dermatol. 144, 591-598.
Eisendle,K., Grabner,T. & Zelger,B. (2007a) Focus floating microscopy: "gold standard" for cutaneous borreliosis? Am. J. Clin. Pathol. 127, 213-222.
Eisendle,K., Grabner,T. & Zelger,B. (2007b) Morphoea: a manifestation of infection with Borrelia species? Br. J. Dermatol. 157, 1189-1198.
Fagrell,B., Stiernstedt,G. & Ostergren,J. (1986) Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer can often mimic a peripheral vascular disorder. Acta Med. Scand. 220, 485-488.
Fernandez-Flores A, Ruzic-Sabljic E. (2008) Granuloma annulare displaying pseudorosettes in Borelia infection. Acta Dermatovenerol. Alp Panonica. Adriat. 17, 171-176.
Ferreri,A.J., Ernberg,I. & Copie-Bergman,C. (2009) Infectious agents and lymphoma development: molecular and clinical aspects. J. Intern. Med. 265, 421-438.

Fuhler,M., Ottmann,K.W. & Tronnier,M. (2010) [Cutaneous marginal zone lymphoma (SALT) and infection with Borrelia burgdorferi]. Hautarzt 61, 145-147.
Fujiwara,H., Fujiwara,K., Hashimoto,K., Mehregan,A.H., Schaumburg-Lever,G., Lange,R., Schempp,C. & Gollnick,H. (1997) Detection of Borrelia burgdorferi DNA (B garinii or B afzelii) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients. Arch. Dermatol. 133, 41-44.
Goldberg,N.S., Forseter,G., Nadelman,R.B., Schwartz,I., Jorde,U., Mckenna,D., Holmgren,D., Bittker,S., Montecalvo,M. & Wormser,G.P. (1992) Vesicular erythema migrans. Arch. Dermatol. 128, 1495-1498.
Goodlad,J.R., Davidson,M.M., Hollowood,K., Batstone,P. & Ho-Yen,D.O. (2000a) Borrelia burgdorferi-associated cutaneous marginal zone lymphoma: a clinicopathological study of two cases illustrating the temporal progression of B. Burgdorferi-associated B-cell proliferation in the skin. Histopathology 37, 501-508.
Goodlad,J.R., Davidson,M.M., Hollowood,K., Ling,C., Mackenzie,C., Christie,I., Batstone,P.J. & Ho-Yen,D.O. (2000b) Primary cutaneous B-cell lymphoma and Borrelia burgdorferi infection in patients from the Highlands of Scotland. Am. J. Surg. Pathol. 24, 1279-1285.
Grange,F., Wechsler,J., Guillaume,J.C., Tortel,J., Tortel,M.C., Audhuy,B., Jaulhac,B. & Cerroni,L. (2002) Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis simulating a primary cutaneous large B-cell lymphoma. J. Am. Acad. Dermatol. 47, 530-534.
Hansen,K. & Asbrink,E. (1989) Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the Borrelia burgdorferi flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. J. Clin. Microbiol. 27, 545-551.
Hofmann,H. & Schnopp,C. (2009) [Pediatric dermatology. New aspects of bacterial skin infections in children]. Hautarzt 60, 183-8, 190.
Hopf,H.C. (1975) Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer). J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 38, 452-458.
Hovmark,A. (1993) Role of Borrelia burgdorferi in lymphocytomas and sclerotic skin lesions. Clin. Dermatol. 11, 363-367.
Hovmark,A., Asbrink,E. & Olsson,I. (1986) Joint and bone involvement in Swedish patients with Ixodes ricinus-borne Borrelia infection. Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. A 263, 275-284.
Huppertz,H.I., Bohme,M., Standaert,S.M., Karch,H. & Plotkin,S.A. (1999) Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 18, 697-703.
Kindstrand,E., Nilsson,B.Y., Hovmark,A., Pirskanen,R. & Asbrink,E. (1997) Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - a late Borrelia manifestation. Acta Neurol. Scand. 95, 338-345.
Kuiper,H. (1995) Erythema migrans in Nederland; klinisch en epidemiologisch onderzoek bij 77 patienten. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 139, 1537-1541.
Kutting,B., Bonsmann,G., Metze,D., Luger,T.A. & Cerroni,L. (1997) Borrelia burgdorferiassociated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a. J. Am. Acad. Dermatol. 36, 311-314.
Leinweber,B., Colli,C., Chott,A., Kerl,H. & Cerroni,L. (2004) Differential diagnosis of cutaneous infiltrates of B lymphocytes with follicular growth pattern. Am. J. Dermatopathol. 26, 4-13.
Lipsker,D., Antoni-Bach,N., Hansmann,Y. & Jaulhac,B. (2002) Long-term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. Br. J. Dermatol. 146, 872-876.
Mllegger,R.R. (2004) Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. Eur. J. Dermatol. 14, 296-309.
Mllegger,R.R. & Glatz,M. (2008) Skin manifestations of lyme borreliosis: diagnosis and management. Am. J. Clin. Dermatol. 9, 355-368.
Mllegger,R.R., Schlupen,E.M., Millner,M.M., Soyer,H.P., Volkenandt,M., Kerl,H. (1996) Acrodermatitis chronica atrophicans in an 11-year-old girl. Br. J. Dermatol. 135, 609-612.
Munksgaard,L., Obitz,E.R., Goodlad,J.R., Davidson,M.M., Ho-Yen,D.O., Hamilton-Dutoit,S. & Hjalgrim,H. (2004) Demonstration of B. Burgdorferi-DNA in two cases of nodal lymphoma. Leuk. Lymphoma 45, 1721-1723.
Nadelman,R.B., Nowakowski,J., Forseter,G., Goldberg,N.S., Bittker,S., Cooper,D., AgueroRosenfeld,M. & Wormser,G.P. (1996) The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. Am. J. Med. 100, 502-508.
Nadelman,R.B. & Wormser,G.P. (1995) Erythema migrans and early Lyme disease. Am. J. Med. 98, 15S-23S.
Nadelman,R.B. & Wormser,G.P. (2007) Reinfection in patients with Lyme disease. Clin. Infect. Dis. 45, 1032-1038.
Obihara,C.C., De Geer,D.B., Van Diemen-Steenvoorde,J.A. & De Jongh,B.M. (1997) [Borrelia lymphocytoma ('winter ears') in children]. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 141, 482-484.

Olsson,I., Asbrink,E., Von,S.M. & Von Stedingk,L.V. (1994) Changes in Borrelia burgdorferispecific serum igg antibody levels in patients treated for acrodermatitis chronica atrophicans. Acta Derm. Venereol. 74, 424-428.
Ozkan,S., Atabey,N., Fetil,E., Erkizan,V. & Gunes,A.T. (2000) Evidence for Borrelia burgdorferi in morphea and lichen sclerosus. Int. J. Dermatol. 39, 278-283.
Park,H.K., Jones,B.E. & Barbour,A.G. (1986) Erythema chronicum migrans of Lyme disease: diagnosis by monoclonal antibodies. J. Am. Acad. Dermatol. 15, 406-410.
Ranki,A., Aavik,E., Peterson,P., Schauman,K. & Nurmilaakso,P. (1994) Successful amplification of DNA specific for Finnish Borrelia burgdorferi isolates in erythema chronicum migrans but not in circumscribed scleroderma lesions. J. Invest Dermatol. 102, 339-345.
Roggero,E., Zucca,E., Mainetti,C., Bertoni,F., Valsangiacomo,C., Pedrinis,E., Borisch,B., Piffaretti,J.C., Cavalli,F. & Isaacson,P.G. (2000) Eradication of Borrelia burgdorferi infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. Hum. Pathol. 31, 263-268.
Schempp,C., Bocklage,H., Lange,R., Kolmel,H.W., Orfanos,C.E. & Gollnick,H. (1993) Further evidence for Borrelia burgdorferi infection in morphea and lichen sclerosus et atrophicus confirmed by DNA amplification. J. Invest Dermatol. 100, 717-720.
Smith,R.P., Schoen,R.T., Rahn,D.W., Sikand,V.K., Nowakowski,J., Parenti,D.L., Holman,M.S., Persing,D.H. & Steere,A.C. (2002) Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann. Intern. Med. 136, 421-428.
Stanek,G., O'connell,S., Cimmino,M., Aberer,E., Kristoferitsch,W., Granstrom,M., Guy,E. & Gray,J. (1996) European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. Wien. Klin. Wochenschr. 108, 741-747.
Stanek,G. & Strle,F. (2003) Lyme borreliosis. Lancet 362, 1639-1647.
Steere,A.C. (2001) Lyme disease. N. Engl. J. Med. 345, 115-125.
Steere,A.C., Bartenhagen,N.H., Craft,J.E., Hutchinson,G.J., Newman,J.H., Rahn,D.W., Sigal,L.H., Spieler,P.N., Stenn,K.S. & Malawista,S.E. (1983) The early clinical manifestations of Lyme disease. Ann. Intern. Med. 99, 76-82.
Steere,A.C., Schoen,R.T. & Taylor,E. (1987) The clinical evolution of Lyme arthritis. Ann. Intern. Med. 107, 725-731.
Steere,A.C., Sikand,V.K., Schoen,R.T. & Nowakowski,J. (2003) Asymptomatic infection with Borrelia burgdorferi. Clin. Infect. Dis. 37, 528-532.
Steere,A.C., Taylor,E., Wilson,M.L., Levine,J.F. & Spielman,A. (1986) Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population. J. Infect. Dis. 154, 295-300.
Strle,F., Nadelman,R.B., Cimperman,J., Nowakowski,J., Picken,R.N., Schwartz,I., Maraspin,V., Aguero-Rosenfeld,M.E., Varde,S., Lotric-Furlan,S. & Wormser,G.P. (1999) Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by Borrelia burgdorferi sensu stricto in New York State and by Borrelia afzelii in Slovenia. Ann. Intern. Med. 130, 32-36.
Strle,F., Nelson,J.A., Ruzic-Sabljic,E., Cimperman,J., Maraspin,V., Lotric-Furlan,S., Cheng,Y., Picken,M.M., Trenholme,G.M. & Picken,R.N. (1996) European Lyme borreliosis: 231 cultureconfirmed cases involving patients with erythema migrans. Clin. Infect. Dis. 23, 61-65.
Strle,F., Pleterski-Rigler,D., Stanek,G., Pejovnik-Pustinek,A., Ruzic,E. & CIMPERMAN,J. (1992) Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. Infection 20, 201-206.
Strle,F., Preac-Mursic,V., Ruzic,E., Wilske,B. & Cimperman,J. (1991) Isolation of Borrelia burgdorferi from a skin lesion in a patient with granuloma annulare. Infection 19, 351-352.
Strle,F., Videcnik,J., Zorman,P., Cimperman,J., Lotric-Furlan,S. & Maraspin,V. (2002) Clinical and epidemiological findings for patients with erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. Wien. Klin. Wochenschr. 114, 493-497.
Tazelaar,D.J., Velders,A.J., De Koning,J., & Hoogkamp-Korstanje,J.A.A. (1991) Acrodermatitis chronica atrophicus; een bedrieglijke vrom van Lyme-borreliosis. NTvG 135, 1358-1363.
Wahle,M. & Baerwald,C.G. (2004) Unusual differential diagnosis of a swollen toe. J. Rheumatol. 31, 617-619.
Weber,K. & Neubert,U. (1986) Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders. Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. A 263, 209-228.
Weber,K., Schierz,G., Wilske,B. & Preac-Mursic,V. (1984) European erythema migrans disease and related disorders. Yale J. Biol. Med. 57, 463-471.
Weide,B., Schittek,B., Klyscz,T., Schuz,K., Stark,M., Rassner,G., Wilske,B. & Garbe,C. (2000a) Morphoea is neither associated with features of Borrelia burgdorferi infection, nor is this agent detectable in lesional skin by polymerase chain reaction. Br. J.

Dermatol. 143, 780-785.
Weide,B., Walz,T. & Garbe,C. (2000b) Is morphoea caused by Borrelia burgdorferi? A review. Br. J. Dermatol. 142, 636-644.
Wienecke,R., Neubert,U. & Volkenandt,M. (1993) Molecular detection of Borrelia burgdorferi in formalin-fixed, paraffin-embedded lesions of Lyme disease. J. Cutan. Pathol. 20, 385-388.
Wilske,B. (2002) Microbiological diagnosis in Lyme borreliosis. Int. J. Med. Microbiol. 291 Suppl 33, 114-119.
Zalaudek,I., Leinweber,B., Kerl,H. & Mllegger,R.R. (2005) Acrodermatitis chronica atrophicans in a 15-year-old girl misdiagnosed as venous insufficiency for 6 years. J. Am. Acad. Dermatol. 52, 1091-1094.
Ziemer,M., Grabner,T., Eisendle,K., Baltaci,M. & Zelger,B. (2008) Granuloma annulare--a manifestation of infection with Borrelia? J. Cutan. Pathol. 35, 1050-1057.
Zollinger,T., Mertz,K.D., Schmid,M., Schmitt,A., Pfaltz,M. & Kempf,W. (2010) Borrelia in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. J. Cutan. Pathol. 37, 571-577.

Borrelia-lymfocytoom bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Borrelia-lymfocytoom

Aanbeveling

Doe een PCR en (immuun)histopathologisch onderzoek op een biopsie van de laesie wanneer er op basis van anamnese, klinische verschijnselen en de uitslag van het serologisch onderzoek twijfel blijft bestaan over de diagnose Borrelia-lymfocytoom.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

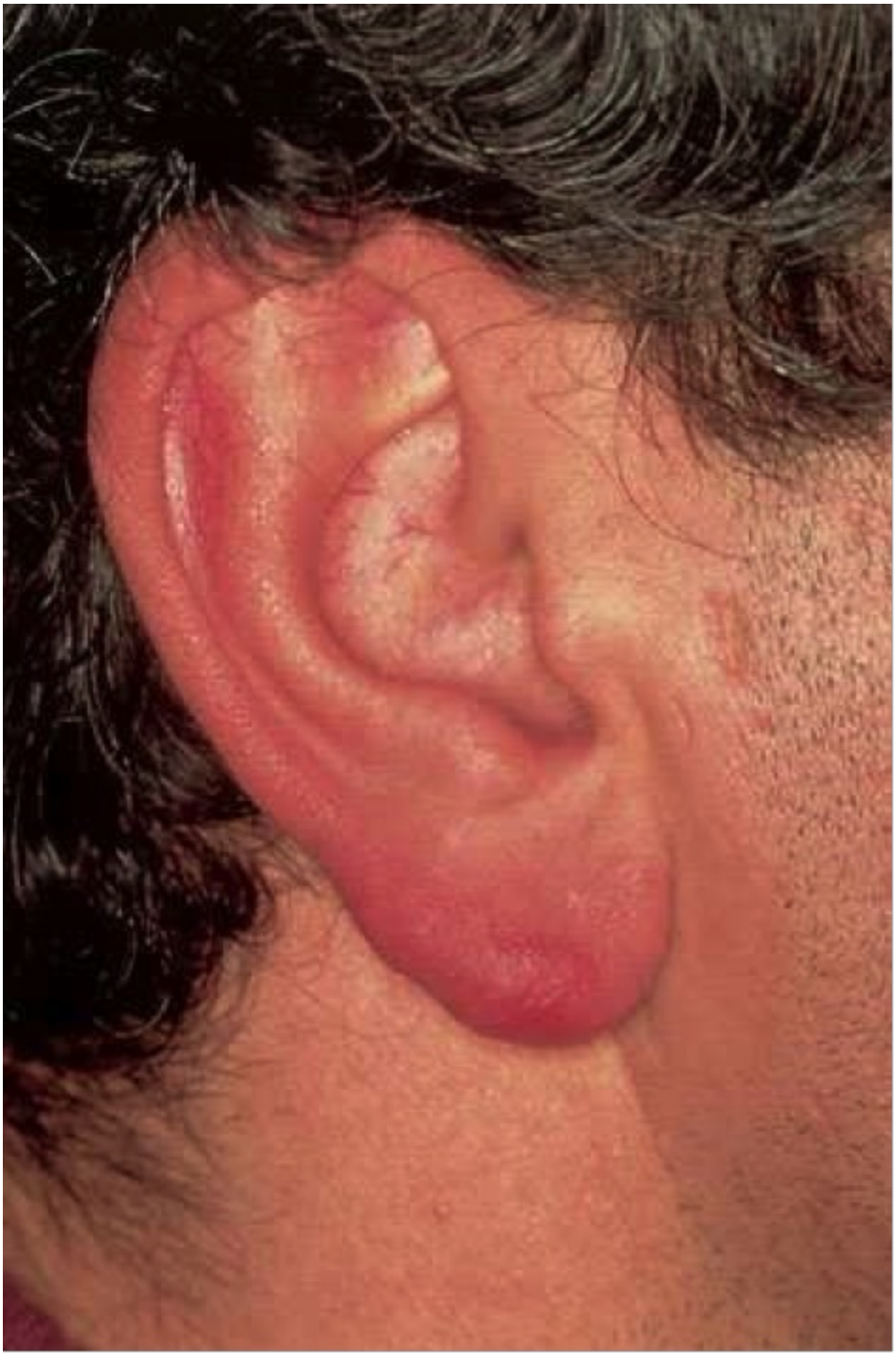
Niveau 3	Een *Borrelia*-lymfocytoom uit zich als een blauwrode pijnloze nodus of plaque, doorgaans voorkomend aan het oor (voornamelijk bij kinderen), tepel of scrotum. *C Müllegger 2008, Strle 1992*

Niveau 4	In veel gevallen kan de afwijking niet met zekerheid klinisch worden onderscheiden van andere cutane infiltraties *D mening van de werkgroepleden*

Samenvatting literatuur

Lymeziekte in Europa uit zich in 2-3% van de gevallen als een lymfocytoom (Berglund 1995, Huppertz 1999). Het wordt zo goed als nooit in Amerika beschreven (Steere 1983). Borrelia lymfocytoom komt relatief vaker voor bij kinderen (Huppertz 1999). Indien onbehandeld kan de aandoening meerdere maanden persisteren (Strle 1992, Asbrink 1988, Steere 2001). *Borrelia*-lymfocytoom doet zich voor als een gladde blauwrode pijnloze nodus of plaque van één tot enkele centimeters (Strle 1992) (zie figuur 2.4). Er zijn duidelijke voorkeurslokalisaties: de oorlel en helix bij kinderen (Obihara 1997) en de tepelhof bij volwassenen. *Borrelia*-lymfocytomen komen verder vaker voor op het scrotum, de neus, de schouder en de bovenarm (Strle 1992). Op de tepel ontbreekt de blauwrode kleur vaak, zodat de tepel alleen verdikt en meestal drukpijnlijk is en vast aanvoelt (Strle 1992). In een studie van Strle, kon 80% van de patiënten zich een tekenbeet herinneren op de plaats van, of op enige afstand van het lymfocytoom (Strle 1992). In een kwart tot de helft van de gevallen van *Borrelia*lymfocytoom is een EM voorafgegaan of nog aanwezig op het moment van het onderzoek (Strle 1992, Berglund 1995). Neuroborreliose en artritis zijn gelijktijdig aanwezig in 10%, respectievelijk 3% van de gevallen (Strle 1992, Berglund 1995). Op basis van het klinisch beeld is het vaak moeilijk om de diagnose met

zekerheid te stellen. Differentiaaldiagnostisch komen o.a. in aanmerking: sarcoïdose, ontstoken epidermale cyste, granuloma faciale, insectenbeten, keloïd, vreemd lichaam granuloom, cutane meta-stasen, (maligne) Bcellymfomen en mammacarcinoom / mammaire M. Paget (Müllegger 2008, Hovmark 1993).



Figuur 1. Borrelia-lymfocytoom

Serologie Borrelia-lymfocytoom

Op het moment van presentatie van een *Borrelia*-lymfocytoom zijn in 70-95% van de gevallen tegen *Borrelia burgdorferi s.l.* gerichte antistoffen in het bloed aanwezig (Stanek and Strle 2003, Müllegger 2004, Weber 1986, Colli 2004, Strle 1992, Weber 1984).

Histopathologie Borrelia-lymfocytoom
Het histopathologisch beeld is dat van een pseudo-B-cellymfoom en wordt gekenmerkt door dichte infiltraten van overwegend B-lymfocyten met een variabele bijmenging van Tlymfocyten, plasmacellen, histiocyten en eosinofiele granulocyten. Kiemcentra worden in veel gevallen gezien.(de Koning 1993 Colli 2004)
Cutane B-celhyperplasie is niet-specifiek voor een *Borrelia*-infectie, maar kan bijvoorbeeld ook optreden als gevolg van vaccinatie, tatoeage, bepaalde medicijnen, insectenbeten en piercings (Colli 2004, Boudova 2005, Bergman 2010). Met behulp van immunohistochemisch onderzoek kunnen in weefselcoupes spirocheten worden gezien (Park 1986). Specifiek *Borrelia*-DNA kan door middel van PCR worden aangetoond (zie hoofdstuk 3: Diagnostiek). Associaties van *Borrelia* met (maligne) cutane lymfomen zijn ook beschreven, waarbij moet worden bedacht dat *Borrelia*-lymfocytomen histologisch cutane lymfomen kunnen simuleren (Bergman 2010, Grange 2002, Wahle 2004, Goodlad 2000a, Goodlad 2000b, Munksgaard 2004, Boudova 2005, Ferreri 2009, Colli 2004, Leinweber 2004). Er zijn case reports over met *Borrelia burgdorferi s.l.* geassocieerde (maligne) lymfomen die verdwijnen na antibiotische therapie (Roggero 2000, Fuhler 2010, Kutting 1997). Immunohistochemische infiltraatanalyse en klonaliteitsonderzoek kunnen noodzakelijk zijn om een *Borrelia*-lymfocytoom te onderscheiden van een (maligne) cutaan B-cellymfoom. Klonaliteit wordt echter ook bij *Borrelia*-lymfocytomen beschreven zodat alleen integratie van alle data inclusief het klinisch beeld tot de juiste diagnose leiden (Boudova 2005, Leinweber 2004, Colli 2004).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Guidelines for laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. American College of Physicians. Ann. Intern. Med. 1997; 127, 1106-1108.
Aberer E, Klade H, Hobisch G. A clinical, histological, and immunohistochemical comparison of acrodermatitis chronica atrophicans and morphea. Am. J. Dermatopathol. 1991; 13, 334-341.
Aberer E, Schmidt BL, Breier F, Kinaciyan T, Luger A. Amplification of DNA of Borrelia burgdorferi in urine samples of patients with granuloma annulare and lichen sclerosus et atrophicus. Arch. Dermatol. 1999; 135, 210-212.
Alonso-Llamazares J, Persing DH, Anda P, Gibson LE, Rutledge BJ, Iglesias L. No evidence for Borrelia burgdorferi infection in lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus in Spain. A prospective study and literature review. Acta Derm. Venereol. 1997; 77, 299-304.
Andres C, Ziai M, Bruckbauer H, Ring J, Hofmann Acrodermatitis chronica atrophicans in two children. Int. J. Dermatol. 2010; 49, 180-83.
Asbrink E. Erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Early and late manifestations of Ixodes ricinus-borne Borrelia spirochetes. Acta Derm. Venereol. 1985; Suppl (Stockh) 118, 1-63.
Asbrink E, Hovmark A, Early and late cutaneous manifestations in Ixodes-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis). Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988; 539, 4-15.
Asbrink E, Hovmark A, Hederstedt. The spirochetal etiology of acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer. Acta Derm. Venereol. 1984; 64, 506-512.
Asbrink E, Hovmark A, Olsson I. Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 Swedish patients. Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. 1986; 263, 253-261.

Asbrink E, Olsson I. Clinical manifestations of erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients. A comparison with Lyme disease. Acta Derm. Venereol. 1985; 65, 43-52.
Bennet L, Fraenke CJ, Garpmo U, Halling A, Ingman M, Ornstein K et al.. Clinical appearance of erythema migrans caused by Borrelia afzelii and Borrelia garinii--effect of the patient's sex. Wien. Klin. Wochenschr. 118. 2006; 531-537.
Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N. Engl. J. Med. 1995; 333, 1319-1327.
Bergman R. (2010) Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies. Clin. Dermatol. 2010; 28, 568-574.
Binder B., Kerl H, Mllegger RR. Differenzialdiagnose der Acrodermatitis chronica atrophicans unter besonderere Bercksichtigung der chronisch-vensen Insuffizienz. Phlebologie. 2004; 33: 191-198.
Bollinger A, Harnischberg F, Schneider E, Luthy R. [Acrodermatitis chronica atrophicans as a source of angiologic diagnostic error]. Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 1983; 72, 1577-1581.
Boudova,L., Kazakov,D.V., Sima,R., Vanecek,T., Torlakovic,E., Lamovec,J., Kutzner,H., Szepe,P., Plank,L., Bouda,J., Hes,O., Mukensnabl,P. & Michal,M. (2005) Cutaneous lymphoid hyperplasia and other lymphoid infiltrates of the breast nipple: a retrospective clinicopathologic study of fifty-six patients. Am. J. Dermatopathol. 2005; 27, 375-386.
Brehmer-Andersson,E., Hovmark,A. & Asbrink,E. (1998) Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. Acta Derm. Venereol. 78, 207-213.
Brzonova,I., Wollenberg,A. & Prinz,J.C. (2002) Acrodermatitis Chronica Atrophicans Affecting All Four Limbs In An 11-Year-Old Girl. Br. J. Dermatol. 147, 375-378.
Colli,C., Leinweber,B., Mllegger,R., Chott,A., Kerl,H. & Cerroni,L. (2004) Borrelia burgdorferiassociated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. J. Cutan. Pathol. 31, 232-240.
Dandache,P. & Nadelman,R.B. (2008) Erythema migrans. Infect. Dis. Clin. North Am. 22, 235-60, vi.
De Koning,J. (1993) Histopathologic patterns of erythema migrans and borrelial lymphocytoma. Clin. Dermatol. 11, 377-383.
De Koning,J., Tazelaar,D.J., Hoogkamp-Korstanje,J.A. & Elema,J.D. (1995) Acrodermatitis chronica atrophicans: a light and electron microscopic study. J. Cutan. Pathol. 22, 23-32.
Dhote R., Basse-Guerineau,A.L., Beaumesnil,V., Christoforov,B. & Assous,M.V. (2000) Full spectrum of clinical, serological, and epidemiological features of complicated forms of Lyme borreliosis in the Paris, France, area. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 19, 809-815.
Dressler,F., Whalen,J.A., Reinhardt,B.N. & Steere,A.C. (1993) Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. J. Infect. Dis. 167, 392-400.
Edlow,J.A. (2002) Erythema migrans. Med. Clin. North Am. 86, 239-260.
Edmonds,E., Mavin,S., Francis,N., Ho-Yen,D. & Bunker,C. (2009) Borrelia burgdorferi is not associated with genital lichen sclerosus in men. Br. J. Dermatol. 160, 459-460.
Eisendle,K., Grabner,T., Kutzner,H. & Zelger,B. (2008) Possible role of Borrelia burgdorferi sensu lato infection in lichen sclerosus. Arch. Dermatol. 144, 591-598.
Eisendle,K., Grabner,T. & Zelger,B. (2007a) Focus floating microscopy: "gold standard" for cutaneous borreliosis? Am. J. Clin. Pathol. 127, 213-222.
Eisendle,K., Grabner,T. & Zelger,B. (2007b) Morphoea: a manifestation of infection with Borrelia species? Br. J. Dermatol. 157, 1189-1198.
Fagrell,B., Stiernstedt,G. & Ostergren,J. (1986) Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer can often mimic a peripheral vascular disorder. Acta Med. Scand. 220, 485-488.
Fernandez-Flores A, Ruzic-Sabljic E. (2008) Granuloma annulare displaying pseudorosettes in Borelia infection. Acta Dermatovenerol. Alp Panonica. Adriat. 17, 171-176.
Ferreri,A.J., Ernberg,I. & Copie-Bergman,C. (2009) Infectious agents and lymphoma development: molecular and clinical aspects. J. Intern. Med. 265, 421-438.
Fuhler,M., Ottmann,K.W. & Tronnier,M. (2010) [Cutaneous marginal zone lymphoma (SALT) and infection with Borrelia burgdorferi]. Hautarzt 61, 145-147.
Fujiwara,H., Fujiwara,K., Hashimoto,K., Mehregan,A.H., Schaumburg-Lever,G., Lange,R., Schempp,C. & Gollnick,H. (1997) Detection of Borrelia burgdorferi DNA (B garinii or B afzelii) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients. Arch. Dermatol. 133, 41-44.
Goldberg,N.S., Forseter,G., Nadelman,R.B., Schwartz,I., Jorde,U., Mckenna,D., Holmgren,D., Bittker,S., Montecalvo,M. &

Wormser,G.P. (1992) Vesicular erythema migrans. Arch. Dermatol. 128, 1495-1498.
Goodlad,J.R., Davidson,M.M., Hollowood,K., Batstone,P. & Ho-Yen,D.O. (2000a) Borrelia burgdorferi-associated cutaneous marginal zone lymphoma: a clinicopathological study of two cases illustrating the temporal progression of B. Burgdorferi-associated B-cell proliferation in the skin. Histopathology 37, 501-508.
Goodlad,J.R., Davidson,M.M., Hollowood,K., Ling,C., Mackenzie,C., Christie,I., Batstone,P.J. & Ho-Yen,D.O. (2000b) Primary cutaneous B-cell lymphoma and Borrelia burgdorferi infection in patients from the Highlands of Scotland. Am. J. Surg. Pathol. 24, 1279-1285.
Grange,F., Wechsler,J., Guillaume,J.C., Tortel,J., Tortel,M.C., Audhuy,B., Jaulhac,B. & Cerroni,L. (2002) Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis simulating a primary cutaneous large B-cell lymphoma. J. Am. Acad. Dermatol. 47, 530-534.
Hansen,K. & Asbrink,E. (1989) Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the Borrelia burgdorferi flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. J. Clin. Microbiol. 27, 545-551.
Hofmann,H. & Schnopp,C. (2009) [Pediatric dermatology. New aspects of bacterial skin infections in children]. Hautarzt 60, 183-8, 190.
Hopf,H.C. (1975) Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer). J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 38, 452-458.
Hovmark,A. (1993) Role of Borrelia burgdorferi in lymphocytomas and sclerotic skin lesions. Clin. Dermatol. 11, 363-367.
Hovmark,A., Asbrink,E. & Olsson,I. (1986) Joint and bone involvement in Swedish patients with Ixodes ricinus-borne Borrelia infection. Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. A 263, 275-284.
Huppertz,H.I., Bohme,M., Standaert,S.M., Karch,H. & Plotkin,S.A. (1999) Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 18, 697-703.
Kindstrand,E., Nilsson,B.Y., Hovmark,A., Pirskanen,R. & Asbrink,E. (1997) Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - a late Borrelia manifestation. Acta Neurol. Scand. 95, 338-345.
Kuiper,H. (1995) Erythema migrans in Nederland; klinisch en epidemiologisch onderzoek bij 77 patienten. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 139, 1537-1541.
Kutting,B., Bonsmann,G., Metze,D., Luger,T.A. & Cerroni,L. (1997) Borrelia burgdorferiassociated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a. J. Am. Acad. Dermatol. 36, 311-314.
Leinweber,B., Colli,C., Chott,A., Kerl,H. & Cerroni,L. (2004) Differential diagnosis of cutaneous infiltrates of B lymphocytes with follicular growth pattern. Am. J. Dermatopathol. 26, 4-13.
Lipsker,D., Antoni-Bach,N., Hansmann,Y. & Jaulhac,B. (2002) Long-term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. Br. J. Dermatol. 146, 872-876.
Mllegger,R.R. (2004) Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. Eur. J. Dermatol. 14, 296-309.
Mllegger,R.R. & Glatz,M. (2008) Skin manifestations of lyme borreliosis: diagnosis and management. Am. J. Clin. Dermatol. 9, 355-368.
Mllegger,R.R., Schlupen,E.M., Millner,M.M., Soyer,H.P., Volkenandt,M., Kerl,H. (1996) Acrodermatitis chronica atrophicans in an 11-year-old girl. Br. J. Dermatol. 135, 609-612.
Munksgaard,L., Obitz,E.R., Goodlad,J.R., Davidson,M.M., Ho-Yen,D.O., Hamilton-Dutoit,S. & Hjalgrim,H. (2004) Demonstration of B. Burgdorferi-DNA in two cases of nodal lymphoma. Leuk. Lymphoma 45, 1721-1723.
Nadelman,R.B., Nowakowski,J., Forseter,G., Goldberg,N.S., Bittker,S., Cooper,D., AgueroRosenfeld,M. & Wormser,G.P. (1996) The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. Am. J. Med. 100, 502-508.
Nadelman,R.B. & Wormser,G.P. (1995) Erythema migrans and early Lyme disease. Am. J. Med. 98, 15S-23S.
Nadelman,R.B. & Wormser,G.P. (2007) Reinfection in patients with Lyme disease. Clin. Infect. Dis. 45, 1032-1038.
Obihara,C.C., De Geer,D.B., Van Diemen-Steenvoorde,J.A. & De Jongh,B.M. (1997) [Borrelia lymphocytoma ('winter ears') in children]. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 141, 482-484.
Olsson,I., Asbrink,E., Von,S.M. & Von Stedingk,L.V. (1994) Changes in Borrelia burgdorferispecific serum igg antibody levels in patients treated for acrodermatitis chronica atrophicans. Acta Derm. Venereol. 74, 424-428.
Ozkan,S., Atabey,N., Fetil,E., Erkizan,V. & Gunes,A.T. (2000) Evidence for Borrelia burgdorferi in morphea and lichen sclerosus. Int. J. Dermatol. 39, 278-283.
Park,H.K., Jones,B.E. & Barbour,A.G. (1986) Erythema chronicum migrans of Lyme disease: diagnosis by monoclonal antibodies. J. Am. Acad. Dermatol. 15, 406-410.

Ranki,A., Aavik,E., Peterson,P., Schauman,K. & Nurmilaakso,P. (1994) Successful amplification of DNA specific for Finnish Borrelia burgdorferi isolates in erythema chronicum migrans but not in circumscribed scleroderma lesions. J. Invest Dermatol. 102, 339-345.
Roggero,E., Zucca,E., Mainetti,C., Bertoni,F., Valsangiacomo,C., Pedrinis,E., Borisch,B., Piffaretti,J.C., Cavalli,F. & Isaacson,P.G. (2000) Eradication of Borrelia burgdorferi infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. Hum. Pathol. 31, 263-268.
Schempp,C., Bocklage,H., Lange,R., Kolmel,H.W., Orfanos,C.E. & Gollnick,H. (1993) Further evidence for Borrelia burgdorferi infection in morphea and lichen sclerosus et atrophicus confirmed by DNA amplification. J. Invest Dermatol. 100, 717-720.
Smith,R.P., Schoen,R.T., Rahn,D.W., Sikand,V.K., Nowakowski,J., Parenti,D.L., Holman,M.S., Persing,D.H. & Steere,A.C. (2002) Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann. Intern. Med. 136, 421-428.
Stanek,G., O'connell,S., Cimmino,M., Aberer,E., Kristoferitsch,W., Granstrom,M., Guy,E. & Gray,J. (1996) European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. Wien. Klin. Wochenschr. 108, 741-747.
Stanek,G. & Strle,F. (2003) Lyme borreliosis. Lancet 362, 1639-1647.
Steere,A.C. (2001) Lyme disease. N. Engl. J. Med. 345, 115-125.
Steere,A.C., Bartenhagen,N.H., Craft,J.E., Hutchinson,G.J., Newman,J.H., Rahn,D.W., Sigal,L.H., Spieler,P.N., Stenn,K.S. & Malawista,S.E. (1983) The early clinical manifestations of Lyme disease. Ann. Intern. Med. 99, 76-82.
Steere,A.C., Schoen,R.T. & Taylor,E. (1987) The clinical evolution of Lyme arthritis. Ann. Intern. Med. 107, 725-731.
Steere,A.C., Sikand,V.K., Schoen,R.T. & Nowakowski,J. (2003) Asymptomatic infection with Borrelia burgdorferi. Clin. Infect. Dis. 37, 528-532.
Steere,A.C., Taylor,E., Wilson,M.L., Levine,J.F. & Spielman,A. (1986) Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population. J. Infect. Dis. 154, 295-300.
Strle,F., Nadelman,R.B., Cimperman,J., Nowakowski,J., Picken,R.N., Schwartz,I., Maraspin,V., Aguero-Rosenfeld,M.E., Varde,S., Lotric-Furlan,S. & Wormser,G.P. (1999) Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by Borrelia burgdorferi sensu stricto in New York State and by Borrelia afzelii in Slovenia. Ann. Intern. Med. 130, 32-36.
Strle,F., Nelson,J.A., Ruzic-Sabljic,E., Cimperman,J., Maraspin,V., Lotric-Furlan,S., Cheng,Y., Picken,M.M., Trenholme,G.M. & Picken,R.N. (1996) European Lyme borreliosis: 231 cultureconfirmed cases involving patients with erythema migrans. Clin. Infect. Dis. 23, 61-65.
Strle,F., Pleterski-Rigler,D., Stanek,G., Pejovnik-Pustinek,A., Ruzic,E. & CIMPERMAN,J. (1992) Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. Infection 20, 201-206.
Strle,F., Preac-Mursic,V., Ruzic,E., Wilske,B. & Cimperman,J. (1991) Isolation of Borrelia burgdorferi from a skin lesion in a patient with granuloma annulare. Infection 19, 351-352.
Strle,F., Videcnik,J., Zorman,P., Cimperman,J., Lotric-Furlan,S. & Maraspin,V. (2002) Clinical and epidemiological findings for patients with erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. Wien. Klin. Wochenschr. 114, 493-497.
Tazelaar,D.J., Velders,A.J., De Koning,J., & Hoogkamp-Korstanje,J.A.A. (1991) Acrodermatitis chronica atrophicus; een bedrieglijke vrom van Lyme-borreliosis. NTvG 135, 1358-1363.
Wahle,M. & Baerwald,C.G. (2004) Unusual differential diagnosis of a swollen toe. J. Rheumatol. 31, 617-619.
Weber,K. & Neubert,U. (1986) Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders. Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. A 263, 209-228.
Weber,K., Schierz,G., Wilske,B. & Preac-Mursic,V. (1984) European erythema migrans disease and related disorders. Yale J. Biol. Med. 57, 463-471.
Weide,B., Schittek,B., Klyscz,T., Schuz,K., Stark,M., Rassner,G., Wilske,B. & Garbe,C. (2000a) Morphoea is neither associated with features of Borrelia burgdorferi infection, nor is this agent detectable in lesional skin by polymerase chain reaction. Br. J. Dermatol. 143, 780-785.
Weide,B., Walz,T. & Garbe,C. (2000b) Is morphoea caused by Borrelia burgdorferi? A review. Br. J. Dermatol. 142, 636-644.
Wienecke,R., Neubert,U. & Volkenandt,M. (1993) Molecular detection of Borrelia burgdorferi in formalin-fixed, paraffin-embedded lesions of Lyme disease. J. Cutan. Pathol. 20, 385-388.
Wilske,B. (2002) Microbiological diagnosis in Lyme borreliosis. Int. J. Med. Microbiol. 291 Suppl 33, 114-119.
Zalaudek,I., Leinweber,B., Kerl,H. & Mllegger,R.R. (2005) Acrodermatitis chronica atrophicans in a 15-year-old girl

misdiagnosed as venous insufficiency for 6 years. J. Am. Acad. Dermatol. 52, 1091-1094.
Ziemer,M., Grabner,T., Eisendle,K., Baltaci,M. & Zelger,B. (2008) Granuloma annulare--a manifestation of infection with Borrelia? J. Cutan. Pathol. 35, 1050-1057.
Zollinger,T., Mertz,K.D., Schmid,M., Schmitt,A., Pfaltz,M. & Kempf,W. (2010) Borrelia in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. J. Cutan. Pathol. 37, 571-577.

Acrodermatitis chronica atroficans bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Acrodermatitis chronica atroficans (ACA)

Aanbeveling

Neem acrodermatitis chronica atroficans op in de differentiaaldiagnose bij niet-acute (blauw)rode verkleuring en zwelling van een of meer extremiteiten.
Doe serologisch onderzoek op lymeziekte wanneer de diagnose acrodermatitis chronica atroficans wordt overwogen.

Doe histopathologisch onderzoek en *Borrelia*-PCR op een biopsie van de laesie wanneer er op basis van klinische verschijnselen en de uitslag van het serologisch onderzoek twijfel blijft bestaan over de diagnose acrodermatitis chronica atroficans.

Overwegingen

Vooral de vroege, inflammatoire fase van ACA geeft diagnostische problemen ten opzichte van huidafwijkingen als gevolg van perifere vaatziekten. Deze huidafwijkingen hebben een histopathologisch beeld dat zich onderscheidt van ACA. Daarnaast kunnen spirocheten met specifieke kleuringen in het biopt worden aangetoond.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	ACA uit zich als (blauw)rode verkleuring van de huid met vaak enige zwelling, meestal gelokaliseerd op de strekzijde van de extremiteiten. De vroege, inflammatoire fase gaat onbehandeld over in een laat atrofisch stadium waarbij de huid aan elasticiteit verliest en sigarettenpapier dun wordt. Het is soms moeilijk ACA te onderscheiden van perifere vaatziekten, vooral chronische veneuze insufficiëntie. *C Asbrink 1988, Asbrink 1986, Asbrink 1985, Tazelaar 1991, Binder 2004*

Niveau 3	De histopathologie van ACA is niet pathognomonisch maar ondersteunt de klinische diagnose. *C Brehmer-Anderson 1998, de Koning 1994*

Samenvatting literatuur

Acrodermatitis chronica atroficans (ACA) is een uiting van late lymeziekte en ontstaat vele maanden tot jaren na de infecterende tekenbeet (Asbrink 1986, Asbrink 1988, Steere 2001). Uit epidemiologische studies uit Zweden en Duitsland blijkt lymeziekte zich bij 1-3% van de patiënten als ACA te manifesteren (Huppertz

1999, Berglund 1995). Onder de meer gecompliceerde vormen van lymeziekte die naar een tweedelijnscentrum worden verwezen, ligt dit percentage hoger (Dhote 2000). ACA komt het meest voor bij vrouwen op middelbare leeftijd (Asbrink 1986). Door toegenomen aandacht voor de ziekte werd de aandoening de laatste jaren ook enkele keren bij kinderen beschreven (Müllegger 2008, Brzonova 2002, Hofmann 2009, Zalaudek 2005, Andres 2010). ACA komt zeer zelden voor in Amerika (Steere 1986, Müllegger 2008). De afwijking begint sluipend met reversibele, lichte ontstekingsverschijnselen en gaat, indien onbehandeld, na jaren over in een irreversibele atrofische fase (Asbrink 1986). De naam acrodermatitis chronica atroficans heeft betrekking op dit late atrofische stadium dat door adequate behandeling van de inflammatoire fase is te voorkomen.

Figuur1-3. Acrodermatitis chronica atroficans

Hoewel ACA een uiting is van late lymeziekte kan het eerste verschijnsel zijn (Asbrink 1986). Ongeveer 30% van de patiënten weet zich een tekenbeet of onbehandeld EM op de plaats van de ACA te herinneren

(Asbrink 1984). Na een halfjaar tot na meer dan tien jaar ontstaan geleidelijk huidafwijkingen aan een been of een arm. Het eerste symptoom is vaak een roodblauwe verkleuring met geringe zwelling van beperkte omvang. In 70% van de gevallen zijn deze gelokaliseerd aan de benen, vooral aan de strekzijde van de onderbenen en om de enkels. Geleidelijk nemen de afwijkingen in intensiteit en grootte toe. Een typische klacht is het niet meer passen van een schoen (Asbrink 1986). Uiteindelijk kan het been of de arm geheel of voor een groot gedeelte verkleurd en oedemateus zijn.
Bij 49 van 111 patiënten in de studie van Brehmer et al waren op het moment van presentatie twee of meer extremiteiten aangedaan (Brehmer-Andersson 1998). Vastelastische noduli komen bij 15% voor, vooral op de strekzijde van de ellebogen. Ulnaire en in mindere mate tibiale geïnfiltreerde plaques komen bij enkele patiënten voor (BrehmerAndersson 1998).

Onbehandeld gaat het inflammatoire stadium over in een atrofische fase waarbij de huid elasticiteit verliest en sigarettenpapierdun wordt (Asbrink 1988). De overgang vindt geleidelijk plaats en inflammatoire laesies kunnen voorkomen naast atrofische. Bij eerste presentatie hebben 5-20% van de patiënten atrofische laesies. Bij ± 3% komen sclerotische ver-anderingen voor die niet zijn te onderscheiden van morphea (gelokaliseerde sclerodermie) en lichen sclerosus (Aberer 1991, Asbrink 1984).
Een perifere neuropathie is bij tweederde van ACA patiënten aanwezig. Deze is voornamelijk sensorisch en uit zich over het algemeen in de aangedane extremiteit. Karakteristiek voor ACA is hyperalgesie welke in circa 50% aanwezig is (Kindstrand 1997). Subluxaties van de kleine voet- en handgewrichten onder de aangedane huidgedeelten komen voor bij 10% (Kindstrand 1997). Ongeveer een derde van de patiënten klaagt over moeheid en malaise. De extracutane verschijnselen en klachten komen vooral voor als de afwijkingen al vele jaren bestaan (Hovmark 1986).

De diagnose ACA wordt in eerste instantie in veel gevallen gemist (Asbrink 1986, Tazelaar 1991, Binder 2004). Bij lokalisatie aan de benen wordt vaak de diagnose chronische veneuze insufficiëntie (CVI) gesteld maar ook lymfoedeem, diepe veneuze trombose, acrocyanose, perniones (wintervoeten) en syndroom van Raynaud (Bollinger 1983, Asbrink 1986, Fagrell 1986). Bij ACA ontbreken andere verschijnselen van CVI zoals corona flebectatica paraplantaris (venectasieën aan de voetrand en om de enkel), atrofie blanche (ivoorwitte atrofische huidgedeelten waarin verwijde capillairen als rode puntjes zichtbaar zijn) en dermatoliposclerosis (vast aanvoelende, geïndureerde en gepigmenteerde plekken aan het distale, vaak mediane onderbeen). Oppervlakkige aderen imponeren bij lang bestaande ACA door de atrofische huid als varices. Omdat ACA vaak bij vrouwen op middelbare leeftijd voorkomt die ook dikwijls varices hebben, is de combinatie ACA en varices niet zeldzaam.
Vrijwel 100% van de patiënten met ACA hebben *Borrelia*-IgG-antistoffen en een kleine minderheid heeft ook detecteerbare *Borrelia*-IgM-antistoffen (Hansen 1989, Wilske 2002, Asbrink 1986, Asbrink 1988). Ook na adequate behandeling blijven de Borrelia-IgGantistoffen jarenlang aanwezig (Asbrink 1988, Asbrink 1986, Olsson 1994).

Histopathologie van acrodermatitis atroficans
De histopathologische bevindingen bij ACA hangen af van het klinische stadium van de infectie, met in het vroege stadium m.n. bandvormige en perivasculaire inflammatoire veranderingen en later m.n. epidermale en dermale atrofie. De histopathologie van ACA is niet pathognomonisch maar is karakteristiek genoeg om een

ervaren patholoog-anatoom op het spoor te zetten van ACA (Brehmer-Andersson 1998, de Koning 1995 Müllegger 2008).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Guidelines for laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. American College of Physicians. Ann. Intern. Med. 1997; 127, 1106-1108.
Aberer E, Klade H, Hobisch G. A clinical, histological, and immunohistochemical comparison of acrodermatitis chronica atrophicans and morphea. Am. J. Dermatopathol. 1991; 13, 334-341.
Aberer E, Schmidt BL, Breier F, Kinaciyan T, Luger A. Amplification of DNA of Borrelia burgdorferi in urine samples of patients with granuloma annulare and lichen sclerosus et atrophicus. Arch. Dermatol. 1999; 135, 210-212.
Alonso-Llamazares J, Persing DH, Anda P, Gibson LE, Rutledge BJ, Iglesias L. No evidence for Borrelia burgdorferi infection in lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus in Spain. A prospective study and literature review. Acta Derm. Venereol. 1997; 77, 299-304.
Andres C, Ziai M, Bruckbauer H, Ring J, Hofmann Acrodermatitis chronica atrophicans in two children. Int. J. Dermatol. 2010; 49, 180-83.
Asbrink E. Erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Early and late manifestations of Ixodes ricinus-borne Borrelia spirochetes. Acta Derm. Venereol. 1985; Suppl (Stockh) 118, 1-63.
Asbrink E, Hovmark A, Early and late cutaneous manifestations in Ixodes-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis). Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988; 539, 4-15.
Asbrink E, Hovmark A, Hederstedt. The spirochetal etiology of acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer. Acta Derm. Venereol. 1984; 64, 506-512.
Asbrink E, Hovmark A, Olsson I. Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 Swedish patients. Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. 1986; 263, 253-261.
Asbrink E, Olsson I. Clinical manifestations of erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients. A comparison with Lyme disease. Acta Derm. Venereol. 1985; 65, 43-52.
Bennet L, Fraenke CJ, Garpmo U, Halling A, Ingman M, Ornstein K et al.. Clinical appearance of erythema migrans caused by Borrelia afzelii and Borrelia garinii--effect of the patient's sex. Wien. Klin. Wochenschr. 118. 2006; 531-537.
Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N. Engl. J. Med. 1995; 333, 1319-1327.
Bergman R. (2010) Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies. Clin. Dermatol. 2010; 28, 568-574.
Binder B., Kerl H, Mllegger RR. Differenzialdiagnose der Acrodermatitis chronica atrophicans unter besonderere Bercksichtigung der chronisch-vensen Insuffizienz. Phlebologie. 2004; 33: 191-198.
Bollinger A, Harnischberg F, Schneider E, Luthy R. [Acrodermatitis chronica atrophicans as a source of angiologic diagnostic error]. Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 1983; 72, 1577-1581.
Boudova,L., Kazakov,D.V., Sima,R., Vanecek,T., Torlakovic,E., Lamovec,J., Kutzner,H., Szepe,P., Plank,L., Bouda,J., Hes,O., Mukensnabl,P. & Michal,M. (2005) Cutaneous lymphoid hyperplasia and other lymphoid infiltrates of the breast nipple: a retrospective clinicopathologic study of fifty-six patients. Am. J. Dermatopathol. 2005; 27, 375-386.
Brehmer-Andersson,E., Hovmark,A. & Asbrink,E. (1998) Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. Acta Derm. Venereol. 78, 207-213.
Brzonova,I., Wollenberg,A. & Prinz,J.C. (2002) Acrodermatitis Chronica Atrophicans Affecting All Four Limbs In An 11-Year-Old Girl. Br. J. Dermatol. 147, 375-378.

Colli,C., Leinweber,B., Mllegger,R., Chott,A., Kerl,H. & Cerroni,L. (2004) Borrelia burgdorferiassociated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. J. Cutan. Pathol. 31, 232-240.
Dandache,P. & Nadelman,R.B. (2008) Erythema migrans. Infect. Dis. Clin. North Am. 22, 235-60, vi.
De Koning,J. (1993) Histopathologic patterns of erythema migrans and borrelial lymphocytoma. Clin. Dermatol. 11, 377-383.
De Koning,J., Tazelaar,D.J., Hoogkamp-Korstanje,J.A. & Elema,J.D. (1995) Acrodermatitis chronica atrophicans: a light and electron microscopic study. J. Cutan. Pathol. 22, 23-32.
Dhote R., Basse-Guerineau,A.L., Beaumesnil,V., Christoforov,B. & Assous,M.V. (2000) Full spectrum of clinical, serological, and epidemiological features of complicated forms of Lyme borreliosis in the Paris, France, area. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 19, 809-815.
Dressler,F., Whalen,J.A., Reinhardt,B.N. & Steere,A.C. (1993) Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. J. Infect. Dis. 167, 392-400.
Edlow,J.A. (2002) Erythema migrans. Med. Clin. North Am. 86, 239-260.
Edmonds,E., Mavin,S., Francis,N., Ho-Yen,D. & Bunker,C. (2009) Borrelia burgdorferi is not associated with genital lichen sclerosus in men. Br. J. Dermatol. 160, 459-460.
Eisendle,K., Grabner,T., Kutzner,H. & Zelger,B. (2008) Possible role of Borrelia burgdorferi sensu lato infection in lichen sclerosus. Arch. Dermatol. 144, 591-598.
Eisendle,K., Grabner,T. & Zelger,B. (2007a) Focus floating microscopy: "gold standard" for cutaneous borreliosis? Am. J. Clin. Pathol. 127, 213-222.
Eisendle,K., Grabner,T. & Zelger,B. (2007b) Morphoea: a manifestation of infection with Borrelia species? Br. J. Dermatol. 157, 1189-1198.
Fagrell,B., Stiernstedt,G. & Ostergren,J. (1986) Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer can often mimic a peripheral vascular disorder. Acta Med. Scand. 220, 485-488.
Fernandez-Flores A, Ruzic-Sabljic E. (2008) Granuloma annulare displaying pseudorosettes in Borelia infection. Acta Dermatovenerol. Alp Panonica. Adriat. 17, 171-176.
Ferreri,A.J., Ernberg,I. & Copie-Bergman,C. (2009) Infectious agents and lymphoma development: molecular and clinical aspects. J. Intern. Med. 265, 421-438.
Fuhler,M., Ottmann,K.W. & Tronnier,M. (2010) [Cutaneous marginal zone lymphoma (SALT) and infection with Borrelia burgdorferi]. Hautarzt 61, 145-147.
Fujiwara,H., Fujiwara,K., Hashimoto,K., Mehregan,A.H., Schaumburg-Lever,G., Lange,R., Schempp,C. & Gollnick,H. (1997) Detection of Borrelia burgdorferi DNA (B garinii or B afzelii) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients. Arch. Dermatol. 133, 41-44.
Goldberg,N.S., Forseter,G., Nadelman,R.B., Schwartz,I., Jorde,U., Mckenna,D., Holmgren,D., Bittker,S., Montecalvo,M. & Wormser,G.P. (1992) Vesicular erythema migrans. Arch. Dermatol. 128, 1495-1498.
Goodlad,J.R., Davidson,M.M., Hollowood,K., Batstone,P. & Ho-Yen,D.O. (2000a) Borrelia burgdorferi-associated cutaneous marginal zone lymphoma: a clinicopathological study of two cases illustrating the temporal progression of B. Burgdorferi-associated B-cell proliferation in the skin. Histopathology 37, 501-508.
Goodlad,J.R., Davidson,M.M., Hollowood,K., Ling,C., Mackenzie,C., Christie,I., Batstone,P.J. & Ho-Yen,D.O. (2000b) Primary cutaneous B-cell lymphoma and Borrelia burgdorferi infection in patients from the Highlands of Scotland. Am. J. Surg. Pathol. 24, 1279-1285.
Grange,F., Wechsler,J., Guillaume,J.C., Tortel,J., Tortel,M.C., Audhuy,B., Jaulhac,B. & Cerroni,L. (2002) Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis simulating a primary cutaneous large B-cell lymphoma. J. Am. Acad. Dermatol. 47, 530-534.
Hansen,K. & Asbrink,E. (1989) Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the Borrelia burgdorferi flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. J. Clin. Microbiol. 27, 545-551.
Hofmann,H. & Schnopp,C. (2009) [Pediatric dermatology. New aspects of bacterial skin infections in children]. Hautarzt 60, 183-8, 190.
Hopf,H.C. (1975) Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer). J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 38, 452-458.
Hovmark,A. (1993) Role of Borrelia burgdorferi in lymphocytomas and sclerotic skin lesions. Clin. Dermatol. 11, 363-367.
Hovmark,A., Asbrink,E. & Olsson,I. (1986) Joint and bone involvement in Swedish patients with Ixodes ricinus-borne Borrelia infection. Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. A 263, 275-284.

Huppertz,H.I., Bohme,M., Standaert,S.M., Karch,H. & Plotkin,S.A. (1999) Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 18, 697-703.
Kindstrand,E., Nilsson,B.Y., Hovmark,A., Pirskanen,R. & Asbrink,E. (1997) Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - a late Borrelia manifestation. Acta Neurol. Scand. 95, 338-345.
Kuiper,H. (1995) Erythema migrans in Nederland; klinisch en epidemiologisch onderzoek bij 77 patienten. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 139, 1537-1541.
Kutting,B., Bonsmann,G., Metze,D., Luger,T.A. & Cerroni,L. (1997) Borrelia burgdorferiassociated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a. J. Am. Acad. Dermatol. 36, 311-314.
Leinweber,B., Colli,C., Chott,A., Kerl,H. & Cerroni,L. (2004) Differential diagnosis of cutaneous infiltrates of B lymphocytes with follicular growth pattern. Am. J. Dermatopathol. 26, 4-13.
Lipsker,D., Antoni-Bach,N., Hansmann,Y. & Jaulhac,B. (2002) Long-term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. Br. J. Dermatol. 146, 872-876.
Mllegger,R.R. (2004) Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. Eur. J. Dermatol. 14, 296-309.
Mllegger,R.R. & Glatz,M. (2008) Skin manifestations of lyme borreliosis: diagnosis and management. Am. J. Clin. Dermatol. 9, 355-368.
Mllegger,R.R., Schlupen,E.M., Millner,M.M., Soyer,H.P., Volkenandt,M., Kerl,H. (1996) Acrodermatitis chronica atrophicans in an 11-year-old girl. Br. J. Dermatol. 135, 609-612.
Munksgaard,L., Obitz,E.R., Goodlad,J.R., Davidson,M.M., Ho-Yen,D.O., Hamilton-Dutoit,S. & Hjalgrim,H. (2004) Demonstration of B. Burgdorferi-DNA in two cases of nodal lymphoma. Leuk. Lymphoma 45, 1721-1723.
Nadelman,R.B., Nowakowski,J., Forseter,G., Goldberg,N.S., Bittker,S., Cooper,D., AgueroRosenfeld,M. & Wormser,G.P. (1996) The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. Am. J. Med. 100, 502-508.
Nadelman,R.B. & Wormser,G.P. (1995) Erythema migrans and early Lyme disease. Am. J. Med. 98, 15S-23S.
Nadelman,R.B. & Wormser,G.P. (2007) Reinfection in patients with Lyme disease. Clin. Infect. Dis. 45, 1032-1038.
Obihara,C.C., De Geer,D.B., Van Diemen-Steenvoorde,J.A. & De Jongh,B.M. (1997) [Borrelia lymphocytoma ('winter ears') in children]. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 141, 482-484.
Olsson,I., Asbrink,E., Von,S.M. & Von Stedingk,L.V. (1994) Changes in Borrelia burgdorferispecific serum igg antibody levels in patients treated for acrodermatitis chronica atrophicans. Acta Derm. Venereol. 74, 424-428.
Ozkan,S., Atabey,N., Fetil,E., Erkizan,V. & Gunes,A.T. (2000) Evidence for Borrelia burgdorferi in morphea and lichen sclerosus. Int. J. Dermatol. 39, 278-283.
Park,H.K., Jones,B.E. & Barbour,A.G. (1986) Erythema chronicum migrans of Lyme disease: diagnosis by monoclonal antibodies. J. Am. Acad. Dermatol. 15, 406-410.
Ranki,A., Aavik,E., Peterson,P., Schauman,K. & Nurmilaakso,P. (1994) Successful amplification of DNA specific for Finnish Borrelia burgdorferi isolates in erythema chronicum migrans but not in circumscribed scleroderma lesions. J. Invest Dermatol. 102, 339-345.
Roggero,E., Zucca,E., Mainetti,C., Bertoni,F., Valsangiacomo,C., Pedrinis,E., Borisch,B., Piffaretti,J.C., Cavalli,F. & Isaacson,P.G. (2000) Eradication of Borrelia burgdorferi infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. Hum. Pathol. 31, 263-268.
Schempp,C., Bocklage,H., Lange,R., Kolmel,H.W., Orfanos,C.E. & Gollnick,H. (1993) Further evidence for Borrelia burgdorferi infection in morphea and lichen sclerosus et atrophicus confirmed by DNA amplification. J. Invest Dermatol. 100, 717-720.
Smith,R.P., Schoen,R.T., Rahn,D.W., Sikand,V.K., Nowakowski,J., Parenti,D.L., Holman,M.S., Persing,D.H. & Steere,A.C. (2002) Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann. Intern. Med. 136, 421-428.
Stanek,G., O'connell,S., Cimmino,M., Aberer,E., Kristoferitsch,W., Granstrom,M., Guy,E. & Gray,J. (1996) European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. Wien. Klin. Wochenschr. 108, 741-747.
Stanek,G. & Strle,F. (2003) Lyme borreliosis. Lancet 362, 1639-1647.
Steere,A.C. (2001) Lyme disease. N. Engl. J. Med. 345, 115-125.
Steere,A.C., Bartenhagen,N.H., Craft,J.E., Hutchinson,G.J., Newman,J.H., Rahn,D.W., Sigal,L.H., Spieler,P.N., Stenn,K.S. & Malawista,S.E. (1983) The early clinical manifestations of Lyme disease. Ann. Intern. Med. 99, 76-82.

Steere,A.C., Schoen,R.T. & Taylor,E. (1987) The clinical evolution of Lyme arthritis. Ann. Intern. Med. 107, 725-731.
Steere,A.C., Sikand,V.K., Schoen,R.T. & Nowakowski,J. (2003) Asymptomatic infection with Borrelia burgdorferi. Clin. Infect. Dis. 37, 528-532.
Steere,A.C., Taylor,E., Wilson,M.L., Levine,J.F. & Spielman,A. (1986) Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population. J. Infect. Dis. 154, 295-300.
Strle,F., Nadelman,R.B., Cimperman,J., Nowakowski,J., Picken,R.N., Schwartz,I., Maraspin,V., Aguero-Rosenfeld,M.E., Varde,S., Lotric-Furlan,S. & Wormser,G.P. (1999) Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by Borrelia burgdorferi sensu stricto in New York State and by Borrelia afzelii in Slovenia. Ann. Intern. Med. 130, 32-36.
Strle,F., Nelson,J.A., Ruzic-Sabljic,E., Cimperman,J., Maraspin,V., Lotric-Furlan,S., Cheng,Y., Picken,M.M., Trenholme,G.M. & Picken,R.N. (1996) European Lyme borreliosis: 231 cultureconfirmed cases involving patients with erythema migrans. Clin. Infect. Dis. 23, 61-65.
Strle,F., Pleterski-Rigler,D., Stanek,G., Pejovnik-Pustinek,A., Ruzic,E. & CIMPERMAN,J. (1992) Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. Infection 20, 201-206.
Strle,F., Preac-Mursic,V., Ruzic,E., Wilske,B. & Cimperman,J. (1991) Isolation of Borrelia burgdorferi from a skin lesion in a patient with granuloma annulare. Infection 19, 351-352.
Strle,F., Videcnik,J., Zorman,P., Cimperman,J., Lotric-Furlan,S. & Maraspin,V. (2002) Clinical and epidemiological findings for patients with erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. Wien. Klin. Wochenschr. 114, 493-497.
Tazelaar,D.J., Velders,A.J., De Koning,J., & Hoogkamp-Korstanje,J.A.A. (1991) Acrodermatitis chronica atrophicus; een bedrieglijke vrom van Lyme-borreliosis. NTvG 135, 1358-1363.
Wahle,M. & Baerwald,C.G. (2004) Unusual differential diagnosis of a swollen toe. J. Rheumatol. 31, 617-619.
Weber,K. & Neubert,U. (1986) Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders. Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. A 263, 209-228.
Weber,K., Schierz,G., Wilske,B. & Preac-Mursic,V. (1984) European erythema migrans disease and related disorders. Yale J. Biol. Med. 57, 463-471.
Weide,B., Schittek,B., Klyscz,T., Schuz,K., Stark,M., Rassner,G., Wilske,B. & Garbe,C. (2000a) Morphoea is neither associated with features of Borrelia burgdorferi infection, nor is this agent detectable in lesional skin by polymerase chain reaction. Br. J. Dermatol. 143, 780-785.
Weide,B., Walz,T. & Garbe,C. (2000b) Is morphoea caused by Borrelia burgdorferi? A review. Br. J. Dermatol. 142, 636-644.
Wienecke,R., Neubert,U. & Volkenandt,M. (1993) Molecular detection of Borrelia burgdorferi in formalin-fixed, paraffin-embedded lesions of Lyme disease. J. Cutan. Pathol. 20, 385-388.
Wilske,B. (2002) Microbiological diagnosis in Lyme borreliosis. Int. J. Med. Microbiol. 291 Suppl 33, 114-119.
Zalaudek,I., Leinweber,B., Kerl,H. & Mllegger,R.R. (2005) Acrodermatitis chronica atrophicans in a 15-year-old girl misdiagnosed as venous insufficiency for 6 years. J. Am. Acad. Dermatol. 52, 1091-1094.
Ziemer,M., Grabner,T., Eisendle,K., Baltaci,M. & Zelger,B. (2008) Granuloma annulare--a manifestation of infection with Borrelia? J. Cutan. Pathol. 35, 1050-1057.
Zollinger,T., Mertz,K.D., Schmid,M., Schmitt,A., Pfaltz,M. & Kempf,W. (2010) Borrelia in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. J. Cutan. Pathol. 37, 571-577.

Overige huidmanifestaties bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Huidmanifestaties waarbij associatie met lymeziekte controversieel is

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 4	Er zijn geen studies van goede kwaliteit die eenduidig een causaal verband tussen *Borrelia burgdorferi s.l.* en de ziektebeelden morphea, lichen sclerosus en granuloma annulare hebben aangetoond. *D Mening van de werkgroepleden*

Samenvatting literatuur

Morphea
Morphea is een huidaandoening, waarbij de associatie met lymeziekte controversieel is (Weide 2000a, Weide 2000b, Dressler 1993, 1997, Zollinger 2010, Eisendle 2007).
Verspreid over twaalf verschillende studies werd bij ca 13% van Europese patiënten *Borrelia*-DNA uit huidbiopten van morphea met behulp van PCR aangetoond. Er waren echter grote verschillen tussen de studies, waarbij in sommige studies in alle en in andere studies in geen van de biopten *Borrelia*-DNA werd aangetoond (Zollinger 2010). Overigens kon in geen van 99 onderzochte huidbiopten van Amerikaanse morphea patiënten dergelijk DNA worden aangetoond (Zollinger 2010).
Recent werd een diagnostische techniek, focus floating microscopy, voor de detectie van *Borrelia*-spirocheten beschreven (Eisendle 2007a). Met behulp van deze techniek werd in 84 van de 122 (69%) morphea-patiënten *Borrelia* in de laesies aangetoond (Eisendle 2007b). In dezelfde studie werd echter in slechts één van de 30 onderzochte laesies *Borrelia*-DNA aangetoond middels PCR. De specificiteit van de focus floating microscopy techniek staat nog ter discussie (Zollinger 2010). Thans wordt focus 'floating microscopy' niet aangeraden voor diagnostische doeleinden.

Lichen sclerosus
Het verband tussen lymeziekte en lichen sclerosus is tot nu toe ook niet aangetoond. Een aantal groepen in Duitsland, Oostenrijk en Turkije konden in een kleine patiëntengroep (n=6, 19 en 12) d.m.v. PCR (flagellin) in 50-100 % van lichen sclerosus patiënten *Borrelia*-DNA aantonen (Schempp 1993, Aberer 1999, Ozkan 2000).

Bij gebruik van andere PCR-primers (23S, 16S en OspA) kon slechts sporadisch *Borrelia*-DNA worden aangetoond in laesies van lichen sclerosus patiënten (Fujiwara 1997, Alonso-Llamazares 1997, Eisendle 2008, Ranki 1994, Zollinger 2010).
In een studie van Eisendle *et al.* konden in 38 van 60 patiënten (63%) met lichen sclerosus *Borrelia* worden aangetoond met de hierboven genoemde "focus-floating microscopy" methode (Eisendle 2008). In een andere studie, waarbij sera van 30 mannen met genitale lichen sclerosus werden getest op de aanwezigheid van antilichamen tegen *Borrelia burgdorferi s.l.*, kon zowel in de ELISA als met behulp van Western blot geen enkel verband worden gelegd tussen de aanwezigheid van antilichamen tegen *Borrelia Burgdorferi s.l.* en genitale lichen sclerosus (Edmonds 2009).

Granuloma annulare
Een aantal studies brengen granuloma annulare in verband met lymeziekte (Ziemer 2008, Fernandez-Flores 2008, Zollinger 2010, 1991). Op grond van deze studies is over en eventueel oorzakelijk verband tussen *Borrelia*-infectie en granuloma annulare geen uitspraak te doen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Guidelines for laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. American College of Physicians. Ann. Intern. Med. 1997; 127, 1106-1108.
Aberer E, Klade H, Hobisch G. A clinical, histological, and immunohistochemical comparison of acrodermatitis chronica atrophicans and morphea. Am. J. Dermatopathol. 1991; 13, 334-341.
Aberer E, Schmidt BL, Breier F, Kinaciyan T, Luger A. Amplification of DNA of Borrelia burgdorferi in urine samples of patients with granuloma annulare and lichen sclerosus et atrophicus. Arch. Dermatol. 1999; 135, 210-212.
Alonso-Llamazares J, Persing DH, Anda P, Gibson LE, Rutledge BJ, Iglesias L. No evidence for Borrelia burgdorferi infection in lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus in Spain. A prospective study and literature review. Acta Derm. Venereol. 1997; 77, 299-304.
Andres C, Ziai M, Bruckbauer H, Ring J, Hofmann Acrodermatitis chronica atrophicans in two children. Int. J. Dermatol. 2010; 49, 180-83.
Asbrink E. Erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Early and late manifestations of Ixodes ricinus-borne Borrelia spirochetes. Acta Derm. Venereol. 1985; Suppl (Stockh) 118, 1-63.
Asbrink E, Hovmark A, Early and late cutaneous manifestations in Ixodes-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis). Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988; 539, 4-15.
Asbrink E, Hovmark A, Hederstedt. The spirochetal etiology of acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer. Acta Derm. Venereol. 1984; 64, 506-512.
Asbrink E, Hovmark A, Olsson I. Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 Swedish patients. Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. 1986; 263, 253-261.
Asbrink E, Olsson I. Clinical manifestations of erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients. A comparison with Lyme disease. Acta Derm. Venereol. 1985; 65, 43-52.
Bennet L, Fraenke CJ, Garpmo U, Halling A, Ingman M, Ornstein K et al.. Clinical appearance of erythema migrans caused by Borrelia afzelii and Borrelia garinii--effect of the patient's sex. Wien. Klin. Wochenschr. 118. 2006; 531-537.

Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N. Engl. J. Med. 1995; 333, 1319-1327.
Bergman R. (2010) Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies. Clin. Dermatol. 2010; 28, 568-574.
Binder B., Kerl H, Mllegger RR. Differenzialdiagnose der Acrodermatitis chronica atrophicans unter besonderere Bercksichtigung der chronisch-vensen Insuffizienz. Phlebologie. 2004; 33: 191-198.
Bollinger A, Harnischberg F, Schneider E, Luthy R. [Acrodermatitis chronica atrophicans as a source of angiologic diagnostic error]. Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 1983; 72, 1577-1581.
Boudova,L., Kazakov,D.V., Sima,R., Vanecek,T., Torlakovic,E., Lamovec,J., Kutzner,H., Szepe,P., Plank,L., Bouda,J., Hes,O., Mukensnabl,P. & Michal,M. (2005) Cutaneous lymphoid hyperplasia and other lymphoid infiltrates of the breast nipple: a retrospective clinicopathologic study of fifty-six patients. Am. J. Dermatopathol. 2005; 27, 375-386.
Brehmer-Andersson,E., Hovmark,A. & Asbrink,E. (1998) Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. Acta Derm. Venereol. 78, 207-213.
Brzonova,I., Wollenberg,A. & Prinz,J.C. (2002) Acrodermatitis Chronica Atrophicans Affecting All Four Limbs In An 11-Year-Old Girl. Br. J. Dermatol. 147, 375-378.
Colli,C., Leinweber,B., Mllegger,R., Chott,A., Kerl,H. & Cerroni,L. (2004) Borrelia burgdorferiassociated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. J. Cutan. Pathol. 31, 232-240.
Dandache,P. & Nadelman,R.B. (2008) Erythema migrans. Infect. Dis. Clin. North Am. 22, 235-60, vi.
De Koning,J. (1993) Histopathologic patterns of erythema migrans and borrelial lymphocytoma. Clin. Dermatol. 11, 377-383.
De Koning,J., Tazelaar,D.J., Hoogkamp-Korstanje,J.A. & Elema,J.D. (1995) Acrodermatitis chronica atrophicans: a light and electron microscopic study. J. Cutan. Pathol. 22, 23-32.
Dhote R., Basse-Guerineau,A.L., Beaumesnil,V., Christoforov,B. & Assous,M.V. (2000) Full spectrum of clinical, serological, and epidemiological features of complicated forms of Lyme borreliosis in the Paris, France, area. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 19, 809-815.
Dressler,F., Whalen,J.A., Reinhardt,B.N. & Steere,A.C. (1993) Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. J. Infect. Dis. 167, 392-400.
Edlow,J.A. (2002) Erythema migrans. Med. Clin. North Am. 86, 239-260.
Edmonds,E., Mavin,S., Francis,N., Ho-Yen,D. & Bunker,C. (2009) Borrelia burgdorferi is not associated with genital lichen sclerosus in men. Br. J. Dermatol. 160, 459-460.
Eisendle,K., Grabner,T., Kutzner,H. & Zelger,B. (2008) Possible role of Borrelia burgdorferi sensu lato infection in lichen sclerosus. Arch. Dermatol. 144, 591-598.
Eisendle,K., Grabner,T. & Zelger,B. (2007a) Focus floating microscopy: "gold standard" for cutaneous borreliosis? Am. J. Clin. Pathol. 127, 213-222.
Eisendle,K., Grabner,T. & Zelger,B. (2007b) Morphoea: a manifestation of infection with Borrelia species? Br. J. Dermatol. 157, 1189-1198.
Fagrell,B., Stiernstedt,G. & Ostergren,J. (1986) Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer can often mimic a peripheral vascular disorder. Acta Med. Scand. 220, 485-488.
Fernandez-Flores A, Ruzic-Sabljic E. (2008) Granuloma annulare displaying pseudorosettes in Borelia infection. Acta Dermatovenerol. Alp Panonica. Adriat. 17, 171-176.
Ferreri,A.J., Ernberg,I. & Copie-Bergman,C. (2009) Infectious agents and lymphoma development: molecular and clinical aspects. J. Intern. Med. 265, 421-438.
Fuhler,M., Ottmann,K.W. & Tronnier,M. (2010) [Cutaneous marginal zone lymphoma (SALT) and infection with Borrelia burgdorferi]. Hautarzt 61, 145-147.
Fujiwara,H., Fujiwara,K., Hashimoto,K., Mehregan,A.H., Schaumburg-Lever,G., Lange,R., Schempp,C. & Gollnick,H. (1997) Detection of Borrelia burgdorferi DNA (B garinii or B afzelii) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients. Arch. Dermatol. 133, 41-44.
Goldberg,N.S., Forseter,G., Nadelman,R.B., Schwartz,I., Jorde,U., Mckenna,D., Holmgren,D., Bittker,S., Montecalvo,M. & Wormser,G.P. (1992) Vesicular erythema migrans. Arch. Dermatol. 128, 1495-1498.
Goodlad,J.R., Davidson,M.M., Hollowood,K., Batstone,P. & Ho-Yen,D.O. (2000a) Borrelia burgdorferi-associated cutaneous marginal zone lymphoma: a clinicopathological study of two cases illustrating the temporal progression of B. Burgdorferi-associated B-cell proliferation in the skin. Histopathology 37, 501-508.

Goodlad,J.R., Davidson,M.M., Hollowood,K., Ling,C., Mackenzie,C., Christie,I., Batstone,P.J. & Ho-Yen,D.O. (2000b) Primary cutaneous B-cell lymphoma and Borrelia burgdorferi infection in patients from the Highlands of Scotland. Am. J. Surg. Pathol. 24, 1279-1285.
Grange,F., Wechsler,J., Guillaume,J.C., Tortel,J., Tortel,M.C., Audhuy,B., Jaulhac,B. & Cerroni,L. (2002) Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis simulating a primary cutaneous large B-cell lymphoma. J. Am. Acad. Dermatol. 47, 530-534.
Hansen,K. & Asbrink,E. (1989) Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the Borrelia burgdorferi flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. J. Clin. Microbiol. 27, 545-551.
Hofmann,H. & Schnopp,C. (2009) [Pediatric dermatology. New aspects of bacterial skin infections in children]. Hautarzt 60, 183-8, 190.
Hopf,H.C. (1975) Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer). J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 38, 452-458.
Hovmark,A. (1993) Role of Borrelia burgdorferi in lymphocytomas and sclerotic skin lesions. Clin. Dermatol. 11, 363-367.
Hovmark,A., Asbrink,E. & Olsson,I. (1986) Joint and bone involvement in Swedish patients with Ixodes ricinus-borne Borrelia infection. Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. A 263, 275-284.
Huppertz,H.I., Bohme,M., Standaert,S.M., Karch,H. & Plotkin,S.A. (1999) Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 18, 697-703.
Kindstrand,E., Nilsson,B.Y., Hovmark,A., Pirskanen,R. & Asbrink,E. (1997) Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - a late Borrelia manifestation. Acta Neurol. Scand. 95, 338-345.
Kuiper,H. (1995) Erythema migrans in Nederland; klinisch en epidemiologisch onderzoek bij 77 patienten. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 139, 1537-1541.
Kutting,B., Bonsmann,G., Metze,D., Luger,T.A. & Cerroni,L. (1997) Borrelia burgdorferiassociated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a. J. Am. Acad. Dermatol. 36, 311-314.
Leinweber,B., Colli,C., Chott,A., Kerl,H. & Cerroni,L. (2004) Differential diagnosis of cutaneous infiltrates of B lymphocytes with follicular growth pattern. Am. J. Dermatopathol. 26, 4-13.
Lipsker,D., Antoni-Bach,N., Hansmann,Y. & Jaulhac,B. (2002) Long-term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. Br. J. Dermatol. 146, 872-876.
Mllegger,R.R. (2004) Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. Eur. J. Dermatol. 14, 296-309.
Mllegger,R.R. & Glatz,M. (2008) Skin manifestations of lyme borreliosis: diagnosis and management. Am. J. Clin. Dermatol. 9, 355-368.
Mllegger,R.R., Schlupen,E.M., Millner,M.M., Soyer,H.P., Volkenandt,M., Kerl,H. (1996) Acrodermatitis chronica atrophicans in an 11-year-old girl. Br. J. Dermatol. 135, 609-612.
Munksgaard,L., Obitz,E.R., Goodlad,J.R., Davidson,M.M., Ho-Yen,D.O., Hamilton-Dutoit,S. & Hjalgrim,H. (2004) Demonstration of B. Burgdorferi-DNA in two cases of nodal lymphoma. Leuk. Lymphoma 45, 1721-1723.
Nadelman,R.B., Nowakowski,J., Forseter,G., Goldberg,N.S., Bittker,S., Cooper,D., AgueroRosenfeld,M. & Wormser,G.P. (1996) The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. Am. J. Med. 100, 502-508.
Nadelman,R.B. & Wormser,G.P. (1995) Erythema migrans and early Lyme disease. Am. J. Med. 98, 15S-23S.
Nadelman,R.B. & Wormser,G.P. (2007) Reinfection in patients with Lyme disease. Clin. Infect. Dis. 45, 1032-1038.
Obihara,C.C., De Geer,D.B., Van Diemen-Steenvoorde,J.A. & De Jongh,B.M. (1997) [Borrelia lymphocytoma ('winter ears') in children]. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 141, 482-484.
Olsson,I., Asbrink,E., Von,S.M. & Von Stedingk,L.V. (1994) Changes in Borrelia burgdorferispecific serum igg antibody levels in patients treated for acrodermatitis chronica atrophicans. Acta Derm. Venereol. 74, 424-428.
Ozkan,S., Atabey,N., Fetil,E., Erkizan,V. & Gunes,A.T. (2000) Evidence for Borrelia burgdorferi in morphea and lichen sclerosus. Int. J. Dermatol. 39, 278-283.
Park,H.K., Jones,B.E. & Barbour,A.G. (1986) Erythema chronicum migrans of Lyme disease: diagnosis by monoclonal antibodies. J. Am. Acad. Dermatol. 15, 406-410.
Ranki,A., Aavik,E., Peterson,P., Schauman,K. & Nurmilaakso,P. (1994) Successful amplification of DNA specific for Finnish Borrelia burgdorferi isolates in erythema chronicum migrans but not in circumscribed scleroderma lesions. J. Invest Dermatol. 102, 339-345.
Roggero,E., Zucca,E., Mainetti,C., Bertoni,F., Valsangiacomo,C., Pedrinis,E., Borisch,B., Piffaretti,J.C., Cavalli,F. & Isaacson,P.G.

(2000) Eradication of Borrelia burgdorferi infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. Hum. Pathol. 31, 263-268.
Schempp,C., Bocklage,H., Lange,R., Kolmel,H.W., Orfanos,C.E. & Gollnick,H. (1993) Further evidence for Borrelia burgdorferi infection in morphea and lichen sclerosus et atrophicus confirmed by DNA amplification. J. Invest Dermatol. 100, 717-720.
Smith,R.P., Schoen,R.T., Rahn,D.W., Sikand,V.K., Nowakowski,J., Parenti,D.L., Holman,M.S., Persing,D.H. & Steere,A.C. (2002) Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann. Intern. Med. 136, 421-428.
Stanek,G., O'connell,S., Cimmino,M., Aberer,E., Kristoferitsch,W., Granstrom,M., Guy,E. & Gray,J. (1996) European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. Wien. Klin. Wochenschr. 108, 741-747.
Stanek,G. & Strle,F. (2003) Lyme borreliosis. Lancet 362, 1639-1647.
Steere,A.C. (2001) Lyme disease. N. Engl. J. Med. 345, 115-125.
Steere,A.C., Bartenhagen,N.H., Craft,J.E., Hutchinson,G.J., Newman,J.H., Rahn,D.W., Sigal,L.H., Spieler,P.N., Stenn,K.S. & Malawista,S.E. (1983) The early clinical manifestations of Lyme disease. Ann. Intern. Med. 99, 76-82.
Steere,A.C., Schoen,R.T. & Taylor,E. (1987) The clinical evolution of Lyme arthritis. Ann. Intern. Med. 107, 725-731.
Steere,A.C., Sikand,V.K., Schoen,R.T. & Nowakowski,J. (2003) Asymptomatic infection with Borrelia burgdorferi. Clin. Infect. Dis. 37, 528-532.
Steere,A.C., Taylor,E., Wilson,M.L., Levine,J.F. & Spielman,A. (1986) Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population. J. Infect. Dis. 154, 295-300.
Strle,F., Nadelman,R.B., Cimperman,J., Nowakowski,J., Picken,R.N., Schwartz,I., Maraspin,V., Aguero-Rosenfeld,M.E., Varde,S., Lotric-Furlan,S. & Wormser,G.P. (1999) Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by Borrelia burgdorferi sensu stricto in New York State and by Borrelia afzelii in Slovenia. Ann. Intern. Med. 130, 32-36.
Strle,F., Nelson,J.A., Ruzic-Sabljic,E., Cimperman,J., Maraspin,V., Lotric-Furlan,S., Cheng,Y., Picken,M.M., Trenholme,G.M. & Picken,R.N. (1996) European Lyme borreliosis: 231 cultureconfirmed cases involving patients with erythema migrans. Clin. Infect. Dis. 23, 61-65.
Strle,F., Pleterski-Rigler,D., Stanek,G., Pejovnik-Pustinek,A., Ruzic,E. & CIMPERMAN,J. (1992) Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. Infection 20, 201-206.
Strle,F., Preac-Mursic,V., Ruzic,E., Wilske,B. & Cimperman,J. (1991) Isolation of Borrelia burgdorferi from a skin lesion in a patient with granuloma annulare. Infection 19, 351-352.
Strle,F., Videcnik,J., Zorman,P., Cimperman,J., Lotric-Furlan,S. & Maraspin,V. (2002) Clinical and epidemiological findings for patients with erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. Wien. Klin. Wochenschr. 114, 493-497.
Tazelaar,D.J., Velders,A.J., De Koning,J., & Hoogkamp-Korstanje,J.A.A. (1991) Acrodermatitis chronica atrophicus; een bedrieglijke vrom van Lyme-borreliosis. NTvG 135, 1358-1363.
Wahle,M. & Baerwald,C.G. (2004) Unusual differential diagnosis of a swollen toe. J. Rheumatol. 31, 617-619.
Weber,K. & Neubert,U. (1986) Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders. Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. A 263, 209-228.
Weber,K., Schierz,G., Wilske,B. & Preac-Mursic,V. (1984) European erythema migrans disease and related disorders. Yale J. Biol. Med. 57, 463-471.
Weide,B., Schittek,B., Klyscz,T., Schuz,K., Stark,M., Rassner,G., Wilske,B. & Garbe,C. (2000a) Morphoea is neither associated with features of Borrelia burgdorferi infection, nor is this agent detectable in lesional skin by polymerase chain reaction. Br. J. Dermatol. 143, 780-785.
Weide,B., Walz,T. & Garbe,C. (2000b) Is morphoea caused by Borrelia burgdorferi? A review. Br. J. Dermatol. 142, 636-644.
Wienecke,R., Neubert,U. & Volkenandt,M. (1993) Molecular detection of Borrelia burgdorferi in formalin-fixed, paraffin-embedded lesions of Lyme disease. J. Cutan. Pathol. 20, 385-388.
Wilske,B. (2002) Microbiological diagnosis in Lyme borreliosis. Int. J. Med. Microbiol. 291 Suppl 33, 114-119.
Zalaudek,I., Leinweber,B., Kerl,H. & Mllegger,R.R. (2005) Acrodermatitis chronica atrophicans in a 15-year-old girl misdiagnosed as venous insufficiency for 6 years. J. Am. Acad. Dermatol. 52, 1091-1094.
Ziemer,M., Grabner,T., Eisendle,K., Baltaci,M. & Zelger,B. (2008) Granuloma annulare--a manifestation of infection with Borrelia? J. Cutan. Pathol. 35, 1050-1057.
Zollinger,T., Mertz,K.D., Schmid,M., Schmitt,A., Pfaltz,M. & Kempf,W. (2010) Borrelia in granuloma annulare, morphea and

lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. J. Cutan. Pathol. 37, 571-577.

Reumatisch manifestaties bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Reumatische manifestaties bij lymeziekte

Aanbeveling

Artritis

Doe serologisch onderzoek naar lymeziekte bij een patiënt met een mono- of oligoartritis waarbij de knie betrokken is, indien andere oorzaken onwaarschijnlijk zijn.

Doe serologisch onderzoek naar lymeziekte bij een patiënt met een mono- of oligoartritis waarbij de knie niet betrokken is, alleen als er bij anamnese of lichamelijk onderzoek andere aanwijzingen zijn voor lymeziekte.

Doe bij het persisteren van artritis na antibiotische behandeling voor lymeziekte diagnostiek naar andere mogelijke oorzaken van een chronische artritis.

Doe bij een chronische artritis na antibiotische behandeling voor lymeziekte een PCR van het synoviale vocht of synoviale weefsel.

Gegeneraliseerde spier- en gewrichtsklachten

Doe serologisch onderzoek naar lymeziekte bij chronische gegeneraliseerde spier- en gewrichtsklachten alleen indien er bij anamnese of lichamelijk onderzoek andere aanwijzingen voor lymeziekte zijn.

Overwegingen

Artritis

Gezien de lage voorafkans op lyme-artritis is een positieve serologische test op IgGantistoffen nog niet bewijzend voor de diagnose lyme-artritis. Aangezien lyme-artritis zich vooral in het kniegewricht manifesteert is de voorafkans van artritis van een ander gewricht dan de knie nog lager.
In de diagnostiek bij verdenking op lyme-artritis *de novo* is serologie de eerste stap. Bij twijfel kan een PCR op het synoviale vocht worden gedaan. Aangezien vervolgserologie geen uitsluitsel geeft over het al dan niet persisteren van de infectie ziet de werkgroep een plaats voor PCR op synoviale vocht bij een chronische lyme-artritis, die persisteert na antibiotische behandeling, hoewel de PCR enkele maanden positief kan blijven na antibiotische behandeling.

Gegeneraliseerde spier- en gewrichtsklachten

Aspecifieke spier- en gewrichtsklachten komen voor, ook na behandelde lymeziekte, maar niet vaker dan in een controlepopulatie. Voor de aanpak van deze klachten wordt verwezen naar hoofdstuk 5 Behandeling.

Onderbouwing

Achtergrond

Reumatische klachten die voorkomen bij patiënten met lymeziekte zijn acute artritis (vooral de grotere gewrichten), chronische artritis en voorbijgaande of chronische gegeneraliseerde spier- en gewrichtsklachten (zonder objectiveerbare afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek).
Tevens kunnen worden genoemd een aantal zeldzame presentaties in het bewegingsapparaat, zoals diffuse fasciitis (waarbij de relatie met lymeziekte nog discutabel is) (Kindstrand 1997, Houtman 2009),myositis (focaal in extremiteit of orbita of gesystematiseerd gelijkend op dermatomyositis) (Hollmgren 2006,Carvounis 2004, Hoffmann 1995) en artritis, subluxatie van de kleine voetgewrichten en periostitis in samenhang met acrodermatitis chronica atrophicans (Houtman 1999).

Conclusies

Niveau 2	Lyme-artritis manifesteert zich bij volwassenen en kinderen meestal als een mono-artritis met een voorkeur voor het kniegewricht. *B Berglund 1995, Steere 1987,* *C Huppertz 1999, Christova 2004, Saulsbury 2005*

Niveau 3	Lyme-artritis heeft doorgaans een gunstige prognose en wordt na behandeling zelden chronisch. *C Renaud 2004 Saulsbury 2005*

Niveau 2	Gegeneraliseerde spier- en gewrichtsklachten zonder zichtbare afwijkingen komen voor bij onbehandelde en behandelde patiënten met lymeziekte. Chronisch gegeneraliseerde spier- en gewrichtsklachten doen zich voor bij minder dan 10% van de behandelde patiënten met lymeziekte. In een Europese studie werd geen verschil in voorkomen van deze klachten bij patiënten met behandelde lymeziekte en controles gevonden. *A2 Cerar 2010* *B Dinerman 1992,* *C Hsu 1993,*

Samenvatting literatuur

Artritis

De artritis ontstaat enkele weken of maanden na de infectie. Epidemiologische studies laten een verschil in prevalentie van artritis in Noord-Amerika en Europa zien. Artritis treedt in Noord-Amerika in 60% van de gevallen en in Europa in 5-8% op, waarschijnlijk samenhangend met de *Borrelia*-soort (in Noord-Amerika voornamelijk *B. burgdorferi s.s.* en in Europa *B. garinii* en *afzelii*) (Berglund 1995, Huppertz 1999, Christova 2004).
De artritis presenteert zich zowel bij volwassenen als kinderen mono- of oligoarticulair, meestal in de grote gewrichten, waarbij het kniegewricht het meest frequent aangedaan is (Berglund 1995, Saulsbury 2005). In een Zwitserse studie bij 24 patiënten met lyme-artritis was er sprake van een monoartritis bij 20, een oligoartritis bij 3 en een polyartritis bij 1 patiënt (Renaud 2004).

In de Verenigde Staten ontstond een chronische artritis bij 6 van 55 patiënten met een onbehandelde EM (Steere 1987). Hoe groot de kans op een chronische artritis bij behandelde volwassen patiënten met EM is, is niet bekend. Chronische artritis na een standaard antibiotische behandeling voor lyme-artritis is zeldzaam (Saulsbury 2005, Renaud 2004). Daarom dienen allereerst afhankelijk van de mate van zekerheid omtrent de diagnose bij de eerste manifestatie andere oorzaken van chronische artritis te worden overwogen (Seidel 2007). Chronische artritis na antibiotische behandeling kan evenwel ook berusten op een persisterende *Borrelia*-infectie of op een auto-immuunreactie, teweeggebracht door *Borrelia*, mogelijk op basis van moleculaire mimicry (Nardelli 2008).
Op grond van vervolgserologie kan geen uitspraak worden gedaan over het beloop van de artritis na behandeling. De titer van *Borrelia*-antistoffen blijft hoog in onbehandelde patiënten (n=10), maar daalde in 4 tot 6 maanden na behandeling met antibiotica zowel in patiënten met een goede respons (n=23) als ook in patiënten met een chronische artritis ondanks behandeling (n=41) (Kannian 2007).
Van der Heijden et al. (1999) toonden DNA van *B. burgdorferi s.s.* aan in synoviaweefsel en –vocht in 3 van 4 patiënten met lyme-artritis. *Borrelia*-DNA bleek niet aanwezig in synoviale weefsel en -vocht van patiënten met een positieve *Borrelia*-serologie en een artritis met een andere oorzaak dan lymeziekte (n=9 waaronder 4 patiënten met positieve serologie) (Van der Heijden 1999).
Het ontbreken van *Borrelia*-DNA in de synovia van patiënten (n=26) met een chronische artritis ondanks standaardtherapie (gemiddeld 8 weken antibiotische behandeling) pleit niet voor een actieve infectie, maar voor een postinfectieuze auto-immunologische genese (Carlson 1999). Priem et al. (1998) vonden *Borrelia*-DNA in het synoviaweefsel en niet in het synoviavocht bij 4 patiënten met chronische artritis na antibiotische behandeling (Priem 1998). Aangezien de artritis verdween na aanvullende antibiotische behandeling (cefotaxim 3 x 2 gram i.v. gedurende 3 weken en vervolgens 6 weken doxy- of minocycline) ondersteunen de PCR-resultaten een persisterende infectie. Bij een postinfectieuze autoimmunologische genese is echter een immunomodulerend effect van doxy- en minocycline niet uitgesloten (Alarcon 2000).
Bij een chronische artritis ondanks standaard antibiotische therapie is onderzoek van synoviale vocht en/of weefsel een diagnostische overweging. Een negatieve PCR maakt een persisterende infectie minder waarschijnlijk. Een positieve PCR is een sterke aanwijzing voor lymeziekte. De PCR van synoviale vocht blijkt nog maanden na de start van de antibiotische behandeling van lyme-artritis positief te kunnen zijn: 4 - 5 maanden na de start van anti-biotica werd nog een positieve PCR gevonden bij 2 van 34 geteste patiënten (Steere 2006).
Ook is niet duidelijk in hoeverre intra-articulaire corticosteroïdeninjecties een rol kunnen spelen in het persisteren van de infectie.
Een chronische lyme-artritis op basis van een autoimmunologische genese kan worden verondersteld als andere oorzaken van een chronische artritis zijn verworpen en een persisterende infectie minder waarschijnlijk is gezien een negatieve PCR op synoviale vocht of weefsel. Indien deze chronische artritis niet tot rust komt na een intra-articulaire corticosteroïdeninjectie, zijn ‘disease-modifying anti-rheumatic drugs’ (DMARDS), zoals hydroxychloroquine en methotrexaat, behandelopties (Steere 2006).

Gegeneraliseerde spier- en gewrichtsklachten
Zowel in de vroege fase als in een latere fase van lymeziekte komen gegeneraliseerde spier- en gewrichtsklachten voor. Kenmerkend voor deze klachten is dat zichtbare afwijkingen aan spieren en gewrichten bij het lichamelijk onderzoek afwezig zijn. Onbehandelde patiënten met een EM in de Verenigde

Staten presenteerden deze klachten in 18% van de gevallen (Steere 1987).In de vroege fase zijn deze klachten, al dan niet gepaard gaande met een EM, verspringend en voorbijgaand van aard. In de late fase zijn deze klachten chronisch met een fluctuerend beloop.
Zowel in Noord-Amerika als in Europa zijn patiënten beschreven die ook na standaard antibiotische behandeling chronische klachten ontwikkelden zoals vermoeidheid, spier- en gewrichtsklachten en cognitieve functiestoornissen. In een meta-analyse bleek de prevalentie van deze klachten hoger in patiënten met lymeziekte dan bij controlepatiënten (Cairns 2005). Een recente studie in Europa toonde echter geen verschil in voorkomen van deze aspecifieke klachten bij patiënten met behandelde lymeziekte en controlepatiënten (Cerar 2010).
Deze aspecifieke klachten komen ook voor bij het chronisch vermoeidheidssyndroom en het primair fibromyalgisch syndroom. Het is onbekend hoeveel patiënten met lymeziekte klachten passend bij fibromyalgie ontwikkelen. Uit een observationele studie in de V.S. bleken 22 van 287 lymepatiënten (8%) fibromyalgie te ontwikkelen (Dinerman 1992). In een groep van 800 patiënten met aspecifieke klachten van reumatologische of neurologische aard verwezen naar een centrum voor lymeziekte in de V.S. voldeden 10% van de patiënten met persisterende klachten aan de criteria voor fibromyalgie. Van deze patiënten kon bij 2/3 een voorafgaande lymeziekte worden aangetoond op klinische en serologische gronden (Hsu 1993).
Lymeziekte kan evenals een aantal andere infecties een trigger zijn voor het ontwikkelen van fibromyalgie (Goldenberg 1995). De vraag of er in dat geval sprake is van een persisterende infectie is niet eenvoudig te beantwoorden. De pathogenetische betekenis van *Borrelia*-DNA in spieren bij enkele (4 van 8 onderzochte) patiënten met chronische spierklachten bij lymeziekteen de isolatie van *B. burgdorferi* uit ligamentair weefsel in een patiënt met neuroborreliose is vooralsnog onduidelijk (Frey 1998, Häupl 1993). In deze gevallen waren er geen aanwijzingen voor ontsteking of schade van spier of ligament.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Alarcon CS. Tetracycline for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opin Investig Drug 2000;9:1491-8.
Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringner A, Elmrud H, Carlsson M, Runehagen A, Svanborg C. Norrby R. An epidemiologic study of Lyme disease in Southern Sweden. N Engl J Med 1995;333:1319-24.
Cairns V, Godwin J. Post Lyme borreliosis syndrome: a meta analysis of reported symptoms. Int J Epidemiol 2005:34:1340-5.
Carlson D, Hernandez J, Bloom BJ, Coburn J, Aversa JM, Steere AC. Lack of Borrelia burgdorferi DNA in synovial samples from patients with antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. Arthritis Rheum 1999;42:2705-9.
Carvounis PE, Mehta AP, Geist CE. Orbital myositis associated with Borrelia burgdorferi s.l. (Lyme disease) infection. Ophtalmology 2004;111(5):1023-8.
Cerar D, Cerar T, Microbiol D, Ruzic-Sabljic E, Wormser GP, Strle F. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. Am J med 2010;123:79-86.
Christova I, Komitova R. Clinical and epidemiological features of Lyme borreliosis in Bulgaria. Wien Klin Wochenschr 2004;116:42-6.
Dinerman H, Steere A. Lyme disease associated fibromyalgia. Ann Intern Med 1992;117(4):281-5.
Frey M, Piemont Y, Boohs PM, Jesel M, Monteil H. Detection of Borrelia burgdorferi DNA in muscle of patients with chronic

myalgia related to Lyme disease. Am J Med 1998;104:591-4.
Goldenberg DL. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and myofascial pain syndrome. Curr Opinion Rheumatol 1995;7:127-35.
Hupl T, Hahn G, Rittig M, Krause A, Schoerner C, Schnherr U, Kalden JR, Burmester GR.Persistence of Borrelia burgdorferi in ligamentous tissue form a patient with chronic Lyme borreliosis. Arthritis Rheum 1993;36:1621-26.
Heijden van der IM, Wilbrink B, Rijpkema SGT, Schouls LM, Heymans PHM, Embden JDA, Breedveld FC, Tak PP. Detection of Borrelia burgdorferi sensu stricto by reverse line blot in the joints of Dutch patients with Lyme arthritis. Arthritis Rheum 1999;42:1473-80.
Hoffmann JC, Stichtenoth DO, Zeidler H, Follmann M, Brandis A, Stanke G, Wollenhaupt J. Lyme disease in 74-year-old forest owner with symptoms of dermatomyositis. Arthritis Rheum 19965;38(8):1157-60.
Hollmgren AR, Matteson EL. Lyme myositis. Arthritis Rheum 2006;54(8):2697-700.
Houtman PM, Jansen TL, Weel J, Grond JK. Borrelial fasciitis: as yet insufficint proof for a distinct entity. Rheumatol Int 2009;29(11)1385-8.
Houtman PM, Tazelaar DJ. Joint and bone involvement in Dutch patients with Lyme borreliosis presenting with acrodermatitis chronica atrophicans. Neth J Med 1999;54(1)5-9.
Hsu VM, Patella SJ, Sigal LH. ÒChronic Lyme diseaseÓ as the incorrect diagnosis in patient with fibromyalgia. Arthritis Rheum 1993;36:1493-1500.
Huppertz HI, Bhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Wrzburg region of Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:697-703.
Kannian P, McHugh, Johnson BJB, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC. Antibody responses to Borrelia burgdorferi in patients with antibiotic refractory, antibiotic-responsive and non-antibiotic treated Lyme arthritis. Arthritis Rheum 2007;56:4216-25.
Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrin k E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - a late Borrelia manifestation. Acta Neurol Scand. 1997 Jun;95(6):338-45.
Nardelli DT, Callister SM, Schell RF. Lyme arthritis: current concepts and a change of paradigm. Clin Vacc Immunol 2008;15:21-34.
Priem S, Burmester GR, Kannadt 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 treatment. Ann Rheum Dis 1998;57:118-121.
Renaud I, Cachin C, Gerster JC. Good outcomes of Lyme arthritis in 24 patients in an endemic area of Switzerland. Joint Bone Spine 2004;71:39-43.
Saulsbury FT. Lyme arthritis in 20 children residing in a non-endemic area. Clin Pediatr 2005;44:419-21.
Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or postLyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:611-7.
Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:3079-86.
Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. Ann Intern Med 1987;107:725-31.

Cardiale manifestaties bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Cardiale manifestaties bij lymeziekte

Aanbeveling

Doe serologisch onderzoek naar lymeziekte bij onbegrepen cardiale klachten alleen indien er bij anamnese of lichamelijk onderzoek andere aanwijzingen voor lymeziekte zijn.

Herhaal serologisch onderzoek na 2 tot 4 weken bij verdenking op lymecarditis indien het eerste serologisch onderzoek negatief was en werd gedaan terwijl de klachten korter dan 8 weken bestonden.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	Lymecarditis is weinig beschreven bij volwassen patiënten met lymeziekte. Meer informatie is beschikbaar over kinderen. *B Costello 2009 C Mayer 1990*

Samenvatting literatuur

Cardiale betrokkenheid bij lymeziekte (lymecarditis) kan optreden in het vroege gedisseminеerde stadium van lymeziekte, vanaf enkele weken tot maanden na de infectie. Cardiale betrokkenheid in het ziekteproces is weinig beschreven, maar infiltratie van het hartweefsel door *Borrelia* kan gepaard gaan met een transmurale ontstekingsreactie met macrofaagactivatie (Montgomery 2007), leidend tot necrose en interstitiële fibrose. Mogelijk speelt ook auto-immuniteit een rol in het ziekteproces waarbij antilichamen tegen *Borrelia burgdorferi s.l.* met het myocardweefsel reageren (Raveche 2005). Het is onduidelijk of persisterende of laat optredende symptomen een uiting zijn van een persisterende infectie en/of een postinfectieuze auto-immunologische genese.

Geschat wordt dat tussen de 0,3 en 4% van de patiënten met onbehandelde lymeziekte lymecarditis ontwikkelt (Mayer 1990) waarbij mannen drie keer zo vaak zijn aangedaan als vrouwen (Steere 1989). Bij kinderen worden zelfs in 16% van de gevallen aanwijzingen voor lymecarditis gevonden tijdens het vroege gedisseminеerde stadium (Costello 2009). Dankzij groeiende aandacht voor en diagnostiek naar lymeziekte, blijkt dat een toenemend aantal ‘onbegrepen’ cardiale afwijkingen toegeschreven kan worden aan deze ziekte. Dit resulteerde in een groot aantal casusbeschrijvingen in recente internationale literatuur. Met name (AV-)geleidingsstoornissen en myocardziekten, maar ook pericarditis, endocarditis, pericardeffusie, myocardinfarct, aneurysmata van coronairarteriën, verlengde QT-tijd, tachyaritmieën en hartfalen worden

hierin gerapporteerd. Gezien het casuïstische karakter van deze literatuur en het ontbreken van grote retrospectieve en prospectieve studies, is het causale verband tussen deze ziektebeelden en de aanwezigheid van lymeziekte niet eenduidig aangetoond.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Ciesielski CA, Markowitz LE, Horsley R, et al. Lyme disease surveillance in the United States, 1983Ð1986. Rev Infect Dis 1989;11:S1435Ð41.
Costello JM, Alexander ME, Greco KM, Perez-Atayde AR, Laussen PC. Lyme carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course. Pediatrics 2009 May;123:e835-41.
Cox J, Krajden M. Cardiovascular manifestations of Lyme disease. Am Heart J 1991;122:1449Ð55.
Gasser R, Dusleag J, Reisinger E, et al. Reversal by ceftriaxone of dilated cardiomyopathie Borrelia burgdorferi s.l. infection. Lancet 1992;339:1174Ð5.
Lardieri G, Salvi A, Camerini F, et al. Isolation of Borrelia burgdorferi s.l. from myocardium. Lancet 1993;342:490.
Mayer W, Kleber FX, Wilske B, et al. Persistent atrioventricular block in Lyme borreliosis. Klin Wochenschr 1990;68:431Ð5.
McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, et al. Lyme carditis: an important cause of reversible heart block. Ann Intern Med 1989;110:339Ð45.
Montgomery RR, Booth CJ, Wang X, et al. Recruitment of macrophages and polymorphonuclear leukocytes in Lyme carditis. Infect Immun 2007;75:613Ð20.
Munk PS, Orn S, Larsen AI. Lyme carditis: persistent local delayed enhancement by cardiac magnetic resonance imaging. Int J Cardiol 2007;115:e108Ð10.
Nagi KS, Thakur RK. Lyme carditis: indications for cardiac pacing. Can J Cardiol 1995;11:335Ð8.
Olson LJ, Okafor EC, Clements IP. Cardiac involvement in Lyme disease: manifestations and management. Mayo Clin Proc 1986;61:745Ð9.
Palacek T, Kuchynka, Hulinska, et al. Presence of Borrelia Burgdorferi s.l. in endomyocardial biopsies in patients with new-onset unexplained dilated cardiomyopathie. Med Micribiol Immunol 2010;199:139-43.
Raveche ES, Schutzer SE, Fernandes H, et al. Evidence of Borrelia autoimmunity-induced component of Lyme carditis and arthritis. J Clin Microbiol 2005;43:850Ð6.
Sangha O, Phillips CB, Fleischmann KE, et al. Lack of cardiac manifestations among patients with previously treated Lyme disease. Ann Intern Med 1998;128:346Ð53.
Shapiro ED, Gerber MA. Lyme disease. Clin Infect Dis 2000 ;31:533-42
Stanek G, Klein J, Bittner R, et al. Borrelia burgdorferi s.l. as an etiologic agent in chronic heart failure? Scand J Infect Dis Suppl 1991;77:85Ð7.
Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, Hutchinson GJ, Newman JH, Rahn DW et al. The early clinical manifestation of Lyme disease. Ann Int Med 1983;99:76-82.
Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, et al. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. Ann Intern Med 1980;98:8Ð16.
Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 1989;321:586Ð96.
van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis Suppl 1991;77:81Ð4.

Klinische uitingen van cardiale manifestaties bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Klinische uitingen van cardiale manifestaties bij lymeziekte

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Hoewel een causaal verband met lymeziekte lastig aantoonbaar is, bestaan aanwijzingen dat lymeziekte in een aantal gevallen de oorzaak kan zijn van onbegrepen cardiale pathologie.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	De meest voorkomende klinische uitingen van lymecarditis zijn palpitaties en geleidingsstoornissen. De symptomen zijn meestal licht en zelflimiterend. *B* *Ciesielski 1989* *C* *McAlistar 1989, Nagi 1995, Shapiro 2000*

Samenvatting literatuur

Klinische uitingen van lymeziekte ontstaan ofwel als gevolg van dysfunctionerend geleidings-weefsel, of door een verminderde contractiliteit van het myocard. De cardiale manifestaties treden meestal op na of tegelijk met andere symptomen zoals erythema migrans, artritis en neurologische klachten. Een enkele keer is, bijvoorbeeld, een AV-blok het enige symptoom van lymeziekte. Veel voorkomende klachten zijn duizeligheid, syncope, dyspnoe, palpitaties en pijn op de borst (Shapiro 2000). In de literatuur wordt gerapporteerd dat ongeveer 69% van de patiënten (58 van 84 patiënten in een descriptieve studie) met lymecarditis palpitaties hebben, 19% geleidingsstoornissen (16 van 84), 10% myocarditis (8 van 84), 5% systolische dysfunctie van de linker ventrikel (4 van 84) en ruim 20% van de patiënten hiervoor in het ziekenhuis moet worden opgenomen (Ciesielski 1989). Palpitaties, zoals toegenomen hartfrequentie, overslaan, extra slagen en hartbonzen zijn frequent genoemde klachten bij patiënten met een erythema migrans. Bij de meerderheid van de patiënten met palpitatieklachten worden echter geen ECG afwijkingen gevonden. In een overzicht van 314 patiënten met een erythema migrans werd in 4% thoracale pijn dan wel pijn in de hartstreek beschreven (Steere 1983).

Bij kinderen uiten cardiale afwijkingen zich met name in geleidingsstoornissen (42%; 14 van 33 patiënten in een retrospectieve studie) en verminderde systolische functie van de linker ventrikel (12%; 4 van 33) (Costello 2009). Bij kinderen wijst de combinatie van arthralgieën en cardio-pulmonale symptomen als hartkloppingen, thoracale pijn, kortademigheid en (pre)syncope op de mogelijkheid van lymecarditis. Cardiale betrokkenheid bij lymeziekte kan ook asymptomatisch verlopen.

Geleidingsstoornissen

Geleidingsstoornisen, en dan met name AV-geleidingsstoornissen, zijn veruit de meest frequent voorkomende uitingsvormen van lymecarditis. Het eerste graads AV-blok en bundeltakblokken verlopen normaliter asymptomatisch. Naarmate de PQ-tijd toeneemt wordt ook de kans op een tweede of derdegraads AV-blok groter. Met name het type Wenckebach en het totaal AV-blok komen veelvuldig voor bij patiënten met symptomatische lymecarditis (McAlistar 1989). Meestal betreft het een 'self-limiting' afwijking die spontaan omkeerbaar is.
Het totaal AV-blok verdwijnt normaliter binnen een week en de overige geleidingsstoornissen binnen een periode van zes weken. Tijdelijke pacing is noodzakelijk in ongeveer een derde van de patiënten. Een permanente pacemaker blijkt slechts zelden nodig (Nagi 1995).

Myocardafwijkingen
Diffuse ST-segment en T-golf-veranderingen op het electrocardiogram, hoewel niet specifiek, zijn de meest voorkomende afwijkingen die worden gezien zodra sprake is van myocardafwijkingen in het kader van lymeziekte (Steere 1980). De betrokkenheid van het myocardweefsel bij het ziekteproces is aanwezig in 10 tot 15% van de patiënten met lymecarditis en leidt tot cardiomegalie, linker ventrikeldysfunctie, of hartfalen (Van der Linde 1991). Meestal verlopen de symptomen licht en zijn ze zelflimiterend.
In de literatuur wordt gesuggereerd dat infectie met *Borrelia burgdorferi s.l.* mogelijk een causale rol speelt bij chronisch hartfalen. Case reports en observationele studies rapporteren een verhoogd voorkomen van positieve *Borrelia*-serologie dan wel kweekuitslagen bij patiënten met dilaterende cardiomyopathie en remissie van de cardiale dysfunctie na antibiotische behandeling (Stanek 1991, Lardieri 1993, Gasser 1992). Ook hier geldt dat in retro- dan wel prospectieve studies het causale verband met lymeziekte nog moet worden bewezen. In een studie met 39 patiënten met een dilaterende cardiomyopathie, werd in de endomyocardbiopten van 8 patiënten (21%) *Borrelia Burgdorferi s.l.* aangetroffen middels PCR of elektronenmicroscopie, terwijl in slechts 2 gevallen IgG-antistoffen aanwezig waren en in geen enkel geval IgM-antistoffen werden gedetecteerd (Palacek 2010). Alle aangedane patiënten werden behandeld met 3 weken ceftriaxon intraveneus. Bij follow-up na zes maanden was zowel (echocardiografisch) de linker ventrikel functie als de functionele status (NYHA klasse) van deze patiënten significant verbeterd. De betreffende PCR is echter in deze studie zeer gebrekkig gedocumenteerd, en bovendien had geen van de patiënten zowel een positieve PCR als positieve elektronenmicroscopische bevindingen. Ook is niet in de studie vermeld wat de uitkomst van andere patiënten was, die niet met ceftriaxon behandeld zijn. De waarde van deze studie voor de praktijk is dus twijfelachtig.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Ciesielski CA, Markowitz LE, Horsley R, et al. Lyme disease surveillance in the United States, 1983Ð1986. Rev Infect Dis 1989;11:S1435Ð41.
Costello JM, Alexander ME, Greco KM, Perez-Atayde AR, Laussen PC. Lyme carditis in children: presentation, predictive

factors, and clinical course. Pediatrics 2009 May;123:e835-41.
Cox J, Krajden M. Cardiovascular manifestations of Lyme disease. Am Heart J 1991;122:1449Ð55.
Gasser R, Dusleag J, Reisinger E, et al. Reversal by ceftriaxone of dilated cardiomyopathie Borrelia burgdorferi s.l. infection. Lancet 1992;339:1174Ð5.
Lardieri G, Salvi A, Camerini F, et al. Isolation of Borrelia burgdorferi s.l. from myocardium. Lancet 1993;342:490.
Mayer W, Kleber FX, Wilske B, et al. Persistent atrioventricular block in Lyme borreliosis. Klin Wochenschr 1990;68:431Ð5.
McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, et al. Lyme carditis: an important cause of reversible heart block. Ann Intern Med 1989;110:339Ð45.
Montgomery RR, Booth CJ, Wang X, et al. Recruitment of macrophages and polymorphonuclear leukocytes in Lyme carditis. Infect Immun 2007;75:613Ð20.
Munk PS, Orn S, Larsen AI. Lyme carditis: persistent local delayed enhancement by cardiac magnetic resonance imaging. Int J Cardiol 2007;115:e108Ð10.
Nagi KS, Thakur RK. Lyme carditis: indications for cardiac pacing. Can J Cardiol 1995;11:335Ð8.
Olson LJ, Okafor EC, Clements IP. Cardiac involvement in Lyme disease: manifestations and management. Mayo Clin Proc 1986;61:745Ð9.
Palacek T, Kuchynka, Hulinska, et al. Presence of Borrelia Burgdorferi s.l. in endomyocardial biopsies in patients with new-onset unexplained dilated cardiomyopathie. Med Micribiol Immunol 2010;199:139-43.
Raveche ES, Schutzer SE, Fernandes H, et al. Evidence of Borrelia autoimmunity-induced component of Lyme carditis and arthritis. J Clin Microbiol 2005;43:850Ð6.
Sangha O, Phillips CB, Fleischmann KE, et al. Lack of cardiac manifestations among patients with previously treated Lyme disease. Ann Intern Med 1998;128:346Ð53.
Shapiro ED, Gerber MA. Lyme disease. Clin Infect Dis 2000 ;31:533-42
Stanek G, Klein J, Bittner R, et al. Borrelia burgdorferi s.l. as an etiologic agent in chronic heart failure? Scand J Infect Dis Suppl 1991;77:85Ð7.
Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, Hutchinson GJ, Newman JH, Rahn DW et al. The early clinical manifestation of Lyme disease. Ann Int Med 1983;99:76-82.
Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, et al. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. Ann Intern Med 1980;98:8Ð16.
Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 1989;321:586Ð96.
van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis Suppl 1991;77:81Ð4.

Diagnostiek lymecarditis bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Diagnostiek lymecarditis bij lymeziekte

Aanbeveling

Neem geen endomyocardbiopten voor de diagnostiek van lymecarditis.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 4	De diagnose lymecarditis berust op een combinatie van klinische aanwijzingen voor een doorgemaakte lymeziekte, cardiale symptomatologie (waaronder afwijkingen op het ECG) en positieve laboratoriumuitslagen. *D Cox 1991*

Samenvatting literatuur

Het stellen van de diagnose lymecarditis is niet gemakkelijk en berust vaak op de combinatie van (1) klinische aanwijzingen voor een doorgemaakte lymeziekte (tekenbeet, erythema migrans), (2) cardiale symptomatologie (ECG-afwijkingen, cardiomegalie, hartfalen), samen met (3) positieve laboratoriumdiagnostiek (zie hiervoor ook de modules over diagnostiek). Als een tekenbeet en/of erythema migrans niet zijn geobjectiveerd, kan de diagnose worden overwogen bij de aanwezigheid van de eerder beschreven klachten, zoals palpitaties en duizeligheid, samen met electrocardiografische afwijkingen.
Met behulp van echocardiografie kan een inschatting worden gemaakt van de ernst van de cardiale dysfunctie en de gevolgen hiervan voor de behandeling. Endomyocardbiopten kunnen typische bandvormige endocardiale infiltraten laten zien en in kweek leiden tot isolatie van *Borrelia* (Cox 1991). Het routinematig nemen van biopten wordt niet geadviseerd gezien de veelal focale aanwezigheid van de myocarditis en de risico's van deze procedure. MRI kan een ondersteunende functie hebben in de diagnostiek met typische, niet-specifieke, ophoping van subendocardiaal contrast (Munk 2007).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Ciesielski CA, Markowitz LE, Horsley R, et al. Lyme disease surveillance in the United States, 1983Ð1986. Rev Infect Dis 1989;11:S1435Ð41.
Costello JM, Alexander ME, Greco KM, Perez-Atayde AR, Laussen PC. Lyme carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course. Pediatrics 2009 May;123:e835-41.
Cox J, Krajden M. Cardiovascular manifestations of Lyme disease. Am Heart J 1991;122:1449Ð55.
Gasser R, Dusleag J, Reisinger E, et al. Reversal by ceftriaxone of dilated cardiomyopathie Borrelia burgdorferi s.l. infection. Lancet 1992;339:1174Ð5.
Lardieri G, Salvi A, Camerini F, et al. Isolation of Borrelia burgdorferi s.l. from myocardium. Lancet 1993;342:490.
Mayer W, Kleber FX, Wilske B, et al. Persistent atrioventricular block in Lyme borreliosis. Klin Wochenschr 1990;68:431Ð5.
McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, et al. Lyme carditis: an important cause of reversible heart block. Ann Intern Med 1989;110:339Ð45.
Montgomery RR, Booth CJ, Wang X, et al. Recruitment of macrophages and polymorphonuclear leukocytes in Lyme carditis. Infect Immun 2007;75:613Ð20.
Munk PS, Orn S, Larsen AI. Lyme carditis: persistent local delayed enhancement by cardiac magnetic resonance imaging. Int J Cardiol 2007;115:e108Ð10.
Nagi KS, Thakur RK. Lyme carditis: indications for cardiac pacing. Can J Cardiol 1995;11:335Ð8.
Olson LJ, Okafor EC, Clements IP. Cardiac involvement in Lyme disease: manifestations and management. Mayo Clin Proc 1986;61:745Ð9.
Palacek T, Kuchynka, Hulinska, et al. Presence of Borrelia Burgdorferi s.l. in endomyocardial biopsies in patients with new-onset unexplained dilated cardiomyopathie. Med Micribiol Immunol 2010;199:139-43.
Raveche ES, Schutzer SE, Fernandes H, et al. Evidence of Borrelia autoimmunity-induced component of Lyme carditis and arthritis. J Clin Microbiol 2005;43:850Ð6.
Sangha O, Phillips CB, Fleischmann KE, et al. Lack of cardiac manifestations among patients with previously treated Lyme disease. Ann Intern Med 1998;128:346Ð53.
Shapiro ED, Gerber MA. Lyme disease. Clin Infect Dis 2000 ;31:533-42
Stanek G, Klein J, Bittner R, et al. Borrelia burgdorferi s.l. as an etiologic agent in chronic heart failure? Scand J Infect Dis Suppl 1991;77:85Ð7.
Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, Hutchinson GJ, Newman JH, Rahn DW et al. The early clinical manifestation of Lyme disease. Ann Int Med 1983;99:76-82.
Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, et al. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. Ann Intern Med 1980;98:8Ð16.
Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 1989;321:586Ð96.
van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis Suppl 1991;77:81Ð4.

Behandeling lymecarditis bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Behandeling lymecarditis bij lymeziekte

Aanbeveling

Geef bij lymecarditis geen corticosteroïden als behandeling.

Hanteer bij lymecarditis de gebruikelijke indicaties voor (tijdelijke) pacing, zoals continue of paroxysmale bradycardieën met bijbehorende symptomen en geleidingsstoornissen waarbij de kans bestaat op syncope zoals bij het type Mobitz AV-blok en het totaal AV-blok.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Patiënten met symptomatische lymecarditis, een sterk verlengde PQ-tijd (>300ms), of een tweede- of derdegraads AV-blok behoeven klinische opname, ritmebewaking en intraveneuze antibiotica (zie hiervoor hoofdstuk 5).
De toevoeging van corticosteroïden aan deze behandeling is niet bewezen effectief en wellicht zelfs af te raden gezien de mogelijke aanwezigheid van een persisterende infectie.
Indicaties voor (tijdelijke) pacing zijn dezelfde als bij de overige oorzaken van geleidingsstoornissen. Zoals gezegd verdwijnt het totaal AV-blok gewoonlijk binnen een week en de resterende geleidingsstoornissen binnen zes weken (Nagi 1995).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Ciesielski CA, Markowitz LE, Horsley R, et al. Lyme disease surveillance in the United States, 1983Ð1986. Rev Infect Dis 1989;11:S1435Ð41.
Costello JM, Alexander ME, Greco KM, Perez-Atayde AR, Laussen PC. Lyme carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course. Pediatrics 2009 May;123:e835-41.
Cox J, Krajden M. Cardiovascular manifestations of Lyme disease. Am Heart J 1991;122:1449Ð55.
Gasser R, Dusleag J, Reisinger E, et al. Reversal by ceftriaxone of dilated cardiomyopathie Borrelia burgdorferi s.l. infection. Lancet 1992;339:1174Ð5.
Lardieri G, Salvi A, Camerini F, et al. Isolation of Borrelia burgdorferi s.l. from myocardium. Lancet 1993;342:490.
Mayer W, Kleber FX, Wilske B, et al. Persistent atrioventricular block in Lyme borreliosis. Klin Wochenschr 1990;68:431Ð5.

McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, et al. Lyme carditis: an important cause of reversible heart block. Ann Intern Med 1989;110:339Ð45.
Montgomery RR, Booth CJ, Wang X, et al. Recruitment of macrophages and polymorphonuclear leukocytes in Lyme carditis. Infect Immun 2007;75:613Ð20.
Munk PS, Orn S, Larsen AI. Lyme carditis: persistent local delayed enhancement by cardiac magnetic resonance imaging. Int J Cardiol 2007;115:e108Ð10.
Nagi KS, Thakur RK. Lyme carditis: indications for cardiac pacing. Can J Cardiol 1995;11:335Ð8.
Olson LJ, Okafor EC, Clements IP. Cardiac involvement in Lyme disease: manifestations and management. Mayo Clin Proc 1986;61:745Ð9.
Palacek T, Kuchynka, Hulinska, et al. Presence of Borrelia Burgdorferi s.l. in endomyocardial biopsies in patients with new-onset unexplained dilated cardiomyopathie. Med Micribiol Immunol 2010;199:139-43.
Raveche ES, Schutzer SE, Fernandes H, et al. Evidence of Borrelia autoimmunity-induced component of Lyme carditis and arthritis. J Clin Microbiol 2005;43:850Ð6.
Sangha O, Phillips CB, Fleischmann KE, et al. Lack of cardiac manifestations among patients with previously treated Lyme disease. Ann Intern Med 1998;128:346Ð53.
Shapiro ED, Gerber MA. Lyme disease. Clin Infect Dis 2000 ;31:533-42
Stanek G, Klein J, Bittner R, et al. Borrelia burgdorferi s.l. as an etiologic agent in chronic heart failure? Scand J Infect Dis Suppl 1991;77:85Ð7.
Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, Hutchinson GJ, Newman JH, Rahn DW et al. The early clinical manifestation of Lyme disease. Ann Int Med 1983;99:76-82.
Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, et al. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. Ann Intern Med 1980;98:8Ð16.
Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 1989;321:586Ð96.
van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis Suppl 1991;77:81Ð4.

Neurologische manifestaties bij volwassenen bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Neurologische manifestaties bij volwassenen bij lymeziekte

Aanbeveling

Doe bij een patiënt met een radiculopathie die niet berust op een hernia nuclei pulposi, serologisch onderzoek naar lymeziekte alleen indien er bij anamnese of lichamelijk onderzoek andere aanwijzingen voor lymeziekte zijn.

Doe bij dubbelzijdige perifere facialisparese in alle gevallen serologisch onderzoek naar lymeziekte.

Doe bij enkelzijdige perifere facialisparese serologisch onderzoek naar lymeziekte alleen indien er bij anamnese of lichamelijk onderzoek andere aanwijzingen voor lymeziekte zijn.

Doe bij verdenking op neuroborreliose serologisch onderzoek naar lymeziekte.

Herhaal serologisch onderzoek na 2 tot 4 weken bij verdenking op neuroborreliose indien het eerste serologisch onderzoek negatief was en werd gedaan terwijl de klachten korter dan 8 weken bestonden.

Doe bij klinische verdenking op neuroborreliose onderzoek van de liquor cerebrospinalis inclusief een bepaling van de intrathecale antistofproductie wanneer het serologisch onderzoek naar lymeziekte positief is of wanneer er bij ontbreken van antistoffen in het bloed een sterke verdenking is op neuroborreliose.

Neem voor de bepaling van de intrathecale antistofproductie op dezelfde dag als de afname van de liquor cerebrospinalis ook een monster af voor bepaling van antistoffen in het bloed.

Herhaal het serologisch onderzoek of de bepaling van intrathecale antistoffen niet ter beoordeling van het resultaat van de behandeling.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	De meest typische presentatie van neuroborreliose in Europa is het syndroom van Bannwarth, bestaande uit pijnlijke radiculitis, hersenzenuwuitval en lymfocytaire meningitis, maar er kan sprake zijn van een combinatie van tal van andere neurologische klachten. *B Hansen 1992, Ljøstad 2008*

Niveau 2	Een hoog percentage van de patiënten met neuroborreliose en een perifere facialisparese heeft andere aanwijzingen voor infectie met *B. burgdorferi s.l.*, zoals recente tekenbeet, erythema migrans, dubbelzijdige aangezichtsverlamming of artritis. *B Kuiper 1992, Ljøstad 2005*

Niveau 2	Intrathecale antistofproductie is een zeer sterke aanwijzing voor de diagnose neuroborreliose. *B Hansen 1992, Tumani 1995*

Niveau 4	Chronische neuroborreliose is een zeldzaam voorkomende aandoening. *D EUCALB 2010, Logigian 1990*

Niveau 4	Chronische lyme neuropathie kan voorkomen in afwezigheid van intrathecaal geproduceerde *Borrelia*-antistoffen en lymfocytaire pleiocytose. *D EUCALB 2010, Logigian 1990*

Samenvatting literatuur

Na besmetting door een tekenbeet kan een vroeg-gedisseminеerde of late lymeziekte ontstaan die gepaard kan gaan met verschijnselen van het zenuwstelsel (neuroborreliose). De diagnose neuroborreliose wordt in principe gesteld op basis van het klinisch beeld in combinatie met laboratoriumonderzoek (EUCALB 2009, Stanek 2009). De meest typische presentatie van neuroborreliose in Europa is het syndroom van Bannwarth, bestaande uit pijnlijke radiculitis, hersenzenuwuitval en lymfocytaire meningitis, maar er kan sprake zijn van een combinatie van tal van andere neurologische klachten (Ljøstad 2008, Ljøstad 2008). In een Deens prospectief onderzoek (Hansen 1992) bestond het klinisch spectrum bij 176 patiënten met pleiocytose en vroege, antistofpositieve neuroborreliose uit meningoradiculitis (86%), meningitis (5%) en myelomeningoradiculitis (4%). Elf patiënten met chronische neuroborreliose hadden chronische meningitis (n=3) en chronisch progressieve encefalomyelitis (n=8). Radiculaire pijn was bij 160 (86%) van de patiënten met neuroborreliose de eerste klacht. Negentig patiënten hadden een perifere facialisparese en 13 patiënten hadden last van dubbelzien. Een tekenbeet was slechts door 26% van de 187 patiënten opgemerkt, een erythema migrans door 16% van de patiënten.

Vroege neuroborreliose

Meningoradiculitis is de belangrijkste manifestatie van vroege neuroborreliose (Hansen 1992). De meeste patiënten met vroege neuroborreliose presenteren zich met een meningoradiculitis (Ljøstad 2008, Hansen 1992). De klachten en verschijnselen bij een meningoradiculitis bestaan uit heftige pijn in een extremiteit of de romp, al dan niet gepaard gaande met gevoelsstoornissen en krachtsverlies. Pijn in een arm of een been is

een vaak voorkomende klacht met een grote diversiteit aan oorzaken. Het is onbekend hoe vaak neuroborreliose voorkomt als oorzaak van een radiculopathie wanneer een hernia nucleus pulposi door middel van non-invasief beeldvormend onderzoek is uitgesloten. Een meningitis als geïsoleerd symptoom van neuroborreliose met hoofdpijn en meningeale prikkelingsverschijnselen, dus zonder radiculitis of neuritis cranialis, is weinig beschreven. Casuïstische mededelingen zijn verschenen over het optreden van o.a. polyneuropathie (Halperin 2003), mononeuritis multiplex (Elamin 2009), acute encefalitis (Pfister 1993), parkinsonisme (Cassarino 2003), opsoclonus-myoclonus syndroom (Skeie 2007), myelitis Meurs 2004). In het symptomencomplex van vroege neuroborreliose komt regelmatig ook een perifere facialisparese voor. Echter, bij volwassen patiënten die zich presenteren met een geïsoleerde perifere facialisparese zonder enige andere neurologische aandoening lijkt infectie met *B. burgdorferi s.l.* in een kleine minderheid de oorzaak (Ljøstad 2008, Hansen 1992, Kuiper 1992, Ljøstad 2005, Puhakka 1992, Schmutzhard 1985, Hanner 1993, Bjerkhoel 1989, Kohler 1999, Jonsson 1990, Hyden 1993). Het percentage patiënten waarbij een infectie met *B. burgdorferi s.l.* als veroorzaker van een acute perifere facialisparese voorkomt verschilt sterk tussen verschillende studies (0-45%). Deze verschillen hangen samen met de verschillende definities voor neuroborreliose die worden gebruikt in deze studies. Een hoog percentage van de patiënten met neuroborreliose en een perifere facialisparese heeft andere aanwijzingen voor infectie met *B. burgdorferi s.l.*, zoals recente tekenbeet, erythema migrans, dubbelzijdige aangezichtsverlamming of artritis (Ljøstad 2008, Hansen 1992, Kuiper 1992, Ljøstad 2005, Puhakka 1992, Schmutzhard 1985, Hanner 1993, Bjerkhoel 1989, Kohler 1999, Jonsson 1990, Hyden 1993).

Chronische neuroborreliose

Chronische neuroborreliose kan zich uiten in de vorm van een langer bestaande encefalitis, encefalomyelitis, meningo-encefalitis, radiculomyelitis, en/of hersenzenuw uitval (Ljøstad 2008, Hansen 1992, Logigian 1990). Casuïstische mededelingen zijn verschenen over het optreden van een cerebrale vasculitis waardoor optreden van herseninfarcten en hersenbloedingen (Topakian 2008), myositis met krachtsverlies en focale pijnklachten (Holmgren 2006), polyneuropathie en multiple mononeuropathie (Halperin 2003, Elamin 2009). Polyneuropathie in het kader van acrodermatitis chronica atroficans is vooral van het axonale type (Halperin 2003). Er zijn geen gegevens over de prevalentie van neuroborreliose onder patiënten met een poly- of mononeuropathie. De werkgroep gebruikt de term chronische neuroborreliose voor de hierboven beschreven aandoeningen en zondert encefalopathie hiervan uit zoals ook de European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB) doet.

Encefalopathie

Een veel voorkomend probleem wordt gevormd door de patiënten die in het beloop van lymeziekte persisterende klachten hebben van bij voorbeeld geheugenverlies, cognitieve traagheid, vermoeidheid, hoofdpijn, slaap- en stemmingsstoornissen (Logigian 1990, Fallon 2008, Berglund 2002, Feder 2007, MMWR 1997, ILADS 2004). Dit beeld wordt zowel bij onbehandelde als behandelde lymeziekte beschreven (Logigian 1990, Fallon 2008, Berglund 2002, Feder 2007, MMWR 1997, ILADS 2004). Dit complex van symptomen wordt wel aangeduid met de term ‘lyme-encefalopathie’. Encefalopathie (letterlijk ziekte van de hersenen) is een syndroomdiagnose van diffuus gestoorde hersenfunctie in het kader van een (hersen)ziekte, zonder

tekenen van infectie van de hersenen (in dat geval spreekt men van encefalitis). Er zijn verschillende hypothesen in omloop over de etiologie en de pathogenese van 'lyme-encefalopathie' die uiteenlopen van persisterende infectie (die als zodanig niet aantoonbaar is want dan is er sprake van encefalitis; (zie module "persisterende klachten bij lymeziekte") tot toxische beschadiging van zenuwcellen.De pathogenese van 'lyme-encefalopathie' is een controversieel onderwerp waarover op basis van de huidige wetenschappelijke kennis geen zekere uitspraak is te doen.

Aanvullende diagnostiek

B. burgdorferi s.l. is moeilijk te isoleren. In gespecialiseerde laboratoria werd *B. burgdorferi* s.l. geïsoleerd in slechts 10-15% van de patiënten met meningoradiculitis in het kader van de ziekte van Lyme (Bjerkhoel 1989). Het stellen van de diagnose neuroborreliose is daarom in belangrijke mate gebaseerd op de klinische gegevens, vaak gesteund door een positieve antistoftest. Er bestaan diverse richtlijnen voor de diagnostiek van neuroborreliose. Door de EUCALB (EUCALB 2009), Centers for Disease Control (CDC) MMWR 1997), en de International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) (ILADS 2004) zijn definities voor de diagnose neuroborreliose gesteld. Belangrijk zijn de verschillen tussen de richtlijnen betreffende de omschrijving van de klinische symptomen en het al of niet obligaat stellen van liquorafwijkingen wat betreft celaantal, eiwitverhoging en specifieke antistofproductie voor de diagnose. Liquorafwijkingen zijn uitsluitend te verwachten bij manifestaties met betrokken-heid van de meningen (meningitis, meningoradiculitis), en niet bij perifere zenuwaandoeningen door lymeziekte.

Voor de diagnostische accuraatheid van antistoftesten in bloed en liquor cerebrospinalis wordt verwezen naar modules over diagnostiek in deze richtlijn.
Bij lymemeningoradiculitis zijn er doorgaans antistoffen aantoonbaar in het bloed. In een grote studie onder patiënten met door intrathecale antistofproductie bewezen lymemeningitis en pleiocytose van de liquor bedroeg de sensitiviteit van een IgG-ELISA 76%, terwijl daarnaast 16% van de patiënten alleen IgM-, maar geen IgG-antistoffen had en dus 8% had IgM noch IgG antistoffen (Hansen 1992). De serologie kan dus negatief zijn vooral bij vroege neuroborreliose (<6 weken na infectie); bij klinische verdenking moet serologie dan ook herhaald worden na deze periode (Hansen 1991, Tumani 1995). Bij aanwezigheid van antistoffen in het bloed wordt aanbevolen om bij verdenking op lymemeningitis onderzoek van de liquor cerebrospinalis te doen, inclusief antistofbepaling. Dit wordt ook aanbevolen bij afwezigheid van antistoffen in het bloed en sterke verdenking op lymemeningitis. Voor het beoordelen van de intrathecale antistofproductie is het van belang dat naast antistoffen in de liquor tegelijkertijd ook antistoffen in het serum worden onderzocht. Indien er een sterke verdenking op de diagnose recente neuroborreliose (<6-8 weken) is en de ELISA is negatief wordt geadviseerd ook een PCR te doen op liquor cerebrospinalis.
Na succesvolle behandeling kunnen de *Borrelia*-antistoffen jarenlang in het bloed aantoonbaar blijven. Ook intrathecale antistoffen kunnen langdurig aantoonbaar blijven (Tumani 1995). Herhaling van serologie na behandeling van neuroborreliose is daarom niet zinvol.

Bij patiënten met vroege lymemeningitis en intrathecale antistofsynthese als inclusiecriterium was in 95% van de gevallen pleiocytose in de liquor cerebrospinalis aantoonbaar (Hansen 1991, Tumani 1995). Het ontbreken van pleiocytose kan incidenteel voorkomen bij lange ziekteduur en spontane remissie van het ziektebeeld, of na behandeling met orale antibiotica. Bij patiënten met vroege neuroborreliose en pleiocytose als

inclusiecriterium is in 79 tot 94% van de gevallen intrathecale antistofproductie aangetoond (Hansen 1992).

Patiënten die na behandeling voor lymeziekte persisterende klachten hebben die zoals hiervoor beschreven kunnen worden samengevat onder de term encefalopathie, hebben recht op een zorgvuldige evaluatie van deze klachten door de neuroloog. Dat zal, mede gezien de uitgebreide differentiaaldiagnose van deze klachten, meestal betekenen een uitgebreid laboratoriumonderzoek, beeldvorming (MRI), liquoronderzoek en eventueel neuro-psychologisch onderzoek.

Een PCR op liquor cerebrospinalis kan een hulpmiddel zijn bij de diagnostiek van recente neuroborreliose. De sensitiviteit is beperkt. Bepaling van antistofsynthese is bij late neuroborreliose altijd en bij vroege neuroborreliose meestal gevoeliger (zie (sub)modules diagnostiek).

Bij patiënten met neuroborreliose kunnen op beeldvorming (een CT-scan en MRI van de hersenen en/of ruggenmerg) focale afwijkingen zichtbaar zijn: o.a. aankleurende hersenvliezen, multifocale witte stof afwijkingen, infarcten in cortex en basale ganglia, en hydrocephalus (Stanek 2009, Ljøstad 2008). Geen van deze afwijkingen op beeldvorming is speci-fiek voor de diagnose neuroborreliose.

Bij patiënten met persisterende neurocognitieve klachten in het beloop van lymeziekte kunnen afwijkingen worden gevonden bij neuropsychologisch onderzoek en op SPECTscans van de hersenen. Omdat vergelijkbare afwijkingen ook bij andere aandoeningen worden gevonden, hebben de genoemde onderzoeken geen diagnostische waarde voor het stellen van de diagnose lymeziekte. Er is onvoldoende kennis over de waarde van deze onderzoeken voor het beoordelen van de effectiviteit van antibiotische behandeling van lymeziekte, zodat deze toepassing vooralsnog alleen op zijn plaats is in het kader van wetenschappelijk onderzoek (Newberg 2002, Logigian 1997, Fallon 1997).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of lyme borreliosis. Clin Microbiol Rev 2005;18(3):484-509.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002;34(6):421-5.
Bjerkhoel A, Carlsson M, Ohlsson J. Peripheral facial palsy caused by the Borrelia spirochete. Acta Otolaryngol 1989;424-30.
Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1997;46(RR-10):1-55.
Cassarino DS, Quezado MM, Ghatak NR, Duray PH. Lyme-associated parkinsonism: a neuropathologic case study and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 2003;127(9):12041206.
Elamin M, Alderazi Y, Mullins G, Farrell MA, O'Connell S, Counihan TJ. Perineuritis in acute lyme neuroborreliosis. Muscle Nerve 2009;39(6):851-854.
European Union Concerted Action for Lyme borreliosis (EUCALB), Diagnosis of Lyme borreliosis

http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/index.php?lang=en
Fallon BA, Das S, Plutchok JE, Tager F, Liegner K, van Heertum R. Functional brain imaging and neuropsychological testing in lyme disease. Clin Inf Dis 1997; 25 suppl 1:S57-63.
Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neurology 2008;70(13):992-1003.
Feder HM Jr, Johnson BJ, O'Connell S, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". N Engl J Med 2007;357(14):1422-30.
Halperin JJ. Lyme disease and the peripheral nervous system. Muscle Nerve 2003;28(2):133143.
Hanner P, Edstrom S, Slagvold P, Kaijser B. Peripheral facial palsy: antibody levels to Borrelia in serum and CSF. Clin Otolaryngol 1993;18:419-22.
Hansen K, Lebech AM. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of Borrelia burgdorferi s.l.--specific immunoglobulin G, A, and M. Ann Neurol 1991; 30: 197-205.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi s.l. specific intrathecal antibody production. Brain 1992;115 :399-423.
Holmgren AR, Matteson EL. Lyme myositis. Arthritis Rheum 2006;54(8):2697-2700.
Hyden D, Roberg M, Forsberg P, Fridell E, Fryden A, Linde A, et al. Acute ÒidiopathicÓ peripheral facial palsy: Clinical, serological, and cerebrospinal fluid findings and effects of corticosteroids. Am J Otolaryngol 1993;14:179-86.
International Lyme and Associated Diseases Society. www.ilads.org, assessed 10-2-0009.
Jonsson L, Stiernstedt G, Carlson J, Stromberg A, Sjoberg O, Larsson A. Serum and cerebrospinal fluid examination in the diagnosis of Borrelia infection in BellÕs palsy. Acta Otolaryngol 1990;110:421-6.
Kohler A, Chofflon M, Szajzel R, Magistris MR. Cerebral fluid in acute peripheral facial palsy. J Neurol 1999;246:165-9.
Kuiper H, Devriese PP, de Jongh BM, Vos K, Dankert J. Absence of Lyme borreliosis among patients with presumed Bell's palsy. Arch Neurol 1992;49(9):940-943.
Ljøstad U, Henriksen TH. Management of neuroborreliosis in European adult patients. Acta Neurol Scand Suppl 2008;188:22-28.
Ljøstad U, Okstad S, Topstad T, Mygland A, Monstad P. Acute peripheral facial palsy in adults. J Neurol 2005;252(6):672-676.
Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2008;7(8):690-695.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. N Engl J Med 1990;323(21):1438-44.
Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ et al. Reversible cerebral hypoperfusion in lyme encefalopathy. Neurology 1997;49:1661-70.
Meurs L, Labeye D, Declercq I, Pieret F, Gille M. Acute transverse myelitis as a main manifestation of early stage II neuroborreliosis in two patients. Eur Neurol 2004;52(3):186-188.
Newberg A, Hassan A, Alavi A. Cerebral metabolic changes associated with lyme disease. Nucl Met Commun 2002; 23:773-7.
Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B et al. Catatonic syndrome in acute severe encephalitis due to Borrelia burgdorferi s.l. infection. Neurology 1993;43(2):433-435.
Puhakka HJ, Laurikainen E, Viljanen M, Meurma O, Valkama H. Peripheral facial palsy caused by Borrelia burgdorferi s.l. and viruses in south-werstern Finland. Acta Otolaryngol (Stockh) 1992;Suppl. 492:103-6.
Schmutzhard E, Stanek G. Norrelia burgdorferi s.l., a possible cause of BellÕs palsy? Clin Neurol Neurosurg 1985;87:255-7.
Skeie GO, Eldoen G, Skeie BS, Midgard R, Kristoffersen EK, Bindoff LA. Opsoclonus myoclonus syndrome in two cases with neuroborreliosis. Eur J Neurol 2007;14(12):e1-e2.
Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis: a European perspective on diagnosis and clinical management. Curr Opin Infect Dis 2009;22(5):450-454.
Topakian R, Stieglbauer K, Nussbaumer K, Aichner FT. Cerebral vasculitis and stroke in Lyme neuroborreliosis. Two case reports and review of current knowledge. Cerebrovasc Dis 2008;26(5):455-461.
Tumani H, Nolker G, Reiber H. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. Neurology 1995;45(9):1663-1670.

Psychiatrische manifestaties bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Psychiatrische manifestaties bij lymeziekte

Aanbeveling

Doe serologisch onderzoek naar lymeziekte of een ander organisch ziektebeeld alleen indien een patiënt met psychiatrische verschijnselen een atypisch verloop en/of reactie op behandeling heeft en er bij anamnese of lichamelijk onderzoek andere aanwijzingen voor lymeziekte zijn.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	Lymeziekte kan, zowel in het vroege als in het late stadium, gepaard gaan met diverse psychiatrische verschijnselen. In de literatuur zijn symptomen van depressie en cognitieve achteruitgang met geheugen- en concentratiestoornissen de meest beschreven psychiatrische stoornissen in het kader van lymeziekte. *C Vrethem 2002* *D Fallon 1994, 1992, 1998*

Niveau 3	Klinisch is het onderscheid tussen een psychiatrische stoornis als reactie op ziekte of als gevolg van encefalopathie meestal niet met zekerheid te maken. Beide pathogenetische verklaringen sluiten elkaar niet uit en kunnen in combinatie voorkomen. *C Fallon 1993, Force 1999* *D Fallon 1994, Logigian 1990, Omasits 1990*

Samenvatting literatuur

Het aantal publicaties over psychische symptomen of psychiatrische stoornissen in de context van lymeziekte is beperkt. In voornamelijk gevalsbeschrijvingen en overzichtsartikelen is lymeziekte in verband gebracht met uiteenlopende psychiatrische stoornissen, zoals dementie, delirium, waanstoornis, schizofrenie, depressieve stoornis, bipolaire stoornis, paniekstoornis, somatisatiestoornis, obsessieve-compulsieve stoornis, impulsstoornissen, anorexia nervosa, depersonalisatie en persoonlijkheidsveranderingen (Fallon 1992, 1998, Fallon 1994, Vrethem 2002). Daarnaast zijn diverse psychische symptomen beschreven die kunnen optreden in het late stadium van lymeziekte zoals onder andere vermoeidheid, slaapproblemen, fotofobie, hyperacusis, prikkelbaarheid of emotionele labiliteit, woordvindingsstoornissen, dyslexie, stoornis in ruimtelijk inzicht en smaak- en reukstoornissen (Reik 1985, Logigian 1990, Fallon 1992, Shadick 1994).
Lymeziekte kan, zowel in het vroege als in het late stadium en ook na een standaard behandeling met

antibiotica, gepaard gaan met diverse psychiatrische verschijnselen (Kohler 1990, Logigian 1990, Fallon 1993, 1995, Fallon 1994, Gaudino 1997, Cairns 2005). Deze verschijnselen kunnen ook de eerste manifestatie van de ziekte zijn, nog voor andere kenmerkende symptomen zijn opgetreden of de diagnose lymeziekte is gesteld. Hess et al. (1999) beschrijven een 43-jarige patiënte met een schizofreniforme stoornis bij wie de diagnose lymeziekte werd gesteld en wier psychiatrische klachten volledig verdwenen na behandeling met antibiotica. Sherr (2000) beschrijft 3 verpleegkundigen van respectievelijk 35, 36 en 40 jaar, die onafhankelijk van elkaar bij een psychiater kwamen in verband met paniekaanvallen. Deze aanvallen bleken samen te hangen met lymeziekte en verdwenen na behandeling met antibiotica. Battaglia (2000) beschrijft 43 patiënten met een depressieve stoornis en een vermoedelijke lymeziekte. Behandeling met antibiotica en antidepressiva was zeer effectief, terwijl eerder antidepressiva alleen niet werkzaam waren. Steere (2002) en Burns et al. (2003) bespreken een patiënt met chronische lymeziekte, wiens klachten van vermoeidheid, zweten, geheugenvermindering, pijnen en angst, aanzienlijk verminderden na behandeling met een antidepressivum.
De psychiatrische verschijnselen kunnen een reden vormen voor verwijzing naar een psychiater (Fallon 1994, Waniek 1995). Een aantal auteurs concludeerde dan ook dat psychiaters de diagnose lymeziekte dienen te overwegen bij onverklaarde psychiatrische symptomen, bij een atypisch beloop of bij therapieresistente stoornissen (van den Bergen 1993, Pfister 1993, Caliendo 1995, Fallon 1995, Waniek 1995). Fallon et al. (1998) benadrukten dat de diagnose lymeziekte onwaarschijnlijk is wanneer een patiënt nooit multisystemische symptomen heeft gehad.
De beschikbare wetenschappelijke gegevens met betrekking tot de pathogenese van de psychiatrische verschijnselen bij lymeziekte laten nog geen harde conclusies toe. Er zijn aanwijzingen dat micro-organismen zowel via directe weg, tengevolge van lokale infectie in het zenuwweefsel, als via indirecte weg, bijvoorbeeld door de productie van neurotoxische stoffen, het hersenparenchym kunnen beschadigen dan wel tot functionele stoornissen kunnen leiden (Vitiello 1997). Als mogelijke anatomische substraat zijn meningitis en meningoencefalitis beschreven. In veruit de meeste gevallen gaat het echter om een encefalopathie, die multifocaal en gegeneraliseerd kan zijn (Logigian 1990, Halperin 1995, 1998, 2002). Verder kunnen psychiatrische symptomen ook optreden als aanpassingsstoornis in reactie op het ziekzijn. Bovengenoemde pathogenetische verklaringen sluiten elkaar niet uit en kunnen in combinatie voorkomen.
Het ontbreken van absolute diagnostische indicatoren voor lymeziekte bemoeilijkt de diagnostiek en kan zowel leiden tot het onterecht niet als onterecht wel stellen van de diagnose. Fallon et al. (1998) benadrukken dat de diagnose vaak gemist wordt bij patiënten met voornamelijk psychiatrische verschijnselen. Andere auteurs (Hsu 1993, Steere 1993, 1994, Solomon 1998) benadrukten het gevaar van een foutpositieve diagnose.

Depressieve stoornis

Een depressieve stoornis is de meest beschreven psychiatrische stoornis in het kader van lymeziekte (Barr 1991, Kaplan 1992, 1997, Hilton 1994, Fallon 1994, Pollina 1999b, Elkins 1999, Keilp 2006, Hassett 2008). Het is vaak niet eenvoudig om te differentiëren of en in hoeverre stemmingswisselingen, prikkelbaarheid en slaapproblemen moeten worden geïnterpreteerd als passend bij een stemmingsstoornis door een somatische aandoening (met name encefalopathie), bij een comorbide of geïnduceerde depressieve stoornis of bij een aanpassingsstoornis d.w.z. een reactie op het hebben van een chronische aandoening (Omasits 1990, Logigian 1990, Fallon 1993, Fallon en Nields 1994, Force 1999). Wanneer er sprake is van een encefalitis

wordt de depressieve stoornis voornamelijk gekenmerkt door prikkelbaarheid en stemmingswisselingen. In geval van een encefalopathie is de depressieve stoornis minder ernstig en wordt gekenmerkt door anhedonie, anergie, hopeloosheid en libidoverlies (Fallon 1998).
In het onderzoek van Kaplan (1992) met 20 patiënten met lymeziekte, 11 patiënten met fibromyalgie en 11 depressieve patiënten waren de scores op de Beck Depression Inventory (BDI)[1] van de patiënten met lymeziekte lager dan de *cutoff* score voor een klinisch significante depressieve stoornis.
In een prospectief onderzoek (Hilton 1994) bij 635 patiënten van een lymeziektecentrum bleek depressie een van de symptomen te zijn die patiënten met lymeziekte onderscheiden van patiënten bij wie de diagnose niet gesteld kon worden. Barr et al. (1991) rapporteerden op basis van een onderzoek bij 88 patiënten van een lymeziektekliniek dat seropositieve patiënten een significant hogere BDI score hadden. Kaplan et al. (1997) concludeerden na onderzoek met 33 patiënten met lymeziekte en 14 controlepersonen dat de gemiddelde BDIscore van patiënten weliswaar hoger was dan die van controlepersonen, maar dat de meeste BDI-scores wederom lager waren dan de *cutoff* score voor een klinisch significante depressieve stoornis. In het onderzoek van Pollina et al. (1999b) bij 16 patiënten met lymeziekte en 15 gezonde controlepersonen voldeden de patiënten significant vaker dan de controlegroep aan de CES-D[2] criteria voor depressie. Keilp et al. (2006) vonden dat de BDI score van 81 patiënten met een chronische lymeziekte significant hoger was dan de score van 39 gezonde controle personen. Hassett et al. (2008) rapporteerden in een onderzoek met 159 deelnemers dat depressieve en angststoornissen vaker voorkomen bij patiënten met een chronische lymeziekte.

Psychotische stoornis

Door diverse auteurs zijn gevalsbeschrijvingen gepubliceerd van psychotische stoornissen die het gevolg waren van lymeziekte (Barnett 1991, Roelcke 1992, Pfister 1993, vd Bergen 1993, Stein 1996, Stricker 2003, Shamim 2005). Op grond van overeenkomstige geografische spreiding en seizoenscorrelatie suggereerden Brown jr (1994) en Fritzsche (2002) een mogelijke etiologische relatie van lymeziekte met schizofrenie. De bewijzen voor een etiologische relatie van lymeziekte en schizofrenie zijn tot op heden echter nog niet geleverd.
Bransfield et al. (2008) signaleerden een overeenkomst tussen symptomatologie van lymeziekte en van een autismespectrumstoornis. Als mogelijke verklaring opperen zij de mogelijke invloed van *Borrelia* op neurologische structuren en op het immuunsysteem.

Aandachtsconcentratie- en geheugenstoornissen

Doorgaans lichte aandachtsconcentratie- en geheugenstoornissen zijn veelvuldig beschreven (Krupp 1991, Benke 1995, Ravdin 1996, Bujak 1996, Gaudino 1997, Elkins 1999, Gustaw 2001, Westervelt 2002). Neuropsychologisch onderzoek levert meestal de volgende bevindingen op: problemen met lichte stoornissen in het verbale geheugen (voornamelijk het leren en onthouden van lijsten woorden), woordvlotheid, coördinatie en snelheid van de fijne motoriek van de handen en van de mond, en snelheid van informatieverwerking. Deze neuropsychologische stoornissen lijken een uiting van dysfunctionerende frontale systemen en kunnen vermoedelijk niet uitsluitend toegeschreven worden aan het hebben van een chronische ziekte (Kaplan 1992, Masur 1992, Schmutzhard 1995, Pollina 1999b, Westervelt 2002). Ravdin et al. (1996)

concludeerden daarentegen op basis van prospectief onderzoek bij 21 patiënten met lymeziekte, 21 patiënten met osteomyelitis en een controlegroep van 21 gezonde personen dat de geheugenproblemen niet specifiek zijn voor lymeziekte en zouden samenhangen met de wijze waarop patiënten met een somatische aandoening hun cognitief functioneren interpreteren. Ook zouden neuropsychologische stoornissen deels kunnen samenhangen met een depressieve stemmingsstoornis (Kaplan 1997, 1999, 2003). Andere auteurs constateerden echter géén relatie tussen cognitief functioneren en depressie (Benke 1995, Schmutzhard 1995, Ravdin 1996, Svetina 1999, Elkins 1999, Pollina 1999b, Keilp 2006). Na onderzoek bij 55 patiënten met een serologisch bevestigde lymeziekte rapporteerde Barr (1999) wel een relatie van subjectieve geheugen problemen met een score op de BDI, maar géén relatie van deze problemen met de resultaten van een objectieve geheugentest. In overeenstemming met de bevindingen van Krupp et al. (1991) bij 15 patiënten met lymeziekte en 10 gezonde per-sonen, bleek in het onderzoek van Gaudino et al. (1997) bij 25 patiënten met het chronische vermoeidheidssyndroom, 38 patiënten met "postlymesyndroom" en 56 gezonde personen, depressie zelfs omgekeerd evenredig gecorreleerd te zijn met geheugenproblemen.

[1] BDI is een 21 vier-keuzevragen bevattende zelfinvulvragenlijst. De totaal score kan variëren van 0 tot 63. Hoe hoger de score, hoe ernstiger de stemmingsstoornis. Voor differentiatie tussen wel en niet depressief wordt een *cutoff* score geadviseerd van 21.
[2] De CES-D is een veel bij epidemiologisch onderzoek gebruikte, 20-tems bevattende zelfinvulvragenlijst waarmee de omvang van depressieve symptomen in een bepaalde populatie kan worden vastgesteld.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Barnett W, Sigmund D, Roelcke U, Mundt C. Endomorphes paranoid-hallucinatorisches syndrom durch Borrelienenzephalitis. Nervenarzt. 1991; 62(7): 445-447.
Barr WB, Hilton E, Warmflash V, Solomon S. Assessment of depression in late Lyme disease. Neurology 1991; 41 (Suppl 1):120.
Barr WBR. Relations among indexes of memory disturbance and depression in patients with Lyme borreliosis. Applied Neuropsychology 1999; 6[1]: 12-18.
Battaglia HRA. Psychiatric symptomatology associated with presumptive Lyme disease: Clinical evidence. Journal of Spirochetal and Tick borne Diseases 2000; 7: 22 25.
Benke T, Gasse T, Hittmair-Delazer M, Schmutzhard E. Lyme encephalopathy: long-term neuropsychological deficits years after acute neuroborreliosis. Acta Neurol Scand. 1995; 91(5): 353-357.
Bergen HA van den, Smit JP, van der Zwan A. Lyme psychose. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 1993;137:2098-100
Bransfield RC, Wulfman JS, Harvey WT, Usman AI. The association between tick borne infections, Lyme borreliosis and autism spectrum disorders. Medical Hypotheses, 2008; 70(5): 967 974.
Brown Jr JS. Geographic correlation of schizophrenia to ticks and tick-borne encephalitis. Schizophrenia Bulletin. 1994 20(4): 755-775
Bujak D, Weinstein A, Dornbush RL: Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome. J Rheumatol. 1996; 23: 1392-1397.
Burns RB, Hartman EE, Burns RB, Hartman EE. A 58-year-old man with a diagnosis of chronic Lyme disease, 1 year later.

[comment]. JAMA 2003; 290[24]: 3247.
Cairns V., Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. InternatioÂnal Journal of Epidemiology 2005; 34: 1340 Ð 1345.
Caliendo MV, Kushon DJ, Helz JW. Delirium and Lyme disease. Psychosomatics. 1995; 36(1):69-74.
Elkins LE, Pollina DA, Scheffer SR, Krupp LB. Psychological states and neuropsychological performanÂces in chronic Lyme disease. Appl Neuropsychol. 1999;6(1): 19 26.
Fallon BA, Kochevar JM, Gaito A, Nields JA. The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. Psychiatr Clin North Am. 1998; 21(3): 693 703.
Fallon BA, Nields JA, Burrascano JJ, Liegner K, DelBene D, Liebowitz MR: The neuropsychiatric manifestations of Lyme borreliosis. Psychiatr Q 1992; 63:95-115.
Fallon BA, Nields JA, Parsons B, Liebowitz MR, Klein DF: Psychiatric manifestations of Lyme borreliosis. J Clin Psychiatry 1993; 54:263-268.
Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. American Journal of Psychiatry 1994; 51(11): 1571 1583.
Fallon BA, Schwartzberg M, Bransfield R, Zimmerman B, Scotti A, Weber CA, Liebowitz MR. Late stage neuropsychiatric Lyme borreliosis. Differential diagnosis and treatment. Psychosomatics 1995; 36(3): 295 300.
Force MV. Living with Lyme disease. MEDSURG Nursing 1999 8[3], 184-190
Fritzsche M. Seasonal correlation of sporadic schizophrenia to Ixodes ticks and Lyme borreliosis. International Journal of Health Geographics, 2002 1:2.
Gaudino EA, Coyle PK, Krupp LB. Post Lyme syndrome and chronic fatigue syndrome. Neuropsychiatric similarities and differences. Arch Neurol. 1997; 54(11): 1372 1376.
Gustaw KB. Neurological and psychological symptoms after the severe acute neuroborreliosis. Annals of Agricultural and Environmental Medicine 2001; 8[1]: 91 94.
Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. Journal of the Neurological Sciences 1998; 153[2]: 182 191.
Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. Vector Borne & Zonotic Diseases 2002; 2[4]: 241 247.
Halperin JJ. Neuroborreliosis. American Journal of Medicine 1995; 98[4A]: 52S 56S.
Hassett AL, Radvanski DC, Buyske S, Savage SV, Gara M, Escobar JI, Sigal LH. Role of psychiatric comorbidity in chronic Lyme disease. Arthritis Rheum. 2008; 59(12):1742 1749.
Hess A, Buchmann J, Zettl UK, Henschel S, Schlaefke D, Grau G, et al. Borrelia burgdorferi s.l. central nervous system infection presenting as an organic schizophrenialike disorder. Biological PsychiatÂry 1999, 45(6); 795.
Hilton E, Stoica D, Ravdin L, Acampora MD, Lam S, Barr WB (1994) Is history useful in the diagnosis of Lyme borreliosis? Infectious Disease in Clinical Practice, 3, 277-281.
Hsu VM, Patella SJ, Sigal LH. "Chronic Lyme Disease" as the incorrect diagnosis in patients with fibromyalgia. Arth Rheum 1993; 36: 1493 1500.
Kaplan RF, Jones Woodward L, Workman K, Steere AC, Logigian EL, Meadows ME. Neuropsychological deficits in Lyme disease patients with and without other evidence of central nervous system pathology. Appl Neuropsychol. 1999; 6(1): 3 11.
Kaplan RF, Jones Woodward L. Lyme encephalopathy: a neuropsychological perspective. Semin Neurol. 1997; 17(1): 31 37.
Kaplan RF, Meadows M. E, Vincent, LC, Logigian EL, Steere AC. Memory impairment and depression in patients with Lyme encephalopathy. Comparison with fibromyalgia and nonpsychotically depresÂsed patients. Neurology 1992; 42(7): 1263 1267.
Keilp JG, Corbera K, Slavov I, Taylor MJ, Sackeim HA, Fallon BA, et al. WAIS-III and WMS-III performance in chronic Lyme disease. Journal of the International Neuropsychological Society 2006; 12[1]: 119-129.
Kohler J. Die Lyme borreliosis in neurologie und psychiatrie. FortschritÂte der Medizin 1990; 108[10]:191 193.
Krupp LB, Masur D, Schwartz J, Coyle PK, Langenbach LJ; Fernquist SK, Jandorf, L. Halperin JJ. Cognitive Functioning in Late Lyme Borreliosis. Archives of Neurology 1991; 48: 1125 1129.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC: Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. New England Journal of Medicine 1990; 323:1438-1444.
Masur D, Krupp L, Coyle P, Halperin J, Jandorf L, Schwartz J. Persistent Memory deficits in Lyme disease. J Clin Exp Neuropsychol 1992; 14: 58-59.
Nadelman RB, Herman E, Wormser GP. Screening for Lyme disease in hospitalized psychiatric patients: prospective serosurvey in an endemic area. Mt Sinai J Med. 1997; 64(6): 409-412.
Omasits M, Seiser A, Brainin M. Zur rezidivierenden und schubhaft verlaufenden Borreliose des Nervensystems Wiener

Klinische Wochenschrift 1990; 102[1]: 4 12.
Paquette M. Morgellons: disease or delusions? Perspect Psychiatr Care. 2007; 43(2): 67-68.
Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Rieder G, Forderreuther S, Schmidt S, Kapfhammer HP Catatonic syndrome in acute severe encephalitis due to Borrelia burgdorferi s.l. infection Neurology 1993 43: 433 -435.
Pollina DA, Elkins LE, Squires NK, Scheffer SR, Krupp LB, Does process specific slowing account for cognitive deficits in Lyme disease? Applied Neuropsychology 1999a; 6[1]: 27 32.
Pollina DA, Sliwinski M, Squires NK, Krupp LB. Cognitive processing speed in Lyme disease. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav. Neurol. 1999b; 12: 72 78.
Ravdin LD, Hilton E, Primeau M, Clements C, Barr WB. Memory functioning in Lyme borreliosis. Journal of Clinical Psychiatry 1996; 57[7]: 282-286.
Reik L, Smith L, Khan A, Nelson W. Demyelinating encephalopathy in Lyme disease. Neurology 1985;35: 267-269.
Roelcke, U, Barnett, W, Wilder Smith, E, Sigmund, D, Hacke, W. Untreated neuroborreliosis:Bannwarth's syndrome evolving into acute schizophrenia like psychosis. A case report. J Neurol 1992: 239; 129 131.
Schmutzhard E, Pfausler B, Gasse Th, Hittmair-Delazer M, Benke Th. Verlaufsformen und Folgezustnde bei chronischer neuroborreliose. Wiener Medizinische Wochenschrift 1995;145[78]: 183-186.
Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, et al. The long term clinical outcomes of Lyme disease. A population based retrospective cohort study. Annals of Internal Medicine 1994; 121[8]: 560 567.
Shamim EA, Shamim SA, Liss G, Nylen E, Pincus JH, Yepes M, et al. Constipation heralding neuroborreliosiÂs: an atypical tale of 2 patients. Archives of Neurology 2005; 62[4]: 671 673.
Sherr VT. Panic Attacks May Reveal Previously Unsuspected Chronic Disseminated Lyme Disease. Journal of Psychiatric Practice. 2000; 6(6): 352 356.
Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of Lyme disease course. Arthritis Care & Research 1998; 11[5], 419 426.
Steere AC. Lyme disease: a growing threat to urban populations. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1994; 91[7]: 2378 2383.
Steere AC., Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. Journal of the American Medical Association 1993; 269 (14): 1812-1816.
Steere, AC. (2002) A 58 year old man with a diagnosis of chronic Lyme disease. JAMA 2002; 288:1002 1008.
Stein SL, Solvason HB, Biggart E, Spiegel D. A 25-year-old woman with hallucinations, hypersexuality, nightmares and a rash. Am J Psychiatry 1996; 153(4): 545-551.
Stricker RB, Winger EE, Stricker RB, Winger EE. Musical hallucinations in patients with Lyme disease. Southern Medical Journal 2003: 96[7]; 711 715.
Svetina C, Barr WB, Rastogi R, Hilton E. The neuropsychological examination of naming in Lyme borreliosis. Appl Neuropsychol. 1999; 6(1): 33 38.
Vitiello B, Vitkovic L. The Links Between Infections and Psychiatric Diseases. Medscape Psychiatry & Mental Health eJournal 2(2), 1997. (http://www.medscape.com/viewarticle/431282)
Vrethem M, Hellblom L, Widlund M, Ahl M, Danielsson O, Ernerudh J. Chronic symptoms are common in patients with neuroborreliosis -- a questionnaire follow-up study. Acta Neurologica Scandinavica 2002 ;106[4]: 205-208.
Waniek C, Prohovnik I, Kaufman MA, Dwork AJ. Rapidly progressive frontal type dementia associated with Lyme disease. J Neuropsychiatry 1995; 7(3): 345 347.
Westervelt HJ, McCaffrey RJ. Neuropsychological functioning in chronic Lyme disease.Neuropsychol Rev. 2002 Sep;12(3):153 177.

Oculaire manifestaties bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Oculaire manifestaties bij lymeziekte.

Aanbeveling

Doe serologisch onderzoek naar lymeziekte of een PCR op Borrelia op voorste oogkamervocht alleen indien een patiënt met oogafwijkingen bij anamnese of lichamelijk onderzoek andere aanwijzingen heeft voor lymeziekte.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	Oculaire symptomen zijn beschreven bij vroege en late lymeziekte zoals conjunctivitis, keratitis, (epi)scleritis, (pan)uveitis, iridocyclitis, retinitis en orbitale myositis. *C Steere 1983, 1985, Kornmehl 1989, Flach 1990, Häupl 1993, Carvounis 2004, Wallet 2008, Sauer 2009, Mora 2009*

Samenvatting literatuur

Oculaire symptomen bij lymeziekte kunnen gezien worden bij neuroborreliose, zoals nervus abducens en nervus oculomotorius parese of optische neuritis. Maar ook zonder dat er sprake is van neuroborreliose kunnen er oculaire symptomen optreden. Klachten van patiënten kunnen zijn: oogpijn, pijn bij oogbewegingen, dubbelzien, wazig zien, fotofobie, moeite met accommoderen, mouches volantes, branderige ogen of corpus alienum sensatie. Oculaire symptomen kunnen unilateraal en bilateraal voorkomen (Mora 2009). Daarnaast kunnen ze voorkomen bij vroege en late manifestaties van lymeziekte.
Oculaire manifestaties van lymeziekte kunnen zijn: conjunctivitis, keratitis,(epi)scleritis (zeldzaam), (pan)uveïtis, iridocyclitis, retinitis en orbitale myositis (Flach 1990, Kornmehl 1989, Carvounis 2004). Deze symptomen zijn beschreven bij patiënten met lymeziekte op basis van een (eerder) erythema migrans, lyme-artritis, neuroborreliose en/of positieve PCR voor *Borrelia* in serum, liquor of glasvocht/oogvocht en in 1 casus in conjunctivale weefsel. In het merendeel waren antistoffen voor *Borrelia* in serum positief (ELISA en Western blot) (Mikkilä 2000, Hilton 1996). Ernstige ofthalmitis met unilaterale blindheid met *Borrelia burgdorferi s.l.* in het corpus vitreum, werd voor het eerst beschreven in 1985 (Steere 1983, 1985).
Keratitis en uveïtis zijn beschreven bij patiënten met lyme-artritis. De meest frequente vorm van uveïtis is de uveïtis intermedius. Uveïtis posterior en anterior zijn weinig voorkomend. Panuveïtis is beschreven in een patiënt met een positieve PCR voor *B. burgdorferi s.l.* in liquor (Wallet 2008). Er zijn 3 casus beschreven van uveïtis intermedius waarbij lymeziekte werd aangetoond middels PCR of kweek. Daarnaast is uveïtis gevonden bij een patiënt met een eerder erythema migrans. Bij retinale infectie wordt macula oedeem en

vasculitis gezien en minder frequent veneuze occlusie en chorio-retinale inflammatoire foci (Mora 2009). In een patiënt met choroïditis werd *Borrelia* geïsoleerd uit ligamenteus weefsel (Häupl 1993). Oculaire symptomen kunnen zowel een vroeg als laat symptoom van lymeziekte zijn. Conjunctivitis is vaak een vroeg verschijnsel dat optreedt samen met een griepachtig ziektebeeld. Uveïtis en intraoculaire inflammatoire syndromen zijn vaak een laat verschijnsel van lymeziekte. Bij vijf patiënten werd een paralytische strabismus ten gevolge van nervus abducens parese gevonden in het kader van lymeziekte. De diagnose werd gesteld op basis van tekenbeet in endemisch gebied en erythema migrans, neurologische manifestatie van lymeziekte of artritis. Allen hadden *Borrelia*-antistoffen. Eén van deze patiënten had ook een uveïtis anterior waarbij *Borrelia*-DNA gevonden werd in oogvocht (Sauer 2009).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Carvounis PE, Mehta AP, Geist CE. Orbital myositis associated with borrelia burgdorferi s.l. (Lyme disease) infection. Ophthalmology 2004; 111:1023-1028.
Flach AJ, Lavoie PE. Episcleritis, conjunctivitis and keratitis as ocular manifestations of Lyme disease. Ophthalmology 1990; 97: 973-975
Hupl T, Hahn G, Rittig M, Krause A, Schroerner C, Schnherr U, Kalden JR, Burmester GR. Persistence of Borrelia burgdorferi s.l. in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. Arthritis and rheumatism 1993; 36:1621-1626.
Hilton E, Smith C, Sood S. Ocular Lyme borreliosis diagnosed by polymerase chain reaction on vitreous fluid. Ann Int Med 1996; 125: 424-425.
Kornmehl EW, Lesser RL, Jaros P, Rocco E, Steere AC. Bilateral keratitis in Lyme disease. Ophthalmology 1989; 96:1194-1197.
Mikkil HO, Seppl IJT, Viljanen MK, Peltomaa MP, Karna A. The expanding clinical spectrum of ocular Lyme borreliosis. Opthalmology 2000; 107:581-587.
Mora P, Carta A. Ocular manifestations of Lyme borreliosis in Europe. Int J Med Sci 2009; 6:124125
Sauer A, Hansmann Y, Jaulhac B, Bourcier T, Speeg-Schatz C. Five cases of paralytic strabismus as a rare feature of Lyme disease. CID 2009; 48:756-759.
Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, Hutchinson GJ, Newman JH, Rahn DW, Sigal LH, Spieler PhN, Stenn KS, Malawista SE. The early clinical manifestation of Lyme disease. Ann Int Med 1983; 99:76-82.
Steere AC, Duray PH, Kauffmann DJH, Wormser GP. Unilateral Blindness Caused by Infection with the Lyme Disease Spirochete, Borrelia burgdorferi s.l.. Ann Intern Med 1985; 103: 382-384
Wallet F, Labalette P, Herwegh S, Loez C, Margaron F, Courcol RJ. Molecular diagnosis of a bilateral panuveitis due to Borrelia burgdorferi s.l. sensu lato by cerebral spinal fluid analysis. Jpn J Inf 2008; 61: 214-215.

Interne manifestaties bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Interne manifestaties bij lymeziekte.

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	Een scala aan systemische manifestaties wordt beschreven bij lymeziekte zoals lymfadenopathie, malaise, anorexie, moeheid, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn, nekpijn en (matige) koorts/temperatuursverhoging. *C Steere 1983, Nadelman 1996*

Samenvatting literatuur

Systemische symptomen geassocieerd met vroege Borrelia-infectie

Extracutane, systemische symptomen die voor kunnen komen kort na besmetting met *Borrelia* of bij een erythema migrans zijn: lymfadenopathie, malaise, anorexie, moeheid, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn, nekpijn en (matige) koorts/temperatuursverhoging. Deze symptomen zijn niet per definitie een uiting van een gedisseminеerde infectie maar kunnen ook veroorzaakt worden door een inflammatoire reactie van de gastheer (Schnarr 2006). In een Amerikaans onderzoek met 79 patiënten met erythema migrans en *Borrelia*-infectie bewezen middels kweek (huidbiopt, aspiraat EM-laesie, bloed) werden de volgende begeleidende symptomen gevonden die een mogelijke relatie hebben met een vroege lymeziekte hoewel ze niet frequent voorkwamen: misselijkheid, braken, anorexie, hoesten (niet productief) en concentratiestoornissen. Daarnaast werden de volgende laboratoriumafwijkingen gezien: anemie (3%), leukocytosis of leukopenie (resp. 4 en 5%), trombopenie (2%), verhoogde bezinking (24%), levertestafwijkingen (37%) en verhoogd CK (creatine kinase; 12%) (Nadelman 1996). Ook is (granulomateuze) hepatitis beschreven waarbij de diagnose werd gesteld op basis van positieve IgM/IgG-immunoblot of een erythema migrans (Steere 1983, Zaidi 2002, Horowitz 1996, Chavanet 1987). Levertestafwijkingen waaronder verhoogd bilirubine, ALAT, ASAT, alkalische fosfatase en verhoogd gamma GT kunnen worden gezien bij vroege lymeziekte. Er zijn drie case-studies waarin deze levertestafwijkingen werden gevonden bij 3-28% van de patiënten met vroege lymeziekte (Zaidi 2002). In een van deze studies met 314 patiënten met vroege lymeziekte werden de volgende symptomen waargenomen: anorexia (23%), misselijkheid (17%), braken (10%), buikpijn (8%), pijn rechts boven in de buik (8%), hepatomegalie (5%), splenomegalie (6%), en diarree (in 2%) (Steere 1983).

Weinig voorkomende manifestaties geassocieerd met lymeziekte

Er zijn diverse casus in de literatuur waarbij respiratoire, gastrointestinale, urologische en endocriene symptomen zijn toegeschreven aan lymeziekte. De bewijsvoering is wisselend. Een aantal genoemde symptomen/symptoomcomplexen worden hier besproken waarvan kon worden aangetoond dat er sprake was van lymeziekte. Bij onderstaande symptomen dient men zich te realiseren dat het om aspecifieke klachten gaat die als begeleidend symptoom optreden in het kader van een mogelijke lymeziekte. Het impliceert niet om bij onderstaande klachten die geïsoleerd voorkomen nadere diagnostiek te doen naar lymeziekte aangezien de a priori kans erg laag is hierop indien er geen (andere) specifiekere symptomen aanwezig zijn.
Weinig voorkomende presentaties die zijn beschreven:

- Lumbo-abdominale pijn, toegenomen buikomvang ten gevolge van buikspier-zwakte en obstipatie (diagnose neuroborreliose op basis van lymfocytosis in liquor en specifieke *Borrelia*-antistoffen in liquor en serum) (Mormont 2001, Shamim 2005).
- Mictieklachten ten gevolge van urineretentie of blaasdysfunctie (diagnose neuroborreliose op basis van lymfocytosis in liquor en specifieke Borrelia-antistoffen in liquor en serum). Er is 1 patiënt beschreven waarbij in een blaasbiopt spirocheten werden aangetoond (Chancellor 1993, 1990).
- Dyspnoe en thoracale pijn zijn beschreven ten gevolge van (myo)carditis of gedilateerde myocardiopathie (zie ook cardiale manifestaties van lymeziekte) of ten gevolge van diafragmaparese bij neuroborreliose (diagnose neuroborreliose: lymfocytosis in liquor en specifieke Borrelia-antistoffen in liquor en serum en in andere casus op basis van recent EM en positieve serologie) (Shapiro 2000, Faul 1999, Winterholler 2001, Silva 1995).
- Cerebrale vasculitis (inflammatie van bloedvaten) bij neuroborreliose is beschreven (Topakian 2008).
- De rol van lymeziekte bij endocriene stoornissen (thyreoïditis) is nog niet opgehelderd. Homologie tussen eiwitten van Borrelia burgdorferi s.l. en schildklierantigenen is beschreven als mogelijke factor voor het optreden van thyroïditis (Benvenga 2004).
- Mantelcellymfoom is geassocieerd met lymeziekte beschreven in een Deens-Zweedse case-controle-studie (Schöllkop 2008).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Benvenga S, Guarneri F, Vaccaro M, Santarpia L, Trimarchi F. Homologies between proteins of Borrelia burgdorferi s.l. and thyroid autoantigens. Thyroid. 2004;14: 964-966.
Chancellor MB, Dato VM, Yang JY. Lyme disease presenting as urinary retention. J Urol. 1990;143:1223-1224.
Chancellor MB, McGinnis DE, Shenot PJ, Kiilholma P, Hirsch IH.Urinary dysfunction in Lyme disease. J Urol. 1993;149: 26-30.
Chavanet P, Pillon D, Lancon JP, Waldner-Combernoux A, Maringe E, Portier H. Granulomatous hepatitis associated with Lyme disease. Lancet 1987; 2: 623-624.

Faul JL, Ruoss S, Doyle RL, Kao PN. Diaphragmatic paralysis due to Lyme disease. Eur Respir J. 1999; 13: 700-702.
Horowitz HW, Dworkin B, Forseter G, Nadelman RB, Connolly C, Luciano BB, Nowakowski J, O'Brien TA, Calmann M, Wormser GP. Liver function in early Lyme disease. Hepatology. 1996; 23:1412-1417.
Mormont E, Esselinckx W, De Ronde T, Hanson P, Deltombe T, Laloux P. Abdominal wall weakness and lumboabdominal pain revealing neuroborreliosis: a report of three cases. Clin Rheumatol. 2001; 20: 447-450.
Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, Goldberg NS, Bittker S, Cooper D, Aguero-Rosenfeld M, Wormser GP. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. Am J Med. 1996; 100: 502-508.
Benvenga S, Guarneri F, Vaccaro M, Santarpia L, Trimarchi F. Homologies between proteins of Borrelia burgdorferi s.l. and thyroid autoantigens. Thyroid. 2004;14: 964-966.
Chancellor MB, Dato VM, Yang JY. Lyme disease presenting as urinary retention. J Urol. 1990;143:1223-1224.
Chancellor MB, McGinnis DE, Shenot PJ, Kiilholma P, Hirsch IH.Urinary dysfunction in Lyme disease. J Urol. 1993;149: 26-30.
Chavanet P, Pillon D, Lancon JP, Waldner-Combernoux A, Maringe E, Portier H. Granulomatous hepatitis associated with Lyme disease. Lancet 1987; 2: 623-624.
Faul JL, Ruoss S, Doyle RL, Kao PN. Diaphragmatic paralysis due to Lyme disease. Eur Respir J. 1999; 13: 700-702.
Horowitz HW, Dworkin B, Forseter G, Nadelman RB, Connolly C, Luciano BB, Nowakowski J, O'Brien TA, Calmann M, Wormser GP. Liver function in early Lyme disease. Hepatology. 1996; 23:1412-1417.
Mormont E, Esselinckx W, De Ronde T, Hanson P, Deltombe T, Laloux P. Abdominal wall weakness and lumboabdominal pain revealing neuroborreliosis: a report of three cases. Clin Rheumatol. 2001; 20: 447-450.
Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, Goldberg NS, Bittker S, Cooper D, Aguero-Rosenfeld M, Wormser GP. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. Am J Med. 1996; 100: 502-508.
Schnarr S, Franz JK, Krause A, Zeidler H. Infection and musculoskeletal conditions: Lyme borreliosis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006 ;20: 1099-118.
Schllkopf C, Melbye M, Munksgaard L, Smedby KE, Rostgaard K, Glimelius B, Chang ET, Roos G, Hansen M, Adami HO, Hjalgrim H. Borrelia infection and risk of non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2008; 111: 5524-5529.
Shamim EA, Shamim SA, Liss G, Nylen E, Pincus JH, Yepes M. Constipation heralding neuroborreliosis: an atypical tale of 2 patients. Arch Neurol. 2005; 62: 671-673.
Shapiro ED, Gerber MA. Lyme disease. Clin Infect Dis. 2000; 31: 533-42.
Silva MT, Sophar M, Howard RS, Spencer GT. Neuroborreliosis as a cause of respiratory failure. J Neurol. 1995; 242: 604-607.
Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, Hutchinson GJ, Newman JH, Rahn DW et al. The early clinical manifestation of Lyme disease. Ann Int Med 1983; 99:76-82.
Topakian R, Stieglbauer K, Nussbaumer K, Aichner FT. Cerebral vasculitis and stroke in Lyme neuroborreliosis. Two case reports and review of current knowledge. Cerebrovasc Dis. 2008; 26: 455-461.
Winterholler M, Erbguth FJ. Tick bite induced respiratory failure. Diaphragm palsy in Lyme disease. Intensive Care Med. 2001; 27: 1095.
Zaidi SA, Singer C. Gastrointestinal and hepatic manifestations of tickborne diseases in the United States. Clin Infect Dis. 2002;34:1206-1212.

Lymeziekte bij kinderen

Uitgangsvraag

Lymeziekte bij kinderen.

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 4	De hoogste incidentie van lymeziekte wordt gerapporteerd bij kinderen en wel in de leeftijdscategorie van 5-14 jaar. *D CDC 2007*

Samenvatting literatuur

In een Amerikaans onderzoek naar de incidentie van lymeziekte over de periode 2003-2005 waarin 64.382 casus werden gerapporteerd vanuit 46 staten van de USA was 30% van de patiënten jonger dan 20 jaar. De hoogste incidentie van lymeziekte werd gerapporteerd bij kinderen in de leeftijdscategorie van 5-14 jaar (CDC 2007). Erythema migrans is ook bij kinderen de meest gerapporteerde uiting van lymeziekte (77-89%). Neuroborreliose en artritis waren daarna de meest gerapporteerde uitingsvormen (Berglund 1995, Gerber 1996).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Arnez M, Ruzic-Sabljic E. Lyme borreliosis and acute peripheral facial palsy in Slovenian children. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29: 182-184
Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, Carlsson M, Runehagen A, Svanborg C, Norrby R. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N Engl J Med 1995;333:1319-24.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K et al. 5-yr follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002;34:421-425.
Bingham PM, Galetta SL, Athreya B, Sladky J. Neurologic manifestations in children with Lyme disease. Pediatrics 1995;96:1053-6.

Broekhuijsen-van Henten, Braun KP, Wolfs TFW. Clinical presentation of childhood neuroborreliosis; neurological examination may be normal. Arch Dis Child 2010; 95: 910-914.
CDC. Lyme disease Ð United States, 2003-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:773-6.
Christen HJ, Bartlau N, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Peripheral facial palsy in childhood Lyme borreliosis to be suspected unless proven otherwise. Acta Paediatr Scand 1990;79:1219-24.
Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. Acta Paediatr Suppl 1993;386:1-75.
Garro AC, Rutman M, Simonsoen K, Jaeger JL, Chapin K, Lockhart G. Prospective validation of a clinical prediction model for Lyme meningitis in children. Pediatrics 2009;123 (S).
Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcells VJ, Bell GL, for the pediatric lyme disease study group. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. N Engl J Med 1996; 335:1270-4.
Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED. Lyme arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes. Pediatrics 1998;109:905-8.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi s.l. specific intrathecal antibody production. Brain 1992;15:399-423.
Nigrovic LE, Thompson AD, Fine AM, Kimia A. Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an emergency department in a Lyme disease-endemic area. Pediatrics 2008;122:e1080-e1085.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998;30:269-75.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M et at. Lyme neuroborreliosis in children. A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Pediatr Infect Dis J 2008;27:1089-1094.
Smith RP, Schoem RT, Rahn DW et al. Clinical manifestations and treatment outcome of ealy Lyme disease in patients with microbiology confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002;136:421-8.
Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibioticrefractory arthritis. Arthritis Rheum 2006;10:3079-3086.
Thomson A, Mannix R, Bachur R. Acute pediatric monoarticulair arthritis: distinguishing lyme arthritis from other etiologies. Pediatrics 2009;123:959-65.
Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP. Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort. J Rheumatol. 2010 May;37(5):1049-55. Epub 2010 Apr 1.
Tveitnes D, Oymar K, Natas O. Acute facial nerve palsy in children: how often is it Lyme borreliosis? Scan J Infect Dis. 2007;39:425-431.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes with children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Pediatrics 2003;112:e93-e97.

Erythema Migrans (EM) bij kinderen met lymeziekte

Uitgangsvraag

Erythema Migrans (EM) bij kinderen met lymeziekte

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	Lymeziekte op de kinderleeftijd presenteert zich in de meerderheid van de gevallen (77-89%) met erythema migrans, vaak gepaard gaande met geassocieerde symptomen als koorts, vermoeidheid, hoofdpijn en artralgieën. *B Berglund 1995, Gerber 1996*

Samenvatting literatuur

De anatomische verspreiding van tekenbeten (en erythema migrans) over het lichaam verschilt significant tussen ouderen en kinderen. De meest aangedane plek bij kinderen was het oor, waar 20% van de beten plaatsvond. Bij kinderen werden verder 49 procent van de beten in de hoofd en nekregio gezien tegen slechts 2% bij volwassenen (Berglund 1995). Erythema migrans kan dan ook waarschijnlijk makkelijk gemist worden. Andere auteurs rapporteerden echter ook bij volwassenen vaker erythema migrans op hoofd, nek en rug (Smith 2002). Vaak gaat een erythema migrans gepaard met symptomen als koorts (24%), moeheid (58%), hoofdpijn (42%) en artralgieën (33%) (Gerber 1996).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Arnez M, Ruzic-Sabljic E. Lyme borreliosis and acute peripheral facial palsy in Slovenian children. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29: 182-184
Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, Carlsson M, Runehagen A, Svanborg C, Norrby R. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N Engl J Med 1995;333:1319-24.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K et al. 5-yr follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002;34:421-425.

Bingham PM, Galetta SL, Athreya B, Sladky J. Neurologic manifestations in children with Lyme disease. Pediatrics 1995;96:1053-6.
Broekhuijsen-van Henten, Braun KP, Wolfs TFW. Clinical presentation of childhood neuroborreliosis; neurological examination may be normal. Arch Dis Child 2010; 95: 910-914.
CDC. Lyme disease Ð United States, 2003-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:773-6.
Christen HJ, Bartlau N, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Peripheral facial palsy in childhood Lyme borreliosis to be suspected unless proven otherwise. Acta Paediatr Scand 1990;79:1219-24.
Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. Acta Paediatr Suppl 1993;386:1-75.
Garro AC, Rutman M, Simonsoen K, Jaeger JL, Chapin K, Lockhart G. Prospective validation of a clinical prediction model for Lyme meningitis in children. Pediatrics 2009;123 (S).
Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcells VJ, Bell GL, for the pediatric lyme disease study group. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. N Engl J Med 1996; 335:1270-4.
Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED. Lyme arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes. Pediatrics 1998;109:905-8.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi s.l. specific intrathecal antibody production. Brain 1992;15:399-423.
Nigrovic LE, Thompson AD, Fine AM, Kimia A. Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an emergency department in a Lyme disease-endemic area. Pediatrics 2008;122:e1080-e1085.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998;30:269-75.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M et at. Lyme neuroborreliosis in children. A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Pediatr Infect Dis J 2008;27:1089-1094.
Smith RP, Schoem RT, Rahn DW et al. Clinical manifestations and treatment outcome of ealy Lyme disease in patients with microbiology confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002;136:421-8.
Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibioticrefractory arthritis. Arthritis Rheum 2006;10:3079-3086.
Thomson A, Mannix R, Bachur R. Acute pediatric monoarticulair arthritis: distinguishing lyme arthritis from other etiologies. Pediatrics 2009;123:959-65.
Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP. Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort. J Rheumatol. 2010 May;37(5):1049-55. Epub 2010 Apr 1.
Tveitnes D, Oymar K, Natas O. Acute facial nerve palsy in children: how often is it Lyme borreliosis? Scan J Infect Dis. 2007;39:425-431.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes with children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Pediatrics 2003;112:e93-e97.

Neuroborreliose bij kinderen met lymeziekte

Uitgangsvraag

Neuroborreliose

Aanbeveling

Doe bij een kind met een perifere facialisparese serologisch onderzoek.

Doe bij een kind met een perifere facialisparese tevens onderzoek van de liquor cerebrospinalis indien er bij anamnese of lichamelijk onderzoek andere aanwijzingen zijn voor lymeziekte.

Doe bij een kind met een perifere facialisparese indien er bij anamnese of lichamelijk onderzoek geen andere aanwijzingen zijn voor lymeziekte, alleen onderzoek van de liquor cerebrospinalis als er sprake is van een dubbelzijdige, perifere facialisparese, er meningeale prikkelingsverschijnselen zijn, of wanneer de serologie positief is.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	Neuroborreliose bij kinderen presenteert zich vaak met een perifere facialisparese. Aseptische meningitis of andere craniale neuropathieën komen eveneens frequent voor. Daarnaast bestaat een uitgebreid scala aan zeldzame uitingsvormen. *B Christen 1993, Bingham 1995, Broekhuijsen-van Henten 2010, Hansen 1992, Skogman 2008*

Niveau 2	Unilaterale perifere facialisparese bij kinderen berust in 34-65% op lymeziekte. Bilaterale facialisparese berust vrijwel altijd op lymeziekte. Nederlandse data zijn niet voorhanden. *B Christen 1993, Peltomaa 1998, Bingham 1995, Nigrovic 2008, Arnez 2010, Tveitnes 2007*

Samenvatting literatuur

Kinderen met neuroborreliose presenteren zich frequent met een perifere facialisparese, andere craniale neuropathieën of met een subacute meningitis. Langere duur van hoofdpijn, aanwezigheid van craniale neuropathie en overmaat aan mononucleaire cellen in de CSF bleken onderscheidend in een predictiemodel ten opzichte van andere vormen van aseptische meningitis (Garro 2009). Bilaterale facialisparese komt vrijwel

alleen voor bij neuroborreliose (Christen 1993, Peltomaa 1998, Bingham 1995). Daarnaast zijn vele zeldzame neurologische presentaties beschreven als myoclonus, ataxia, vertigo, craniale polyneuritis, acute myelitis transversa, cerebrale vasculitis en pseudotumor cerebri. Opvallend is dat in een Nederlandse studie uitgevoerd in 2006-2007 20% (15/75) van de kinderen zich presenteerde met meerdere aspecifieke klachten zonder duidelijke neurologische klachten of afwijkingen bij lichamelijk onderzoek. In vergelijking tot de kinderen met neurologische afwijkingen bij presentatie had de eerstgenoemde groep meer klachten en ook al langer klachten. Vaak echter was bij deze kinderen wel een antecedent aanwezig (tekenbeet, erythema migrans) waardoor aan neuroborreliose werd gedacht (Broekhuijsen-van Henten 2010). Kleine kinderen kunnen ook niet-specifieke symptomen vertonen als vermindering van eetlust, vermoeidheid en stemmingsveranderingen.

Geïsoleerde facialisparese als uiting van lymeziekte komt vrijwel uitsluitend bij kinderen voor (Hansen 1992). Ongeveer 40% van de kinderen met een perifere facialisparese door neuroborreliose heeft een tekenbeet opgemerkt en 25-50% van de kinderen heeft een erythema migrans opgemerkt (Peltomaa 1998, Bingham 1995, Christen 1990). Er is geen Nederlands onderzoek naar het voorkomen van neuroborreliose als oorzaak van een perifere facialisparese bij kinderen. De frequentie van neuroborreliose als oorzaak van een perifere facialisparese, bleek in een onderzoek in Neder-Saksen 33% te zijn, in Finland 34% en recent in een studie over een periode van 12 jaar in een lymeziekte-endemische regio in de USA (Boston, Massachusetts) ook 34% (Christen 1993, Peltomaa 1998, Nigrovic 2008).
In een prospectieve studie verricht in Slovenië onder 52 kinderen met een perifere facialisparese werd bij 29 kinderen (56%) de diagnose lymeziekte gesteld (bewezen in 41%, vermoedelijk in 28% en mogelijk in 31%) (Arnez 2010). Presentatie in het lymeseizoen, aanwezigheid van koorts en/of hoofdpijn en een negatieve anamnese voor herpetische laesies waren alle geassocieerd met perifere facialisparese door lymeziekte (Nigrovic 2008).In Noorwegen werd zelfs 65% van de facialisparese bij kinderen door lymeziekte verklaard (Tveitnes 2007).

Vervolgonderzoek 5 jaar na neuroborreliose liet bij 15% van de kinderen restverschijnselen zien (Berglund 2002). Onvolledig herstel van facialisparese werd in 18-22% van de kinderen beschreven. Neuropsychologisch en algemeen gezondheidsonderzoek verricht 7-161 maanden na een facialisparese op basis van lymeziekte bij 43 kinderen die regulier waren behandeld, toonde geen verschil ten opzichte van een leeftijd gematchte controlegroep (Vazquez 2003). Persisterende niet-specifieke klachten, zoals hoofdpijn en vermoeidheid werden niet vaker gezien bij kinderen na een doorgemaakte neuroborreliose dan bij controle patiënten (Skogman 2008).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Arnez M, Ruzic-Sabljic E. Lyme borreliosis and acute peripheral facial palsy in Slovenian children. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29:

182-184
Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, Carlsson M, Runehagen A, Svanborg C, Norrby R. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N Engl J Med 1995;333:1319-24.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K et al. 5-yr follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002;34:421-425.
Bingham PM, Galetta SL, Athreya B, Sladky J. Neurologic manifestations in children with Lyme disease. Pediatrics 1995;96:1053-6.
Broekhuijsen-van Henten, Braun KP, Wolfs TFW. Clinical presentation of childhood neuroborreliosis; neurological examination may be normal. Arch Dis Child 2010; 95: 910-914.
CDC. Lyme disease Ð United States, 2003-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:773-6.
Christen HJ, Bartlau N, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Peripheral facial palsy in childhood Lyme borreliosis to be suspected unless proven otherwise. Acta Paediatr Scand 1990;79:1219-24.
Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. Acta Paediatr Suppl 1993;386:1-75.
Garro AC, Rutman M, Simonsoen K, Jaeger JL, Chapin K, Lockhart G. Prospective validation of a clinical prediction model for Lyme meningitis in children. Pediatrics 2009;123 (S).
Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcells VJ, Bell GL, for the pediatric lyme disease study group. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. N Engl J Med 1996; 335:1270-4.
Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED. Lyme arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes. Pediatrics 1998;109:905-8.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi s.l. specific intrathecal antibody production. Brain 1992;15:399-423.
Nigrovic LE, Thompson AD, Fine AM, Kimia A. Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an emergency department in a Lyme disease-endemic area. Pediatrics 2008;122:e1080-e1085.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998;30:269-75.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M et at. Lyme neuroborreliosis in children. A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Pediatr Infect Dis J 2008;27:1089-1094.
Smith RP, Schoem RT, Rahn DW et al. Clinical manifestations and treatment outcome of ealy Lyme disease in patients with microbiology confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002;136:421-8.
Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibioticrefractory arthritis. Arthritis Rheum 2006;10:3079-3086.
Thomson A, Mannix R, Bachur R. Acute pediatric monoarticulair arthritis: distinguishing lyme arthritis from other etiologies. Pediatrics 2009;123:959-65.
Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP. Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort. J Rheumatol. 2010 May;37(5):1049-55. Epub 2010 Apr 1.
Tveitnes D, Oymar K, Natas O. Acute facial nerve palsy in children: how often is it Lyme borreliosis? Scan J Infect Dis. 2007;39:425-431.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes with children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Pediatrics 2003;112:e93-e97.

Lyme-artritis bij kinderen met lymeziekte

Uitgangsvraag

Lyme-artritis bij kinderen.

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	Lyme-artritis bij kinderen heeft een gunstige prognose. *B Gerber 1998* *D Steere 2006*

Samenvatting literatuur

In een studie van Gerber et al.(1998) uitgevoerd bij kinderen in Zuidoost-Connecticut werd bij 6% de artritis als eerste symptoom van lymeziekte geconstateerd. Multivariate analyse waarin monoartritis op basis van lymeziekte werd vergeleken met septische artritis liet koorts en verhoogd CRP als negatieve predictoren en kniebetrokkenheid als positieve predictor voor lyme-artritis zien (Thomson 2009). Bij kinderen met een lyme-artritis is in meer dan 90% het kniegewricht aangedaan. Meestal is er sprake was van forse niet-pijnlijke hydrops. De artritis verloopt in aanvallen. De aanvallen beginnen gemiddeld een halfjaar na het begin van lymeziekte. De gemiddelde duur van de aanvallen was drie maanden. Tot 39% van de kinderen had een persisterende synovitis langer dan 6 maanden na start antibiotica en 13% langer dan 12 maanden voordat de synovitis uiteindelijk verdween spontaan of met disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) (Steere 2006). Uiteindelijke prognose van de lyme-artritis leek ook in een recente studie gunstig. Meer dan 75% van 99 kinderen reageerde goed op initiële antibiotische behandeling. Van de overigen die gedurende meer dan 3 maanden na het starten van de antibiotica nog tekenen van artritis vertoonden, ontwikkelde niemand gedurende de follow-up een chronische artritis of gewrichtsdeformiteiten. Veelal werden deze kinderen behandeld met NSAIDs, intraarticulaire steroidinjecties of DMARDs (Tory 2010). In Europa lijkt het voorkomen van artritis als gevolg van lymeziekte lager te zijn dan in de Verenigde Staten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Arnez M, Ruzic-Sabljic E. Lyme borreliosis and acute peripheral facial palsy in Slovenian children. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29: 182-184
Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, Carlsson M, Runehagen A, Svanborg C, Norrby R. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N Engl J Med 1995;333:1319-24.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K et al. 5-yr follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002;34:421-425.
Bingham PM, Galetta SL, Athreya B, Sladky J. Neurologic manifestations in children with Lyme disease. Pediatrics 1995;96:1053-6.
Broekhuijsen-van Henten, Braun KP, Wolfs TFW. Clinical presentation of childhood neuroborreliosis; neurological examination may be normal. Arch Dis Child 2010; 95: 910-914.
CDC. Lyme disease Ð United States, 2003-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:773-6.
Christen HJ, Bartlau N, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Peripheral facial palsy in childhood Lyme borreliosis to be suspected unless proven otherwise. Acta Paediatr Scand 1990;79:1219-24.
Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. Acta Paediatr Suppl 1993;386:1-75.
Garro AC, Rutman M, Simonsoen K, Jaeger JL, Chapin K, Lockhart G. Prospective validation of a clinical prediction model for Lyme meningitis in children. Pediatrics 2009;123 (S).
Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcells VJ, Bell GL, for the pediatric lyme disease study group. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. N Engl J Med 1996; 335:1270-4.
Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED. Lyme arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcomes. Pediatrics 1998;109:905-8.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi s.l. specific intrathecal antibody production. Brain 1992;15:399-423.
Nigrovic LE, Thompson AD, Fine AM, Kimia A. Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an emergency department in a Lyme disease-endemic area. Pediatrics 2008;122:e1080-e1085.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998;30:269-75.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M et at. Lyme neuroborreliosis in children. A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Pediatr Infect Dis J 2008;27:1089-1094.
Smith RP, Schoem RT, Rahn DW et al. Clinical manifestations and treatment outcome of ealy Lyme disease in patients with microbiology confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002;136:421-8.
Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibioticrefractory arthritis. Arthritis Rheum 2006;10:3079-3086.
Thomson A, Mannix R, Bachur R. Acute pediatric monoarticulair arthritis: distinguishing lyme arthritis from other etiologies. Pediatrics 2009;123:959-65.
Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP. Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort. J Rheumatol. 2010 May;37(5):1049-55. Epub 2010 Apr 1.
Tveitnes D, Oymar K, Natas O. Acute facial nerve palsy in children: how often is it Lyme borreliosis? Scan J Infect Dis. 2007;39:425-431.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes with children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Pediatrics 2003;112:e93-e97.

Lymeziekte tijdens zwangerschap en congenitale lymeziekte

Uitgangsvraag

Lymeziekte tijdens zwangerschap en congenitale lymeziekte.

Aanbeveling

Hanteer bij een zwangere dezelfde criteria voor het geven van antibiotische profylaxe als bij een niet-zwangere.

Bepaal bij verdenking op congenitale lymeziekte Borrelia-antistoffen in het bloed van de pasgeborene en van de moeder.

Overwegingen

Over de preventieve behandeling van lymeziekte tijdens de zwangerschap bestaat geen overeenstemming. Sommigen adviseren om zwangeren gebeten door een teek niet preventief te behandelen (Wormser 2006)terwijl anderen adviseren om zwangere vrouwen die gebeten zijn door een teek wel preventief te behandelen (Gardner 2000, RIVM 2008). Met serologisch onderzoek op IgM en IgG tegen *B. burgdorferi s.l.* door middel van ELISA en western blot is het mogelijk de diagnose congenitale lymeziekte te bevestigen. Omdat het IgG de placenta passeert is het bij de pasgeborene van belang direct na de geboorte de IgM-titer tegen *B. burgdorferi s.l.* te bepalen. Hierbij dient geen gebruik gemaakt te worden van navelstrengbloed.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 4	Een congenitale lymeziekte is, zelfs in endemische gebieden, zeldzaam en het verband tussen de incidenteel beschreven aangeboren afwijkingen en een in de zwangerschap doorgemaakte lymeziekte is vaak niet duidelijk. *D Gardner 2002*

Niveau 2	Antibiotische behandeling van de zwangere met lymeziekte lijkt het risico op een congenitale lymeziekte verder te beperken. *B Strobino 1999, Maraspin 1996, Gerber 1994, Lakos 2009*

Samenvatting literatuur

Microbiologisch onderzoek heeft de aanwezigheid van *B. burgdorferi s.l.* bij pasgeborenen aangetoond waarvan bij de moeder lymeziekte was gediagnosticeerd. In 1985 werd voor het eerst een intra-uteriene infectie met *B. burgdorferi s.l.* beschreven. Dit betrof een pasgeborene, van wie de moeder tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, gedissemineerde erythema migrans ontwikkelde en niet was behandeld. Na

de geboorte werden bij het kind ernstige hartafwijkingen vastgesteld, waaronder een hypoplasie van de linker harthelft. Postmortem werden spirocheten aangetoond in milt, nieren, beenmerg en myocard. De placenta werd niet nader onderzocht (Schlessinger 1985).
Vervolgens verscheen een aantal ziektegeschiedenissen die niet altijd volledig waren, en maar zelden een causaal verband aantoonden tussen de afwijkingen gevonden bij de pasgeborene en de maternale lymeziekte. Een op grond van deze casuïstiek gemaakt overzicht, laat geen uniform patroon van malformaties zien, maar een grote diversiteit waaronder cardiale afwijkingen (24%), neurologische afwijkingen (20%), orthopedische afwijkingen (13%) en dermatologische afwijkingen (11%) (Gardner 2000). Bewezen transmissies zijn echter zeldzaam. Bij onderzoek van placenta's en obductiemateriaal van overleden pasgeborenen van vrouwen met lymeziekte, werden slechts zelden spirocheten aangetoond:

- bij een pasgeborene met hepatosplenomegalie, petechiën, ernstige trombocytopenie en hyperbilirubinemie (Shirts 1983);
- bij een doodgeboren voldragen pasgeborene met een klein ventrikelseptumdefect (MacDonald 1987);
- bij een voldragen pasgeborene met ernstige respiratoire problemen (Weber 1988).

Van meer recente datum zijn enkele beschrijvingen van ziektegeschiedenissen van moeders die vroeg in de zwangerschap geïnfecteerd waren met *B. burgdorferi s.l.* en adequaat waren behandeld. Deze pasgeborenen lieten geen afwijkingen zien (Mikkelsen 1987, Stiernstedt 1990, Schaumann 1999). Er zijn slechts vier populatiestudies verricht (Maraspin 1996, Gerber 1994, Strobino 1999, Lakos 2009). In 1996 werden 58 zwangere vrouwen beschreven met een bewezen lymeziekte die allen adequaat werden behandeld met antibiotica (Maraspin 1996). Van de 58 vrouwen kregen 51 (88%) gezonde voldragen kinderen, éénmaal was er intra-uteriene vruchtdood, vijf kinderen waren prematuur (9%) (waarvan één kind met een congenitale hartafwijking) en één voldragen kind had afwijkingen aan de urinewegen. Incidentie van prematuriteit was niet afwijkend van de normale populatie in Slovenië waar het onderzoek werd verricht en er kon voor geen van de afwijkingen worden aangetoond dat deze werden veroorzaakt door lymeziekte. Bij een onderzoek in een gebied endemisch voor lymeziekte naar neurologische gevolgen bij kinderen die in utero expositie hadden doorgemaakt, werd geen enkel geval van congenitale neuroborreliose gevonden (Gerber 1994). In een ander groot onderzoek werd bij 796 pasgeborenen met een aangeboren hartafwijking en 704 controles (pasgeborenen zonder hartafwijking) geen verschil gevonden in het voorkomen van lymeziekte of tekenbeten in de zwangerschap bij de moeders (Strobino 1999). Het betrof hier een retrospectieve studie waarbij alleen moeders met een behandelde lymeziekte werden geïncludeerd. De meest recente studie is een retrospectieve studie uit Hongarije (Lakos 2009). Over een periode van 22 jaar werden 95 zwangeren gezien met een lymeziekte. Bij de 10 zwangeren die niet werden behandeld met antibiotica werd een hoger percentage spontane abortussen (3/10) gezien dan bij de behandelde groep (3/85). Hoewel incidentele afwijkingen bij de neonaat werden gezien, werden deze niet vaker gezien dan bij neonaten in de normale populatie. Daarnaast ontbrak een patroon waardoor zeker niet van een specifiek congenitaal lymeziektesyndroom gesproken kan worden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Gardner T. Lyme disease. In: Remington JS, Klein JO (eds). Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 5nd ed. Pennsylvania: Saunders Company; 2000:p. 519-641.
Gerber MA, Zalneraitis EL. Childhood neurologic disorders and Lyme disease during pregnancy. Pediatr Neurol 1994 Jul;11(1):41-3.
Lakos A, Solymosi N. Maternal Lyme borreliosis and pregancy outcome. Int J Inf Dis 2009; Nov 18 [Epub ahead of print]. Int J infect Dis 2010 Jun;14(6):e494-8. Epub 2009 Nov 18.
Landelijke Coordinatiestructuur infectieziekten. Protocollen Lymeborreliose. Den Haag 2008. (internet www.rivm.nl/infectieziekten.nl)
MacDonald AB, Jenach JL, Burgdorfer W. Stillbirth following maternal Lyme disease. N Y State J Med 1987 Nov;87(11):615-6.
Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. Clin Infect Dis 1996 May;22(5):788-93.
Mikkelsen AL, Palle C. Lyme disease during pregnancy. Acta obstet Gynecol Scand 1987;66(5):477-8.
Schaumann R, Fingerle V, Buchholz K, Spencker FB, Rodloff AC. Facial palsy caused by Borrelia infection in a twin pregnancy in an area of nonendemicity. Clin Infect Dis 1999 Oct;29(4):955-6.
Schlessinger PA, Duray PH, Burke BA, Steere AC, Stillman MT. Maternal-fetal transmission of the Lyme-disease spirochete Borrelia burgdorferi s.l.. Ann Intern Med 1985 Jul;103(1):67-8.
Shirts SR, Brown MS, Bobitt JR. Listeriosis en borreliosis as causes of antepartum fever. Obstet Gynecol 1983 Aug;62(2):256-61.
Stiernstedt G. Lyme Borreliosis during pregnancy. Scand J Infect Dis 1990;71 Suppl:99-100.
Strobino B, Abid S, Gewitz M. Maternal Lyme disease and congenital heart disease: A casecontrol study in an endemic area. Am J Obstet Gynecol 1999 Mar;180(3Pt1):711-6.
Weber K, Bratzke HJ, Neubert U, Wilske B, Duray PH. Borrelia burgdorferi s.l. in a newborn despite oral penicillin for Lyme-borreliosis during pregnancy. Pediatr Infect Dis J 1988 Apr;7(4):286-9.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006:43:1089-134.

Laboratoriumdiagnostiek bij lymeziekte

Deze module behandelt de laboratoriumdiagnostiek bij lymziekte. In de submodulen komen de volgende onderwerpen aan bod:

- Serologie
    - Antistofvorming in relatie tot ziekteduur
    - Relatie antistoffen en ziekte
    - EIA's en IFA's
    - Confirmatieserologie met immunoblot
    - Vervolgserologie
    - Ontstekingsparameters in liquor en intrathecale antistofproduktie
- Kweek
- *Polymerase chain reacrion* (PCR)
- Immunologische testen

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Serologie bij lymeziekte

Borrelia-serologie is op dit moment de laboratoriumdiagnostische methode van eerste keuze en in veel gevallen de enige beschikbare methode voor Borrelia-specifieke diagnostiek. In serologische tests wordt de immunologische respons op B. burgdorferi gemeten. Er wordt dus niet direct ziekteactiviteit aangetoond. Hiermee moet bij de interpretatie van serologische uitslagen rekening gehouden worden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Gardner T. Lyme disease. In: Remington JS, Klein JO (eds). Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 5nd ed. Pennsylvania: Saunders Company; 2000:p. 519-641.
Gerber MA, Zalneraitis EL. Childhood neurologic disorders and Lyme disease during pregnancy. Pediatr Neurol 1994 Jul;11(1):41-3.
Lakos A, Solymosi N. Maternal Lyme borreliosis and pregancy outcome. Int J Inf Dis 2009; Nov 18 [Epub ahead of print]. Int J infect Dis 2010 Jun;14(6):e494-8. Epub 2009 Nov 18.
Landelijke Coordinatiestructuur infectieziekten. Protocollen Lymeborreliose. Den Haag 2008. (internet www.rivm.nl/infectieziekten.nl)
MacDonald AB, Jenach JL, Burgdorfer W. Stillbirth following maternal Lyme disease. N Y State J Med 1987 Nov;87(11):615-6.
Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. Clin Infect Dis 1996 May;22(5):788-93.
Mikkelsen AL, Palle C. Lyme disease during pregnancy. Acta obstet Gynecol Scand 1987;66(5):477-8.
Schaumann R, Fingerle V, Buchholz K, Spencker FB, Rodloff AC. Facial palsy caused by Borrelia infection in a twin pregnancy in an area of nonendemicity. Clin Infect Dis 1999 Oct;29(4):955-6.
Schlessinger PA, Duray PH, Burke BA, Steere AC, Stillman MT. Maternal-fetal transmission of the Lyme-disease spirochete Borrelia burgdorferi s.l.. Ann Intern Med 1985 Jul;103(1):67-8.
Shirts SR, Brown MS, Bobitt JR. Listeriosis en borreliosis as causes of antepartum fever. Obstet Gynecol 1983 Aug;62(2):256-61.
Stiernstedt G. Lyme Borreliosis during pregnancy. Scand J Infect Dis 1990;71 Suppl:99-100.
Strobino B, Abid S, Gewitz M. Maternal Lyme disease and congenital heart disease: A casecontrol study in an endemic area. Am J Obstet Gynecol 1999 Mar;180(3Pt1):711-6.
Weber K, Bratzke HJ, Neubert U, Wilske B, Duray PH. Borrelia burgdorferi s.l. in a newborn despite oral penicillin for Lyme-borreliosis during pregnancy. Pediatr Infect Dis J 1988 Apr;7(4):286-9.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006:43:1089-134.

Antistofvorming in relatie tot ziekteduur bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Antistofvorming in relatie tot ziekteduur.

Aanbeveling

Herhaal bij patiënten bij wie gedacht wordt aan vroege gedissemineerde lymeziekte met een ziekteduur van minder dan 6-8 weken en afwezigheid van Borrelia-antistoffen in het bloed, het serologisch onderzoek enkele weken later.

Doe geen antistofbepaling in het bloed bij een typische erythema migrans.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	Bij vroege lokale lymeziekte is de sensitiviteit van serologie (IgM en IgG) 50%, waardoor seronegativiteit de diagnose niet uitsluit. *C Nadelman 1996, Hansen 1989*

Niveau 3	Bij vroege gedissemineerde lymeziekte met een ziekteduur < 6-8 weken is de sensitiviteit van serologie (IgM en IgG) 80%, waardoor seronegativiteit de diagnose niet uitsluit. *C Hansen 1991, Hansen 1992*

Niveau 3	Bij vroege gedissemineerde lymeziekte met een ziekteduur van > 8 weken of late lymeziekte is de sensitiviteit van serologie (IgG) > 98%, waardoor afwezigheid van antistoffen in het bloed de diagnose onwaarschijnlijk maakt. *C Hansen 1989, 1991, 1992, Wilske 1993, Goettner 2005, Bacon 2003, Steere 2008*

Niveau 3	Bij vroege of vroege gedissemineerde lymeziekte met een ziekteduur < 6-8 weken verhoogt testen van een vervolgserum de sensitiviteit van de serologie. *C Nadelman 1996, Hansen 1992*

Niveau 3	Bij antibiotische behandeling van een seronegatief erythema migrans blijft een antistofrespons vaak uit. *C Aguero-Rosenfeld 1996, Luft 1996, Hammers-Berrgren 1994, Lomholt 2000*

Samenvatting literatuur

Na ontstaan van infectie kan de immuunrespons nog wekenlang achterwege blijven met grote inter-individuele spreiding. De opkomst van IgM-antistoffen gaat vooraf aan die van IgG-antistoffen met uitzondering van IgG-antistoffen tegen het recent ontdekte VlsE eiwit
(waarin ook de 'C6-peptide' vervat is) die al vroeg meetbaar kunnen zijn (Hansen 1989, Hansen 1992, Liang 2000, Bacon 2003).
Bij patiënten met gelokaliseerde of vroege gedisseminеerde lymeziekte en een korte ziekteduur kan het zijn dat de antistofrespons nog niet op gang is gekomen. De sensitiviteit van antistoftesten is dan uiteraard lager dan in latere stadia.
Wanneer zowel IgG- als IgM-antistoffen getest worden is de sensitiviteit, in geval van EM gemiddeld circa 50%, in geval van acute neuroborreliose circa 80% (Nadelman 1996, Kuiper 1994, Hansen 1989, Hansen 1992). Vervolgserologie bij vroege lymeziekte verhoogt de sensitiviteit in geval van EM tot 70% en in geval van acute neuroborreliose tot meer dan 98%.(Nadelman 1996, Hansen 1991, Hansen 1992)
Als in achtereenvolgende sera van een patiënt die verdacht wordt van vroeg-gelokaliseerde of vroege gedisseminеerde lymeziekte wordt aangetoond dat *Borrelia*-IgM- en/of -IgGantistoffen opkomende zijn (eerste serum negatief, tweede serum positief), kan een actuele infectie met *B. burgdorferi* bewezen geacht worden. Hetzelfde geldt als in een kwantitatieve EIA in achtereenvolgende sera een evidente toename van bindingsactiviteit van *Borrelia*antistoffen wordt vastgesteld of als in een immunoblot in achtereenvolgende sera een uitbreiding van het aantal reactieve banden en/of een duidelijke toename van de intensiteit van banden wordt gezien.
Bij patiënten met manifestaties van vroege gedisseminеerde lymeziekte en meer dan 8 weken klachten en bij patiënten met late uiting van lymeziekte (bijvoorbeeld ACA of artritis) is de sensitiviteit hoog en benadert de 100% (Wilske 1993, Hansen 1989, Hansen 1991, Hansen 1992, Goettner 2005, Bacon 2003, Steere 2008).
Incidenteel worden in de literatuur ziektegevallen beschreven die op basis van positieve *Borrelia*-PCR of positieve *Borrelia*-kweek en duur en aard van klachten geacht worden late manifestaties van lymeziekte te zijn maar bij wie *Borrelia*-antistoffen ontbreken (Lawrence 1995, Breier 2001, Holl-Wieden 2007, Dejmkova 2002, Preac-Mursic1993). Conclusies aangaande het voorkomen van "seronegatieve late lymeziekte" en de eventuele frequentie daarvan zijn hieruit niet te trekken. Ook gebruik van een ongevoelige serologische test of fout-positiviteit van directe *Borrelia*-detectie of een zeldzame humorale immuundeficiëntie van de patiënt kunnen als verklaring geopperd worden.
Een antibiotische behandeling van EM op een moment dat de antistofrespons nog niet of nauwelijks begonnen is, leidt ertoe dat de (verdere) immuunrespons in een groot deel van de gevallen achterwege blijft. Bij patiënten die bij presentatie serologisch negatief waren bleef na behandeling in 9%, 27% en 41% (Aguero-Rosenfelt 1996, Luft 1996, Lomholt 2000) een serologische respons helemaal uit. Van de patiënten die bij presentatie geïsoleerd IgM positief waren ontwikkelde een groot deel geen IgG-antistoffen na behandeling (35%; Lomholt 2000, en 94%; Hammers-Berggren 1994). IgM- en/of IgGantistoffen die bij aanvang van de antibiotische behandeling aanwezig zijn, kunnen vele maanden tot zelfs meer dan 1 jaar (IgM)

of vele jaren (IgG) persisteren. (C Aguero-Rosenfeld 1996, Luft 1996, Hammers-Berrgren 1994, Lomholt 2000.)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, Bittker S, Cooper D, Nadelman RB, Wormser GP. Evolution of the serological response to Borrelia burgdorferi in treated patients with cultureconfirmed Erythema Migrans. J Clin Microbiol 1996;34:1-9.
Bacon RM, Biggerstaff BJ, Schriefer ME Gilmore RD, Philipp MT, Steere AC, Wormser GP, Marques AR, Johnson BJB. Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or peptide antigens of Borrelia burgdorferi compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates. J Inf Dis 2003; 187:1187Ð99.
Breier F, Khanakah G, Stanek G, Kunz G, Aberer E, et al. Isolation and polymerase chain reaction typing of Borrelia afzeii from a skin lesion in a seronegative patient with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus. Br J Dermatol. 2001;144(2):387-392.
Bunikis J, Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme Disease. Medical Clinics of North America 2002;86(2):311-40.
Dejmkov H, Hulnska D, Tegzov D, Pavelka K, Gatterov J, Vavrk P. Seronegative Lyme artritis caused by Borrelia garinii. Clin Rheumatol 2002; 21 (4): 330Ñ334.
Goettner G, Schulte-Spechtel U, Hillermann R, Liegl G, Wilske B, Fingerle V. Improvement of Lyme borreliosis serodiagnosis by a newly developed recombinant immunoglobulin G (IgG) and IgM line immunoblot assay and addition of VlsE and DbpA homologues. J Clin Microbiol. 2005 Aug;43(8):3602-9.
Hammers-Berrgren S, Lebech AM, Karlsson M, Svenungsson B, Hansen K, Stiernstedt G. Serological follow-up after treatment of patients with erythema migrans and neuroborreliosis. J Clin Microbiol 1994;32:1519-25.
Hansen K, Asbrink E. Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the Borrelia burgdorferi flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol 1989;1989:545-51.
Hansen K, Lebech AM. Improved immunoglobulin M serodiagnosis in Lyme borreliosis by using a mu-capture enzyme-linked immunosorbent assay with biotinylated Borrelia burgdorferi flagella. J Clin Microbiol. 1991 Jan;29(1):166-73.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992;115:399-423.
Holl-Wieden A, Suerbaum S, Girschick HJ. Seronegative Lyme arthritis. Reumatol Int 2007; 27: 1091Ñ1093.
Kuiper H, Cairo I, Dam A van, Jongh B de, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: a clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994;130:466-72.
Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, and Coyle PK. Seronegative Chronic Relapsing Neuroborreliosis. European Neurology. 1995;35(2):113-117
Lomholt H, Lebech AM, Hansen K, Brandup F, Halkier-Sorensen L. Long-term serological followup of patients treated for chronic cutaneous Borreliosis or culture-positive Erythema Migrans. Acta Derm Venereol 2000;80:362-6.
Luft B, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycine compared with amoxicillin in the treatment of Erythema Migrans. Ann Intern Med 1996;124:785-91
Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, Goldberg NS, Bittker S, Cooper D, et al. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. Am J Med 1996;100:502-8.
Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, Burk R, Wilske B, Reinhardt S, Bohmer R First isolation of Borrelia burgdorferi from an iris biopsy. J Clin Neuroophthalmol 1993 Sep;13(3):155-161
Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. Prospective study of serologic tests for lyme disease. Clin Infect Dis. 2008 Jul 15;47(2):188-95.

Wilske B, Fingerle V, Herzer P, Hofmann A, Lehnert G, Peters H, Pfister HW, Preac-Mursic V, Soutschek E, Weber K. Recombinant immunoblot in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. Comparison with indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assay. Med Microbiol Immunol. 1993 Nov;182(5):255-70.
Wilske B. Microbiological diagnosis in Lyme Borreliosis. Int J Med Microbiol 2002;291(S33):114-9.

Relatie antistoffen en lymeziekte

Uitgangsvraag

Relatie antistoffen en ziekte.

Aanbeveling

Maak voorafgaand aan serologisch onderzoek een inschatting van de voorafkans op actieve lymeziekte en interpreteer de uitslag van de antistoftest op basis van deze voorafkans.

Overwegingen

De positief voorspellende waarde (PPV, positive predictive value) en negatief voorspellende waarde (NPV, negative predictive value) van een testresultaat ten aanzien van het al dan niet aanwezig zijn van actieve lymeziekte kan berekend worden uit (1) de voorafkans dat de betreffende patiënt actieve lymeziekte heeft, (2) de sensitiviteit van de antistoftest (samengesteld uit de ware gevoeligheid van de test voor detectie van *Borrelia*-antistoffen en de kans op aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen specifiek in de manifestatie van actieve lymeziekte waar de patiënt van verdacht wordt) en de specificiteit van de antistoftest (die bepaald wordt door zowel de kans dat de test foutpositief is als door de kans dat *Borrelia*antistoffen aanwezig zijn in personen van de populatie waartoe de patiënt behoort en die geen actieve lymeziekte hebben).
In de tabellen 1 en 2 worden uitkomsten voor PPV en NPV gegeven bij verschillende waarden voor voorafkans (a priorikans), sensitiviteit en specificiteit. De voorafkans is vrijwel 0%, ongeacht de verschijnselen, als de patiënt zich voorafgaande aan de ziekte nooit in een regio of op een plaats heeft bevonden waar teken die geïnfecteerd zijn met *B. burgdorferi s.l.* voorkomen, d.w.z. “in de natuur” in gematigde streken van het noordelijk halfrond.
Bij verdenking op een relatief vroeg stadium van lymeziekte (EM en vroeg gedisseminеerde lymeziekte met nog korte ziekteduur) is de verwachte sensitiviteit van antistoftesten laag waardoor, vooral bij hoge voorafkans (bijvoorbeeld meningoradiculitis na anamnestisch EM), de NPV laag is, c.q. een negatieve test de diagnose niet uitsluit (vervolgserologie noodzakelijk).
Bij verdenking op vroeg gedisseminеerde lymeziekte met ziekteduur > 8 weken of latere manifestaties van lymeziekte is de sensitiviteit van antistoftesten hoog waardoor, grotendeels onafhankelijk van de voorafkans, de NPV hoog is c.q. seronegativiteit de diagnose actieve lymeziekte zeer onwaarschijnlijk maakt behalve in gevallen waarin de voorafkans als zeer hoog (bijv. > 70%) wordt geschat in welk geval de NPV zodanig laag is dat nader onderzoek met andere diagnostische methoden overwogen moet worden (PCR en/of kweek van *Borrelia*) of controle van het antistoftestresultaat moet plaats vinden door herhaling van testen en/of toepassing van antistoftesten van een andere fabrikant.
De PPV in geval van verdenking op late manifestatie van lymeziekte (sensitiviteit IgG antistoftest 98% of hoger) is daarentegen steeds sterk afhankelijk van zowel de ingeschatte voorafkans als van de ingeschatte specificiteit (die mede bepaald wordt door de prevalentie van IgG antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi s.l.* in de populatie waartoe de patiënt behoort, bijvoorbeeld bij boswachters hoge seroprevalentie en daarom relatief lage ‘specificiteit’). Bij verdenking op vroege gedisseminеerde lymeziekte bij een patiënt met > 8 weken klachten of op een late manifestatie van lymeziekte en een geschatte voorafkans tussen 20% en 80% is

het oplossend vermogen van IgG-anti-*Borrelia burgdorferi s.l.* serologie redelijk bevre-digend: zowel de PPV als de NPV zijn dan zodanig hoog dat positiviteit de diagnose actieve lymeziekte ondersteunt en negativiteit de diagnose zeer onwaarschijnlijk maakt.
In patiënten met lang bestaande klachten van welke aard dan ook bij wie verschijnselen die zouden kunnen passen bij de bekende typische manifestaties van lymeziekte, ontbreken is de voorafkans op actieve lymeziekte waarschijnlijk <10% en de PPV van antistoftesten laag. Bij patiënten met a priori lage kans op infectie heeft alleen een negatieve uitslag diagnostische betekenis.

Tabel 1: Effect van variatie van de sensitiviteit (Se) van een antistoftest*met gefixeerde specificiteit van 95%* op PPV en NPV bij verschillende a priori-kansen op lymeziekte

	PPV (%) bij Se:			NPV (%) bij Se:		
	50%	80%	95%	50%	80%	95%
A priori-kans 1%	9.2	13.9	16.1	99.5	99.8	99.9
5%	34.5	45.7	50.0	97.3	98.9	99.7
10%	52.6	64.0	67.9	94.5	97.7	99.4
20%	71.4	80.0	82.6	88.3	95.0	98.7
50%	90.9	94.1	95.0	65.5	82.6	95.0
80%	97.6	98.5	98.7	32.2	48.7	82.6
95%	99.4	99.7	99.7	10.6	34.5	50.0

Tabel 2: Effect van variatie van de specificiteit (Sp) van een antistoftest*met gefixeerde sensitiviteit van 95%* op PPV en NPV bij verschillende a priori-kansen op lymeziekte

	PPV (%) bij Sp:		NPV (%) bij Sp:	
	80%	95%	80%	95%
A priori-kans 1%	4.6	16.1	99.9	99.9
5%	20.0	50.0	99.7	99.7
10%	34.5	67.9	99.3	99.4
20%	54.3	82.6	98.5	98.7
50%	82.6	95.0	94.1	95.0
80%	95.0	98.7	80.0	82.6
95%	98.9	99.7	45.7	50.0

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	Infectie met *B. burgdorferi* leidt in een minderheid van de gevallen tot ziekte en kan ook zonder ziekte tot antistofvorming leiden. *C Berglund 1996, Rath 1996, Kuiper 1991*

Niveau 3	De aanwezigheid van antistoffen op zich is geen bewijs voor een actieve infectie. *C Berglund 1996, Rath 1996, Kuiper 1991*

Samenvatting literatuur

De aanwezigheid van *Borrelia*-antistoffen in serum is geen zeker kenmerk van actuele of actieve infectie maar kan ook een overblijfsel zijn van een ooit eerder doorgemaakte (al dan niet symptomatische) en inmiddels niet meer actieve *Borrelia*-infectie. Ook aanwezigheid van IgM-antistoffen in combinatie met IgG-antistoffen is geen zeker kenmerk van activiteit van infectie hoewel het de kans daarop wel vergroot. De seroprevalentie van vooral IgGantistoffen kan, afhankelijk van de regio en onderzochte (sub)populatie, hoog zijn.(Kuiper 1991, Berglund 1996, Rath 1996, Fahrer 1991, Guy 1989, Vos 1994, Zhioua 1998) De prevalentie van IgG-antistoffen in de Nederlandse populatie varieert per regio tussen 4 en 8% (persoonlijke mededeling J. Schellekens; ongepubliceerde resultaten met IgG-immunoblot in bevolkingssera van het PIENTER-project 1996 verzameld in 1995/1996, Herremans 2010). In 1991 was de seroprevalentie bij Nederlandse boswachters 20% en slechts een klein deel van hen herinnerde zich ooit typische lymeziektesymptomen te hebben gehad (Kuiper 1991). Op een Zweeds eiland waar zeer veel met *B. Burgdorferi*-geïnfecteerde teken voorkomen en lymeziekte hoogendemisch is, bleek 25% van de populatie van circa 500 personen seropositief voor *Borrelia*-IgG-antistoffen en 3% had -IgM-antistoffen. In drie jaar tijd was de gemiddelde seroconversiefrequentie (van negatief naar positief) 7% per jaar. Daarentegen waren 11 van de 63 personen die bij het begin van het onderzoek seropositief waren na drie jaar seronegatief. Slechts 32% van de individuen bij wie een seroconversie van negatief naar positief optrad, had symptomen van lymeziekte, voornamelijk EM (Berglund 1996) Uit deze en andere populatiestudies blijkt dat infecties met *B. burgdorferi* in de populatie vaak zonder symptomen verlopen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Berglund J, Eitrem R, Norrby SR. Long-term study of Lyme Borreliosis in a highly endemic area in Sweden. Scand J Infect Dis 1996;28:473-8.
Fahrer H, Linden SM van der, Sauvain MJ, Gern L, Zhioua E, Aeschlimann A. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme Borreliosis in a population at risk. J Infect Dis 1991;163:305-10.

Guy EC, Bateman DE, Martyn CN, Heckels JE, Lawton NF. Lyme disease: prevalence and clinical importance of Borrelia burgdorferi specific IgG in forestry workers. Lancet 1989;i:484-6.
Herremans M, Hofhuis A, Notermans D, Nozari N, Nijihuis C, Kortbeek LM, van der Giessen J. Combining C6 ELISA and IgM immunoblot for the detection of antibodies in early Lyme infection. Ned Tijdschr Med Microbiol 2010:18;S82
Kuiper H, Jongh BM de, Nauta AP, Houweling H, Wiessing LG, Moll van Charante AW, et al. Lyme Borreliosis in Dutch Forestry Workers. J Infection 1991;23:279-86.
Rath PM, Ibershof B, Mohnhaupt A, Albig J, Eljaschewitsch B, Jrgens D, et al. Seroprevalence of Lyme Borreliosis in forestry workers from Brandenburg, Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:372-7.
Vos K, Dam AP van, Kuiper H, Bruins H, Spanjaard L, Dankert J. Seroconversion for Lyme Borreliosis among Dutch military. Scand J Infect Dis 1994;26:427-34.
Zhioua E, Gern L, Aeschlimann A, Sauvain MJ, Linden S van der, Fahrer H. Longitudinal study of Lyme Borreliosis in a high risk population in Switzerland. Parasite 1998;5:383-6.

EIA’s en IFA’s bij lymeziekte

Uitgangsvraag

EIA’s en IFA’s.

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

In Europa zullen, gezien het bestaan van meerdere genotypen, meer discrepante uitslagen in de serologie te verwachten zijn. Een screeningsserologie moet derhalve in staat zijn antistoffen tegen de verschillende subspecies te detecteren.
Of in Europa 3e generatie EIA’s geschikt zijn voor toepassing als enige screeningsEIA is op dit moment (juni 2012) een punt van discussie gezien de gering lagere sensitiviteit in vergelijking met 2e generatie EIA’s en 2e generatie EIA’s waaraan recombinant antigenen zijn toegevoegd. Anderzijds zal bij kort bestaande klachten en negatieve serologie de serologie altijd herhaald moeten worden ook wanneer een 2e generatie EIA is gebruikt, en zijn de verschillen in sensitiviteit in late lymeziekte niet consistent aanwezig in verschillende studies. Ook in de USA is in formele richtlijnen nog geen toepassing van 3e generatie EIA’s beschre-ven.
Het ontbreken van klinische gegevens op de aanvraag bemoeilijkt de interpretatie van serologie door de arts-microbioloog. Het vragen om vervolgserologie bij kort-bestaande klachten en de interpretatie van IgM-bepalingen kan niet op de juiste wijze gebeuren bij aanvragen zonder klinische gegevens.
Het rapporteren van screeningsserologie en pas in een later stadium van confirmatieserologie kan ook aanleiding geven tot een onjuiste interpretatie van de screeningsserologie door de behandelende arts. Een patiënt is dan al gedeeltelijk geïnformeerd zijn/haar diagnose lymeziekte, terwijl de interpretatie van de serologie door confirmatiediagnostiek anders kan worden.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	De specificiteit van de IgG-component van 2e generatie EIA’s en van 2e generatie EIA’s waaraan recombinant antigenen zijn toegevoegd voor het aantonen van anti-*Borrelia burgdorferi s.l.*-antistoffen varieert tussen 80 en 95%. De specificiteit van de IgM-component van die EIA’s is veelal lager mede doordat foutpositieve reacties ook kunnen optreden in reumafactorpositieve sera, in sera van patiënten met acute EBV- of CMVinfecties en in sera van patiënten met multiple sclerose of (andere) autoimmuunziekten. *B Marangoni 2005(2) Marangoni 2008* *C Wilske 2002, Bunikis 2002, Goossens 1999, Hunfeld 2002, Bakken 1997*

Niveau 2	De specificiteit van 3e generatie EIA's is zeer hoog en hoger dan die van 2e generatie EIA's en 2e generatie EIA's waaraan recombinant antigenen zijn toegevoegd maar lager dan die van immunoblot. *B Marangoni 2005(1), Marangoni 2008, Liang 1999, Steere 2008*

Niveau 2	In studies met Europese sera is in vroege stadia van lymeziekte (erythema migrans of de vroege fase van vroeg gedissemineerde neuroborreliose) de sensitiviteit van 3e generatie IgM/IgG-EIA's of Ig-EIA's gering lager dan die van 2e generatie IgM/IgG EIA's en van 2e generatie EIA's waaraan recombinant antigenen zijn toegevoegd; in Amerikaanse sera is er geen verschil of is een 3e generatie EIA gering gevoeliger. *B Marangoni 2005(2), Marangoni 2005(1), Marangoni 2008, Tjernberg 2007* *C Magnarelli 2002, Lahdenne 2003, Heikkilä 2005, , Steere 2008, Liang 1999, Smismans 2006*

Niveau 3	In studies met zowel Europese als Amerikaanse sera is in latere stadia van lymeziekte (later dan erythema migrans of de vroege fase van vroeg gedissemineerde lymeziekte) de sensitiviteit van 3e generatie IgM/IgGEIA's of Ig-EIA's vergelijkbaar en gering lager dan die van 2e generatie IgM/IgG EIA's en van 2e generatie IgM/IgG EIA's waaraan recombinant antigenen zijn toegevoegd. *B Tjernberg 2007* *C Heikkilä 2003, Sillanpaa 2007, Liang 1999, Steere 2008*

Samenvatting literatuur

'Enzyme-linked immunosorbent assays' (ELISA's of EIA's) en immunofluorescentie assays (IFA's), met respectievelijk een sonicaat van *Borrelia burgdorferi*-bacteriën en intacte *Borrelia burgdorferi*-bacteriën (1e generatie-assays), bevatten ook antigenen die in andere spirocheten (bijvoorbeeld *Treponema pallidum* en leptospira) en bacteriën in brede zin (zoals 'heat shock'-eiwitten) voorkomen. In 2e generatie EIA's is de kans op foutpositieve reacties verkleind door serum voorafgaand aan het testen te adsorberen met een aan *B. burgdorferi* verwante spirocheet (een *Treponema*-species) en/of door eiwitextracten of gezuiverd flagelline van *B. burgdorferi* aan te bieden als antigeen (Wilske 2002, Bunikis 2002). De betere specificiteit geldt vooral voor de IgG-component van 2e generatie- assays, terwijl de IgM-componenten veelal gevoelig blijven voor fout-positieve reacties door reumafactoren, kruisreagerende antistoffen geïnduceerd door syfilis of door een acute epstein-barrvirus- of cytomegalovirusinfectie en door kruisreacties in sera van patiënten met multipele sclerose of (andere) 'auto-immuunziekten' (Wilske 2002, Bunikis 2002, Goossens 1999).
Een verdere verkleining van de kans op fout-positieve reacties is bereikt door in EIA's als antigeen *Borrelia burgdorferi s.l.*-specifieke recombinant antigenen of *Borrelia burgdorferi s.l.*-specifiek synthetische peptide (C6) toe te passen (3e generatie assays). 3e generatieEIA's betreffen deels assays met als antigeen een mengsel van recombinant antigenen waarvan in immunoblot is aangetoond dat zij immunodominant en specifiek voor *Borrelia burgdorferi s.l.* zijn, zoals OspC (van verschillende subspecies), p100, p18 en interne

fragmenten van het flageleiwit p41 (van verschillende subspecies) (Marangoni 2005 (1), Hunfeld 2002), en deels assays met als antigeen nieuw ontdekte antigenen als VlsE en het C6-peptide die alleen in vivo tot expressie worden gebracht en daarom niet aanwezig zijn in conventionele whole cell *Borrelia burgdorferi* EIA's.
Tot slot zijn 2e generatie EIA's ontwikkeld waaraan recombinant antigenen zijn toegevoegd, waarmee geen verbetering van de specificiteit is beoogd (geen verkleining van de kans op fout-positiviteit) maar wel optimalisering van de sensitiviteit (verkleining van de kans op foutnegativiteit).

C6-peptide is een breed geconserveerd 25 residu peptide uit de "immunodominant region 6" (IR 6) van het VlsE-eiwit van *Borrelia burgdorferi s.l.* (Vmp-like sequence E). Ondanks het label van "breed geconserveerd" zijn er wel verschillen in aminozuurvolgorde, niet alleen in het totale VlsE-eiwit maar ook in de IR6-regio in VlsE i.e. in de C6-peptides van verschillende subspecies van *Borrelia burgdorferi s.l.* (Gomes 2007, Sillanpaa 2007). De verschillen tussen EIA met C6 van *Borrelia burgdorferi s.s.* en *B. garinii* waren gering.

De *sensitiviteit* van 3e generatie EIA's met C6-peptide of recombinant VlsE als antigeen was weliswaar hoog maar minder hoog dan die van 2e generatie flagel EIA of whole cell EIA of 2e generatie whole cell EIA met toegevoegd recVlsE of toegevoegd rec-p41 en rec-p100, vooral in vroege stadia van lymeziekte i.e. in sera van patiënten met EM of met vroeg gedissemineerde neuroborreliose (Heikkilä 2003, Heikkilä 2005, Tjernberg 2007, Lahdenne 2003, Marangoni 2005/28, Mangaroni 2005/54, Magnarelli 2002, Smismans 2006, Sillanpaa 2007). Opmerkelijk was de vaststelling binnen één studie dat de mate van inductie en persistentie van antistoffen tegen C6-peptide mogelijk verschilt tussen USA en (bepaalde regio's van) Europa: in serumparen van USA patiënten met EM was de reactiviteit met C6 in convalescentie sera (97% positief) aanzienlijk hoger dan in 1e sera (60% positief) terwijl dat in serumparen van Finse EM-patiënten andersom was (1e sera 55% positief en convalescentie sera 41%) (Sillanpaa 2007).
In vroege stadia van lymeziekte was een 3e generatie EIA met een mengsel van verschillende recombinant antigenen van verschillende subspecies en een 3e generatie EIA met in de IgM-component een recombinant OspC van *B. afzelii* en in de IgG-component een recombinant VlsE van *B. garinii* minder gevoelig dan een 2e generatie EIA met whole cell *B. afzelii* (stam PKo) waarin recombinant varianten van VlsE waren toegevoegd (Marangoni 2005 (1), Marangoni 2008). In een andere studie met 3e generatie EIA met een mengsel van verschillende recombinant antigenen van verschillende subspecies waren van 37 sera die positief waren in recombinant IgM-immunoblot er 5 negatief in de recombinant IgM-EIA en van 59 sera die positief waren in recombinant IgG-immunoblot waren er 7 negatief in de recombinant IgG-EIA (Hunfeld 2002).
In slechts één studie was er vergelijking van de sensitiviteit van een 2e generatie EIA waaraan recombinant antigenen waren toegevoegd en een conventionele 2e generatie EIA (flagel) en was deze hoger voor de 2e generatie EIA waaraan recombinant antigenen waren toegevoegd (Smismans 2006).

De *specificiteit* van 2e generatie EIA's en 2e generatie EIA's waaraan recombinant antigenen zijn toegevoegd is, hoewel hoger dan die van 1e generatie EIA's, nog dermate laag dat bij positieve of dubieuze reactie in veel gevallen confirmatie met een tweede specifieke test, immunoblot, noodzakelijk is (zie paragraaf 3.1.4). De specificiteit van 3e generatie EIA's is in alle hierboven genoemde studies zeer hoog, en zodanig hoog dat de noodzaak van verrichting, bij een dubieuze of positieve uitslag, van een confirmatie-immunoblot ter discussie is gesteld (Liang 1999, Peltomaa 2004, Steere 2008). Toch is vastgesteld dat ook met 3e generatie EIA's fout-positieve reacties kunnen voorkomen. Al in de eerste klinische studie met de C6-peptide EIA werd

vastgesteld dat 2 van 99 controle sera van ziekenhuispatiënten uit Louisiana, waar lymeziekte niet endemisch is, positief waren (Liang 1999). Ook in latere studies is aangetoond dat de specificiteit van EIA's met C6-peptide als antigeen of recombinant VlsE als antigeen weliswaar hoog is en aanzienlijk hoger dan die van bijvoorbeeld 2e generatie flagel-EIA of 2e generatie whole cell EIA's (Marangoni 2005/28, Magnarelli 2002, Heikkilä 2003/2005), maar lager dan die van immunoblot
(Peltomaa 2004, Steere 2008). In één studie waren 4 van 211 controle sera positief in de IgG-C6-EIA en negatief in de klassieke 2-staps test (Steere 2008). In die 4 discrepante sera was de OD van de IgG-C6-EIA relatief hoog zodat verhoging van de cutoff de specificiteit niet zou hebben verbeterd behalve bij een zodanig hoge cutoff dat de sensitiviteit sterk lager zou zijn.

Anders dan in immunoblot kan in EIA niet onderscheiden worden of een positieve reactie wordt veroorzaakt door reactie met één antigeen of met meer antigenen binnen het antigene mengsel dat vervat is in de assay (behalve in single antigen EIA's). In immunoblot wordt pas tot "positief" besloten als reactie met twee of meer *Borrelia*-specifieke antigenen zichtbaar is. In die zin staat de specificiteit van een positieve reactie in EIA eerder ter discussie dan in immunoblot. Immers, de kans dat in een serum tegen twee of meer antigenen een "random" (fout-positieve) reactie bestaat is zeer veel kleiner dan dat er tegen één antigeen een random reactie is (Porwancher 2003).

Het zij benadrukt dat resultaten behaald in experimentele setting of met 'in house'-assays niet direct toepasbaar zijn op commercieel beschikbare assays. Een uitgebreide vergelijking van commerciële assays in verschillende laboratoria in de Verenigde Staten heeft laten zien dat de gemiddelde specificiteit zeer matig is en zelfs verslechterd was in de loop van tien jaar (Bakken 1997). Ook in Europa werd in een studie gevonden dat verschillende laboratoria met ieder hun 'eigen' commerciële assay uiteenlopende resultaten boeken als ze hetzelfde serumpanel testen (Hunfeld 2002). IFA en IHA (Indirect HaemAgglutination) testen waren in deze studie minder gevoelig en minder specifiek dan EIA systemen. IgM EIA's waren minder reproduceerbaar dan IgG EIA's. Recent (Ang 2011) zijn acht EIA's en vijf immunoblots voor serodiagnostiek van Lymeziekte die in Nederland commercieel verkrijgbaar zijn getest in een panel van controlesera en sera van patiënten 'verdacht' voor lymeziekte. De onderzoekers vonden relatief frequent discrepanties in uitslagen. De meeste discrepanties waren er ten aanzien van de IgM-componenten van die assays. De klinische documentatie van de sera in die studie was dermate summier dat geen conclusies konden worden getrokken over de kwaliteit van de ene versus de andere assay en ook niet over de gevoeligheid van serodiagnostiek van lymeziekte in het algemeen (Brandenburg 2011). In Nederland nemen de meeste laboratoria die serologie voor lymeziekte verrichten deel aan de jaarlijkse rondzending van sera voor kwaliteitscontrole van lymeziekte- en syfilisserologie welke rondzending verzorgd wordt door de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML). Uit gegevens van SKML blijkt dat weliswaar de meeste van de assays die commercieel beschikbaar zijn daadwerkelijk door Nederlandse laboratoria worden toegepast maar ook dat verreweg de meeste laboratoria van de commercieel beschikbare EIA's de "Enzygnost" (IgM/IgG tegen wholecell *B.afzelii* PKo + recVlsE) en de "Immunetics" (Ig tegen synthetisch C6-peptide van *B. garinii*) gebruiken en van de commercieel beschikbare immunoblots de IgM/IgG-recombinant immunoblot van Mikrogen. De prestaties van juist díe drie serologische assays zijn in de literatuur het meest uitgebreid en degelijk vastgelegd, wat betreft toepasbaarheid in de Europese setting. De analyse van die literatuur (voor EIA's en IFA's hierboven in deze paragraaf 3.1.3. en voor immunoblots hieronder in de volgende paragraaf 3.1.4) en de conclusies daaruit bevorderen dat de Nederlandse laboratoria goed gevalideerde en in de

Europese setting optimaal presterende assays toepassen. Het werk in voortgang van het ‘nationaal consensusberaad voor serologie van lymeziekte’, dat eind 2010 door het RIVM is geïnitieerd, kan daar ook aan bijdragen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Ang CW, Notermans DW, Hommes M, Simoons-Smit AM, Herremans T. Large differences between test strategies for the detection of anti-Borrelia antibodies are revealed by comparing eight ELISAs and five immunoblots. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011 Aug;30(8):1027-32. Epub 2011 Jan 27
Bakken LL, Callister SM, Wand PJ, Schell RF. 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;35:537-43.
Brandenburg AH, van Dam AP, Schellekens J. Problems in comparing test strategies for detection of anti-Borrelia antibodies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011 Aug;30(8):1033-4. Epub 2011 Apr 12. Bunikis J, Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme Disease. Medical Clinics of North America 2002;86(2):311-40.
Gomes-Solecki MJ. Meirelles L, Glass J, Dattwyler RJ. Epitope length, genospecies dependency, and serum panel effect in the IR6 enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies to Borrelia burgdorferi. Clin Vaccine Immunol. 14[7], 875-879.2007
Goossens HA, Nohlmans MKE, Bogaard AE van den. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections cause false-positive results in IgM two-test protocol for early Lyme borreliosis. Infection. 1999 May-Jun;27(3):231.
Heikkil T, Huppertz HI, Seppl I, Sillanp H, Saxen H, Lahdenne P. Recombinant or peptide antigens in the serology of lyme arthritis in children. Journal of Infectious Diseases 187(12): 18881894, -1894.2003.
Heikkil T, Saxen H, Seppl I, Lnnqvist T, Sillanp H, Lahdenne P. New antigens for serologic diagnosis of neuroborreliosis in children. Pediatric Infectious Disease Journal 24(8): 709-712, 712.2005.
Hunfeld KP, Ernst M, Zachary P, Jaulhac B, Sonneborn HH, Brade V. Development and laboratory evaluation of a new recombinant ELISA for the serodiagnosis of Lyme disease. Wiener Klinische Wochenschrift 114(13-14): 580-585, -14. 2002.
Hunfeld KP, Stanek G, Straube E, Hagendorn HJ, Schorner C, Muhlschlegel F, et al. Quality of Lyme disease serology. Lessons from the German Proficiency Testing Program 1999 Ð 2001. A preliminary report. Wien Klin Wochenschr 2002;114:591-600.
Lahdenne P, Panelius J, Saxen H, Heikkil T, Sillanp H, Peltomaa M, Arnez M, Huppertz HI, Seppl IJ. 7. Improved serodiagnosis of erythema migrans using novel recombinant borrelial BBK32 antigens. J Med Microbiol. 2003 Jul;52(Pt 7):563-7.
Liang FT, Steere AC, et al. Sensitive and specific serodiagnosis of Lyme Disease by EnzymeLinked Immunosorbent Assay with a peptide based on an immunodominant conserved region of Borrelia burgdorferi VlsE. J Clin Microbiol 1999;3990-6.
Liang FT, Steere AC, Marques AR, Johnson BJ, Miller JN, Philipp MT. Sensitive and specific serodiagnosis of Lyme disease by enzyme-linked immunosorbent assay with a peptide based on an immunodominant conserved region of Borrelia burgdorferi vlsE. Clin Microbiol 1999; 37[12], 3990-3996.
Magnarelli LA, Lawrenz M, Norris SJ, Fikrig E. Comparative reactivity of human sera to recombinant VlsE and other Borrelia burgdorferi antigens in class-specific enzyme-linked immunosorbent assays for Lyme borreliosis. Journal of Medical Microbiology 51(8): 649-655, 655. 2002
Marangoni A (1), Sparacino M, Cavrini F, Storni E, Mondardini V, Sambri V, Cevenini R. Comparative evaluation of three different ELISA methods for the diagnosis of early culturecconfirmed Lyme disease in Italy. Journal of Medical Microbiology 54(4): 361-367, -367.2005
Marangoni A (2), Sparacino M, Mondardini V, Cavrini F, Storni E, Donati M, Cevenini R, Sambri V. Comparative evaluation of

two enzyme linked immunosorbent assay methods and three Western Blot methods for the diagnosis of culture-confirmed early Lyme borreliosis in Italy. New Microbiol. 28[1], 37-43.2005
Marangoni A, Moroni A, Accardo S, Cevenini R.Borrelia burgdorferi VlsE antigen for the serological diagnosis of Lyme borreliosis. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 27(5): 349-354, -354.2008
Maria J. C. Gomes-Solecki, Luciana Meirelles, John Glass, and Raymond J. Dattwyler. Epitope length, genospecies dependency, and serum panel effect in the IR6 enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies to Borrelia burgdorferi. Clin Vaccine Immunol. 14[7], 875-879.2007
Peltomaa M, McHugh G, Steere AC.The VlsE (IR(6)) peptide ELISA in the serodiagnosis of lyme facial paralysis. Otology and Neurotology. 25(5): 838-841, -841.2004
Porwancher R. Improving the specificity of recombinant immunoassays for Lyme disease [1]. Journal of Clinical Microbiology 41(6): 2791.2003
Sillanp H, Lahdenne P, Sarvas H, Arnez M, Steere A, Peltomaa M, Seppl I. Immune responses to borrelial VlsE IR6 peptide variants. Int J Med Microbiol. 2007 Feb;297(1):45-52.
Smismans A, Goossens VJ, Nulens E, Bruggeman CA. Comparison of five different immunoassays for the detection of Borrelia burgdorferi Igm and IgG antibodies. Journal of Medical Microbiology 296(SUPPL. 1): 267-273, -273.2006
Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. Prospective study of serologic tests for lyme disease. Clin Infect Dis. 2008 Jul 15;47(2):188-95.
Tjernberg I, Krger G, Eliasson I. C6 peptide ELISA test in the serodiagnosis of Lyme borreliosis in Sweden. Eur J Clin Microbiol.Infect.Dis 26[1], 37-42.2007
Wilske B. Microbiological diagnosis in Lyme Borreliosis. Int J Med Microbiol 2002;291(S33):114-9.

Confirmatieserologie met immunoblot bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Confirmatieserologie met immunoblot.

Aanbeveling

Bevestig een positief of dubieus resultaat in de screeningsEIA met een immunoblot van hetzelfde serummonster.

Een screeningstest voor serologie moet in staat zijn antistoffen tegen de verschillende subspecies te detecteren.

Maak voor een screeningsassay gebruik van een EIA van de 2e generatie plus VlsE of eventueel van de 3e generatie.

Vermeld op de aanvraag om lymediagnostiek klinische gegevens betreffende symptomen en ziekteduur.

Rapporteer uitslagen van serologische diagnostiek pas wanneer ook de confirmatietesten bekend zijn. Maak een uitzondering hierop wanneer uit de klinische gegevens blijkt dat een snelle rapportage van alleen screeningsdiagnostiek kan bijdragen tot een betere behandeling van de patiënt.

Doe confirmatieserologie met IgM/IgG-immunoblot(s) waarin een breed spectrum van Borrelia burgdorferi-specifieke antigenen aanwezig is alsook varianten van die antigenen binnen de drie subspecies van Borrelia burgdorferi s.l.

Doe geen immunoblot bij een negatieve enzyme immunoassay (EIA).

Overwegingen

Er zijn in Nederland laboratoria die in bepaalde omstandigheden of voor bepaalde aanvragers zelfs altijd immunoblot doen als de EIA negatief is. Er kunnen dan bij EIAnegatieve sera positieve uitslagen gerapporteerd worden in de immunoblot. De betekenis hiervan is nooit systematisch onderzocht. Het verschijnsel dat de blot mogelijk langer positief blijft dan de EIA is in ieder geval voor IgM in meerdere onderzoeken naar vervolgserologie gevonden (zie hiervoor module vervolgserologie). In de recombinant-IgG-blot is fout-positiviteit bij 3/139 (2,2%) sera beschreven (Wilske 1999). De immunoblot is ontwikkeld en gevalideerd als confirmatie-assay in sera waarin de screenings-EIA (IgM en/of IgG) positief of dubieus is.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	De specificiteit van de immunoblot als confirmatietest is hoger dan die van EIA's en IFA's. *C Dressler 1993, Goossens 1995, Goettner 2005, Steere 2008, Branda 2010*

Niveau 3	Een negatieve immunoblot bij een positieve EIA/IFA maakt lymeziekte onwaarschijnlijk, maar sluit deze diagnose bij vroege lymeziekte niet geheel uit. *C Dressler 1993, Trevejo 1999, Wormser 2008, Branda 2010*

Samenvatting literatuur

In immunoblot of western blot zijn de antigenen van de bacterie uit elkaar getrokken en op een nitrocellulose strip gebracht. Na incubatie met serum is zichtbaar aan welke antigenen serumantistoffen zich hebben gebonden. Het voornaamste doel van het verrichten van een immunoblot (confirmatietest) is onderscheid te maken tussen antistoffen die werkelijk het gevolg zijn van een (al of niet symptomatische) Borrelia-infectie en kruisreagerende antistoffen. In de Verenigde Staten wordt in de immunoblot (en andere immuno-assays) in vitro gekweekte Borrelia burgdorferi s.s. gebruikt als antigeen ("natieve immunoblot"), omdat dit het enige species binnen het complex van Borrelia burgdorferi s.l. is dat in Amerikaanse teken aanwezig is en lymeziekte veroorzaakt. In studies in de USA heeft de natieve B Borrelia burgdorferi s.s.-immunoblot indien geïnterpreteerd met strikte criteria voor separaat
IgM- en IgG-immunoblot (CDC criteria) een optimale specificiteit (Steere 2008, Branda 2010). In Europa zijn naast B. burgdorferi s.s. ook Borrelia afzelii en Borrelia garinii in teken aanwezig en ziekteverwekkend. In een immunoblot met als antigeen Borrelia burgdorferi s.s reageerden sera van Europese patiënten met lymeziekte gemiddeld met minder eiwitten dan sera van Amerikaanse patiënten met lymeziekte (Dressler 1993/169). Bij toepassing in Europa van natieve immunoblot met een single subspecies, veelal B. afzelii, kan een immuunrespons tegen heterologe subspecies, in het bijzonder B. garinii, gemist worden. (Hauser 1997, Hauser 1999, Kaiser 2000). De criteria voor interpretatie van bandpatronen in de immunoblot zijn in de Verenigde Staten anders dan in Europa. (Hauser 1997, Hauser 1999, Dressler 1993/167, Engstrom 1995). Voor verschillende Europese natieve immunoblots waren verschillende interpretatieregels nodig om tot eenzelfde optimaal resultaat te komen bij toepassing in een en hetzelfde serumpanel van lymeziektesera en controlesera (Robertson 2000). Natieve immunoblots kunnen van batch naar batch aanzienlijk in kwaliteit verschillen door bijvoorbeeld variabele expressie van buitenmembraaneiwitten afhankelijk van de groei-omstandigheden van de gebruikte stam. Een ander belangrijk nadeel van de natieve immunoblot is het lastig afleesbare onderscheid tussen specifieke en kruisreactieve banden. Aflezing en interpretatie dienen te geschieden door een zeer ervaren persoon. Commercieel verkrijgbare natieve immunoblots hebben een wisselende sensitiviteit en specificiteit (Goossens 1999).
In een recombinant-immunoblot zijn een aantal specifieke eiwitten geselecteerd die, als antistoffen zich er aan binden, te onderscheiden en te benoemen zijn, ook door een onervaren persoon. De recombinant-immunoblot is van batch naar batch eenvoudig van gelijke kwaliteit te houden. Een ander voordeel van de recombinant-immunoblot is dat 'strain'-variabele homologe eiwitten van de verschillende subspecies van

Borrelia burgdorferi s.l. gecombineerd kunnen worden en dat antigenen die alleen in vivo tot expressie komen (en derhalve in natieve immunoblots ontbreken) kunnen worden toegevoegd (Wilske 1994, Wilske 1999, Roessler 1997) Schulte-Spechtel, 2003, Goettner 2005).
De meest recente generatie van recombinant-immunoblot (line-blot) bevat meerdere recombinanteiwitten van ieder der 3 subspecies. In een vergelijking met de natieve immunoblot werd de recombinant immunoblot, met behoud van hoge specificiteit, aanzienlijk gevoeliger gevonden in sera van vroege stadia van lymeziekte en gelijkwaardig en optimaal gevoelig in latere stadia. (Goettner 2005).

De eerste immuunrespons die na infectie met Borrelia burgdorferi s.l. ontstaat is gericht tegen een beperkt spectrum van antigenen (bijvoorbeeld in IgM OspC en/of 41kD en in IgG VlsE en/of 41kD [C6]) en wordt pas in de loop der weken 'breder'. 2e generatie EIA's en 2e generatie EIA's waaraan recombinant antigenen zijn toegevoegd in vroege stadia van infectie eerder positief dan immunoblot waarvoor immers reactie met meerdere antigenen vereist is voordat de conclusie "positief" kan worden getrokken. Derhalve geldt dat in de dynamische fase van de immuunrespons (tijdens erythema migrans of in de eerste weken van vroeg gedissemineerde (neuro)borreliose) een positieve EIA in combinatie met een negatieve immunoblot een vroege lymeziekte niet uitsluit. (Dressler 1993/169, Hauser 1997, Hauser 1999, Dressler 1993.167, Engstrom 1995, Wilske 1993, Wilske 1994, Wilske 1999, Wormser 2008, Branda 2010).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Branda JA, Aguero-Rosenfeld ME, Ferraro MJ, Johnson BJ, Wormser GP, Steere AC2-tiered antibody testing for early and late Lyme disease using only an immunoglobulin G blot with the addition of a VlsE band as the second-tier test. Clin Infect Dis. 2010 Jan 1;50(1):20-6
Dressler F, Ackermann R, Steere AC. Antibody responses to the three genomic groups of Borrelia burgdorferi in European Lyme borreliosis. J Infect Dis 1994;169:313-8.
Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. J Infect Dis 1993;167:392-400.
Engstrm SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. J Clin Microbiol 1995;33:419-27.
Goettner G, Schulte-Spechtel U, Hillermann R, Liegl G, Wilske B, Fingerle V. Improvement of Lyme borreliosis serodiagnosis by a newly developed recombinant immunoglobulin G (IgG) and IgM line immunoblot assay and addition of VlsE and DbpA homologues. J Clin Microbiol. 2005 Aug;43(8):3602-9.
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;18:551-60.
Hauser U, Lehnert G, Lobentanzer R, Wilske B. Interpretation criteria for standardized western blots for three European species of Borrelia burgdorferi sensu lato. J Clin Microbiol 1997;35:1433-44.
Hauser U, Lehnert G, Wilske B. Validity of interpretation criteria for standardized western blots (immunoblots) for the serodiagnosis of Lyme borreliosis based on sera collected throughout Europe. J Clin Microbiol 1999;37:2241-7.
Kaiser R. False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serological assays. J Med Microbiol. 49[10], 911-915.2000

Robertson J, Guy E, Andrews N, Wilske B, Anda P, Granstrm M, Hauser U, Moosmann Y, Sambri V, Schellekens J, Stanek G, Gray J. A European multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of lyme borreliosis. J Clin Microbiol. 2000 Jun;38(6):2097-102.
Roessler D, Hauser U, Wilske B. Heterogeneity of BmpA (P39) among European isolates of Borrelia burgdorferi sensu lato and influence of interspecies variability on serodiagnosis. J Clin Microbiol 1997;35:2752-8.
Schulte-Spechtel U, Lehnert G, Liegl G, Fingerle V, Heimerl C, Johnson BJ, Wilske B. Significant improvement of the recombinant Borrelia-specific immunoglobulin G immunoblot test by addition of VlsE and a DbpA homologue derived from Borrelia garinii for diagnosis of early neuroborreliosis. J Clin Microbiol. 41[3], 1299-1303.2003
Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. Prospective study of serologic tests for lyme disease. Clin Infect Dis. 2008 Jul 15;47(2):188-95.
Trevejo RT, Krause PJ, Sikand VK, Schriefer ME, Ryan R, Lepore T, et al. Evaluation of two-test serodiagnostic method for early Lyme disease in clinical practice. J Infect Dis 1999;179(4):931-8.
Wilske B, Fingerle V, Herzer P, Hofmann A, Lehnert G, Peters H, et al. Recombinant immunoblot in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. Med Microbiol Immunol 1993;182:255-70.
Wilske B, Fingerle V, Preac-Mursic V, Jauris-Heipke S, Hofmann A, Loy H, et al. Immunoblot using recombinant antigens derived from different genospecies of Borrelia burgdorferi sensu lato. Med Microbiol Immunol 1994;183:43-59.
Wilske B, Habermann C, Fingerle V, Hillenbrand B, Jauris-Heipke S, Lehnert G. An improved recombinant IgG immunoblot for serodiagnosis of Lyme Borreliosis. Med Microbiol Immunol 1999;188:139-44.

Vervolgserologie bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Vervolgserologie bij lymeziekte

Aanbeveling

Doe geen serologie om het effect van antibiotische therapie van lymeziekte te evalueren.

Overwegingen

Bij een groot deel van behandelde patiënten zal de serologie in de loop van jaren na de behandeling dalen, maar niet bij alle. Het meten van een daling van titerdaling na behandeling heeft ook geen duidelijke relatie met het klinische succes van de therapie en zal dus niet bijdragen aan het beleid bij de patiënt.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	Antistofreacties dalen na behandeling, maar in gelijke mate bij patiënten met en zonder blijvende symptomen. *C Feder 1992, Hammers-Berggram 1994 (1 en 2), Kannian 2007, Heikkilaa 2003*

Samenvatting literatuur

Serologie kan na behandeling zeer lang, zelfs jarenlang, positief blijven. Dit geldt voor zowel EIA testen als voor immunoblots (Feder 1992, Heikkilaa 2003, Hilton 1997, Hammer Berggren 1994 (2), Peltomaa 2003, Hilton 1997, Treib 1998). Ook IgM-antistoffen kunnen jarenlang positief blijven. In immunoblots blijft de IgM in een aantal studies langer detecteerbaar dan in EIA´s (Aguero/Rosenfeld 1996, Feder 1992, Hilton, 1997, Treib 1998, Kalish 2001). Bij patiënten die in de vroege fase van de infectie behandeld worden wordt in een groter percentage een seroconversie naar negatief of significante daling gevonden dan na behandeling voor late uiting van ziekte (Peltomaa 2003, Kalish 2001).
Het C6 peptide antigeen van het VlsE-eiwit wordt wel aangegeven als een eiwit waartegen de serologische respons snel daalt na behandeling. In patiënten met vroege infectie wordt in 100% (Marangoni 2006) 62% (Peltomaa 2003) en 91% (Philip 2005) van de patiënten een significante daling in C6-peptide-EIA gevonden. Na behandeling voor late uitingen van lymeziekte is dit veel minder vaak (14%) het geval (Peltomaa 2003, Heikkilaa 2003).

Er zijn zes studies gevonden waar daadwerkelijk gekeken werd naar een verschil in verloop van antistofreactie tussen groepen patiënten met en zonder goede klinische respons op antibiotica. De percentages conversie naar negatief werden niet verschillend gevonden tussen de patiënten die wel of niet respondeerden op therapie (Feder 1992, HammersBerggram 1994 1 en 2, Peltomaa 2003). Een gelijke daling in IgG-antistoftiter in EIA's met meerdere verschillende antigenen werd gevonden bij patiënten met en zonder klinisch

succesvolle therapie in patiënten met lyme-artritis (Kannian 2007, Heikkilaa 2003). Er lijkt vooral een relatie te bestaan tussen de duur na behandeling en het dalen van de titer, maar geen relatie met wel of niet hebben van blijvende symptomen of opnieuw krijgen van symptomen na infectie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aguero ÐRosenfelt ME, Nowakowski J, Bittker S, Cooper D, Nadelman RB, Wormser G, Evolution of Serologic Response to Borrelia burgdorferi in Treated patients with Culture confirmed Erythema Migrans. J Clin Microbiol 1996;34:1-9.
Feder HM, Gerber MA, Luger SW, Ryan RW Persistence of Serum antibodies to borrelia burgdorferi in Patients Treated for Lyme Disease. Clin Inf Dis 1992;15:788-793.
Hammers Berggrer S, Lebech AM, Karlsson M, Andersson U, Hansen K, Stiernstedt G. Serological follow-up after treatment of Borrelia arthritis and Acrodermatitis Chronica Atroficans. Scand J Inf dis 1994;26:339-347.
Hammers Berggrer S, Lebech AM, Karlsson M, Svennungson B, Hansen K, Stiernstedt G Serological follow up after Treatment of Patients with Erythema Migrans and Neuroborreliosis. J Clin Microbiol 1994;32:1519-1525.
Heikkila T, Huppertz HI, Seppala I, Sillanpaa H, Saxen H, Lahdenne P, Recombinant Peptide antigens in the Serology in Lyme arthritis in children. J Inf Dis 2003;187:1888-1894.
Hilton E, Tramontano A, DeVoti J, Sood, SK. Temporal Study of Immunoglobulin M Seroreactivitey to Borrelia burgdorferi in Patients Treated for Lyme Borreliosis. J clin Microbiol 1997;35:774-776.
Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of Immunoglobulin M or Immunoglobulin G Antibody Responses to Borrelia burgdorferi 10Ð20 Years after Active Lyme Disease. Clinical Infectious Diseases 2001;33:780Ð785.
Kannain P, McHugh G, Johnson BJ, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC. Antibody response to Borrelia burgdorferi in Patients With antibicotic-Refracory, Antibiotic-Responsive or non Antibiotic treated Patients. Arthritis and Rheumatism 2007;56:4216-4225.
Marangoni A, Sambri V, Accardo S, Cavrini F, Mondardini V, Moroni A, Storni E, Cevenini R. A Decrease in the Immunoglobulin G antibody respionse against the VlsE Resolution of Clinical signs of Antibiotic Treated Patients with Early Lyme Disease. Clin and Vacc Immunol 2006;13:525-529.
Peltomaa M, McHugh G, Steere AC.Persistance of antibody response to the VlsE Sixth invariant region (IR6) Peptide of Borrelia burgdorferi after successful Treatment of Lyme disease. JID 2003;187:1178-1186.
Philip MT, Wormser GP, Marques AR, Bittker S, Martin DS, Nowakowski J, Dally LG. A decline in C6 antibody Titer Occurs in Succesfully Treated Patients with Culture Confimred Early Lokalized of Early Disseminated Lyme borreliosis. Clin Diagn Laboratory Immunol 2005;12:1069-1074.
Treib J, Fernandez a, Haass A, Grauer MT, Holzer G, Woessmer R. Clinical and Serological follow-up in Patients with neuroborreliosis. Neurology 1998 51:1489-1490.

Ontstekingsparameters bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Ontstekingsparameters in liquor en intrathecale antistofproductie.

Aanbeveling

Doe onderzoek van de liquor cerebrospinalis inclusief een bepaling van de intrathecale antistofproductie wanneer het serologisch onderzoek naar lymeziekte positief is of wanneer er bij ontbreken van antistoffen in het bloed een sterke verdenking is op neuroborreliose.

Neem voor de bepaling van de intrathecale antistofproductie op dezelfde dag als de afname van de liquor cerebrospinalis ook een monster af voor bepaling van antistoffen in het bloed.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	Detectie van intrathecale antistofsynthese tegen *B. burgdorferi* is bewijzend voor de diagnose neuroborreliose ofwel een in het verleden doorgemaakte neuroborreliose. *C Hansen 1991, Tumani 1995, Hammers Bergren 1993, Ljøstad 2007*

Niveau 3	Vooral bij korte ziekteduur kan een intrathecale antistofproductie tegen *B. burgdorferi* nog ontbreken *B Albisetti 1997* *C Ljøstad 2007, Hansen 1991*

Samenvatting literatuur

In liquor van patiënten met lymemeningitis wordt doorgaans (>95%) een lymfocytaire pleiocytose (> 6 cellen/mm^3) gevonden (Hansen 1992, Kaiser, 1994, 1998; Tumani 1995), zowel in vroege als late stadia. Tevens is de bloed-liquor barrière verstoord in >85% van de patiënten; dit uit zich in een sterk verhoogd totaal eiwit gehalte in liquor of een verhoogde albumine ratio (= Albumine [liquor]/Albumine [serum]). Een opvallende bevinding bij vroege neuroborreliose is de dominante intrathecale, niet specifiek tegen *Borrelia* gerichte IgMproductie, die met name bij vroege neuroborreliose patiënten gevonden werd (>80%) (Kaiser 1994, Tumani 1995) en karakteristiek lijkt voor neuroborreliose (Reiber, 2001). De com-binatie van verhoogd celaantal in liquor, verhoogde albumine ratio en dominante intrathecale IgM-productie gaf in de studie van Tumani (1995) een 70% sensitiviteit en 98% specificiteit voor de diagnose neuroborreliose.

Detectie van *Borrelia*-antistoffen in liquor alleen is onvoldoende om ervan uit te gaan dat er sprake is van

intrathecale antistofsynthese. Er moet worden nagegaan of het echt een intrathecale synthese betreft, en geen passieve diffusie van serumantistoffen naar liquor of een artefact door bloedbijmenging bij de punctie. Er is intrathecale synthese van *Borrelia*-IgG-antistoffen als de concentratie *Borrelia*-IgGantistoffen per gram totaal-IgG in liquor groter is dan de concentratie *Borrelia*-IgG-antistoffen per gram totaal-IgG in serum. Hetzelfde geldt voor *Borrelia*-IgM-antistoffen in relatie tot totaal-IgM. Er zijn IgG- en IgM-capture *Borrelia*-flagel-EIA's beschikbaar waarmee respectievelijk anti-flagel-IgM per gram totaal-IgM en anti-flagel-IgG per gram totaal-IgG direct kan worden gemeten (Hansen 1991). Bepaling van *Borrelia*-antistoffen in serum en liquor met behulp van standaard EIA en berekening van de ratio met totaal IgG in de liquor is in de praktijk meestal voldoende (Kaiser 1993).

Bij gebruik van immuno-assays die *Borrelia*-antistofconcentraties per volume-eenheid in serum en liquor meten, wordt gebruik gemaakt van de berekening van een antistofindex. Hiervoor dient in beide vloeistoffen de totale IgG-concentratie en de totale IgM-concentratie te worden gemeten. Men kan de immuno-assays dan toepassen in zodanige verdunningen van serum en liquor dat beide verdunningen dezelfde totale IgM- (voor IgM-immuno-assays) of totale IgG-concentratie (voor IgG-immuno-assays) hebben. Indien zo uitgevoerd, kan bij een index van > 2 besloten worden tot intrathecale productie. In twijfelgevallen (> 1- en < 2voudig verschil) kan een nauwkeurigere berekeningsmethode worden toegepast, waarbij niet alleen van de totale immuunglobulineconcentratie van serum en liquor maar ook van de totale albumineconcentratie of IgG totaal van serum en liquor gebruik wordt gemaakt.
(Reiber 1995, Kaiser 1993).

Sensitiviteit van het aantonen van intrathecale antistofsynthese bij vroege neuroborreliose wordt gemeld van 38 tot 89% (Albisetti 1997, Blanc 2007, Ljøstad 2007, Hansen 1991, Tumani 1995). Vooral bij kortdurend bestaande verschijnselen van neuroborreliose kan intra-thecale productie van antistoffen tegen *Borrelia* nog afwezig zijn (Albisetti 1997, Ljøstad 2007, Hansen 1991).
Bepaling van intrathecale aanmaak van antistoffen discrimineert niet tussen actieve, convalescente en in verleden doorgemaakte infectie; na succesvolle behandeling blijft de intrathecale aanmaak van antistoffen, vooral van de IgG-klasse in een hoog percentage positief (Hansen 1991, Tumani 1995, Hammers-Berggren 1993, Ljøstad 2007).

De onderzoeken naar de *Borrelia*-specifieke intrathecale antistofproductie beschrijven voornamelijk patiënten met een vroege neuroborreliose. In enkele van de beoordeelde studies werden ook kleine aantallen patiënten met een langer bestaand ziektebeeld onderzocht, in deze studies werd bij alle patiënten met een langer bestaande neuroborreliose *Borrelia*-specifieke intrathecale antistofproductie gevonden (Blanc 2007, Hammers-Berggren 1993, Hansen 1991, Kaiser 1993).

Gebruik van C6-peptide antistofbepaling in liquor zonder bepaling van een antistof-index werd onderzocht in 2 studies (Skarpaas 2007, v Burgel et al 2011). De aanwezigheid van antistoffen tegen C6-peptide was geassocieerd met neuroborreliose met een hoge sensitiviteit van respectievelijk 98% en 95%. Echter de veel lagere specificiteit van resp 88% en 83% bij non-neuroborreliose lymepatiënten laat zien dat ook passieve diffusie van antistoffen gemeten wordt wanneer in het serum hoge concentraties antistoffen aanwezig zijn. Een positieve C6-peptide EIA kan derhalve wel gebruikt worden als screeningstest en geeft in aanwezigheid

van passend klinisch beeld samen met een lymfocytaire pleiocytose in de liquor een extra aanwijzing voor de diagnose neuroborreliose. Echter, de diagnostische bewijskracht is beduidend lager dan een bepaling van *Borrelia* specifieke antistofindex en in minder duidelijke situaties is bepaling van een index noodzakelijk.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Albisetti M, Schaer G, Good M , Boltshauer E, Nadal D. Diagnostic value of cerebrospinal fluid examination in children with peripheral facial palsy and suspected Lyme borreliosis. Neurology 1997; 49: 817-24.
Burgel van ND , Brandenburg A, Gerritsen HJ, Kroes ACM and van Dam AP. High sensitivity and specificity of the C6-peptide ELISA on cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis patients. Clin Microbiol Infect. 2011 Oct;17(10):1495-500.
Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, Seze J, Martino SJ, Remy V, Blaison G, Hansmann Y, Christmann D, Tranchant C. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. Neurology 2007; 69: 953-8.
Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M. Borrelia burgdorferi-specific antrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow up study. Neurology 1993;43:169175.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi s.l. specific intrathecal antibody production. Brain 1992;115 (Pt 2):399-423.
Hansen K, Lebech AM. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnosis assay for intrathecal synthesis of Borrelia burgdorferi Ð specific immunoglobulin G, A, and M. Ann Neurol 1991;30:197205.
Kaiser R, Lcking CH. Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis: comparison of different EIA techniques and calculation methods. J Neurolog Sci 1993;118:64-72.
Kaiser R. Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: a follow-up study in 47 patients. J Neurol (1994) 242 : 26-36.
Lj¿stad U, Skarpaas T, Mygland A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2007; 14: 873-6.
Reiber H. Die diagnostische Bedeutung neuroimmunologischer Reaktionsmuster im Liquor cerebrospinalis. Lab med 1995;19:444-62.
Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs.J Neurol Sci. 2001 Mar 1;184(2):101-22.
Skarpaas T, Lj¿stad U, S¿bye M, Mygland A. Sensitivity and specificity of a commercial C6 peptide enzyme immuno assay in diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007;27:675-7.
Tumani H, Nolker G, Reiber H. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neroborreliosis Neurology 1995;45:1663-1670.

Kweek bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Kweek bij laboratoriumonderzoek bij lymeziekte

Aanbeveling

Doe geen kweken op Borrelia burgdorferi s.l. in de routinediagnostiek.

Overwegingen

PCR is over het algemeen aanzienlijk gevoeliger dan kweek. Indien er reden is om *Borrelia*spirocheten aan te willen tonen zal over het algemeen voor PCR gekozen worden. Andere nadelen van de kweken zijn de lange duur (twee tot zes weken) en de zeer beperkte beschikbaarheid van de techniek binnen Nederland.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	De sensitiviteit van kweken op *Borrelia*-spirocheten is beperkt. *A2 Arnez 2001* *B Kuiper 1994* *C van Dam 1993, Karlsson 1990, Maraspin 2001, Ruzic 2006*

Samenvatting literatuur

Kweken van huidbiopten bij EM hebben een sensitiviteit van 40-80%, bij ACA lijkt de sensitiviteit iets lager (Kuiper 1994, van Dam 1993, Maraspin 2001, Ruzic 2006). Een Amerikaanse studie liet een sensitiviteit van 44% zien in kweken van *Borrelia* uit bloed bij vroege lymeziekte (Wormser 2001, 2005), maar in Europese studies was de sensitiviteit van *Borrelia*-kweken uit bloed slechts 1,2% (Maraspin 2001) en 9% (Arnez 2001). Ook de sensitiviteit van kweken van liquor bij neuroborreliose is laag, in één studie 13% (Karlsonn 1990). Hoewel een positieve kweek *Borrelia*-infectie met absolute zekerheid aantoont, is de sensitiviteit alleen voor huidbiopten voldoende hoog om de techniek te overwegen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Arnez M, Ruzi?-Sablji? E, Ahcan J, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Strle F. Isolation of Borrelia burgdorferi sensu lato from blood of children with solitary erythema migrans. Pediatr Infect Dis J. 2001 Mar;20(3):251-5.
Dam AP van, Kuiper H, Vos K, Widjojokusumo A, Jongh BM de, Spanjaard L, et al. Different genospecies of Borrelia

burgdorferi are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. Clin Infect Dis 1993;17:708-17.
Karlsson M, Hovind-Hougen K, Svenungsson B, Stiernstedt G. Cultivation and characterization of spirochetes from cerebrospinal fluid of patients with Lyme borreliosis. J Clin Microbiol 1990;(28):473-9.
Kuiper H, Cairo I, Dam A van, Jongh B de, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: a clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994;130:466-72.
Maraspin V, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Jurca T, Picken RN, et al. Isolation of Borrelia burgdorferi sensu lato from blood of patients with erythema migrans. Infection 2001;(29);65-70.
Ruzic 2006 Comparison of isolation rate of Borrelia burgdorferi sensu lato in MKP and BSK-II medium. Int J med microbiol 2006:S1,267-273.
Wormser GP 2005, Brief communication: hematogenous dissemination in early Lyme disease. Ann Intern.Med 142[9], 751-755.2005.
Wormser GP, Bittker S, Cooper D, Nowakowski J, Nadelman RB, Pavia C. Yield of large-volume blood cultures in patients with early Lyme disease. J Infect Dis 2001;18 4:1070-2.

PCR bij lymeziekte

Uitgangsvraag

'Polymerase chain reaction' (PCR).

Aanbeveling

Doe een PCR op een huidbiopsie wanneer er op basis van klinische verschijnselen en de uitslag van het serologisch onderzoek twijfel blijft bestaan over de diagnose lymeziekte van de huid.

Doe een PCR op synoviale vocht of weefsel wanneer er op basis van klinische verschijnselen en de uitslag van het serologisch onderzoek twijfel blijft bestaan over de diagnose lyme-artritis.

Doe een PCR op liquor cerebrospinalis wanneer er op basis van klinische verschijnselen en de uitslag van het serologisch onderzoek twijfel blijft bestaan over de diagnose neuroborreliose.

Doe bij verdenking op kort bestaande neuroborreliose (< 6-8 weken) een PCR op liquor cerebrospinalis wanneer er op basis van klinische verschijnselen, de resultaten van het liquoronderzoek en de uitslag van het serologisch onderzoek twijfel blijft bestaan over de diagnose neuroborreliose.

Doe geen PCR-onderzoek op bloed en urine voor de diagnostiek van lymeziekte.

Overwegingen

De specificiteit van de PCR in het algemeen is theoretisch vrijwel 100%: *Borrelia*-DNA komt niet in normale liquor of in normaal synoviale vocht of weefsel voor, en ook het aantonen van *Borrelia*-DNA in een huidlaesie is vrijwel bewijzend voor lymeziekte. In de meeste van bovenstaande studies is de specificiteit van de PCR dan ook werkelijk 100%; het gaat hier echter vaak om PCR's uitgevoerd in zeer goed gecontroleerde omstandigheden. In de praktijk dient echter altijd in zekere mate rekening gehouden te worden met foutpositieve PCR's, ofwel ten gevolge van contaminatie van patiëntenmateriaal met *Borrelia*-DNA, ofwel ten gevolge van aspecifieke amplificatie van DNA. Vooral nested PCRs, die het meest gevoelig zijn, kunnen snel positief worden ten gevolge van contaminatie.
Er zijn geen commerciële testkits beschikbaar in Nederland voor PCR-amplificatie van *Borrelia*. De testen die in Nederland gebruikt worden zijn alleen in-house ontwikkelde testen, die slechts in een zeer beperkt aantal laboratoria uitgevoerd worden. De documentatie en validatie van deze verschillende testen is niet altijd beschikbaar.
De Nederlandse ervaring met PCR op liquor is dat deze test alleen incidenteel meerwaarde heeft bij patiënten met een kort bestaande neuroborreliose, waarbij de serologie soms nog geen respons of een incomplete respons (bv positieve of dubieuze EIA met negatieve blot) laat zien.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	In goed gecontroleerde omstandigheden is PCR een goede techniek voor de diagnostiek van huidmanifestaties en lyme-artritis. *C Van Dam 2001, Nocton 1994, Priem 1998*

Niveau 3	In goed gecontroleerde omstandigheden is PCR een hulpmiddel bij de diagnostiek van neuroborreliose. In de verreweg de meeste situaties is de bepaling van intrathecale antistofsynthese gevoeliger, en is de PCR niet van aanvullende waarde. *C Cerar 2008 , Gooskens 2006*

Niveau 3	De diagnostische waarde van PCR op bloed, serum en plasma is vooralsnog onduidelijk. *C Cerar 2008, Cerar 2008*

Niveau 3	De sensitiviteit van de urine-PCR wisselt zeer tussen verschillende studies In research-setting is de specificiteit van de urine PCR 97-100% bij controles zonder lymeziekte. De PCR is vaker positief bij personen zonder klachten die antistoffen hebben tegen *B. burgdorferi* of in het verleden behandeld werden voor lymeziekte. *C Aberer 2007, Priem 1997, Rauter 2005, Schmidt, Karch 1994, Maiwald 1995*

Samenvatting literatuur

Hoewel 'polymerase chain reaction' (PCR) theoretisch een zeer sensitieve techniek is voor de diagnostiek van lymeziekte, zijn de resultaten van klinische studies zeer wisselend. Ook de opzet van de PCR in de literatuur is zeer wisselend en niet alle studies zijn technisch even betrouwbaar. In sommige studies wordt de PCR alleen op basis van de grootte van een DNA-fragment positief uitgeslagen; dit is onvoldoende. Ook worden soms primersequenties niet gegeven, zodat het voor anderen dan de publicerende onderzoekers niet mogelijk is de resultaten van een bepaalde studie te reproduceren.

Huidbiopten

Bij PCR op huidbiopten bij EM varieert de sensitiviteit van 25 tot 90%, mede afhankelijk van de gebruikte techniek (van Dam 2001). Bij ACA zijn de gegevens beperkter. In 1991 werd succesvolle amplificatie van *Borrelia*-DNA beschreven uit huidbiopten van drie van vier geteste patiënten met EM (Melchers 1991). Een andere studie beschrijft een sensitiviteit van 75% van een OspA-PCR bij 20 huidbiopten van patiënten met EM en van 63% bij 24 huidbiopten van patiënten met ACA (Rijpkema 1997). In de laatste groep lag de sensitiviteit van een PCR op een chromosomale sequentie lager. De meest uitgebreide studies zijn gedaan in Duitsland en Zweden, waar de opbrengst van PCR 60-70% bij een conventionele PCR (von Stedingk 1995) en

80 % was in een nested PCR (Brettschneider 1998, von Stedingk 1995). Recent onderzoek bevestigt deze hoge sensitiviteit: Cerar et al. (2008) vinden positieve nested PCR bij 71% en Nowakowski (2001) zelfs 80% met real-time PCR).

Liquor cerebrospinalis

Oudere publicaties, voor 1998, gaven een voorzichtig optimistisch beeld van de waarde van PCR op liquor cerebrospinalis, waarbij een sensitiviteit tussen de 17 en 100% gevonden werd (van Dam 2001). Studies geven aan dat een positieve PCR vooral voorkomt bij vroege neuroborreliose met een ziekteduur die korter is dan twee weken (Luft 1992). In de recente literatuur (vooral na 2000) zijn een aantal aanvullende publicaties over PCR uit liquor met goede beschrijving van de gebruikte techniek en een goede controlegroep verschenen. Vier publicaties beschrijven een lage sensitiviteit van minder dan 10% (Avery 2005, Issakainen 1996, Roux 2007, Schwaiger 2001). Hogere sensitiviteit wordt gevonden in een Sloveense studie (Cerar 2008): 27% bij 48 patiënten met neuroborreliose (EM in anamnese en pleiocytose), 20% bij 45 patiënten verdacht van neuroborreliose (EM in anamnese en bij 40 patiënten nog aanwezig, geen pleiocytose). Bij deze studie werd een combinatie van 2 nested PCRs gebruikt, bij 42% van de positieve liquores was slechts een van beide testen positief. Gooskens et al. (2006) met een real-time PCR een sensitiviteit van 50% (n=10) bij patiënten met neuroborreliose, één positief resultaat bij 15 patiënten met positieve serologie en geen pleiocytose. De specificiteit was niet in alle studies 100%, maar week daar niet ver van af. In een studie (Cerar 2008) hadden 2 patiënten met *tick-borne encephalitis* een positieve PCR en in een andere studie was een kind met een aseptische meningitis na een tekenbeet, maar zonder antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi s.l.* in serum PCR positief. Niet wordt vermeld of bij dit kind antistoffen in liquor aantoonbaar waren. Gooskens et al. (2006) vonden geen meerwaarde van PCR boven meting van intrathecale antistoffen. Over de waarde van PCR na behandeling van neuroborreliose zijn geen goede studies verschenen.

Synovialevocht en weefsel

Er zijn twee studies beschikbaar betreffende de waarde van PCR op synoviale vocht bij lyme-artritis, een uit de Verenigde Staten en een uit Duitsland. De Amerikaanse studie, waarin ‘non-nested’ PCR’s gebruikt werden, gaf een sensitiviteit van 76% aan bij gebruik van het beste ‘primer’-paar en gaf 88% aan wanneer de totale resultaten van vier verschillende ‘primer’-paren opgeteld werden (Nocton 1994). In de Duitse studie werden twee ‘nested’ PCR’s gebruikt, met een sensitiviteit van respectievelijk 46 en 62%, en van 85% bij gecombineerd gebruik (Priem 1997) . De sensitiviteit van PCR op synoviale biopten is mogelijk hoger dan die op synoviale vocht, het gaat hier echter steeds om zeer kleine aantallen monsters (Jaulhac 1996, Priem 1998).

Plasma

Inmiddels is ook plasma als uitgangsmateriaal gebruikt. Europese studies zijn van wisselende kwaliteit met betrekking tot beschrijving van patiëntengroep en techniek. Zij hebben met elkaar gemeen dat nooit een controlegroep is gebruikt, waardoor niets te zeggen is over de specificiteit van de test.

Urine

Urine is als uitgangsmateriaal gebruikt voor PCR. Hierbij zijn contaminatiecontroles en specificiteitcontroles (bv hybridisatie of sequencing) absoluut noodzakelijk. Diverse studies laten bij standaard PCR wel banden op de juiste hoogte zien, die echter bij nadere analyse geen *Borrelia*-DNA blijken te zijn.

De meeste studies zijn in Europa gedaan. Er zijn in totaal 5 studies van dezelfde onderzoeksgroep van Schmidt (1996, 1995) en Aberer (2007) Bergmann 2002, Wagner 2004). Hieruit kan geconcludeerd worden dat:

- PCR-resultaten sterk afhankelijk zijn van de gebruikte extractiemethode (DNAzol is verreweg superieur);
- afdraaien bij 36000 g een beter resultaat geeft, wat in routinematig werkende laboratoria niet mogelijk is;
- meer dan 3 maanden bij –80°C bewaren slechter result aat geeft waarbij niet duidelijk is of dit vries-dooi of bewaareffect is;
- nested PCR superieur is ten opzichte van real-time omdat de laatste methode onvoldoende gevoelig is, wat een probleem is gezien de contaminatie-gevoeligheid van de techniek.

De groep rapporteert bij herhaling (ook in de eerste 2 publicaties waarin nog de slechtere chelex-extractie gedaan werd) een sensitiviteit van de urine-PCR voor EM van 80-90%. Tot 1 jaar na behandeling van EM kan met de uiteindelijk ontwikkelde optimale test (DNAzol extractie, gevolgd door 36,000 g afdraaien en een nested PCR), persistentie van uitscheiding *Borrelia*-DNA gemeten worden in afwezigheid van klachten. Bij presentatie was 78% van de patiënten met EM positief, en na 3, 6 en 12 maanden 32, 20 en 8%. Bij hun controlegroep van 59 patiënten vonden zij 2 positieven (3%).
Door Rauter et al. (2005) zijn de hierboven beschreven PCR en een andere zelf ontwikkelde nested PCR vergeleken. Zij laten zien dat de twee testen dezelfde gevoeligheid halen, dat bewaren bij –20°C niet stoort en dat alkaliseren van de urine of op ijs werken noodzakelijk is. Het met ultrahoog toerental afdraaien geeft bij hen ook betere analytische sensitiviteit. Desondanks is het is deze groep niet gelukt om goede resultaten bij patiënten te halen, zij vinden slechts 1/12 patiënten met EM positief. Hun resultaten zijn in duidelijk contrast met die van Schmidt en Aberer.

De andere studies dateren meestal van eerdere datum. Met standaard PCR en hybridisatie werd door Lebech et al. in 1990 een hoge sensitiviteit (90%) voor neuroborreliose gevonden (Lebech 1992) maar in hun meest recente publicatie vonden zij slechts een sensitiviteit van 17% (Lebech 2000). Maiwald (1995) vond ook 65% sensitiviteit bij een groep patiënten vooral bestaande uit lyme-artritis.

Met nested PCR en een andere extractiemethode dan DNAzol vindt een andere studie (Priem 1997) ook een sensitiviteit van 45-80%. Hier worden van één monster twee PCRs ingezet, waarvan dan minstens één positief moet zijn; bij de meeste in deze studie beschreven monsters zijn de uitslagen van de verschillende testen op hetzelfde monster discrepant. De hybridisatie in deze studie is slecht beschreven. Zij beschrijven ook 11 patiënten met positieve serologie en symptomen mogelijk passend bij, maar niet specifiek voor lymeziekte. Van deze 11 patiënten zijn er 9 positief in de PCR. Van 59 controlemonsters is er geen enkele positief.

De specificiteit van verschillende PCRs was 97%-100% (Aberer 2007, Karch 1994, Maiwald 1995, Priem 1997)

wanneer patiënten met andere aandoeningen dan lymeziekte getest werden. Positieve PCRs werden vaker gevonden bij patiënten met doorgemaakte lymeziekte na behandeling in afwezigheid van klachten (Aberer 2007, Maiwald 1995). Ook bij 3/13 patiënten met asymptomatische seropositiviteit is een positieve PCR beschreven (Karch 1994).

Er zijn twee studies die een verband suggereren tussen klachten na behandeling of seropositiviteit met klachten en het positief zijn van de PCR. Schmidt et al (Schmidt 1996) vinden bij 46% van 15 patiënten met persisterende klachten na EM een positieve PCR en slechts bij 2% van 47 patiënten met EM zonder persisterende klachten. Dat laatste getal is in tegenspraak met de latere studie van dezelfde groep (Aberer 2007 waar 20% van de behandelde EM patiënten zonder klachten nog DNA aantoonbaar had na 6 maanden. Bovendien geven Schmidt et al. wel aan dat zij 38 urines van hun 15 patiënten met persisterende klachten getest hebben, maar niet hoeveel urines van de wel op therapie reagerende patiënten. De Amerikaanse studie van Bayer (1996) laat een zeer hoge frequentie van positieve PCR zien bij patiënten met persisterende symptomen. De studie schiet daarin tekort dat niet gekeken is of wel goed op therapie reagerende patiënten ook persisterend DNA blijven uitscheiden. Daarnaast is de wijze van beschrijven van de resultaten van de PCR uiterst summier: 3 primerparen, 3 probes, maar in de resultaten is niet uitgesplitst wat wanneer positief was. Samengevat kenmerken deze studies zich door interne tegenspraak en slechte methodiek.

Hartbiopten

In een recente studie werd bij 7 (18%) van 39 patiënten met onverklaarde cardiomyopathie een positieve PCR voor *Borrelia burgdorferi s.l.* in hartbiopten gevonden (Palacek 2010). Primers voor de gebruikte PCR zijn niet beschreven, en een positieve uitslag is alleen gebaseerd op de fragmentgrootte en niet op verdere identificatie van het fragment. De toegevoegde figuren laten veel vragen open. Een positieve PCR correleert op geen enkele wijze met een positief signaal in de serologie, in parallel gedaan elektronenmicroscopisch onderzoek en met ontstekingsreactie in het biopt. De auteur melden verbetering van deze patiënten na ceftriaxon, maar vermelden het ziektebeloop in de PCR-negatieve patiënten niet. De studie is daarom van onvoldoende kwaliteit om de rol van lymeziekte en de diagnostische waarde van PCR-onderzoek op hartbiopten bij chronische cardiomyopathie vast te stellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aberer, E., A. R. Bergmann, A. M. Derler, and B. Schmidt. 2007. Course of Borrelia burgdorferi DNA shedding in urine after treatment. Acta Derm. Venereol. 87:39-42.
Avery, R. A., G. Frank, and S. C. Eppes. 2005. Diagnostic utility of Borrelia burgdorferi cerebrospinal fluid polymerase chain reaction in children with Lyme meningitis. Pediatr Infect. Dis. J 24:705-708.
Bayer, M. E., L. Zhang, and M. H. Bayer. 1996. Borrelia burgdorferi DNA in the urine of treated patients with chronic Lyme

disease symptoms. A PCR study of 97 cases. Infection 24:347-353.
Bergmann, A. R., B. L. Schmidt, A. M. Derler, and E. Aberer. 2002. Importance of sample preparation for molecular diagnosis of lyme borreliosis from urine. J Clin Microbiol. 40:4581-4584.
Brettschneider, S., H. Bruckbauer, N. Klugbauer, and H. Hofmann. 1998. Diagnostic value of PCR for detection of Borrelia burgdorferi in skin biopsy and urine samples from patients with skin borreliosis. J Clin Microbiol. 36:2658-2665.
Cerar, T., K. Ogrinc, J. Cimperman, S. Lotric-Furlan, F. Strle, and E. Ruzic-Sabljic. 2008. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. J Clin Microbiol. 46:3375-3379.
Cerar, T., E. Ruzic-Sabljic, U. Glinsek, A. Zore, and F. Strle. 2008. Comparison of PCR methods and culture for the detection of Borrelia spp. in patients with erythema migrans. Clin Microbiol. Infect. 14:653-658.
Gooskens, J., K. E. Templeton, E. C. Claas, and A. P. van Dam. 2006. Evaluation of an internally controlled real-time PCR targeting the ospA gene for detection of Borrelia burgdorferi sensu lato DNA in cerebrospinal fluid. Clin Microbiol. Infect. 12:894-900.
Issakainen, J., H. E. Gnehm, G. M. Lucchini, and R. Zbinden. 1996. Value of clinical symptoms, intrathecal specific antibody production and PCR in CSF in the diagnosis of childhood Lyme neuroborreliosis. Klin Padiatr. 208:106-109.
Jaulhac, B., I. Chary-Valckenaere, J. Sibilia, R. M. Javier, Y. Piemont, J. L. Kuntz, H. Monteil, and J. Pourel. 1996. Detection of Borrelia burgdorferi by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis. Arthritis Rheum. 39:736-745.
Karch, H., H. I. Huppertz, M. Bohme, H. Schmidt, D. Wiebecke, and A. Schwarzkopf. 1994. Demonstration of Borrelia burgdorferi DNA in urine samples from healthy humans whose sera contain B. burgdorferi-specific antibodies. J Clin Microbiol. 32:2312-2314.
Lebech, A. M. and K. Hansen. 1992. Detection of Borrelia burgdorferi DNA in urine samples and cerebrospinal fluid samples from patients with early and late Lyme neuroborreliosis by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol. 30:1646-1653.
Lebech, A. M., K. Hansen, F. Brandrup, O. Clemmensen, and L. Halkier-Sorensen. 2000. Diagnostic value of PCR for detection of Borrelia burgdorferi DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. Mol Diagn. 5:139-150.
Luft, B. J., C. R. Steinman, H. C. Neimark, B. Muralidhar, T. Rush, M. F. Finkel, M. Kunkel, and R. J. Dattwyler. 1992. Invasion of the central nervous system by Borrelia burgdorferi in acute disseminated infection. JAMA 267:1364-1367.
Maiwald, M., C. Stockinger, D. Hassler, D. M. von Knebel, and H. G. Sonntag. 1995. Evaluation of the detection of Borrelia burgdorferi DNA in urine samples by polymerase chain reaction. Infection 23:173-179.
McKenna, R. B. Nadelman, L. F. Cavaliere, and G. P. Wormser. 2001. Laboratory diagnostic techniques for patients with early Lyme disease associated with erythema migrans: a comparison of different techniques. Clin Infect. Dis. 33:2023-2027.
Melchers, W., J. Meis, P. Rosa, E. Claas, L. Nohlmans, R. Koopman, A. Horrevorts, and J. Galama. 1991. Amplification of Borrelia burgdorferi DNA in skin biopsies from patients with Lyme disease. J Clin Microbiol. 29:2401-2406.
Nocton, J. J., F. Dressler, B. J. Rutledge, P. N. Rys, D. H. Persing, and A. C. Steere. 1994. Detection of Borrelia burgdorferi DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. N Engl. J Med 330:229-234.
Nowakowski, J., I. Schwartz, D. Liveris, G. Wang, M. E. Aguero-Rosenfeld, G. Girao, D. Palacek T., P. Kuchynka, D. Hulinska, J.Schramlova, H.Hrbackova, I.Vitkova, S.Simek, J.Horal, W.E.Louch, A.Linhart, 2010. Presence of Borrelia burgdorferi in endocardomyocardial biopsies in patients with new-onset unexplained dilated cardiomyopathy. Med Microbiol Immunol 199:139143
Priem, S., G. R. Burmester, T. Kamradt, K. Wolbart, M. G. Rittig, and A. Krause. 1998. 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. 57:118121.
Priem, S., M. G. Rittig, T. Kamradt, G. R. Burmester, and A. Krause. 1997. An optimized PCR leads to rapid and highly sensitive detection of Borrelia burgdorferi in patients with Lyme borreliosis. J Clin Microbiol. 35:685-690.
Rauter, C., M. Mueller, I. Diterich, S. Zeller, D. Hassler, T. Meergans, and T. Hartung. 2005. Critical evaluation of urine-based PCR assay for diagnosis of Lyme borreliosis. Clin Diagn. Lab Immunol. 12:910-917.
Rijpkema, S. G., D. J. Tazelaar, M. J. Molkenboer, G. T. Noordhoek, G. Plantinga, L. M. Schouls, and J. F. Schellekens. 1997. Detection of Borrelia afzelii, Borrelia burgdorferi sensu stricto, Borrelia garinii and group VS116 by PCR in skin biopsies of patients with erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans. Clin Microbiol. Infect. 3:109-116.
Roux, F., E. Boyer, B. Jaulhac, E. Dernis, F. Closs-Prophette, and X. Puechal. 2007. Lyme meningoradiculitis: prospective

evaluation of biological diagnosis methods. Eur J Clin Microbiol. Infect. Dis. 26:685-693.
Schmidt, B., R. R. Muellegger, C. Stockenhuber, H. P. Soyer, S. Hoedl, A. Luger, and H. Kerl. 1996. Detection of Borrelia burgdorferi-specific DNA in urine specimens from patients with erythema migrans before and after antibiotic therapy. J Clin Microbiol. 34:1359-1363.
Schmidt, B. L., E. Aberer, C. Stockenhuber, H. Klade, F. Breier, and A. Luger. 1995. Detection of Borrelia burgdorferi DNA by polymerase chain reaction in the urine and breast milk of patients with Lyme borreliosis. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 21:121-128.
Schwaiger, M., O. Peter, and P. Cassinotti. 2001. Routine diagnosis of Borrelia burgdorferi (sensu lato) infections using a real-time PCR assay. Clin Microbiol. Infect. 7:461-469.
van Dam, A. P. 2001. Recent advances in the diagnosis of Lyme disease. Expert. Rev Mol Diagn. 1:413-427.
von Stedingk, L. V., I. Olsson, H. S. Hanson, E. Asbrink, and A. Hovmark. 1995. Polymerase chain reaction for detection of Borrelia burgdorferi DNA in skin lesions of early and late Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol. Infect. Dis. 14:1-5.
Wagner, E. M., B. L. Schmidt, A. R. Bergmann, A. M. Derler, and E. Aberer. 2004. Inability of onestep real-time PCR to detect Borrelia burgdorferi DNA in urine. J Clin Microbiol. 42:938.

Immunologische testen bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Immunologische testen bij lymeziekten

Aanbeveling

Doe geen T-cel proliferatietesten of bepaling van de algemene immunologische markers CD57, C3a, C4a in de diagnostiek of monitoring van behandeling van lymeziekte.

CXCL13 in liquor kan als aanvullende parameter bepaald worden in die gevallen waarbij antistofrespons en algemene parameters in de liquor zoals pleiocytose en albumine index onvoldoende uitsluitsel geven over de diagnose neuroborreliose.

Overwegingen

T cel proliferatietesten zijn arbeidsintensieve testen waarbij hoge eisen gesteld moeten worden aan condities rondom afname en transport van het afgenomen bloed om een betrouwbare uitslag te krijgen. In essentie wordt net als met serologie de eigen immuunreactie van de patiënt op de infectie getest. De resultaten komen voor een groot deel overeen met serologische uitslagen, echter T cel proliferatietesten zijn minder sensitief en specifiek. Bovendien zijn T-celproliferatietesten tegen *B. burgdorferi* s.l. niet gestandaardiseerd en gevalideerd. Daarom hebben zij geen plaats in de diagnostiek.

Hoewel niet specifiek voor infecties met *B. burgdorferi* lijkt de bepaling van CXCL13 in liquor een veelbelovende aanvullende parameter voor de diagnostiek naar vroege neuroborreliose naast antistofbepaling, vooral die gevallen dat de antistofrespons nog negatief is. Tot nu toe zijn in de studies vooral patiënten met vroege neuroborreliose onderzocht. Of de parameter ook waarde heeft bij late neuroborreliose is nog niet duidelijk.

Voor andere immunologische parameters geldt dat er in enkele studies naar deze parameters werd gekeken, waarbij de studies elkaar deels tegenspreken. Verder onderzoek naar de waarde van deze parameters in *Borrelia*-infecties is noodzakelijk voordat bepaald kan worden of er een plaats is in diagnostiek en behandeling bij de individuele patiënt. Daarom wordt op dit moment afgeraden deze testen buiten wetenschappelijk onderzoek te gebruiken als maat voor infectie bij de individuele patiënt.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	Uitkomsten van T cel proliferatietesten in verschillende onderzoeken komen voor een groot deel overeen met serologische uitslagen, echter zijn minder sensitief en specifiek. *C Vaz 2001, Valenthine Thon 2007, Horowitz 1994, Bunecher 1995*

Niveau 3	CXCL13 in liquor is verhoogd bij 88-100% van de patiënten met vroege neuroborreliose. *C Ruprecht 2005, Ruprecht 2007, Ljøstad 2008, Senel 2010, Schmidt 2011, Tjernberg 2011, Wutte 2011, v Burgel 2011*

Niveau 4	Voor andere algemene immunologische parameters (CD57, C3a, C4a,) zijn op dit moment onvoldoende gegevens beschikbaar om de waarde bij gebruik in de klinische praktijk te bepalen. *D Mening van de werkgroepleden*

Samenvatting literatuur

T cel proliferatie testen

Er zijn 11 studies beoordeeld waarin T-celrespons in een lymfocytenstimulatietest (LST) op *B. burgdorferi* in patiënten werd onderzocht. De studies zijn moeilijk direct vergelijkbaar omdat de patiëntengroepen, controlegroepen, gebruikte methoden en antigenen zeer wisselend zijn.
LST zegt, net als geldt voor de serologie, iets over de immunologische respons op *B. burgdorferi* en toont niet direct ziekteactiviteit aan. In de meeste gevallen wordt LST minder gevoelig en minder specifiek gevonden dan de serologie (Vaz 2001, Valenthine Thon 2007, Horowitz 1994, Bunecher 1995), maar er wordt ook een kleine subgroep van patiënten gevonden met klinisch een waarschijnlijke infectie die serologisch negatief zijn en LSTpositief (Dressler 1991, von Baehr 2007).
De stimulatie-index daalt in verschillende studies na behandeling in het merendeel maar niet bij alle patiënten (Valenthine-Thon 2007, Horowitz 1994, von Baehr 2007, Breter 1995). Een relatie met wel of niet hebben van restverschijnselen wordt nergens gevonden, hoewel het dan om zeer kleine aantallen patiënten gaat (Datwyler 1988, Huppertz 1996, Kruger 1990, Horowitz 1994).

Immunologische markers

Een Amerikaanse onderzoeksgroep (Stricker 2001) rapporteert een verlaagd aantal CD3/CD57+ lymfocyten in patiënten met chronische lymeziekte. In alle 31 patiënten die getest werden voor start van antibiotische therapie en 51% van patiënten die al gestart waren met therapie op het moment van bloedafname werd een verlaagd aantal CD57+ cellen gevonden. In 5 patiënten bij wie de therapie al gestaakt was op het moment van bloedafname en 10 patiënten met een EM werd in geen van de gevallen een verlaagd aantal CD57-positieve cellen gevonden. De beschreven bevindingen werden niet bevestigd door een andere onderzoeksgroep (Marques 2009) in deze studie werd geen verschil in CD57+ /CD3- cellen gevonden tussen 9 patiënten met een post-lymesyndroom, 12 patiënten met een in het verleden behandelde lymeziekte zonder restverschijnselen en 9 gezonde controles.
In een studie werd een gemiddeld verhoogd C4a gevonden, in een indrukwekkend aantal van 445 patiënten met chronische lymeziekte, gedefinieerd als meer dan 3 maanden klachten en een positieve lyme-immunoblot (Stricker 2008). Patiënten werden ingedeeld in een groep met vooral neurologische klachten en een groep

met spier- en gewrichtsklachten. Een gemiddeld verhoogd C4a werd vooral gevonden bij patiënten met spier- en gewrichtsklachten. Bij patiënten die klinisch verbeterden onder behandeling daalde het C4a gemiddeld in de follow-up terwijl het gemiddeld steeg bij patiënten die niet verbeterden onder therapie.

Meting van CXCL13-spiegels in de liquor werd in 8 studies in patiëntenmonsters beschreven. Bij vroege neuroborreliose werd in een hoog percentage (88-100%) een verhoogd CXCL13-spiegel gevonden (Ruprecht 2005, Ruprecht 2007, Ljøstad 2008, Senel 2010, Schmidt 2011, Tjernberg 2011, Wutte 2011, v Burgel 2011). CXCL13-bepaling is niet specifiek voor infecties met *B. burgdorferi.* Bij patiënten met infecties door andere spirocheten werd verhoogd CXCL13 gemeld (Ruprecht 2007, Senel 2010) en ook in liquores van patiënten met een aantal andere neurologische aandoeningen werd incidenteel een verhoogd CXCL13 gevonden (Ljøstad 2008, Senel 2010, v Burgel 2011). Het CXCL13 lijkt snel te normaliseren na behandeling van een vroege neuroborreliose (Ljøstad 2008, Senel 2010).
In serum laat CXCL13 een grote variatie zien in waarden en zijn de waarden niet significant hoger in neuroborreliose patiënten dan in controle groepen, waarmee de bepaling in serum niet bruikbaar is voor diagnostiek naar neuroborreliose (Senel 2010, Wutte 2011).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Baehr von V, Liebentahl C, Gaida B, Schmidt FP, Baehr R. Volk HD, Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes bei |Patienten mit Borreliose J Lab Med 2007;31:149-158.
Breter F, Klade H, Stanek G. Lymfozytenproliferationstest bei kutanen Manifestationen der LymeBorreliose. Wien Med wochenschr. 1995;7/8:170-173.
Buechner SA, Lautenschlager S, Itin P, Bircher A, Erb P. Lymfoproliferative responses to borrelia burgdorferi in Patinets with erythema migrans, Acrodermatitis Chronica Atroficans, Lymfadenosis Benigna Cutis and Morphea. Arch Dermatol. 1995;131:673-677.
Burgel van ND, Bakels F, Kroes ACM, van Dam AP. Discriminating Lyme Neuroborreliosis from Other Neuroinflammatory Diseases by Levels of CXCL13 in Cerebrospinal Fluid. J Clin Microbiol 2011; 49:2027-2030.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Dissociation of Specific T and B-lymfocyte Responses to Borrelia burgdorferi. 1998.
Dressler F, Yoshinari NH, Steere AC. The T cell Proliferative assay in the Diagnosis of Lyme disease. Ann Intern Med 1991;115:533-539.
Horrowitz HW, Pavia CS, Bittker S, Forseter G, Cooper d, Nadelman RB, Byrne D, Johnson RC, Wormser GP. Sustained Cellular IMMUNE responses to borrelia burgdorferi with Clinical Presentation and Serology. Clin Diagn lab Immunol 1994;1:373-378.
Huppertz HI, Msbauer S, Busch DH, Karch H. Lymfocyte proliferative responses to Borrelia burgdorferi in de the diagnosis of Lyme arthirits in children and adolescents. Eur J Pediatr :1996 ;297-302.
Krause a, Brade V, Schoerner C, Solbach W, Kalden JR, Burmester GR. T cell Proliferation Induced by Borrelia burgdorferi in Patients with Lyme borreliosis. Artritis and reumatism 1991:34:393-402.
Kruger H, Pulz M, Martin R, Sticht-Groh V. Long-term Persistence of specific T- and B-lymfocyte Respoinses to Borrelia burgdorferi following untreated neuroborreliosis. Infection 1990.
Lj¿stad U. Mygkand A. CSF-B-Lymfocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. J

Neurol 2008;255:732-737.
Marques A, Brown MR, Fleisher TA. Natural Killer Cell Counts Are Not Different between Patients with Post-Lyme Disease Syndrome and Controls Clin Vaccine Immunol. 2009 August; 16(8): 1249Ð1250.
Rupprecht TA, Kirschning CJ, Popp B, Kastenbauer S, Fingerle V, Pfister HW, Koedel U. Borrelia garinii Induces CXCL13 Production in Human Monocytes through Toll-Like Receptor 2. Infectio and Immunity 2007;75:4351-4356.
Rupprecht TA, Pfister HW, Angele B, Kastenbauer S, Wilske B, Koedel U. the Chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis. Neurology 2005;65:448-450.
Schmidt C, Plate A, Angele B, Pfister HW,Wick M, Koedel U, Rupprecht TA. A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme. Neurology 2011;76;1051
Senel M, Rupprecht TA, Tumani H, Pfister HW, Ludolph AC, Brettschneider J. The chemokine CXCL13 in acute neuroborreliosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:929-933.
Stricker RB, Winger EE. Decreased CD57 Lymfocyte Subset in Patients with Chronic Lyme disease. Clin Immunol 2001;76:43-48.
Tjernberg I, Henningsson AJ, Eliasson I, Forsberg P, Ernerudh J. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid chemokine CXCL13 and antibodies to the C6-peptide in Lyme neuroborreliosis. Journal of Infection 2011; 62:149-158.
Valenthine-Thon E, Ilsemann K, Sandkamp M. A novel Lymocyte transormation test (LTTMELISA) for Lyme borreliosis diagnostic Microbiol and Infect Dis 2007;57:27-34.
Vaz A, Glickstein L, FieldJA, McHugh G, Sikand VK, Damle N, Steere CA. Cellular an Humoral Immune Responses to Borrelia burgdorferi Antigens in Patients with culture-Positive early Lyme Disease. Infect Immun 2001;69:7437-7444.
Wutte N, Berghold A, Lo¬ ffler S, Zenz W, Daghofer E, Krainberger I, Kleinert G, Aberer E. CXCL13 chemokine in pediatric and adult neuroborreliosis. Acta Neurol Scand: 2011: 124: 321Ð 328.
Zoschke DC, Skemp AA, Defosse DL. Lymfoproliferative Responses to borrelia burgdorferi in Lyme disease. Annals of Internal Medicine 1991;114:285-289.

Evaluatie van een patient met (mogelijke) lymeziekte

Veelal is de aanpak van een patiënt met (mogelijke) lymeziekte betrekkelijk eenvoudig. Bij voorbeeld wanneer een patiënt zich kort na een tekenbeet meldt met een ringvormige huidafwijking op de plaats van de beet, is er weinig twijfel over de diagnose en de behandeling. Lastiger wordt het wanneer de patiënt komt met klachten die niet zo duidelijk zijn, of klachten houdt na behandeling voor lymeziekte. In dat geval is de analyse van het probleem verre van eenvoudig. Dit hoofdstuk biedt een leidraad bij de diagnostiek van lymeziekte en de besluitvorming over wel of niet behandelen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Initiële diagnose van lymeziekte

Uitgangsvraag

De initiële diagnose lymeziekte.

Aanbeveling

Maak voorafgaand aan serologisch onderzoek een inschatting van de voorafkans op actieve lymeziekte en interpreteer de uitslag van de antistoftest op basis van deze voorafkans.

Doe geen serologisch onderzoek wanneer de voorafkans op actieve lymeziekte als zeer laag is geschat.

Behandel voor lymeziekte wanneer de voorafkans op lymeziekte als hoog is geschat ongeacht de uitslag van het serologisch onderzoek.

Behandel voor lymeziekte wanneer de voorafkans op lymeziekte als intermediair is geschat en het serologisch onderzoek positief is.

Herhaal het serologisch onderzoek wanneer de voorafkans op lymeziekte als intermediair is geschat, de ziekteduur korter dan 8 weken is en in het eerste serummonster geen antistoffen zijn aangetoond; behandel voor lymeziekte als herhaalde serologie positief is.

Behandel voor lymeziekte wanneer de voorafkans op lymeziekte als laag is geschat en het serologisch onderzoek positief is. Bespreek voorafgaand aan de behandeling met de patiënt dat een andere diagnose moet worden overwogen als de behandeling geen effect heeft.

Behandel niet voor lymeziekte wanneer de voorafkans zeer laag is, ook al is serologie positief.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Het gaat in deze paragraaf om het stellen van de diagnose lymeziekte en bepalen van het therapeutisch beleid bij een patiënt die niet eerder werd behandeld voor lymeziekte. Er is geen laboratoriumtest als gouden standaard waarmee de diagnose lymeziekte met zekerheid kan worden gesteld of uitgesloten. De diagnose berust daarom op een zorgvuldige beoordeling van de blootstelling aan teken, de klachten, de waargenomen lichamelijke afwijkingen, de serologie en eventueel ander laboratoriumonderzoek dat is verricht, en de uitsluiting van andere diagnoses die de ziekteverschijnselen zouden kunnen verklaren.
In de anamnese moet worden nagegaan of de patiënt activiteiten heeft ondernomen waarbij blootstelling aan teken mogelijk is zoals buiten gebaande wegen wandelen in bossen of duinen. Vraag dus ook naar het beroep. Een ander punt van aandacht is of de patiënt één of meerdere tekenbeten heeft opgemerkt waarbij

niet alleen gevraagd moet worden naar de afgelopen maanden. De aanwezigheid van erythema migrans, overigens zeker niet obligaat voor de diagnose, kan als bewijzend worden beschouwd voor lymeziekte maar soms is de huidafwijking niet heel typisch en kan er twijfel bestaan over de diagnose (zie module “Dermatologische manifestaties bij lymeziekte”). In de anamnese wordt specifiek gevraagd naar het voorkomen van neurologische verschijnselen als zenuwpijnen en verlammingen, naar hartklachten en dan in het bijzonder ritmestoornissen en naar tekenen van al dan niet voorbijgaand ontstoken gewrichten. Een zorgvuldige tractusanamnese moet eventueel andere aangedane orgaansystemen op het spoor komen (zie (sub)modules "ziektebeelden").
Op de anamnese volgt een volledig lichamelijk onderzoek.
Als de arts zo ver is gekomen kan hij een voorafkans schatten op de diagnose lymeziekte. In de module "Relatie antistoffen en lymeziekte" zijn getalsmatige voorbeelden gegeven van sensitiviteit en specificiteit en de betekenis hiervan voor positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde, foutpositieve en foutnegatieve uitslagen van de serologie. In de praktijk is de voorafkans niet precies aan te geven als een percentage en daarom stelt de werkgroep vier categorieën van voorafkans voor: hoog, intermediair, laag en zeer laag. In kader is een leidraad gegeven voor deze inschatting. Inschatting van de kans op lymeziekte is noodzakelijk om het resultaat van het diagnostisch onderzoek te kunnen interpreteren. Zo is bij voorbeeld de positief en negatief voorspellende waarde afhankelijk van enerzijds die voorafkans en anderzijds de sensitiviteit en specificiteit van het serologisch onderzoek. Ook deze sensitiviteit en specificiteit dienen geschat te worden. De sensitiviteit is afhankelijk van de vermoede mani-festatie van lymeziekte en lager in vroege gelokaliseerde en vroege gedisseminеerde lymeziekte dan in late lymeziekte en in vroege manifestaties ook nog eens afhankelijk van de ziekteduur. Bij boswachters is de kans dat antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi* s.l. aanwezig zijn aanzienlijk hoger dan bij iemand die zich zelden in het groen begeeft hetgeen resulteert in variabele inschatting van de specificiteit voor aantonen van actieve lymeziekte. Zie de modules "Antistofvorming in relatie tot ziekteduur" en "Relatie antistoffen en lymeziekte".
In figuur 1 is de interpretatie van de serologie schematisch weergegeven in termen van wel of niet behandelen voor lymeziekte. Wanneer de voorafkans hoog of intermediair is, moet bij de interpretatie rekening worden gehouden met de ziekteduur. Is deze < 8 weken en de voorafkans hoog dan wordt behandeling geadviseerd ook als de serologie negatief is. Waarschijnlijk is in dat geval de antistofproductie nog niet op gang gekomen. Indien de ziekteduur korter dan 8 weken is en de voorafkans intermediair, is het advies om bij positieve serologie te behandelen en bij negatieve serologie het serologisch onderzoek te herhalen. Is de herhaalde serologie positief dan is behandeling geïndiceerd. Als de herhaalde serologie negatief is, maakt dit de diagnose lymeziekte onwaarschijnlijk zodat behandeling niet is aangewezen. Dit is ook het geval indien de ziekteduur langer dan 8 weken is en de voorafkans hoog of intermediair is. Ook dan maakt negatieve serologie de diagnose lymeziekte onwaarschijnlijk zodat geen behandeling wordt geadviseerd. Als ondanks negatieve serologie hoge verdenking op lymeziekte blijft bestaan kan naar uitzonderlijke verklaringen worden gezocht zoals het bestaan van humorale immuundeficiëntie of een laboratoriumfout. Herhaal in dat geval het serologisch onderzoek met een andere batch van de EIA-test of eventueel ook met een EIA van een andere fabrikant. Als er geschikt materiaal is kan ook een PCR worden gedaan. Binnen de werkgroep bestaat geen consensus over het antwoord op de vraag of niet eerder voor lymeziekte behandelde patiënten die een hoge of intermediaire voorafkans op lymeziekte hebben, bij wie het hiervoor besproken uitgebreide laboratoriumonderzoek de diagnose niet bevestigd heeft maar bij wie ook geen aannemelijke andere diagnose ter verklaring van de klachten is gesteld, in aanmerking komen voor antibiotische proefbehandeling. Als argument voor een proefbehandeling met antibiotica wordt gegeven het

feit dat er sprake kan zijn van fout-negatieve serologie. De werkgroep adviseert hier terughoudend mee om te gaan vanwege het vrijwel niet gedocumenteerd zijn van langer bestaande seronegatieve lymeziekte (zie module "Antistofvorming in relatie tot ziekteduur")
Als de voorafkans laag is, is ongeacht de ziekteduur het advies om bij positieve serologie te behandelen en bij negatieve serologie niet te behandelen omdat dan de diagnose lymeziekte zeer onwaarschijnlijk is. Wanneer bij lage voorafkans en positieve serologie besloten wordt tot behandeling blijft de diagnose lymeziekte onzeker. De behandeling zal dus mogelijk geen effect hebben. Persistentie van klachten na behandeling wijst in dat geval op een andere oorzaak van de klachten. De patiënt dient hierover voorafgaand aan de behandeling geïnformeerd te worden. Bij een zeer lage voorafkans is het advies om niet te behandelen ook al is de serologie positief. De diagnose lymeziekte blijft in dit geval zeer onwaarschijnlijk.
Wanneer volgens het schema in figuur 1 behandeling niet wordt geadviseerd, is de diagnose lymeziekte zeer onwaarschijnlijk. Als ook andere diagnoses niet aan de orde zijn, is er, wanneer het hele proces met de nodige zorgvuldigheid is afgelopen, sprake van een patiënt met somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten (SOLK). De werkgroep verwijst naar de richtlijn over dit onderwerp voor het tweesporenbeleid dat bestaat uit: (1) de klachten monitoren en bij verandering van klachtenpatroon of niet goed te verklaren toename van de klachten opnieuw diagnostiek inzetten, en (2) psychosociale aspecten in kaart brengen en zo nodig de patiënt leren om te gaan met zijn klachten en zich er zo min mogelijk door te laten beperken (Blankenstein 2010).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-156.
Blankenstein AH, Bouman TK, van der Felz-Cornelis CM, Fischer ER, van der Horst HE, Swinkels JA (red). Multidisciplinaire richtlijn: Somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijk klachten en somatoforme stoornissen. Utrecht: Trimbos-instituut; 2010.
Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-454.
Bratton RL, Whiteside JW, Hovan MJ, Engle RL, Edwards FD. Diagnosis and treatment of Lyme disease. Mayo Clin Proc. 2008; 83: 566-571.
Breier E, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72.
Carlson. Lack of Borrelia burgdorferi s.l. DNA in synovial samplews from patients with antibiotic treatment-resistant lyme arthritis. Arthritis Rheum 1999; 31: 225-232.
Cerar D, Cerar T, Ruzi?-Sablji? E, Wormser GP, Strle F. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. Am J Med. 2010; 123: 79-86.
Daniels TJ, Falco RC, Schwartz I, Varde S, Robbins RG. Deer ticks (Ixodes scapularis) and the agents of Lyme disease and human granulocytic ehrlichiosis in a New York City park. Emerg Infect Dis. 1997; 3: 353-355.
Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, Grunwaldt E, Agger WA, Franklin M, Oswald D, Cockey L, Maladorno D. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. New Engl J Med 1997; 337: 289-294.

Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-1406.
Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme diseaseÐassociated facial palsy and meningitis. Clinical Infectious Diseases 1999; 28: 569Ð74.
Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Lj¿stad U. European neuroborreliosis: quality of life 30 months after treatment. Acta Neurol Scand: DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01482.x.
Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime-axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Pediatrics 2002;109: 1173-1177.
Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcells VJ, Bell GL. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group. N Engl J Med. 1996; 335: 1270-4.
Hupl T, Hahn G, Rittig M, Krause A, Schoerner C, Schnherr U, Kalden JR, Burmester GR. Persistence of Borrelia burgdorferi s.l. in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. Arthritis Rheum 1993; 36: 1621-1626.
Henningsson AJ, Malmvall BE, Ernerudh J, Matussek A, Forsberg P. Neuroborreliosis--an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. Clin Microbiol Infect. 2010;16: 1245-1251.
Honegr K, Hulinsk D, Beran J, Dostl V, Havlasov J, ?ermkov Z. Long term and repeated electron microscopy and PCR detection of Borrelia burgdorferi s.l. sensu lato after an antibiotic treatment. Centr Eur J Publi Health 2004; 12: 6-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-337.
Karkkonen K, Hammers Stiernstedt S, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259Ð262.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-1207.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens H.-G. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neurol 1989; 236:464-469.
Liegner KB, Shapiro JR, Ramsay D, Halperin AJ, Hogrefe W, Kong L. Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic treatment with monocycline in a patient with persisting Borrelia burgdorferi s.l. infection. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 312-314.
Lipsker D, Antoni-Bach N, Hansmann Y, Jaulhac B. Long-term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. Br J Dermatol. 2002;146: 872-6.
Lj¿stad U, Mygland A. Remaining complaints 1 year after treatment for acute Lyme neuroborreliosis; frequency, pattern and risk factors. Eur J Neurol. 2010; 17: 118-123.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, Masters EJ, Grunwaldt E, Gadgil SD. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1996;124:785-791.
Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, Wisniewsky M, Collins JJ. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 661667.
Masarotti E, Luger SW, Rahn DW, Messner RP, Wong JB, Johnson RC, Steere AC. Treatment of early Lyme disease. Am J Med 1992; 92: 396-403.
Mygland A, Lj¿stad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol. 2010;17:8-16.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-916.
Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature. Brain 1996; 119: 2143-2154.
Oksi J, Marjamki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Borrelia burgdorferi s.l. detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. Ann Med 1999; 31: 225-232.
Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, MD; Einhupl KM. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. Arch Neurol. 1989; 46: 1190-1194.

Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Srgel F, Einhupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. J Infect Dis. 1991;163: 311-8.
Pfister HW, Rupprecht TA. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. Int J Med Microbiol. 2006;296 Suppl 40:11-16.
Preac-Mursic V, Marget W, Busch U, Pleterski Rigler D, Hagl S. Kill kinetics of Borrelia burgdorferi s.l. and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 9-16.
Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, Burk R, Wilske B, Reinhardt S, Bhmer R. First isolation of Borrelia burgdorferi s.l. from an iris biopsy. J Clin Neuro Ophtalmo 1993; 13: 155-161.
Renaud I, Cachin C, Gerster JC. Good outcomes of Lyme arthritis in 24 patients in an endemic area of Switzerland. Joint Bone Spine 2004; 71: 39-43.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-1094.
Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Steere AC, Dhar A, Hernandez J, Fischer PA, Sikand VK, Schoen RT, Nowakowski J, McHugh G, Persing DH. Systemic Symptoms without erythema migrans as the presenting picture of early Lyme disease. Am J Med 2003; 114: 58-62.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, 111, Liu NY, Schmid CH. Treatment of Lyme Arthritis. Arthritis and Rheumatism 1994; 37: 878-888.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of Borrelia culture-positive erythema migrans. Infection 1996; 24: 64-68.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infection 1993; 21: 83-88.
Strle F, Ruiic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother1992; 30: 543-550.
Thorstrand C, Belfrage E, Bennet R, Malmborg P, Eriksson M. Successful treatment of neuroborreliosis with ten day regimens. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 1142Ð5.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin AJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006; 43: 1089Ð1134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-965.
Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.

Follow-up lymeziekte

Uitgangsvraag

Follow-up

Aanbeveling

Neem een vervolgperiode van tenminste 3 maanden om het effect van een behandeling te beoordelen alvorens te besluiten tot falen van de behandeling.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Wanneer een behandeling voor lymeziekte wordt ingezet moet het resultaat van de behandeling worden beoordeeld. Voor de snelheid waarmee de ziekteverschijnselen na behandeling verdwijnen is geen algemene regel te geven. Uit de onderzoeken die in de module “De initiële diagnose lymfeziekte” worden besproken, lijkt het erop dat falen van de behandeling in het algemeen duidelijk wordt in de eerste maanden na de behandeling, maar dat het verdwijnen van klachten lang kan duren en dat een deel van de patiënten na een jaar nog klachten heeft. Dit komt vaker voor na behandeling voor neuroborreliose dan na behandeling voor vroege lymeziekte (zie module “Klachten na behandeling lymfeziekte”).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-156.
Blankenstein AH, Bouman TK, van der Felz-Cornelis CM, Fischer ER, van der Horst HE, Swinkels JA (red). Multidisciplinaire richtlijn: Somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijk klachten en somatoforme stoornissen. Utrecht: Trimbos-instituut; 2010.
Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-454.
Bratton RL, Whiteside JW, Hovan MJ, Engle RL, Edwards FD. Diagnosis and treatment of Lyme disease. Mayo Clin Proc. 2008; 83: 566-571.
Breier E, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72.
Carlson. Lack of Borrelia burgdorferi s.l. DNA in synovial samplews from patients with antibiotic treatment-resistant lyme arthritis. Arthritis Rheum 1999; 31: 225-232.
Cerar D, Cerar T, Ruzi?-Sablji? E, Wormser GP, Strle F. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. Am J Med.

2010; 123: 79-86.
Daniels TJ, Falco RC, Schwartz I, Varde S, Robbins RG. Deer ticks (Ixodes scapularis) and the agents of Lyme disease and human granulocytic ehrlichiosis in a New York City park. Emerg Infect Dis. 1997; 3: 353-355.
Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, Grunwaldt E, Agger WA, Franklin M, Oswald D, Cockey L, Maladorno D. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. New Engl J Med 1997; 337: 289-294.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-1406.
Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme diseaseÐassociated facial palsy and meningitis. Clinical Infectious Diseases 1999; 28: 569Ð74.
Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Lj¿stad U. European neuroborreliosis: quality of life 30 months after treatment. Acta Neurol Scand: DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01482.x.
Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime-axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Pediatrics 2002;109: 1173-1177.
Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcells VJ, Bell GL. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group. N Engl J Med. 1996; 335: 1270-4.
Hupl T, Hahn G, Rittig M, Krause A, Schoerner C, Schnherr U, Kalden JR, Burmester GR. Persistence of Borrelia burgdorferi s.l. in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. Arthritis Rheum 1993; 36: 1621-1626.
Henningsson AJ, Malmvall BE, Ernerudh J, Matussek A, Forsberg P. Neuroborreliosis--an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. Clin Microbiol Infect. 2010;16: 1245-1251.
Honegr K, Hulinsk D, Beran J, Dostl V, Havlasov J, ?ermkov Z. Long term and repeated electron microscopy and PCR detection of Borrelia burgdorferi s.l. sensu lato after an antibiotic treatment. Centr Eur J Publi Health 2004; 12: 6-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-337.
Karkkonen K, Hammers Stiernstedt S, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259Ð262.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-1207.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens H.-G. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neurol 1989; 236:464-469.
Liegner KB, Shapiro JR, Ramsay D, Halperin AJ, Hogrefe W, Kong L. Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic treatment with monocycline in a patient with persisting Borrelia burgdorferi s.l. infection. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 312-314.
Lipsker D, Antoni-Bach N, Hansmann Y, Jaulhac B. Long-term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. Br J Dermatol. 2002;146: 872-6.
Lj¿stad U, Mygland A. Remaining complaints 1 year after treatment for acute Lyme neuroborreliosis; frequency, pattern and risk factors. Eur J Neurol. 2010; 17: 118-123.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, Masters EJ, Grunwaldt E, Gadgil SD. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1996;124:785-791.
Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, Wisniewsky M, Collins JJ. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 661667.
Masarotti E, Luger SW, Rahn DW, Messner RP, Wong JB, Johnson RC, Steere AC. Treatment of early Lyme disease. Am J Med 1992; 92: 396-403.
Mygland A, Lj¿stad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol. 2010;17:8-16.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-916.

Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature. Brain 1996; 119: 2143-2154.
Oksi J, Marjamki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Borrelia burgdorferi s.l. detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. Ann Med 1999; 31: 225-232.
Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, MD; Einhupl KM. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. Arch Neurol. 1989; 46: 1190-1194.
Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Srgel F, Einhupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. J Infect Dis. 1991;163: 311-8.
Pfister HW, Rupprecht TA. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. Int J Med Microbiol. 2006;296 Suppl 40:11-16.
Preac-Mursic V, Marget W, Busch U, Pleterski Rigler D, Hagl S. Kill kinetics of Borrelia burgdorferi s.l. and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 9-16.
Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, Burk R, Wilske B, Reinhardt S, Bhmer R. First isolation of Borrelia burgdorferi s.l. from an iris biopsy. J Clin Neuro Ophtalmo 1993; 13: 155-161.
Renaud I, Cachin C, Gerster JC. Good outcomes of Lyme arthritis in 24 patients in an endemic area of Switzerland. Joint Bone Spine 2004; 71: 39-43.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-1094.
Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Steere AC, Dhar A, Hernandez J, Fischer PA, Sikand VK, Schoen RT, Nowakowski J, McHugh G, Persing DH. Systemic Symptoms without erythema migrans as the presenting picture of early Lyme disease. Am J Med 2003; 114: 58-62.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, 111, Liu NY, Schmid CH. Treatment of Lyme Arthritis. Arthritis and Rheumatism 1994; 37: 878-888.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of Borrelia culture-positive erythema migrans. Infection 1996; 24: 64-68.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infection 1993; 21: 83-88.
Strle F, Ruiic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother1992; 30: 543-550.
Thorstrand C, Belfrage E, Bennet R, Malmborg P, Eriksson M. Successful treatment of neuroborreliosis with ten day regimens. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 1142Ð5.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin AJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006; 43: 1089Ð1134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-965.
Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.

Klachten na behandeling voor lymeziekte

Uitgangsvraag

Klachten na behandeling voor lymeziekte.

Aanbeveling

Geef een tweede behandeling die voldoet aan de aanbevelingen uit deze richtlijn, wanneer een patiënt na een eerste behandeling klachten houdt en de eerste behandeling niet voldeed aan de in de richtlijn beschreven standaardbehandelingen.

Behandel een patiënt met een re-infectie op dezelfde wijze als een patiënt met een primoinfectie.

Doe aanvullende microbiologische diagnostiek bij een patiënt die na eerdere behandeling voor lymeziekte, (extra)cutane manifestaties passend bij lymeziekte heeft. Behandel afhankelijk van het resultaat van het onderzoek.

Bespreek bij een patiënt met chronische lymegeassocieerde klachten zonder aantoonbare organische afwijkingen dat:

- er geen somatische verklaring is gevonden voor de klachten;
- het zeer onwaarschijnlijk is dat de klachten veroorzaakt worden door een op dit moment actieve infectie met *Borrelia burgdorferi* s.l.;
- onderzoeken naar langdurige behandeling met antibiotica in deze situatie geen effect hebben laten zien;
- antibiotische behandeling daarom geen standaardbehandeling is;
- het de moeite waard is om na te gaan of verlichting van de klachten mogelijk is door aanpakken van psychologische en sociale factoren.

Overwegingen

Borrelia is lastig te kweken. De PCR is weinig sensitief voor andere materialen dan huidbiopten en voor een aantal materialen die gemakkelijk te verkrijgen zijn, niet gevalideerd. Een serologische test, die ziekteactiviteit meet, is niet beschikbaar. Dit alles bemoeilijkt een microbiologische bevestiging van persistentie van *Borrelia* na antibiotische behandeling bij klinisch falen van therapie, zoals beschreven in 4.3.1. Met name bij een persisterend erythema migrans na behandeling of bij het ontstaan van objectieve neurologische afwijkingen is antibiotisch falen van de therapie een aannemelijke verklaring. In deze situaties ligt opnieuw antibiotisch behandelen voor de hand. Voor een verdere discussie wordt verwezen naar paragraaf 4.3.5.
Punt van discussie bij de door de werkgroep gegeven definitie van persisterende infectie is in hoeverre er sprake kan zijn van ontsteking en weefselschade door infectie bij een patiënt met klachten zonder aantoonbare, somatische afwijkingen ondanks daarnaar verricht onderzoek. Met andere woorden kan er sprake zijn van een actieve lymeziekte waarbij het organisch substraat dat ten grondslag ligt aan de

verschijnselen, zich aan de waarneming onttrekt, en zo ja, hoe vaak is dat dan het geval? Tot het niet aantoonbaar zijn van een somatische afwijking kan pas besloten worden nadat zorgvuldig en uitgebreid diagnostisch onderzoek is gedaan dat beantwoordt aan de stand van medische kennis.

Onderbouwing

Achtergrond

Een deel van de patiënten die voor lymeziekte worden behandeld, houdt klachten na de behandeling. Hierbij kan het gaan om persisteren van de klachten, tijdelijke vermindering met daarna weer verergering van de klachten, terugkeren van klachten nadat die eerst volledig waren verdwenen of het optreden van nieuwe klachten. Al deze patronen worden hier verstaan onder het houden van klachten na behandeling.

Conclusies

Klachten na vroege gelokaliseerde lymeziekte

Niveau 2	Falen van antibiotische behandeling van vroege gelokaliseerde lymeziekte in de vorm van persisteren of recidiveren van erythema migrans, het optreden van meningitis of gedissemineerde lymeziekte is in verschillende studies beschreven bij 0-9% van de patiënten. De resultaten van de studies samengenomen faalt 2% van de patiënten. *B Luger 1995, Massarotti 1992, Dattwyler 1990, Luft 1996, Gerber 1996, Eppes 2002, Barsic 2000,Wormser 2003, Aberer 2006, Cerar 2010* *C Hulshof 1997Smith 2002, Nowakowski 2003, Wormser 2005*

Niveau 2	Persisteren van klachten als moeheid, spier-en gewrichtspijnen, geheugen- en concentratiestoornissen zijn tot 6 maanden na de behandeling beschreven bij 0-33% (over alle studies 11%) van de patiënten en bij follow-up langer dan 6 maanden bij 0-20% van de patiënten (over alle studies 5%). In de vier Europese studies met gegevens hierover is dit percentage gezamenlijk 2,6% na meer dan zes maanden. *B Luger 1995, Dattwyler 1990, Gerber 1996, Eppes 2002, Barsic 2000, Wormser 2003, Aberer 2006, Cerar 2010* *C Hulshof 1997, Smith 2002, Nowakowski 2003, Wormser 2005*

Niveau 3	Persisterende klachten als moeheid, spier- en gewrichtspijnen zijn 1 jaar na behandeling van erythema migrans in Europa even frequent aantoonbaar als in een controlegroep die nooit lymeziekte doormaakte; wel zijn de klachten bij patiënten na behandeling voor erythema migrans ernstiger dan in de controlegroep. *B Cerar 2010*

Klachten na vroege gedissemineerde lymeziekte

Niveau 2	Falen van antibiotische behandeling van vroege gedissemineerde lymeziekte is beschreven bij 0-1,5% van de patiënten waarmee het even vaak lijkt voor te komen als na behandeling voor vroege gelokaliseerde lymeziekte. *B Dattwyler 1997, Steere 2003*

Niveau 3	Persisteren van klachten als moeheid, spier- en gewrichtspijnen, geheugen- en concentratiestoornissen zijn tot 9 maanden na de behandeling voor vroege gedissemineerde lymeziekte beschreven bij 3-18% van de patiënten. *B Dattwyler 1997*

Klachten bij artritis

Niveau 3	Falen van antibiotische behandeling van artritis in de vorm van persisteren van artritis is beschreven bij 6 – 17% van de patiënten; hoe vaak het gaat om persisteren van de infectie of om reactieve artritis is niet aan te geven. *B Steere 1994* *C Renaud 2004*

Niveau 3	Bij 6% van de patiënten die met orale antibiotica werden behandeld voor artritis, trad in het latere beloop neuroborreliose op. *B Steere 1994*

Klachten bij neuroborreliose

Niveau 3	Falen van antibiotische behandeling van neuroborreliose in de vorm van een microbiologisch aangetoond recidief is éénmaal beschreven; restverschijnselen in de vorm van neuropathie, paresen en sensibiliteitsstoornissen zijn tot 24 maanden na behandeling beschreven bij 9 – 27% van de patiënten. *B Pfister 1989, 1991* *C Borg 2005, Ljøstad 2010*

Niveau 2	Persisteren van klachten als moeheid, spier- en gewrichtspijnen, geheugen- en concentratiestoornissen zijn tot 12 maanden na de behandeling voor neuroborreliose beschreven bij 12 – 32% van de patiënten. *B Karlsson 1994, Eikeland 2011* *C Karkkonen 2001, Borg 2005, Ljøstad 2010*

Niveau 3	Persisteren van pareses na behandeling van kinderen met facialisparese komt voor bij 11%. Klachten als moeheid, hoofdpijn en malaise komen na behandeling niet vaker voor dan in een controlegroep die geen lymeziekte heeft gehad. *C Skogman 2008*

Klachten bij persisterende infecties

Niveau 3	Er is een aantal gevallen beschreven die wijzen op het bestaan van persisterende infectie weliswaar na veelal te korte behandeling voor lymeziekte of behandeling in combinatie met corticosteroïden en zonder bewijs voor microbiologisch falen. In alle gevallen waren de klachten somatisch verklaard. Over het bestaan van persisterende infectie in de afwezigheid van somatische afwijkingen kan op grond van de literatuur geen uitspraak worden gedaan. *C Datwyler 1987, Liegner 1993, Häupl 1993, Preac-Mursic 1993, 1996, Carlson 1999, Oksi 1999, Honegr 2004*

Samenvatting literatuur

Hoe vaak komt het voor?
De vraag hoe vaak het voorkomt dat patiënten na een behandeling voor lymeziekte klachten hebben wordt beantwoord aan de hand van de resultaten van gerandomiseerde onderzoeken waarin verschillende behandelingen met elkaar worden vergeleken, en observationeel onderzoek waarin cohorten van behandelde patiënten worden vervolgd. De vraag wordt beantwoord voor de behandeling van vroege lymeziekte waarbij het in verreweg de meeste onderzoeken gaat om erythema migrans, en voor vroege gedisseminеerde lymeziekte, artritis en neuroborreliose. Onderscheid wordt gemaakt tussen falen van de behandeling in de zin dat er na behandeling een recidief of nieuwe manifestatie van lymeziekte is en het optreden of persisteren van niet-specifieke klachten.

Vroege gelokaliseerde lymeziekte
Zestien onderzoeken zijn beoordeeld waarvan 12 gerandomiseerde onderzoeken (Luger 1995, Breier 1996, Massarotti 1992, Dattwyler 1990, Luft 1996, Eppes 2002, Barsic 2000, Wormser 2003, Cerar 2010, Strle 1992, 1993 en 1996) en vier observationele (Hulshof 1997, Lipsker 2002, Nowakowski 2003, Wormser 2005) onderzoeken waren. De follow-up gegevens van met azitromycine behandelde patiënten zijn buiten beschouwing gelaten omdat deze behandeling minder effectief is (Massarotti 1992, Luft 1996).

In vijf van de 16 onderzoeken wordt geen falen van behandeling waargenomen in de zin van een recidief of nieuwe manifestatie anders dan artralgie (Dattwyler 1990, , Breier 1996, Hulshof 1997, Lipsker 2002, Nowakowski 2003).

In negen onderzoeken wordt falen van behandeling beschreven bij 0,5 tot 9% van de patiënten waarbij het gaat om optreden van multipel erythema migrans in 1/220 patiënten behandeld met cefuroxim-axetil of

doxycycline (0,5%) (Cerar 2010), meningitis bij 1/180 (0,5%) patiënten behandeld met ceftriaxon of doxycycline (Wormser 2003), nieuwe algemene symptomen (new constitutional symptoms) bij 1/44 (2%) patiënten behandeld met diverse antibiotica (Eppes 2002), zwelling en pijn van gewrichten, lymfocytaire meningitis of relaps van erythema migrans in 4/103 patiënten (4%) behandeld met amoxicilline (Luft 1996), persisterend erythema migrans in 11/232 patiënten (5%) en relaps van erythema migrans in 4/105 (4%) patiënten behandeld met ceftriaxon of doxycycline (Luger 1995), meningoradiculitis, facialisparese of artritis in 4/44 (9%) patiënten behandeld met phenoxymethylpenicilline of doxycycline (Strle 1992), meningitis in 2/52 patiënten en artritis in 1/52 patiënten behandeld met doxycycline (totaal 6%) (Strle 1993), artritis of meningoradiculitis in 2/42 (5%) patiënten behandeld met doxycycline (Strle 1996). Barsic (2000) beschreef twee patiënten met respectievelijk ventriculaire extrasystolen zes maanden en rechterbundeltakblok 12 maanden na behandeling. Een relatie met de eerder behandelde lymeziekte is niet zeker gemaakt. Massarotti (1992) beschreef twee patiënten met gedissemineerde lymeziekte na behandeling met respectievelijk doxycycline en amoxicilline gecombineerd met probenecid, maar beide patiënten hadden achteraf al een gedissemineerde infectie op het moment dat de behandeling startte.

Het voorkomen van niet-specifieke klachten als moeheid, spier- en gewrichtspijnen, geheugen- en concentratiestoornissen na behandeling voor vroege lymeziekte is afhankelijk van de tijd die verlopen is na de behandeling. De onderzoeken hanteren verschillende vervolgtijden wat het moeilijk maakt een consistent beeld te krijgen. De eerste drie maanden na behandeling varieert het percentage patiënten met klachten tussen de 0 en 33% (Smith 2002, Gerber 1996, Dattwyler 1990, Luger 1995, Lipsker 2002, Barsic 2000, Wormser 2003). Op zes maanden na behandeling liggen de gerapporteerde percentages van patiënten met klachten tussen de 0 en 0,5% (Eppes 2002, Gerber 1996, Dattwyler 1990). Op 12 maanden na behandeling liggen de percentages tussen de 0 en 20% (Cerar 2010, Aberer 6%, Wormser 2003, Smith 2002, Luger 1995). Drie onderzoeken met een follow-up langer dan 2 jaar rapporteren geen persisterende klachten (Lipsker 2002, Hulshof 1997, Gerber 1996). Alleen Nowakowski (2003) vermeldt op die termijn dat 10% van de patiënten klachten heeft.

Het voorkomen van niet-specifieke klachten na behandeling voor lymeziekte moet worden afgezet tegen het algemeen voorkomen van deze klachten in de populatie. Cerar (2010) heeft daartoe een controlegroep van ‘gezonde’ mensen meegenomen en vond daarin een gelijk percentage aan genoemde klachten als een jaar na behandeling voor lymeziekte.

Vroege gedissemineerde lymeziekte
Een gerandomiseerd onderzoek uit de Verenigde Staten van Amerika ter vergelijking van ceftriaxon en doxycycline voor de behandeling van vroege, gedissemineerde lymeziekte zonder tekenen van meningitis beschrijft 140 patiënten van wie er 133 multipel erythema migrans hadden. Twee patiënten (1,5%) hadden falen van de behandeling zich uitend in een persisteren van een facialisparese en het optreden van een artritis (Dattwyler 1997). De patiënt met facialisparese had geen pleiocytose in de liquor cerebrospinalis en ook na een tweede behandeling met antibiotica persisteerde de parese. Niet voor lymeziekte specifieke klachten werden gerapporteerd bij 7,3 en 5% van de patiënten na respectievelijk 3, 5 en 9 maanden.

In een onderzoek naar de effectiviteit van een lymevaccin in 10.936 patiënten werden 42 patiënten beschreven met klachten als koorts, malaise, koude rillingen, hoofdpijn of artralgie en seroconversie maar

geen erythema migrans (Steere 2003). Veertig patiënten werden behandeld met 3 – 4 weken doxycycline of amoxicillne. Twee patiënten weigerden behandeling. Zeven patiënten (18%) hadden na weken tot maanden nog artralgieën of moeheid.

Artritis
In een gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van doxycycline en amoxicilline wordt bij 9 van de 72 patiënten (12,5%) falen van de behandeling geconstateerd (Steere 1994). Vijf patiënten ontwikkelden een neuroborreliose (6%) en bij vier patiënten (6%) persisteerde de artritis. In een observationeel onderzoek waarin patiënten met verschillende antibiotica werden behandeld hadden 4 van 24 patiënten (17%) een recidief van de artritis binnen 2 maanden (Renaud 2004). In dit cohort hadden 2 patiënten (8%) na een follow-up van ruim 3 jaar klachten van spier- en gewrichtspijnen. Na toepassing van intra-articulaire corticosteroïden en synoviorthese had geen enkele patiënt nog artritis.

Neuroborreliose
Twaalf onderzoeken geven informatie over het beloop na behandeling voor neuroborreliose. (Kohlhepp 1989, Pfister 1989,1991, Karlsson 1994, Karkkonen 2001, Thorstrand 2002, Borg 2005, Skogman 2008, Ljøstad 2010, Hennigson 2010, Eikeland 2011, Dotevall 1999). Pfister et al. (1991) beschrijven een patiënt die 7,5 maand na behandeling met ceftriaxon voor neuroborreliose, hoofdpijn, koorts en artralgieën had. Uit de liquor cerebrospinalis werd *Borrelia burgdorferi s.s.* gekweekt. Persisteren van neurologische afwijkingen na behandeling is beschreven bij 9 – 27% van de patiënten (Pfister 1989, 1991, Borg 2005, Dotevall 1999, Ljøstad 2010). Het gaat om persisteren van neuropathie, sensibiliteitsstoornissen en pareses. Klachten als moeheid, pijn, geheugen- en concentratiestoornissen zijn beschreven bij 12 – 32% van de voor neuroborreliose behandelde patiënten een jaar of langer na de behandeling (Karlsson 1994, Karkkonen 2001, Borg 2005, Ljøstad 2010). Skogman et al. (2008) vergeleken het voorkomen van hoofdpijn en malaise in 177 kinderen die voor neuroborreliose waren behandeld, met het voorkomen van die klachten in 174 controlepatiënten die at random werden geselecteerd uit het Zweedse bevolkingsbestand. Blijvende facialispareses kwamen voor bij 11% van de kinderen en niet bij controles. Hoofdpijn en vermoeidheid kwamen vaker voor in de controlegroep waardoor de vraag is of deze klachten moeten worden toegeschreven aan de doorgemaakte neuroborreliose. In een patiënt-controle-onderzoek werden 50 patiënten 27 - 34 maanden na behandeling voor neuroborreliose vergeleken met 50 door de patiënt zelf geselecteerde controlepersonen (Eikeland 2011). Vijfenzestig procent van de patiënten vermeldde volledig genezen te zijn. Beoordeling van de kwaliteit van leven met vragenlijsten liet zien dat de kwaliteit van leven wat betreft fysieke en mentale gezondheid verminderd was in de patiëntengroep. Achtentwintig procent van de patiënten had geringe neurologische afwijkingen. Vermoeidheid was de belangrijkste klacht, terwijl pijn, apathie en depressie laag scoorden in beide groepen.

Oorzaken
Er zijn verschillende oorzaken mogelijk wanneer een patiënt na behandeling voor lymeziekte klachten houdt.

- De antibiotische behandeling heeft gefaald doordat het verkeerde middel werd gekozen, de verkeerde dosering werd gegeven, de duur van de behandeling onjuist was, het middel slecht geresorbeerd werd of door gebrekkige therapietrouw van de patiënt of door een niet nader te identificeren oorzaak. Er is sprake van een persisterende infectie.

- Er is sprake van een re-infectie met *Borrelia*.
- Er is traag of niet herstellende restschade.
- Er is een door *Borrelia* getriggerd, niet-infectiologisch ziektemechanisme (autoimmuun-ziekte).
- De diagnose lymeziekte was onjuist.

Persisterende klachten bij lymeziekte

In de discussie over het probleem van de patiënt die klachten houdt na behandeling, speelt het begrip persisterende infectie een belangrijke rol.

De werkgroep heeft persisterende infectie gedefinieerd als de aanwezigheid van klachten, levende *Borrelia burgdorferi s.l.* en weefselschade en ontsteking ten gevolge van infectie na behandeling voor lymeziekte. Er is dus sprake van klinisch en microbiologisch falen van de behandeling. Wanneer de patiënt niet is behandeld en klachten lang bestaan en er tekenen van actieve infectie zijn spreekt de werkgroep van chronische infectie.

Microbiologisch falen

Een absoluut zeker bewijs voor microbiologisch falen van behandeling is het kweken van een bacteriestam na antibiotische behandeling, die met typeringsonderzoek identiek is aan de voor de behandeling gekweekte stam. Daarbij dient bovendien zeker te zijn dat de patiënt therapietrouw is geweest. Een alternatieve methode is het aantonen van DNA van de bacterie voor en na antibiotische behandeling, waarbij sequentieanalyse of een andere methode aantoont dat de stammen voor en na behandeling in hoge mate aan elkaar gerelateerd zijn. Tenzij voor en na de behandeling *Borrelia burgdorferi* s.l. is gekweekt of DNA is aangetoond, is nooit zeker onderscheid te maken tussen persisterende infectie en herinfectie.

Persisterende infectie

Er zijn twee studies waarin een aantal patiënten beschreven wordt met persisterende positieve PCR voor *Borrelia burgdorferi s.l.*, gekoppeld aan klinisch falen van antibiotische therapie. Oksi et al. (1996) beschreven 3 patiënten met persisterende inflammatoire hersenafwijkingen door lymeziekte. Later beschreven zij nog eens 13 patiënten met falende behandeling voor lymeziekte uit een grotere groep van 32 falers uit een cohort van 165 patiënten waarvan er 136 werden getest na behandeling (Oksi 1999). De informatie over de patiënten is onvoldoende om een goed beeld te vormen over de aanwezigheid van ontsteking of weefselschade. Van de 13 beschreven patiënten hadden er 8 een positieve PCR van plasma, 2 een positieve PCR van plasma en een positieve bloedkweek, 1 patiënt had een positieve PCR van plasma en van een biopsie en 1 patiënt had alleen een positieve bloedkweek. Honegr et al. (2004) beschreven 18 patiënten bij wie 4 tot 68 maanden na behandeling uiteenlopende ziekteverschijnselen aanwezig waren die bij lymeziekte zouden kunnen passen al is de informatie hierover erg beperkt. Bij alle patiënten werd in plasma of liquor cerebrospinalis *B. burgdorferi s.l.* aangetoond met PCR of immuno-elektronenmicroscopie, niet met beide methoden tegelijk. De beschrijving van de PCR is onvolledig en de test op plasma is niet gevalideerd.

Er zijn enkele publicaties waarin wel met kweek of PCR *Borrelia burgdorferi s.l.* werd aangetoond na behandeling, maar in geen van deze gevallen is herinfectie met zekerheid uit te sluiten. Preac-Mursic et al. (1989, 1993, 1996) beschreven in totaal 16 patiënten met ziekteverschijnselen na behandeling voor lymeziekte. Bij 12 van hen wordt een positieve kweek gevonden voor *Borrelia burgdorferi s.l.*. Op grond hiervan lijkt er sprake van persisterende infectie, hoewel bij een aantal patiënten dit op klinische gronden

twijfelachtig is. Aangezien bij geen van deze patiënten een isolaat voorafgaand aan behandeling was gekweekt, kon typering niet plaatsvinden en herinfectie dus niet worden uitgesloten. Tien van de patiënten werden behandeld met een antibioticum en therapieduur die nu als inadequaat worden beschouwd. Twee patiënten werden met doxycycline behandeld gedurende 10 dagen, zoals voor erythema migrans nu wordt geadviseerd, maar beide patiënten gebruikten tevens corticosteroïden, wat de effectiviteit van de antibiotische therapie kan hebben verminderd. Liegner et al. (1993) beschreven een patiënt die gedurende 10 dagen voor erythema migrans werd behandeld met tetracycline. Vier maanden later was de huidafwijking nog aanwezig waarop 3 maanden werd behandeld met minocycline. De huidafwijking verbleekte, maar verdween nooit geheel. Drie maanden later had zij opnieuw een huidafwijking suggestief voor erythema migrans. Een PCR van het bloed was bij herhaling positief voor *B. burgdorferi s.l.*, de kweek van de huidafwijking was negatief. De betreffende PCR is niet gevalideerd voor bloed. Hoewel een herinfectie onaannemelijk wordt geacht gezien het verblijf in New York City, komen teken geïnfecteerd met *Borrelia burgdorferi* s.l. ook in parken van die stad voor (Daniels 1997). Häupl et al. (1993) beschreven een patiënt met artritis, choroiditis, carditis en tendinitis bij wie na langdurig gebruik van antibiotica de tendinitis ('trigger finger') persisteerde. PCR en kweek van bij operatie verkregen pees-weefsel waren positief. Bij elektronenmicroscopie werden spirocheten gezien tussen normaal uitziende collageenvezels, en werd invaginatie van fibroblasten door spirocheten gezien.

Twee onderzoekers presenteren patiënten met persisterende artritis na antibiotische behandeling zonder dat zij microbiologisch falen van de behandeling kunnen aantonen (Carlson 1999, Steere 2006). Carlson et al. (1999) beschreven 26 patiënten met persisterende artritis na behandeling. Bij geen van deze patiënten was de PCR op *Borrelia burgdorferi s.l.* positief zodat het niet zeker is dat hier sprake is van persisterende infectie. Steere et al. (2006) zien bij patiënten bij wie de artritis persisteert dat het aanvankelijke positieve PCR resultaat wel negatief wordt. Wanneer deze patiënten daarna met ontstekingsremmende middelen behandeld worden verdwijnt de artritis.

Postlymeziektesyndroom en postinfectieus syndroom

In het overzicht van mogelijke oorzaken voor het verklaren van aanhoudende klachten na behandeling voor lymeziekte, is het postlymeziektesyndroom niet genoemd. Het postlymeziektesyndroom gezien als de aanwezigheid van klachten zonder de aanwezigheid van levende bacteriën, weefselschade en ontsteking in het lichaam, valt in de categorie van een postinfectieus syndroom. Een situatie waar bij een infectieziekte wordt gezien als trigger voor de klachten maar er geen sprake is van een persisterende infectie. Het gaat hier niet om een reactie die specifiek aan een bepaald micro-organisme is gebonden. Dit wordt ten onrechte gesuggereerd door het gebruik van de term postlymeziektesyndroom. Wat niet betekent dat de werkgroep van mening is dat aanhoudende klachten niet in het kader van een postinfectieus syndroom kunnen worden verklaard. Wanneer een andere diagnose dan persisterende lymeziekte waarschijnlijker wordt geacht, moet dit worden onderbouwd met argumenten en moet die diagnose volgens de daarvoor geldende criteria worden gesteld. Een ander probleem is dat het begrip postlymeziektesyndroom in de literatuur verschillend wordt gedefinieerd (Mygland 2010, Bratton 2008, Pfister 2006, Wormser 2006). Hierdoor leidt gebruik van de term postlymeziektesyndroom tot verwarring en misverstanden. Om deze redenen heeft de werkgroep ervoor gekozen het begrip niet te gebruiken.

Analyse van klachten na behandeling voor lymeziekte

Wanneer een patiënt klachten heeft na antibiotische behandeling voor lymeziekte en de follow-up voldoende lang is geweest (paragraaf 4.2), begint een nieuw diagnostisch traject (figuur 4.2). Om te beginnen moet nagegaan worden of er sprake is van een andere diagnose dan lymeziekte. Dat de klachten optreden na behandeling voor lymeziekte maakt niet vanzelfsprekend dat de klachten daarmee te maken hebben. Hierbij moet ook de vraag aan de orde komen of de initiële diagnose lymeziekte op goede gronden was gesteld. Hiertoe moeten de diagnostische overwegingen zoals verwoord in de paragraaf over de initiële diagnose (paragraaf 4.1, kader 4.1 en figuur 4.1), de revue passeren. Zo nodig wordt de diagnose herzien. Ook het patroon van aanhoudende klachten moet bezien worden. Wanneer de antibiotische behandeling geen enkel effect heeft gehad op de klachten, doet dit twijfel rijzen aan de diagnose. Wanneer er bij de behandeling een Jarish-Herxheimer reactie is opgetreden, kan dit de diagnose versterken. Moeilijk is te zeggen wat de betekenis is van verschijnselen die eerst afnemen om daarna weer toe te nemen. Gaat het om somatische verschijnselen dan suggereert dit falen van de behandeling en persisteren van de infectie. Gaat het om niet-objectiveerbare klachten dan kan het moeilijk zijn onderscheid te maken tussen placebo-effect en werkelijk inwerking van het antibioticum op de bacterie. Wanneer er geen andere oorzaak voor de klachten wordt gevonden, is de vraag of de goede behandeling is gegeven: is het juiste middel in de juiste dosering voor de juiste duur voorgeschreven, en is de behandeling ook als bedoeld verlopen? Als dat niet het geval is dan wordt de behandeling herhaald maar nu met een correcte therapie (zie hoofdstuk 5). Als de behandeling juist is geweest komt de vraag of er sprake is van een nieuwe infectie doordat de patiënt opnieuw tekenbeten heeft gehad na beëindiging van de behandeling. Is dat het geval dan kan de patiënt behandeld worden zoals gebruikelijk is voor de vastgestelde afwijking (zie hoofdstuk 5 Behandeling).

Wanneer er geen herinfectie is komt de vraag wat precies de aard van de aanhoudende klachten is. Als er sprake is van (extra)cutane manifestaties passend bij lymeziekte wordt de bij de afwijking passende diagnostiek gedaan. Om te spreken van aanwezigheid van extracutane manifestaties passend bij lymeziekte moeten er afwijkingen zijn zoals artritis, carditis of een neurologische aandoening als meningoradiculitis, encefalitis of encefalomyelitis. Zie hoofdstuk 2 Zieketebeelden voor een uitgebreide bespreking van uitingen van lymeziekte. Wanneer er biopsie- of punctiemateriaal beschikbaar is kan geprobeerd worden *Borrelia burgdorferi s.l.* aan te tonen met PCR of eventueel een kweek (zie hoofdstuk 3 Diagnostiek). Bij de beoordeling moet rekening worden gehouden met het feit dat persisteren van artritis na behandeling ook het gevolg kan zijn van een niet-infectieus mechanisme zoals een auto-immuunproces. Persisterende afwijkingen kunnen ook het gevolg zijn van restschade na een microbiologisch succesvolle behandeling. Bij de analyse moet worden geprobeerd onderscheid te maken tussen deze mogelijkheden. Wanneer een persisterende infectie aannemelijk is, wordt de bij de afwijking passende behandeling gegeven (zie de modules betreffende de Behandeling van lymeziekte).

Als er sprake is van niet-specifieke klachten die beschreven zijn bij lymeziekte en er geen organische afwijkingen aantoonbaar zijn, dan is het onwaarschijnlijk dat de persisterende klachten het gevolg zijn van een persisterende infectie als gevolg van het falen van de initiële behandeling. Er is sprake van somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten. Onderzoeken naar langdurige behandeling met antibiotica in deze situatie hebben geen effect laten zien van deze behandeling, maar gelet op de methodologische zwakheden van de verrichtte studies is de onwerkzaamheid van antibiotica nog een punt van discussie (zie hoofdstuk 5 Behandeling). Antibiotische behandeling is daarom geen standaardbehandeling voor patiënten die eerder met antibiotica zijn behandeld en persisterende, aspecifieke klachten zonder organische

afwijkingen hebben. Patiënten met chronische ziekten of klachten hebben niet alleen fysieke stoornissen maar ervaren soms ook beperkingen op psychologisch, sociaal en praktisch gebied. Het kan de moeite waard zijn na te gaan of verlichting mogelijk is door het aanpakken van deze factoren.

Binnen de werkgroep bestaat geen consensus over het antwoord op de vraag of al eerder voor lymeziekte behandelde patiënten die chronische lymegeassocieerde klachten zonder aantoonbare organische afwijkingen hebben, in individuele gevallen in aanmerking komen voor antibiotische behandeling. Als argumenten voor een aanbeveling die de mogelijkheid van behandeling in individuele gevallen openlaat zijn genoemd dat met de onderzoeken naar de behandeling met antibiotica in deze situatie, gelet op de methodologische zwakheden (zie hoofdstuk 5) effectiviteit niet is aangetoond maar ook niet uitgesloten en het zekere voor het onzekere nemen of het voordeel van de twijfel geven omdat er geen test is waarmee actieve infectie zeker is uit te sluiten. Genoemd als argumenten om een aanbeveling te formuleren waarin behandeling met antibiotica wordt afgeraden zijn dat niet is aangetoond dat persisterende infectie de oorzaak is voor deze klachten, het niet biologisch plausibel is dat persisterende klachten zonder aantoonbare organische afwijkingen na antibiotische behandeling berusten op persisterende infectie, het ontbreken van bewijs voor effectiviteit en de nadelen van ruimhartig gebruik van antibiotica in de zin van bijwerkingen, ontwikkeling van resistentie en de complicaties van intraveneuze toediening.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-156.
Blankenstein AH, Bouman TK, van der Felz-Cornelis CM, Fischer ER, van der Horst HE, Swinkels JA (red). Multidisciplinaire richtlijn: Somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijk klachten en somatoforme stoornissen. Utrecht: Trimbos-instituut; 2010.
Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-454.
Bratton RL, Whiteside JW, Hovan MJ, Engle RL, Edwards FD. Diagnosis and treatment of Lyme disease. Mayo Clin Proc. 2008; 83: 566-571.
Breier E, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72.
Carlson. Lack of Borrelia burgdorferi s.l. DNA in synovial samplews from patients with antibiotic treatment-resistant lyme arthritis. Arthritis Rheum 1999; 31: 225-232.
Cerar D, Cerar T, Ruzi?-Sablji? E, Wormser GP, Strle F. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. Am J Med. 2010; 123: 79-86.
Daniels TJ, Falco RC, Schwartz I, Varde S, Robbins RG. Deer ticks (Ixodes scapularis) and the agents of Lyme disease and human granulocytic ehrlichiosis in a New York City park. Emerg Infect Dis. 1997; 3: 353-355.
Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, Grunwaldt E, Agger WA, Franklin M, Oswald D, Cockey L, Maladorno D. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. New Engl J Med 1997; 337: 289-294.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of

erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-1406.
Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme diseaseÐassociated facial palsy and meningitis. Clinical Infectious Diseases 1999; 28: 569Ð74.
Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Lj¿stad U. European neuroborreliosis: quality of life 30 months after treatment. Acta Neurol Scand: DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01482.x.
Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime-axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Pediatrics 2002;109: 1173-1177.
Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcells VJ, Bell GL. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group. N Engl J Med. 1996; 335: 1270-4.
Hupl T, Hahn G, Rittig M, Krause A, Schoerner C, Schnherr U, Kalden JR, Burmester GR. Persistence of Borrelia burgdorferi s.l. in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. Arthritis Rheum 1993; 36: 1621-1626.
Henningsson AJ, Malmvall BE, Ernerudh J, Matussek A, Forsberg P. Neuroborreliosis--an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. Clin Microbiol Infect. 2010;16: 1245-1251.
Honegr K, Hulinsk D, Beran J, Dostl V, Havlasov J, ?ermkov Z. Long term and repeated electron microscopy and PCR detection of Borrelia burgdorferi s.l. sensu lato after an antibiotic treatment. Centr Eur J Publi Health 2004; 12: 6-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-337.
Karkkonen K, Hammers Stiernstedt S, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259Ð262.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-1207.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens H.-G. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neurol 1989; 236:464-469.
Liegner KB, Shapiro JR, Ramsay D, Halperin AJ, Hogrefe W, Kong L. Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic treatment with monocycline in a patient with persisting Borrelia burgdorferi s.l. infection. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 312-314.
Lipsker D, Antoni-Bach N, Hansmann Y, Jaulhac B. Long-term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. Br J Dermatol. 2002;146: 872-6.
Lj¿stad U, Mygland A. Remaining complaints 1 year after treatment for acute Lyme neuroborreliosis; frequency, pattern and risk factors. Eur J Neurol. 2010; 17: 118-123.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, Masters EJ, Grunwaldt E, Gadgil SD. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1996;124:785-791.
Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, Wisniewsky M, Collins JJ. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 661667.
Masarotti E, Luger SW, Rahn DW, Messner RP, Wong JB, Johnson RC, Steere AC. Treatment of early Lyme disease. Am J Med 1992; 92: 396-403.
Mygland A, Lj¿stad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol. 2010;17:8-16.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-916.
Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature. Brain 1996; 119: 2143-2154.
Oksi J, Marjamki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Borrelia burgdorferi s.l. detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. Ann Med 1999; 31: 225-232.
Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, MD; Einhupl KM. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. Arch Neurol. 1989; 46: 1190-1194.
Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Srgel F, Einhupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime

in Lyme neuroborreliosis. J Infect Dis. 1991;163: 311-8.
Pfister HW, Rupprecht TA. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. Int J Med Microbiol. 2006;296 Suppl 40:11-16.
Preac-Mursic V, Marget W, Busch U, Pleterski Rigler D, Hagl S. Kill kinetics of Borrelia burgdorferi s.l. and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 9-16.
Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, Burk R, Wilske B, Reinhardt S, Bhmer R. First isolation of Borrelia burgdorferi s.l. from an iris biopsy. J Clin Neuro Ophtalmo 1993; 13: 155-161.
Renaud I, Cachin C, Gerster JC. Good outcomes of Lyme arthritis in 24 patients in an endemic area of Switzerland. Joint Bone Spine 2004; 71: 39-43.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-1094.
Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Steere AC, Dhar A, Hernandez J, Fischer PA, Sikand VK, Schoen RT, Nowakowski J, McHugh G, Persing DH. Systemic Symptoms without erythema migrans as the presenting picture of early Lyme disease. Am J Med 2003; 114: 58-62.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, 111, Liu NY, Schmid CH. Treatment of Lyme Arthritis. Arthritis and Rheumatism 1994; 37: 878-888.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of Borrelia culture-positive erythema migrans. Infection 1996; 24: 64-68.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infection 1993; 21: 83-88.
Strle F, Ruiic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother1992; 30: 543-550.
Thorstrand C, Belfrage E, Bennet R, Malmborg P, Eriksson M. Successful treatment of neuroborreliosis with ten day regimens. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 1142Ð5.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin AJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006; 43: 1089Ð1134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-965.
Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.

Initiële behandeling van lymeziekte

Achtereenvolgens zullen de behandelingsadviezen worden besproken van vroege gelokaliseerde lymeziekte, vroege gedissemineerde lymeziekte met en zonder meningitis, en late gedissemineerde lymeziekte waaronder chronische lyme-artritis en acrodermatitis chronica atrophicans. Voor de tweedelijnsbehandeling na falen van initiële therapie wordt verwezen naar de bewuste modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B, Aberer E, Breier F, et al. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. Inf 1996; 24: 85-7.
Aberer E, Kehldorfer M, Binder B, Schauperi H, Aberer E, Kehldorfer M, et al. The outcome of Lyme borreliosis in children. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 941-4.
Agre F, Schwartz R, Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. Am J Dis Child 1993; 147: 945-7.
Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 916-22.
Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 498-504.
Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A, Asch ES, et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 454-61.
Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-6.
Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme Arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. J Rheumatol 2000; 27: 2025-30.
Berger BW, Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 346-51.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002; 34: 421-5.
Billstein SA, Sudol TE, Spielman A, Shih CM. Ceftriaxone for pediatric patients with Lyme disease. J Infect Dis 1994; 169: 937-8.
Blaauw AA, Braat S, van Santen-Hoeufft HM, van der Linden SJ. Cardiologische afwijkingen bij patinten met Lyme-borreliose. Ned Tijdschr Geneeskd 1988; 132: 2111-4.
Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-54.
Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E, Breier F, et al. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72
Brouqui P, Badiaga S, Raoult D, Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eucaryotic cells protect Borrelia burgdorferi from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. Antimicrob Ag Chemother 1996; 40: 1552-4.
Buechner SA, Rufli T, Buechner SA, Rufli T. Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients. JAAD 1994; 30: 441-6.

Cameron D, Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. Min Med 2008; 99: 489-96.
Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Exp Rev Antiinfect Ther 2004; 2: S1-13.
Caperton EMH, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. Arch Intern Med 1990; 150: 1677-82.
Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J, et al. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 961-3.
Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, et al. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS). Med Mal Infect 2009; 39: 108-15.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM, Jr., Costello CM, Steere AC, et al. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J Infect Dis 1989; 159: 136-9.
Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS. Lyme arthritis in children. An orthopaedic perspective. J Bone Joint Surg 1987; 69: 96-9.
Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 393-7.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ, Dattwyler RJ, et al. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-6.
Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. NEJM 1997; 337: 289-94.
Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988; 1: 1191-4.
Dieterle L, Kubina FG, Staudacher T, Budingen HJ, Dieterle L, Kubina FG, et al. Neuroborreliose oder Bandscheibenvorfall? Deutsche Med Wochenschr 1989; 114: 1602-6.
Dinerman H, Steere AC, Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med 1992; 117: 281-5.
Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH. Treatment of tick-borne diseases. Ann Pharmacother 2002; 36: 1590-7.
Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. Med Sc Mon 2003; 9: I136-42.
Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25: S52-6.
Dotevall L, Hagberg L, Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 569-74.
Eppes SC, Childs JA, Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Ped 2002; 109: 1173-7.
Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebocontrolled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neur 2008; 70: 9921003.
Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. Am J Psych 1994; 151: 1571-83.
Gasser R, Fruhwald F, Schumacher M, Seinost G, Reisinger E, Eber B, et al. Reversal of Borrelia burgdorferi associated dilated cardiomyopathy by antibiotic treatment? Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 351-60.
Gasser R, Reisinger E, Sedaj B, Horvarth R, Seinost G, Keplinger A, et al. Oral treatment of late Lyme borreliosis with a combination of roxithromycin and co-trimoxazole--a pilot study on 18 patients. Acta Med Austr 1996; 23: 99-101.
Gasser R, Wendelin I, Reisinger E, Bergloff J, Feigl B, Schafhalter I, et al. Roxithromycin in the treatment of Lyme disease-update and perspectives. Infection 1995; 23 S1: S39-43.
Glatz M, Fingerle V, Wilske B, Ambros-Rudolph C, Kerl H, Mullegger RR, et al. Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant Borrelia burgdorferi sensu lato antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans. Dermatol 2008; 216: 93103.
Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neur 2007; 69: 91-102.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115: 399-423.

Hercogova J, Tomankova M, Bartak P. Contributions to the treatment of dermatologic manifestations of lyme borreliosis. Cutis 1992; 49: 409-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-7.
Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Doring E, Ganser G, Thon A, et al. Lyme arthritis in European children and adolescents. The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. Arthr Rheum 1995; 38: 361-8.
Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. Nervenarzt 2004; 75: 553-7.
Kalish RAK, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J Infect Dis 2001; 183: 453-60.
Kannian P, McHugh G, Johnson BJ, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC, et al. Antibody responses to Borrelia burgdorferi in patients with antibiotic-refractory, antibiotic-responsive, or non-antibiotic-treated Lyme arthritis. Arthr Rheum 2007; 56: 4216-25.
Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neur 2003; 60: 1916-22.
Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259-62.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B, Karlsson M, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-7.
Kellner H. Eine wiederholte antibiotische Therapie ist ineffektiv bei Patinten mit persistierenden Symptomen einer Lyme-Borreliose. Z Rheumatol 2002; 61: 64-6.
Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E, Kindstrand E, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. Acta Neurol Scand 2002; 106: 253-2.
Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. NEJM 2001; 345: 85-92.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG, Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neur 1989; 236: 464-9.
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neur 2003; 60: 1923-30
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neur 2003; 60: 1923-30
Kuiper H. Erythema migrans in Nederland: klinische en epidemiologisch onderzoek bij 77 patinten. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139: 1537-41.
Kuiper H, Cairo I, Van DA, De JB, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: A clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994; 130: 466-72
Kuiper H, Cairo I, Van DA, De JB, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: A clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994; 130: 466-72
Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK, Lawrence C, Lipton RB, et al. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur Neur 1995; 35: 113-7.
Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J, Lesnicar G, Poljak M, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Ped Infect Dis J 2003; 22: 612-7.
Lj¿stad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, doubleblind, randomised trial. Lancet Neur 2008; 7: 690-5.
Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs 1999; 57: 157-73.
Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ, et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. Neur 1997; 49: 1661-70.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. NEJM 1990; 323: 1438-44.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999; 180: 377-83.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the

treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 785-91.
Luft BJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ, Luft BJ, Halperin JJ, et al. Ceftriaxone--An effective treatment of late Lyme borreliosis. J Chemother 1989; 1: 917-9.
Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, 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.
Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. Clin Infect Dis 1996; 22: 788-93.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Erythema migrans in the immunocompromised host. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 923-32.
Merenstein DR, Rosenbaum D. Can antibiotic prophylaxis within 72 hours of a tick bite prevent Lyme disease? J Fam Pract 2001; 50: 840.
Michel CM, Collet JP. Systemic reaction in patients treated with cefotaxime for Lyme disease. Infect Dis Clin Pract 1997; 6: 391-5.
Millner MMT, Thalhammer GH. Neuroborreliosis in childhood: Treatment with penicillin sodium and ceftriaxone. Acta Dermatovener 1996; 5: 169-72
Millner M. Die Lyme-Borreliose im Kindesalter. Padiatr Padolog 1992; 27: A81-93.
Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD, Mullegger RR, Millner MM, et al. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children-a prospective study. Infect 1991; 19: 279-83.
Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med 1992; 117: 273-80.
Nowakowski JN, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 223-7.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-6.
Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, et al. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 696-701.
Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK, Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 715-9.
Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 571-81.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I, Peltomaa M, et al. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998; 30: 269-75.
Plorer A, Sepp N, Schmutzhard E, Krabichler S, Trobos S, Schauer G, et al. Effects of adequate versus inadequate treatment of cutaneous manifestations of Lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. J Invest Dermatol 1993; 100: 103-9.
Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. Inf 1989; 17: 355-9.
Reess J, Mauch E, Kornhuber HH, Reess J, Mauch E, Kornhuber HH. Subakutes organisches Psychosyndrom als klinische Manifestation einer Infektion Borrelia burgdorferi im Stadium II ohne weitere neurologische Strungen. Nervenarzt 1991; 62: 514-5.
Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM, et al. Ceftriaxoninduzierte Cholelithiasis - einde harmlose Nebenwirkung?. Klin Pad 1993; 205: 421-3.
Riedmann G, Barolin GS. Neuroborreliose. Wien Med Wochenschr 1988; 138: 613-6.
Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J, Rohacova H, et al. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. Inf 1996; 24: 88-90.
Seidel MF, Domene AB, Vetter H, Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 611-7.
Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED, Seltzer EG, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme

disease. JAMA 2000; 283: 609-16.
Shoemaker RC, Hudnell HK, House DE, Van KA, Pakes GE, Study Team., et al. Atovaquone plus cholestyramine in patients coinfected with Babesia microti and Borrelia burgdorferi refractory to other treatment. Adv Ther 2006; 23: 1-11.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-94.
Skoldenberg B, Stiernstedt G, Karlsson M, Wretlind B, Svenungsson B, Skoldenberg B, et al.Treatment of Lyme borreliosis with emphasis on neurological disease. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 317-23.
Skoldenberg B, Stiernstedt G, Karlsson M, Wretlind B, Svenungsson B, Skoldenberg B, et al.Treatment of Lyme borreliosis with emphasis on neurological disease. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 317-23.
Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of lyme disease course. Arthr Care Res 1998; 11: 419-26.
Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. NEJM 1985; 312: 869-74.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. Arth Rheum 1994; 37: 878-88.
Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH, Steere AC, et al. Antibiotic therapy in Lyme disease. Ann Intern Med 1980; 93: 1-8.
Stricker RB, Savely VR, Motanya NC, Giclas PC, Stricker RB, Savely VR, et al. Complement split products c3a and c4a in chronic lyme disease. Scand J Immunol 2009; 69: 64-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21: 380-9.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of borrelia culture-positive erythema migrans. Inf 1996; 24: 64-8.
Strle F, Maraspin V, Pleterski-Rigler D, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Jurca T, et al. Treatment of borrelial lymphocytoma. Inf 1996; 24: 80-4.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infect 1993; 21: 83-8.
Strle F, Ruzic E, Cimperman J, Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 543-50.
Suttorp-Schulten MS, Kuiper H, Kijlstra A, van Dam AP, Rothova A, Suttorp-Schulten MS, et al. Long-term effects of ceftriaxone treatment on intraocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalm1993; 116: 571-5.
Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J, Valesova H, et al. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. Inf 1996; 24: 98-102.
Van der Linde MR, van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis 1991; S77: 81-4.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED, Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Ped 2003; 112: e93-7.
Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I, Wahlberg P, et al. Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect 1994; 29: 255-61.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. J Gen Intern Med 1996; 11: 329-33.
Weber K, Neubert U, Thurmayr R, Weber K, Neubert U, Thurmayr R. Antibiotic therapy in early erythema migrans disease and related disorders. Zentr Bakt Mikrobiol 1987; 263: 377-88.
Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayr R, Herzer P, Wilske B, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 324-45.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-65.

Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.
Zeidner NS, Massung RF, Dolan MC, Dadey E, Gabitzsch E, Dietrich G, et al. A sustainedrelease formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi transmitted by tick bite. J Med Microbiol 2008; 57: 463-8.
Zimmerli W. Neuroborreliose: klinisches Spektrum, Diagnose und Therapie. Schweiz Arch Neur Psych 2003; 154: 174-7.
Zochling N, Mullegger RR, Schluepen EM, Soyer HP, Hodl S, Wienecke R, et al. Minocycline in early Lyme Borreliosis. Acta Dermatovenerol APA 1996; 5: 163-8.

Behandeling van vroege gelokaliseerde lymeziekte

Uitgangsvraag

Behandeling van vroege gelokaliseerde lymeziekte.

Aanbeveling

Behandel erythema migrans (EM) of *Borrelia*-lymfocytoom met:

- Eerste keuze: doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 10 dagen
- Tweede keuze: amoxicilline 3 dd 500 mg gedurende 14 dagen
- Derde keuze: azitromycine 1 dd 500 mg gedurende 5 dagen

Aanbeveling kinderen

Voor kinderen < 9 jaar met erythema migrans (EM) of *Borrelia*-lymfocytoom wordt aanbevolen:

- Eerste keuze: amoxicilline 50 mg/kg/dg in 3 doses PO (max. 3 dd 500 mg) gedurende 14 dagen.
- Tweede keuze: azitromycine 10 mg/kg/dg in 1 dosis PO (max. 1 dd 500 mg) gedurende 5 dagen.

Overwegingen

Bij de keuze van alternatieven voor doxycycline in geval van contra-indicaties voor dat middel heeft de werkgroep de volgende afweging gemaakt. Gebruik van orale cefalosporines is uit oogpunt van antibioticabeleid en resistentie-ontwikkeling minder gewenst, doch de effectiviteit hiervan is aangetoond (zie boven). Amoxicilline, azitromycine en claritromycine worden in de praktijk veel gebruikt voor deze indicatie, ofschoon de effectiviteit van amoxicilline slechts is aangetoond in combinatie met probenecid, de studies met azitromycine niet eenduidig zijn, en onderzoek met claritromycine nauwelijks is verricht.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	Behandeling met antibiotica heeft een gunstig effect op de genezing van EM en kan gedissemineerde en chronische lymeziekte meestentijds voorkomen. *A2 Steere 1983, Luft 1996* *B Weber 1990, Hansen 1992, Weber 1993*

Niveau 1	Ten opzichte van tetracycline zijn minocycline en amoxicilline (in combinatie met probenecid) even effectief doch geassocieerd met meer bijwerkingen, en zijn fenoxymethylpenicilline, erytromycine en roxitromycine minder effectief bij patiënten met vroege gelokaliseerde lymeziekte. *A2 Steere 1983, Dattwyler 1990* *B Breier 1996, Weber 1990, Hansen 1992*

Niveau 1	Orale cefalosporines zijn even effectief als fenoxymethylpenicilline of doxycycline bij patiënten met vroege gelokaliseerde lymeziekte. *A2 Nadelman 1992, Luger 1995, Cerar 2010* *B Arnez 1999*

n.v.t.	Studies naar de gelijkwaardigheid van azitromycine aan doxycycline, amoxicilline of fenoxymethylpenicilline bij patiënten met vroege gelokaliseerde lymeziekte laten geen eenduidig resultaat zien. *A2 Strle 1993, Luft 1996* *B Strle 1992, Strle 1996, Weber 1993, Barsic 2000, Massarotti 1992*

Niveau 3	De effectiviteit van claritromycine bij patiënten met vroege gelokaliseerde lymeziekte is niet goed onderzocht. *C Dattwyler 1996*

Dosering en behandeling

Niveau 2	Voor de behandeling van erythema migrans met doxycycline is een behandelingsduur van 10 dagen voldoende. *A2 Wormser 2003* *B Kowalski 2010*

n.v.t.	De optimale dosering van doxycycline voor behandeling van lymeziekte is niet bekend. Er zijn geen gegevens of 1 dd 100 mg even effectief is als de onderzochte dosering van 2 dd 100 mg.

Niveau 4	Behandeling van lymeziekte met amoxicilline zonder probenecid gedurende 14 dagen is nooit onderzocht. Op grond van de klinische ervaring acht de commissie amoxicilline 3 dd 500 mg gedurende 14 dagen een acceptabele behandeling voor vroege gelokaliseerde lymeziekte. *D Mening van experts*

Samenvatting literatuur

Er zijn bij patiënten met erythema migrans geen placebo-gecontroleerde studies verricht naar het nut van behandeling met antibiotica. Bij vroege gedisseminеerde lymeziekte, zoals artritis (Caperton 1990, Steere 1985) was de failure rate van placebo-behandeling echter 90100%, en gezien de potentiële ernst van gedisseminеerde en late lymeziekte wordt behandeling van alle patiënten met een erythema migrans aanbevolen.
De studies naar behandeling van vroege gelokaliseerde lymeziekte zijn alle verricht onder patiënten met een

erythema migrans. De werkgroep vond geen aanwijzingen dat de behandeling anders zou moeten zijn bij andere manifestaties van vroege gelokaliseerde lymeziekte, zoals *Borrelia*-lymfocytoom of acute, symptomatische infectie zonder erythema migrans.

Er zijn nauwelijks studies verricht naar intraveuze behandeling van ongecompliceerde vroege lymeziekte. In een Europese dubbelblinde, gerandomiseerde studie was geen significant verschil in aantal late complicaties tussen patiënten behandeld met oraal fenoxymethylpenicilline of intraveneus ceftriaxon (Weber 1990). Opgemerkt moet worden dat de studie onvoldoende power had om verschillen aan te tonen, en er een trend was naar een beter resultaat van ceftriaxon. Een andere dubbelblinde, gerandomiseerde studie vond geen verschil in uitkomst tussen patiënten met erythema migrans behandeld met eenmalig ceftriaxon 2 g i.v. gevolgd door 10 dagen doxycycline, doxycycline gedurende 10 dagen, of gedurende 20 dagen (Wormser 2003). Ook gezien het succespercentage van 100% voor andere orale middelen in een aantal andere studies, is er echter geen reden om intraveneuze therapie voor ongecompliceerde vroege lymeziekte te overwegen, de risico's en belasting voor de patiënt in aanmerking genomen.

Oudere studies hebben het effect van orale penicillines en tetracyclines bestudeerd bij patiënten met erythema migrans. Fenoxymethylpenicilline (Penicilline V) leek equivalent aan tetracycline of minocycline in 2 open studies (Breier 1996, Weber 1988) doch leidde tot een hoger percentage late complicaties (8 vs. 0%) dan tetracycline in een geblindeerde studie (Steere 1983). Minocycline had een onacceptabel hoog percentage bijwerkingen. Amoxicilline was equivalent aan doxycycline, waarbij aangetekend moet worden dat in deze studie amoxicilline werd gecombineerd met probenecid ter verhoging van de serumspiegels (Dattwyler 1990). Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht met amoxicilline zonder probenecid korter dan 20 dagen (Luft 1996).

Orale cefalosporines bleken in vergelijkende studies gelijkwaardig aan fenoxymethylpenicilline of doxycycline (Nadelman 1992, Luger 1995, Arnez 1999, Cerar 2010). In de meest recente dubbelblinde, gerandomiseerde studie werd cefuroxim-axetil 2 dd 500 mg vergeleken met doxycycline bij 285 patiënten met een erythema migrans (Cerar 2010). Uit biopten werd in 60% *B. burgdorferi* gekweekt. Een complete response bestond in 89.6 vs. 86% na 2 maanden en in 97.5 vs. 96.5% na 12 maanden (n.s.). Aangetoond therapiefalen trad op in 0 vs. 2 patiënten (1.5 %); bijwerkingen waren even frequent (16.4 vs 15.2%). Uit oogpunt van antibioticabeleid acht de werkgroep het gebruik van orale cefalosporines voor lymeziekte als eerste keus echter ongewenst, in verband met het potentiële ontstaan van resistente Gram-negatieve bacteriën.

Vergelijkende studies naar het effect van macroliden bij ongecompliceerde vroege lymeziekte zijn van wisselende kwaliteit. In kleine dubbelblinde, gerandomiseerde studies waren erytromycine en roxitromycine inferieur aan de penicillines (Steere 1983, Hansen 1992). Daarentegen was azitromycine in een vijftal Europese trials tenminste gelijkwaardig aan doxycycline of fenoxymethylpenicilline (Strle 1992, Strle 1993, Strle 1996, Weber 1993, Barsic 2000). In een kleine Amerikaanse studie leek azitromycine onder 16 patiënten even effectief als amoxicilline plus probenecid of doxycycline, doch de studie had onvoldoende power om een eventueel verschil te detecteren (Massarotti 1992). Opvallend was dat azitromycine gedurende 7 dagen in een Amerikaanse dubbelblinde, gerandomiseerde studie significant slechter was dan amoxicilline gedurende 20 dagen (Luft, 1996): van 217 patiënten had na 20 dagen 88% van de patiënten in de amoxicillinegroep een complete respons, en slechts 76% in de azitromycinegroep (p = 0.024). Redenen voor

falen op azitromycine waren een persisterend EM na 20 dagen (2 patiënten), spier- en gewrichtsklachten, en persisterende lymfocytaire meningitis. Tijdens 180 dagen follow-up ontwikkelden 17 patiënten een relaps na azitromycine en 4 na amoxicilline (p=0.005), gedefinieerd als geobjectiveerde artritis, facialisparese of andere uitval, AV-blok of meningitis, na aanvanke-lijke partiële of complete respons op 20 dagen. De conclusie van deze grote, degelijk uitgevoerde studie is dat azitromycine significant minder effectief is dan amoxicilline, maar er kan niet geconcludeerd worden of dat aan de korte (7 vs. 20 dagen) behandelduur ligt, of aan de intrinsieke activiteit van azitromycine. In een open, nietvergelijkende Amerikaanse studie was het succespercentage van claritromycine 100% (Dattwyler 1996). Er zijn helaas geen Europese studies naar claritromycine verricht voor deze indicatie.

Op grond van de beperkte gegevens en tegenstrijdige resultaten beschouwt de werkgroep macroliden niet als eerste keus voor de behandeling van acute gelokaliseerde lymeziekte. Wanneer als tweede keus toch voor behandeling met een macrolide wordt gekozen, dan verdient azitromycine (1 dd 500 mg gedurende 7 dagen) op grond van de gepubliceerde studies de voorkeur.

Dosering en behandelingsduur

Doxycycline

Naar de optimale dosering van doxycycline is geen vergelijkend onderzoek verricht. Op 2 studies na zijn alle trials gedaan met een dosering van 2 dd 100 mg.
Een dosering van 3 dd 100 mg doxycycline gedurende 21 dagen werd beschreven in twee niet-vergelijkende studies (Nadelman 1992, Luger 1995). De dosering van 1 dd 100 mg is voor Lymeziekte nooit onderzocht. Daarom vindt de werkgroep geen reden om af te wijken van het algemeen aanbevolen doseringsadvies van 2 dd 100 mg.

Ook de optimale behandelingsduur van erythema migrans is nauwelijks onderzocht. In vrijwel alle studies was de behandelingsduur 14 of 21 dagen, en studies met een behandelingsduur van 21 dagen lieten over het algemeen geen beter resultaat zien dan die met een kortere behandeling.

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie onder 180 patiënten met erythema migrans was de behandeling met doxycycline gedurende 10 dagen equivalent aan een behandeling gedurende 20 dagen (Wormser 2003). Late complicaties traden even frequent op in beide studiearmen, evenals in een derde arm die bestond uit eenmalig ceftriaxon 2g i.v. gevolgd door 10 dagen doxycycline.
Ook in enkele retrospectieve studies werden geen aanwijzingen gevonden dat een primaire behandelingsduur langer dan 10 dagen gunstiger zou zijn in patiënten met vroege lymeziekte. Kowalski et al. vergeleken de uitkomsten bij 607 patiënten met vroege lymeziekte, behandeld gedurende ≤10 dagen, 11-15 dagen of ≥15 dagen [Kowalski 2010]. Aangetoond falen van eerste behandeling trad op in 0.7 tot 1.5%, mogelijk falen (of reïnfectie) in 8.0–12.3%; er was geen verband met de behandelduur. Wel rapporteerde 1045% van de patiënten na gemiddeld 4.5 jaar niet-specifieke klachten zoals tintelingen of moeheid, doch geen van de klachten kwam statistisch significant vaker voor bij patiënten met een kortere initiële behandeling (Kowalski 2010, Stricker 2010).

Amoxicilline

De optimale behandelduur met amoxicilline voor vroege lymeziekte is niet onderzocht. Gerandomiseerde

studies met amoxicilline waren alle gecombineerd met probenecid ter verhoging van de serumspiegels, en betroffen een behandelingsduur van 20-21 dagen (Steere 1983, Dattwyler 1990, Luft 1996). In een zeer kleine gerandomiseerde studie kregen 19 patiënten met EM amoxicilline 3 dd 500 mg met probenecid gedurende 10 dagen, doch de studie had onvoldoende power om een eventueel verschil te detecteren met de andere behandelarmen (Massarotti 1992). Er is dus nimmer onderzoek verricht naar behandeling met amoxicilline zonder probenecid gedurende 14 dagen. Op grond van de uitgebreide klinische ervaring acht de commissie amoxicilline gedurende 14 dagen zonder probenecid toch een verantwoorde keus voor vroege gelokaliseerde lymeziekte.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B, Aberer E, Breier F, et al. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. Inf 1996; 24: 85-7.
Aberer E, Kehldorfer M, Binder B, Schauperi H, Aberer E, Kehldorfer M, et al. The outcome of Lyme borreliosis in children. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 941-4.
Agre F, Schwartz R, Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. Am J Dis Child 1993; 147: 945-7.
Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 916-22.
Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 498-504.
Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A, Asch ES, et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 454-61.
Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-6.
Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme Arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. J Rheumatol 2000; 27: 2025-30.
Berger BW, Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 346-51.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002; 34: 421-5.
Billstein SA, Sudol TE, Spielman A, Shih CM. Ceftriaxone for pediatric patients with Lyme disease. J Infect Dis 1994; 169: 937-8.
Blaauw AA, Braat S, van Santen-Hoeufft HM, van der Linden SJ. Cardiologische afwijkingen bij patinten met Lyme-borreliose. Ned Tijdschr Geneeskd 1988; 132: 2111-4.
Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-54.
Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E, Breier F, et al. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72
Brouqui P, Badiaga S, Raoult D, Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eucaryotic cells protect Borrelia burgdorferi from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. Antimicrob Ag Chemother 1996; 40: 1552-

4.
Buechner SA, Rufli T, Buechner SA, Rufli T. Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients. JAAD 1994; 30: 441-6.
Cameron D, Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. Min Med 2008; 99: 489-96.
Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Exp Rev Antiinfect Ther 2004; 2: S1-13.
Caperton EMH, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. Arch Intern Med 1990; 150: 1677-82.
Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J, et al. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 961-3.
Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, et al. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS).Med Mal Infect 2009; 39: 108-15.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM, Jr., Costello CM, Steere AC, et al. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J Infect Dis 1989; 159: 136-9.
Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS. Lyme arthritis in children. An orthopaedic perspective. J Bone Joint Surg 1987; 69: 96-9.
Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 393-7.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ, Dattwyler RJ, et al. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-6.
Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. NEJM 1997; 337: 289-94.
Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988; 1: 1191-4.
Dieterle L, Kubina FG, Staudacher T, Budingen HJ, Dieterle L, Kubina FG, et al. Neuroborreliose oder Bandscheibenvorfall? Deutsche Med Wochenschr 1989; 114: 1602-6.
Dinerman H, Steere AC, Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med 1992; 117: 281-5.
Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH. Treatment of tick-borne diseases. Ann Pharmacother 2002; 36: 1590-7.
Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. Med Sc Mon 2003; 9: I136-42.
Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25: S52-6.
Dotevall L, Hagberg L, Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 569-74.
Eppes SC, Childs JA, Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Ped 2002; 109: 1173-7.
Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebocontrolled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neur 2008; 70: 9921003.
Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. Am J Psych 1994; 151: 1571-83.
Gasser R, Fruhwald F, Schumacher M, Seinost G, Reisinger E, Eber B, et al. Reversal of Borrelia burgdorferi associated dilated cardiomyopathy by antibiotic treatment? Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 351-60.
Gasser R, Reisinger E, Sedaj B, Horvarth R, Seinost G, Keplinger A, et al. Oral treatment of late Lyme borreliosis with a combination of roxithromycin and co-trimoxazole--a pilot study on 18 patients. Acta Med Austr 1996; 23: 99-101.
Gasser R, Wendelin I, Reisinger E, Bergloff J, Feigl B, Schafhalter I, et al. Roxithromycin in the treatment of Lyme disease-update and perspectives. Infection 1995; 23 S1: S39-43.
Glatz M, Fingerle V, Wilske B, Ambros-Rudolph C, Kerl H, Mullegger RR, et al. Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant Borrelia burgdorferi sensu lato antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans. Dermatol 2008; 216: 93103.
Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of

Neurology. Neur 2007; 69: 91-102.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115: 399-423.
Hercogova J, Tomankova M, Bartak P. Contributions to the treatment of dermatologic manifestations of lyme borreliosis. Cutis 1992; 49: 409-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-7.
Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Doring E, Ganser G, Thon A, et al. Lyme arthritis in European children and adolescents. The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. Arthr Rheum 1995; 38: 361-8.
Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. Nervenarzt 2004; 75: 553-7.
Kalish RAK, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J Infect Dis 2001; 183: 453-60.
Kannian P, McHugh G, Johnson BJ, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC, et al. Antibody responses to Borrelia burgdorferi in patients with antibiotic-refractory, antibiotic-responsive, or non-antibiotic-treated Lyme arthritis. Arthr Rheum 2007; 56: 4216-25.
Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neur 2003; 60: 1916-22.
Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259-62.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B, Karlsson M, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-7.
Kellner H. Eine wiederholte antibiotische Therapie ist ineffektiv bei Patinten mit persistierenden Symptomen einer Lyme-Borreliose. Z Rheumatol 2002; 61: 64-6.
Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E, Kindstrand E, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. Acta Neurol Scand 2002; 106: 253-2.
Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. NEJM 2001; 345: 85-92.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG, Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neur 1989; 236:464-9.
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neur 2003; 60: 1923-30.
Kuiper H. Erythema migrans in Nederland: klinische en epidemiologisch onderzoek bij 77 patinten. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139: 1537-41.
Kuiper H, Cairo I, Van DA, De JB, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: A clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994; 130: 466-72.
Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK, Lawrence C, Lipton RB, et al. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur Neur 1995; 35: 113-7.
Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J, Lesnicar G, Poljak M, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Ped Infect Dis J 2003; 22: 612-7.
Lj¿stad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, doubleblind, randomised trial. Lancet Neur 2008; 7: 690-5.
Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs 1999; 57: 157-73.
Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ, et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. Neur 1997; 49: 1661-70.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. NEJM 1990; 323: 1438-44.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999; 180: 377-83.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 785-91.

Luft BJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ, Luft BJ, Halperin JJ, et al. Ceftriaxone--An effective treatment of late Lyme borreliosis. J Chemother 1989; 1: 917-9.
Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, 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.
Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. Clin Infect Dis 1996; 22: 788-93.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Erythema migrans in the immunocompromised host. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 923-32.
Merenstein DR, Rosenbaum D. Can antibiotic prophylaxis within 72 hours of a tick bite prevent Lyme disease? J Fam Pract 2001; 50: 840.
Michel CM, Collet JP. Systemic reaction in patients treated with cefotaxime for Lyme disease. Infect Dis Clin Pract 1997; 6: 391-5.
Millner MMT, Thalhammer GH. Neuroborreliosis in childhood: Treatment with penicillin sodium and ceftriaxone. Acta Dermatovener 1996; 5: 169-72
Millner M. Die Lyme-Borreliose im Kindesalter. Padiatr Padolog 1992; 27: A81-93.
Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD, Mullegger RR, Millner MM, et al. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children-a prospective study. Infect 1991; 19: 279-83.
Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med 1992; 117: 273-80.
Nowakowski JN, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 223-7.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-6.
Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, et al. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 696-701.
Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK, Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 715-9.
Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 571-81.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I, Peltomaa M, et al. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998; 30: 269-75.
Plorer A, Sepp N, Schmutzhard E, Krabichler S, Trobos S, Schauer G, et al. Effects of adequate versus inadequate treatment of cutaneous manifestations of Lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. J Invest Dermatol 1993; 100: 103-9.
Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. Inf 1989; 17: 355-9.
Reess J, Mauch E, Kornhuber HH, Reess J, Mauch E, Kornhuber HH. Subakutes organisches Psychosyndrom als klinische Manifestation einer Infektion Borrelia burgdorferi im Stadium II ohne weitere neurologische Strungen. Nervenarzt 1991; 62: 514-5.
Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM, et al. Ceftriaxoninduzierte Cholelithiasis - einde harmlose Nebenwirkung?. Klin Pad 1993; 205: 421-3.
Riedmann G, Barolin GS. Neuroborreliose. Wien Med Wochenschr 1988; 138: 613-6.
Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J, Rohacova H, et al. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. Inf 1996; 24: 88-90.
Seidel MF, Domene AB, Vetter H, Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 611-7.
Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED, Seltzer EG, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. JAMA 2000; 283: 609-16.

Shoemaker RC, Hudnell HK, House DE, Van KA, Pakes GE, Study Team., et al. Atovaquone plus cholestyramine in patients coinfected with Babesia microti and Borrelia burgdorferi refractory to other treatment. Adv Ther 2006; 23: 1-11.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-94.
Skoldenberg B, Stiernstedt G, Karlsson M, Wretlind B, Svenungsson B, Skoldenberg B, et al. Treatment of Lyme borreliosis with emphasis on neurological disease. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 317-23.
Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of lyme disease course. Arthr Care Res 1998; 11: 419-26.
Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. NEJM 1985; 312: 869-74.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. Arth Rheum 1994; 37: 878-88.
Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH, Steere AC, et al. Antibiotic therapy in Lyme disease. Ann Intern Med 1980; 93: 1-8.
Stricker RB, Savely VR, Motanya NC, Giclas PC, Stricker RB, Savely VR, et al. Complement split products c3a and c4a in chronic lyme disease. Scand J Immunol 2009; 69: 64-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of borrelia culture-positive erythema migrans. Inf 1996; 24: 64-8.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infect 1993; 21: 83-8.
Strle F, Ruzic E, Cimperman J, Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 543-50.
Suttorp-Schulten MS, Kuiper H, Kijlstra A, van Dam AP, Rothova A, Suttorp-Schulten MS, et al. Long-term effects of ceftriaxone treatment on intraocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalm1993; 116: 571-5.
Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J, Valesova H, et al. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. Inf 1996; 24: 98-102.
Van der Linde MR, van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis 1991; S77: 81-4.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED, Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Ped 2003; 112: e93-7.
Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I, Wahlberg P, et al. Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect 1994; 29: 255-61.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. J Gen Intern Med 1996; 11: 329-33.
Weber K, Neubert U, Thurmayr R, Weber K, Neubert U, Thurmayr R. Antibiotic therapy in early erythema migrans disease and related disorders. Zentr Bakt Mikrobiol 1987; 263: 377-88.
Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayr R, Herzer P, Wilske B, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 324-45.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-65.
Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.
Zeidner NS, Massung RF, Dolan MC, Dadey E, Gabitzsch E, Dietrich G, et al. A sustainedrelease formulation of doxycycline

hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi transmitted by tick bite. J Med Microbiol 2008; 57: 463-8.
Zimmerli W. Neuroborreliose: klinisches Spektrum, Diagnose und Therapie. Schweiz Arch Neur Psych 2003; 154: 174-7.
Zochling N, Mullegger RR, Schluepen EM, Soyer HP, Hodl S, Wienecke R, et al. Minocycline in early Lyme Borreliosis. Acta Dermatovenerol APA 1996; 5: 163-8.

Behandeling vroege gedissemineerde lymeziekte

Vroege gedissemineerde lymeziekte kan zich uiten als een multipel erythema migrans, lymemeningitis of carditis. Door deze variabele pathologie omvatten de meeste studies een pluriforme patiëntenpopulatie. Bovendien is de meest voorkomende manifestatie van vroege gedissemineerde lymeziekte in de Verenigde Staten een multipel erythema migrans, dat in Europa vrijwel niet voorkomt. De onderbouwing van de therapiekeuze voor deze patiëntengroep is derhalve niet sterk.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B, Aberer E, Breier F, et al. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. Inf 1996; 24: 85-7.
Aberer E, Kehldorfer M, Binder B, Schauperi H, Aberer E, Kehldorfer M, et al. The outcome of Lyme borreliosis in children. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 941-4.
Agre F, Schwartz R, Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. Am J Dis Child 1993; 147: 945-7.
Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 916-22.
Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 498-504.
Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A, Asch ES, et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 454-61.
Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-6.
Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme Arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. J Rheumatol 2000; 27: 2025-30.
Berger BW, Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 346-51.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002; 34: 421-5.
Billstein SA, Sudol TE, Spielman A, Shih CM. Ceftriaxone for pediatric patients with Lyme disease. J Infect Dis 1994; 169: 937-8.
Blaauw AA, Braat S, van Santen-Hoeufft HM, van der Linden SJ. Cardiologische afwijkingen bij patinten met Lyme-borreliose. Ned Tijdschr Geneeskd 1988; 132: 2111-4.
Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-54.
Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E, Breier F, et al. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72
Brouqui P, Badiaga S, Raoult D, Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eucaryotic cells protect Borrelia burgdorferi from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. Antimicrob Ag Chemother 1996; 40: 1552-4.
Buechner SA, Rufli T, Buechner SA, Rufli T. Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and

antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients. JAAD 1994; 30: 441-6.
Cameron D, Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. Min Med 2008; 99: 489-96.
Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Exp Rev Antiinfect Ther 2004; 2: S1-13.
Caperton EMH, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. Arch Intern Med 1990; 150: 1677-82.
Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J, et al. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 961-3.
Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, et al. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS).Med Mal Infect 2009; 39: 108-15.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM, Jr., Costello CM, Steere AC, et al. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J Infect Dis 1989; 159: 136-9.
Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS. Lyme arthritis in children. An orthopaedic perspective. J Bone Joint Surg 1987; 69: 96-9.
Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 393-7.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ, Dattwyler RJ, et al. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-6.
Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. NEJM 1997; 337: 289-94.
Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988; 1: 1191-4.
Dieterle L, Kubina FG, Staudacher T, Budingen HJ, Dieterle L, Kubina FG, et al. Neuroborreliose oder Bandscheibenvorfall? Deutsche Med Wochenschr 1989; 114: 1602-6.
Dinerman H, Steere AC, Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med 1992; 117: 281-5.
Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH. Treatment of tick-borne diseases. Ann Pharmacother 2002; 36: 1590-7.
Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. Med Sc Mon 2003; 9: I136-42.
Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25: S52-6.
Dotevall L, Hagberg L, Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 569-74.
Eppes SC, Childs JA, Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Ped 2002; 109: 1173-7.
Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebocontrolled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neur 2008; 70: 9921003.
Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. Am J Psych 1994; 151: 1571-83.
Gasser R, Fruhwald F, Schumacher M, Seinost G, Reisinger E, Eber B, et al. Reversal of Borrelia burgdorferi associated dilated cardiomyopathy by antibiotic treatment? Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 351-60.
Gasser R, Reisinger E, Sedaj B, Horvarth R, Seinost G, Keplinger A, et al. Oral treatment of late Lyme borreliosis with a combination of roxithromycin and co-trimoxazole--a pilot study on 18 patients. Acta Med Austr 1996; 23: 99-101.
Gasser R, Wendelin I, Reisinger E, Bergloff J, Feigl B, Schafhalter I, et al. Roxithromycin in the treatment of Lyme disease-update and perspectives. Infection 1995; 23 S1: S39-43.
Glatz M, Fingerle V, Wilske B, Ambros-Rudolph C, Kerl H, Mullegger RR, et al. Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant Borrelia burgdorferi sensu lato antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans. Dermatol 2008; 216: 93103.
Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neur 2007; 69: 91-102.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective

study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115: 399-423.
Hercogova J, Tomankova M, Bartak P. Contributions to the treatment of dermatologic manifestations of lyme borreliosis. Cutis 1992; 49: 409-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-7.
Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Doring E, Ganser G, Thon A, et al. Lyme arthritis in European children and adolescents. The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. Arthr Rheum 1995; 38: 361-8.
Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. Nervenarzt 2004; 75: 553-7.
Kalish RAK, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J Infect Dis 2001; 183: 453-60.
Kannian P, McHugh G, Johnson BJ, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC, et al. Antibody responses to Borrelia burgdorferi in patients with antibiotic-refractory, antibiotic-responsive, or non-antibiotic-treated Lyme arthritis. Arthr Rheum 2007; 56: 4216-25.
Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neur 2003; 60: 1916-22.
Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259-62.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B, Karlsson M, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-7.
Kellner H. Eine wiederholte antibiotische Therapie ist ineffektiv bei Patinten mit persistierenden Symptomen einer Lyme-Borreliose. Z Rheumatol 2002; 61: 64-6.
Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E, Kindstrand E, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. Acta Neurol Scand 2002; 106: 253-2.
Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. NEJM 2001; 345: 85-92.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG, Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neur 1989; 236:464-9.
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neur 2003; 60: 1923-30.
Kuiper H. Erythema migrans in Nederland: klinische en epidemiologisch onderzoek bij 77 patinten. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139: 1537-41.
Kuiper H, Cairo I, Van DA, De JB, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: A clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994; 130: 466-72.
Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK, Lawrence C, Lipton RB, et al. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur Neur 1995; 35: 113-7.
Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J, Lesnicar G, Poljak M, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Ped Infect Dis J 2003; 22: 612-7.
Lj¿stad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, doubleblind, randomised trial. Lancet Neur 2008; 7: 690-5.
Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs 1999; 57: 157-73.
Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ, et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. Neur 1997; 49: 1661-70.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. NEJM 1990; 323: 1438-44.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999; 180: 377-83.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 785-91.
Luft BJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ, Luft BJ, Halperin JJ, et al. Ceftriaxone--An effective treatment of late Lyme borreliosis. J Chemother 1989; 1: 917-9.

Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, 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.
Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. Clin Infect Dis 1996; 22: 788-93.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Erythema migrans in the immunocompromised host. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 923-32.
Merenstein DR, Rosenbaum D. Can antibiotic prophylaxis within 72 hours of a tick bite prevent Lyme disease? J Fam Pract 2001; 50: 840.
Michel CM, Collet JP. Systemic reaction in patients treated with cefotaxime for Lyme disease. Infect Dis Clin Pract 1997; 6: 391-5.
Millner MMT, Thalhammer GH. Neuroborreliosis in childhood: Treatment with penicillin sodium and ceftriaxone. Acta Dermatovener 1996; 5: 169-72
Millner M. Die Lyme-Borreliose im Kindesalter. Padiatr Padolog 1992; 27: A81-93.
Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD, Mullegger RR, Millner MM, et al. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children-a prospective study. Infect 1991; 19: 279-83.
Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med 1992; 117: 273-80.
Nowakowski JN, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 223-7.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-6.
Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, et al. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 696-701.
Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK, Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 715-9.
Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 571-81.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I, Peltomaa M, et al. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998; 30: 269-75.
Plorer A, Sepp N, Schmutzhard E, Krabichler S, Trobos S, Schauer G, et al. Effects of adequate versus inadequate treatment of cutaneous manifestations of Lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. J Invest Dermatol 1993; 100: 103-9.
Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. Inf 1989; 17: 355-9.
Reess J, Mauch E, Kornhuber HH, Reess J, Mauch E, Kornhuber HH. Subakutes organisches Psychosyndrom als klinische Manifestation einer Infektion Borrelia burgdorferi im Stadium II ohne weitere neurologische Strungen. Nervenarzt 1991; 62: 514-5.
Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM, et al. Ceftriaxoninduzierte Cholelithiasis - einde harmlose Nebenwirkung?. Klin Pad 1993; 205: 421-3.
Riedmann G, Barolin GS. Neuroborreliose. Wien Med Wochenschr 1988; 138: 613-6.
Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J, Rohacova H, et al. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. Inf 1996; 24: 88-90.
Seidel MF, Domene AB, Vetter H, Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 611-7.
Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED, Seltzer EG, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. JAMA 2000; 283: 609-16.
Shoemaker RC, Hudnell HK, House DE, Van KA, Pakes GE, Study Team., et al. Atovaquone plus cholestyramine in patients coinfected with Babesia microti and Borrelia burgdorferi refractory to other treatment. Adv Ther 2006; 23: 1-11.

Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-94.
Skoldenberg B, Stiernstedt G, Karlsson M, Wretlind B, Svenungsson B, Skoldenberg B, et al. Treatment of Lyme borreliosis with emphasis on neurological disease. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 317-23.
Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of lyme disease course. Arthr Care Res 1998; 11: 419-26.
Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. NEJM 1985; 312: 869-74.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. Arth Rheum 1994; 37: 878-88.
Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH, Steere AC, et al. Antibiotic therapy in Lyme disease. Ann Intern Med 1980; 93: 1-8.
Stricker RB, Savely VR, Motanya NC, Giclas PC, Stricker RB, Savely VR, et al. Complement split products c3a and c4a in chronic lyme disease. Scand J Immunol 2009; 69: 64-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of borrelia culture-positive erythema migrans. Inf 1996; 24: 64-8.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infect 1993; 21: 83-8.
Strle F, Ruzic E, Cimperman J, Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 543-50.
Suttorp-Schulten MS, Kuiper H, Kijlstra A, van Dam AP, Rothova A, Suttorp-Schulten MS, et al. Long-term effects of ceftriaxone treatment on intraocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalm1993; 116: 571-5.
Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J, Valesova H, et al. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. Inf 1996; 24: 98-102.
Van der Linde MR, van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis 1991; S77: 81-4.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED, Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Ped 2003; 112: e93-7.
Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I, Wahlberg P, et al. Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect 1994; 29: 255-61.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. J Gen Intern Med 1996; 11: 329-33.
Weber K, Neubert U, Thurmayr R, Weber K, Neubert U, Thurmayr R. Antibiotic therapy in early erythema migrans disease and related disorders. Zentr Bakt Mikrobiol 1987; 263: 377-88.
Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayr R, Herzer P, Wilske B, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 324-45.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-65.
Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.
Zeidner NS, Massung RF, Dolan MC, Dadey E, Gabitzsch E, Dietrich G, et al. A sustainedrelease formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi transmitted by tick bite. J Med Microbiol 2008; 57: 463-8.

Zimmerli W. Neuroborreliose: klinisches Spektrum, Diagnose und Therapie. Schweiz Arch Neur Psych 2003; 154: 174-7.
Zochling N, Mullegger RR, Schluepen EM, Soyer HP, Hodl S, Wienecke R, et al. Minocycline in early Lyme Borreliosis. Acta Dermatovenerol APA 1996; 5: 163-8.

Behandeling van lymemeningitis bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Behandeling van lymemeningitis bij lymeziekte.

Aanbeveling

Behandel lymemeningitis met ceftriaxon 1 dd 2 gram i.v. intraveneus gedurende 14 dagen.

Behandel in individuele gevallen lymemeningitis 28 dagen op basis van neurologische uitval en/of afwijkingen bij herhaald liquoronderzoek.

Behandel lymemeningitis bij contra-indicaties (anders dan allergie) voor ceftriaxon met penicilline G (12-20 ME/dag) gedurende 14 dagen. Bij allergie voor ceftriaxon komt doxycycline 1 dd 200 mg gedurende 14 dagen in aanmerking.

Aanbevelingen kinderen

Voor kinderen (< 9 jaar) met vroege neuroborreliose wordt aanbevolen:

- Eerste keuze: ceftriaxon 100 mg/kg/dg in 1 dosis (max. 1 dd 2 gram) intraveneus gedurende 14 dagen.
- Tweede keuze, bij contra-indicaties voor ceftriaxon (anders dan penicillineallergie): penicilline 200.000-400.000 E/kg/dg in 6 doses (max. 6 dd 2-3 ME) intraveneus gedurende 14 dagen.

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat de matige resultaten van de behandeling van lymemeningitis met doxycycline de keuze van dit middel voor deze indicatie niet rechtvaardigen. Op grond van het ontbreken van verdere klinische studies en gebaseerd op klinische ervaringen geeft de werkgroep de voorkeur aan behandeling met ceftriaxon 1 dd 2 gram intraveneus gedurende 14 tot 28 dagen.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	Ceftriaxon is effectief in de behandeling van lymemeningitis. Het is niet aangetoond dat penicilline G of cefotaxim gelijkwaardig zijn aan ceftriaxon in de behandeling van lymemeningitis. *B Mullegger 1991, Pfister 1989, Pfister 1981*

n.v.t.	Er zijn geen goede studies verricht naar de waarde van een behandelingsduur met ceftriaxon langer dan 14 dagen voor lymemeningitis.

Niveau 2	De gelijkwaardigheid van doxycycline aan ceftriaxon voor de behandeling van lymemeningitis is niet in studies van voldoende kwaliteit aangetoond. *A2* *Ljøstad 2008* *B* *Karlsson 1994* *C* *Dotevall 1999, Borg 2005*

Samenvatting literatuur

Alle studies naar de behandeling van vroege neuroborreliose zijn in Europa verricht. Deze studies zijn echter alle zeer klein van omvang en missen de power om belangrijke verschillen tussen de regimes te detecteren. De interpretatie wordt bovendien bemoeilijkt doordat in de meeste studies niet alleen patiënten met een meningitis maar ook met een geïsoleerde N. facialisparese zonder meningitis werden opgenomen. Ook de diagnose lymemeningitis is in deze series soms niet zeker.

Ceftriaxon
Ceftriaxon wordt beschouwd als eerste keus voor de behandeling van lymemeningitis, onder meer op basis van effectiviteit van dit middel bij late neuroborreliose en lyme-artritis, ook na eerder falen van penicilline, in observationele studies (Dattwyler 1988). Goede vergelijkende studies tussen ceftriaxon en penicilline voor vroege neuroborreliose, in het bijzonder lymemeningitis, zijn echter niet verricht.
In twee kleine, niet-geblindeerde gerandomiseerde studies werd intraveneus penicilline G vergeleken met resp. ceftriaxon en cefotaxim, waarbij geen significante verschillen tussen de beide armen werden gezien (Mullegger 1991, Pfister 1989). In een eveneens zeer kleine studie leken cefotaxim met ceftriaxon gelijkwaardig qua korte-termijn-effectiviteit, doch met meer bijwerkingen van cefotaxim (Pfister 1981). De resultaten van deze studie sluiten niet uit dat het percentage late complicaties na behandeling met cefotaxim hoger kan zijn dan na ceftriaxon (Pfister 1981). Geen van deze studies is van voldoende omvang en kwaliteit om onderbouwde uitspraken te doen over de therapiekeuze.
Naar de optimale behandelingsduur van lymemeningitis is geen onderzoek verricht. De gerandomiseerde studies met ceftriaxon voor aangetoonde lymemeningitis betreffen allen een behandelingsduur van 14 dagen. De werkgroep signaleert een trend om een langere behandelingsduur te hanteren in de praktijk. Het percentage recidieven en het persisteren van afwijkingen (pleiocytose in de liquor, craniële neuropathie, radiculopathie, parese) tot zelfs een jaar na behandeling (Kaiser 2004, Ljøstad 2010) met ceftriaxon gedurende 14 dagen zou kunnen suggereren dat een langere behandelingsduur aangewezen zou kunnen zijn. Gecontroleerd onderzoek naar een behandelingsduur langer dan 14 dagen is echter niet verricht. In een subgroep van 62 patiënten met aangetoonde neuroborreliose in een grotere studie naar behandeling van gedisseminеerde lymeziekte, die werden behandeld met ceftriaxon gedurende 21 dagen, was het succes 95% (Oksi 2007). De IDSA-richtlijnen bevelen een behandelingsduur van 14 dagen met een range van 10-28 dagen aan. De werkgroep acht het in overeenstemming hiermee mogelijk de initiële behandeling van lymemeningitis langer dan 14 dagen voort te zetten in individuele gevallen op basis van neurologische uitval en/of afwijkingen bij herhaald liquoronderzoek.

Doxycycline
Kwalitatief goede studies naar de behandeling van lymemeningitis met doxycycline zijn beperkt. In een oudere kleine, niet-geblindeerde gerandomiseerde studie leken zowel doxycycline als intraveneus penicilline

G bij patiënten met een (mogelijke) lymemeningitis matig effectief (restverschijnselen 2 weken na therapie 61% resp. 57%) (Karlsson 1994), terwijl in een andere, zeer kleine observationele studie doxycycline in een dosering van 2 dd 200 mg leidde tot persisteren van uitval of progressie in 14% (Dotevall 1999). Borg et al. beschreven twee prospectief verzamelde cohorten: 29 patiënten behandeld met ceftriaxon 1 dd 2 g gedurende 10-14 dagen in Slovenië vergeleken met 36 patiënten behandeld met doxycycline 2 dd 200 mg gedurende 10-14 dagen in Zweden, met lymemeningitis (Borg 2005). Klinisch herstel en de afname van pleiocytose bij hernieuwde lumbaalpunctie waren vergelijkbaar; 1 patiënt behandeld met ceftriaxon en 2 patiënten behandeld met doxycycline hadden een persisterende parese na 6 maanden. Op grond van de geografisch verschillende populaties en de niet-gerandomiseerde opzet zijn geen goede conclusies mogelijk op grond van deze kleine studie.

In een dubbelblinde, gerandomiseerde multicenterstudie in Noorwegen werden 102 patiënten met lymemeningitis (gedefinieerd door pleiocytose van de liquor en intrathecale *Borrelia*-antistofproductie) gerandomiseerd tussen ceftriaxon 1 dd 2 g en doxycycline 1 dd 200 mg gedurende 14 dagen (Ljøstad 2008). De gemiddelde verbetering op een samengestelde symptomenscorelijst na 4 maanden was gelijk in beide behandelgroepen (4.4 vs. -4.5 punten; 95% CI van het verschil: -0.9–1.1; p=0.84). Volledig herstel trad op in 48% van de patiënten behandeld met doxycycline en 33% van de patiënten behandeld met ceftriaxon. Hoewel vastgesteld werd dat doxycycline op het primaire eindpunt niet-inferieur was aan ceftriaxon op een samengestelde (en niet eerder gevalideerde) symptomenscorelijst, merkt de werkgroep op dat de aantallen patiënten (48 vs. 54) zeer klein waren, en dat de klinische uitkomst (33–48% volledig herstel na 4 maanden) teleurstellend waren, zodat uit deze studie niet geconcludeerd kan worden dat oraal doxycycline een optimale therapie is voor lymemeningitis.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B, Aberer E, Breier F, et al. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. Inf 1996; 24: 85-7.
Aberer E, Kehldorfer M, Binder B, Schauperi H, Aberer E, Kehldorfer M, et al. The outcome of Lyme borreliosis in children. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 941-4.
Agre F, Schwartz R, Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. Am J Dis Child 1993; 147: 945-7.
Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 916-22.
Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 498-504.
Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A, Asch ES, et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 454-61.
Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the

treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-6.
Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme Arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. J Rheumatol 2000; 27: 2025-30.
Berger BW, Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 346-51.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002; 34: 421-5.
Billstein SA, Sudol TE, Spielman A, Shih CM. Ceftriaxone for pediatric patients with Lyme disease. J Infect Dis 1994; 169: 937-8.
Blaauw AA, Braat S, van Santen-Hoeufft HM, van der Linden SJ. Cardiologische afwijkingen bij patinten met Lyme-borreliose. Ned Tijdschr Geneeskd 1988; 132: 2111-4.
Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-54.
Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E, Breier F, et al. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72
Brouqui P, Badiaga S, Raoult D, Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eucaryotic cells protect Borrelia burgdorferi from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. Antimicrob Ag Chemother 1996; 40: 1552-4.
Buechner SA, Rufli T, Buechner SA, Rufli T. Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients. JAAD 1994; 30: 441-6.
Cameron D, Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. Min Med 2008; 99: 489-96.
Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Exp Rev Antiinfect Ther 2004; 2: S1-13.
Caperton EMH, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. Arch Intern Med 1990; 150: 1677-82.
Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J, et al. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 961-3.
Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, et al. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS).Med Mal Infect 2009; 39: 108-15.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM, Jr., Costello CM, Steere AC, et al. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J Infect Dis 1989; 159: 136-9.
Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS. Lyme arthritis in children. An orthopaedic perspective. J Bone Joint Surg 1987; 69: 96-9.
Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 393-7.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ, Dattwyler RJ, et al. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-6.
Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. NEJM 1997; 337: 289-94.
Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988; 1: 1191-4.
Dieterle L, Kubina FG, Staudacher T, Budingen HJ, Dieterle L, Kubina FG, et al. Neuroborreliose oder Bandscheibenvorfall? Deutsche Med Wochenschr 1989; 114: 1602-6.
Dinerman H, Steere AC, Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med 1992; 117: 281-5.
Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH. Treatment of tick-borne diseases. Ann Pharmacother 2002; 36: 1590-7.
Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. Med Sc Mon 2003; 9: I136-42.
Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25: S52-6.
Dotevall L, Hagberg L, Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 569-74.

Eppes SC, Childs JA, Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Ped 2002; 109: 1173-7.
Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebocontrolled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neur 2008; 70: 9921003.
Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. Am J Psych 1994; 151: 1571-83.
Gasser R, Fruhwald F, Schumacher M, Seinost G, Reisinger E, Eber B, et al. Reversal of Borrelia burgdorferi associated dilated cardiomyopathy by antibiotic treatment? Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 351-60.
Gasser R, Reisinger E, Sedaj B, Horvarth R, Seinost G, Keplinger A, et al. Oral treatment of late Lyme borreliosis with a combination of roxithromycin and co-trimoxazole--a pilot study on 18 patients. Acta Med Austr 1996; 23: 99-101.
Gasser R, Wendelin I, Reisinger E, Bergloff J, Feigl B, Schafhalter I, et al. Roxithromycin in the treatment of Lyme disease-update and perspectives. Infection 1995; 23 S1: S39-43.
Glatz M, Fingerle V, Wilske B, Ambros-Rudolph C, Kerl H, Mullegger RR, et al. Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant Borrelia burgdorferi sensu lato antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans. Dermatol 2008; 216: 93103.
Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neur 2007; 69: 91-102.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115: 399-423.
Hercogova J, Tomankova M, Bartak P. Contributions to the treatment of dermatologic manifestations of lyme borreliosis. Cutis 1992; 49: 409-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-7.
Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Doring E, Ganser G, Thon A, et al. Lyme arthritis in European children and adolescents. The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. Arthr Rheum 1995; 38: 361-8.
Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. Nervenarzt 2004; 75: 553-7.
Kalish RAK, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J Infect Dis 2001; 183: 453-60.
Kannian P, McHugh G, Johnson BJ, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC, et al. Antibody responses to Borrelia burgdorferi in patients with antibiotic-refractory, antibiotic-responsive, or non-antibiotic-treated Lyme arthritis. Arthr Rheum 2007; 56: 4216-25.
Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neur 2003; 60: 1916-22.
Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259-62.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B, Karlsson M, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-7.
Kellner H. Eine wiederholte antibiotische Therapie ist ineffektiv bei Patinten mit persistierenden Symptomen einer Lyme-Borreliose. Z Rheumatol 2002; 61: 64-6.
Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E, Kindstrand E, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. Acta Neurol Scand 2002; 106: 253-2.
Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. NEJM 2001; 345: 85-92.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG, Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neur 1989; 236:464-9.
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neur 2003; 60: 1923-30.
Kuiper H. Erythema migrans in Nederland: klinische en epidemiologisch onderzoek bij 77 patinten. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139: 1537-41.

Kuiper H, Cairo I, Van DA, De JB, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: A clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994; 130: 466-72.
Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK, Lawrence C, Lipton RB, et al. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur Neur 1995; 35: 113-7.
Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J, Lesnicar G, Poljak M, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Ped Infect Dis J 2003; 22: 612-7.
Lj¿stad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, doubleblind, randomised trial. Lancet Neur 2008; 7: 690-5.
Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs 1999; 57: 157-73.
Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ, et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. Neur 1997; 49: 1661-70.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. NEJM 1990; 323: 1438-44.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999; 180: 377-83.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 785-91.
Luft BJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ, Luft BJ, Halperin JJ, et al. Ceftriaxone--An effective treatment of late Lyme borreliosis. J Chemother 1989; 1: 917-9.
Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, 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.
Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. Clin Infect Dis 1996; 22: 788-93.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Erythema migrans in the immunocompromised host. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 923-32.
Merenstein DR, Rosenbaum D. Can antibiotic prophylaxis within 72 hours of a tick bite prevent Lyme disease? J Fam Pract 2001; 50: 840.
Michel CM, Collet JP. Systemic reaction in patients treated with cefotaxime for Lyme disease. Infect Dis Clin Pract 1997; 6: 391-5.
Millner MMT, Thalhammer GH. Neuroborreliosis in childhood: Treatment with penicillin sodium and ceftriaxone. Acta Dermatovener 1996; 5: 169-72
Millner M. Die Lyme-Borreliose im Kindesalter. Padiatr Padolog 1992; 27: A81-93.
Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD, Mullegger RR, Millner MM, et al. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children-a prospective study. Infect 1991; 19: 279-83.
Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med 1992; 117: 273-80.
Nowakowski JN, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 223-7.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-6.
Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, et al. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 696-701.
Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK, Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 715-9.
Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 571-81.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I, Peltomaa M, et al. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998; 30: 269-75.
Plorer A, Sepp N, Schmutzhard E, Krabichler S, Trobos S, Schauer G, et al. Effects of adequate versus inadequate treatment of

cutaneous manifestations of Lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. J Invest Dermatol 1993; 100: 103-9.
Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. Inf 1989; 17: 355-9.
Reess J, Mauch E, Kornhuber HH, Reess J, Mauch E, Kornhuber HH. Subakutes organisches Psychosyndrom als klinische Manifestation einer Infektion Borrelia burgdorferi im Stadium II ohne weitere neurologische Strungen. Nervenarzt 1991; 62: 514-5.
Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM, et al. Ceftriaxoninduzierte Cholelithiasis - einde harmlose Nebenwirkung?. Klin Pad 1993; 205: 421-3.
Riedmann G, Barolin GS. Neuroborreliose. Wien Med Wochenschr 1988; 138: 613-6.
Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J, Rohacova H, et al. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. Inf 1996; 24: 88-90.
Seidel MF, Domene AB, Vetter H, Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 611-7.
Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED, Seltzer EG, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. JAMA 2000; 283: 609-16.
Shoemaker RC, Hudnell HK, House DE, Van KA, Pakes GE, Study Team., et al. Atovaquone plus cholestyramine in patients coinfected with Babesia microti and Borrelia burgdorferi refractory to other treatment. Adv Ther 2006; 23: 1-11.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-94.
Skoldenberg B, Stiernstedt G, Karlsson M, Wretlind B, Svenungsson B, Skoldenberg B, et al. Treatment of Lyme borreliosis with emphasis on neurological disease. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 317-23.
Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of lyme disease course. Arthr Care Res 1998; 11: 419-26.
Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. NEJM 1985; 312: 869-74.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. Arth Rheum 1994; 37: 878-88.
Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH, Steere AC, et al. Antibiotic therapy in Lyme disease. Ann Intern Med 1980; 93: 1-8.
Stricker RB, Savely VR, Motanya NC, Giclas PC, Stricker RB, Savely VR, et al. Complement split products c3a and c4a in chronic lyme disease. Scand J Immunol 2009; 69: 64-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of borrelia culture-positive erythema migrans. Inf 1996; 24: 64-8.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infect 1993; 21: 83-8.
Strle F, Ruzic E, Cimperman J, Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 543-50.
Suttorp-Schulten MS, Kuiper H, Kijlstra A, van Dam AP, Rothova A, Suttorp-Schulten MS, et al. Long-term effects of ceftriaxone treatment on intraocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalm1993; 116: 571-5.
Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J, Valesova H, et al. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. Inf 1996; 24: 98-102.
Van der Linde MR, van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis 1991; S77: 81-4.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED, Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes

of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Ped 2003; 112: e93-7.
Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I, Wahlberg P, et al. Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect 1994; 29: 255-61.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. J Gen Intern Med 1996; 11: 329-33.
Weber K, Neubert U, Thurmayr R, Weber K, Neubert U, Thurmayr R. Antibiotic therapy in early erythema migrans disease and related disorders. Zentr Bakt Mikrobiol 1987; 263: 377-88.
Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayr R, Herzer P, Wilske B, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 324-45.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-65.
Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.
Zeidner NS, Massung RF, Dolan MC, Dadey E, Gabitzsch E, Dietrich G, et al. A sustainedrelease formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi transmitted by tick bite. J Med Microbiol 2008; 57: 463-8.
Zimmerli W. Neuroborreliose: klinisches Spektrum, Diagnose und Therapie. Schweiz Arch Neur Psych 2003; 154: 174-7.
Zochling N, Mullegger RR, Schluepen EM, Soyer HP, Hodl S, Wienecke R, et al. Minocycline in early Lyme Borreliosis. Acta Dermatovenerol APA 1996; 5: 163-8.

Behandeling van geïsoleerde facialisparese bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Behandeling van geïsoleerde facialisparese bij lymeziekte.

Aanbeveling

Behandel lymegeassocieerde facialisparese met celreactie in de liquor met ceftriaxon 1 dd 2 gram i.v. gedurende 14 dagen.

Bij afwezigheid van klinische en biochemische tekenen van meningitis is doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 14 dagen een alternatief.

Aanbevelingen kinderen

Voor kinderen (< 9 jaar) met lymegeassocieerde facialisparese met celreactie in de liquor wordt aanbevolen:

- Eerste keuze: ceftriaxon 100 mg/kg/dg in 1 dosis (max. 1 dd 2 gram) intraveneus gedurende 14 dagen.
- Tweede keuze, bij contra-indicaties voor ceftriaxon (anders dan penicillineallergie): penicilline 200.000-400.000 E/kg/dg in 6 doses (max. 6 dd 2-3 ME) intraveneus gedurende 14 dagen.

Voor kinderen (< 9 jaar) met lymegeassocieerde facialisparese bij afwezigheid van celreactie in de liquor en klinisch tekenen van meningitis is amoxicilline 50 mg/kg/dg in 3 doses PO (max. 3 dd 500 mg) gedurende 14 dagen een alternatief.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	De gelijkwaardigheid van doxycycline aan ceftriaxon voor de behandeling van lymegeassocieerde facialisparese is niet aangetoond. *B Karlsson 1994 C Dotevall 1999*

Niveau 4	Er is onder experts geen overeenstemming over optimale keus van het antibioticum voor de behandeling van een facialisparese bij afwezigheid van meningitis. *D Mening van experts*

Samenvatting literatuur

Wanneer bij een patiënt met een facialisparese een lumbaalpunctie is verricht en daarbij een meningitis aangetoond is (o.a. celreactie van de liquor), dient behandeling met ceftriaxon te worden ingesteld zoals hierboven omschreven. Of behandeling met doxycycline per os even effectief is als ceftriaxon bij patiënten met een lymegeassocieerde facialisparese is niet in vergelijkende studies onderzocht. Na behandeling met 2 dd 100 mg gedurende 14 dagen hadden 2 van 11 patiënten (18%) een blijvende facialisparese (Karlsson 1994). in een kleine observationele studie onder 29 patiënten met een lymegeassocieerde facialisparese leidde doxycycline in een dosering van 2 dd 200 mg tot persisteren van uitval of progressie in 17% (Dotevall 1999).
De experts verschillen van mening of een geïsoleerde facialisparese bij afwezigheid van pleiocytose van de liquor berust op neuroborreliose en behandeling behoeft met een antibioticum. Ook naar dit onderwerp zijn geen prospectieve studies verricht. De werkgroep is van mening dat bij verdenking op een lymegeassocieerde facialisparese zonder liquorafwijkingen gekozen kan worden voor doxycycline (bij afwezigheid van contra-indicaties).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B, Aberer E, Breier F, et al. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. Inf 1996; 24: 85-7.
Aberer E, Kehldorfer M, Binder B, Schauperi H, Aberer E, Kehldorfer M, et al. The outcome of Lyme borreliosis in children. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 941-4.
Agre F, Schwartz R, Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. Am J Dis Child 1993; 147: 945-7.
Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 916-22.
Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 498-504.
Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A, Asch ES, et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 454-61.
Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-6.
Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme Arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. J Rheumatol 2000; 27: 2025-30.
Berger BW, Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 346-51.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002; 34: 421-5.
Billstein SA, Sudol TE, Spielman A, Shih CM. Ceftriaxone for pediatric patients with Lyme disease. J Infect Dis 1994; 169: 937-8.
Blaauw AA, Braat S, van Santen-Hoeufft HM, van der Linden SJ. Cardiologische afwijkingen bij patinten met Lyme-borreliose. Ned Tijdschr Geneeskd 1988; 132: 2111-4.

Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-54.
Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E, Breier F, et al. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72
Brouqui P, Badiaga S, Raoult D, Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eucaryotic cells protect Borrelia burgdorferi from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. Antimicrob Ag Chemother 1996; 40: 1552-4.
Buechner SA, Rufli T, Buechner SA, Rufli T. Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients. JAAD 1994; 30: 441-6.
Cameron D, Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. Min Med 2008; 99: 489-96.
Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Exp Rev Antiinfect Ther 2004; 2: S1-13.
Caperton EMH, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. Arch Intern Med 1990; 150: 1677-82.
Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J, et al. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 961-3.
Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, et al. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS).Med Mal Infect 2009; 39: 108-15.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM, Jr., Costello CM, Steere AC, et al. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J Infect Dis 1989; 159: 136-9.
Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS. Lyme arthritis in children. An orthopaedic perspective. J Bone Joint Surg 1987; 69: 96-9.
Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 393-7.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ, Dattwyler RJ, et al. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-6.
Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. NEJM 1997; 337: 289-94.
Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988; 1: 1191-4.
Dieterle L, Kubina FG, Staudacher T, Budingen HJ, Dieterle L, Kubina FG, et al. Neuroborreliose oder Bandscheibenvorfall? Deutsche Med Wochenschr 1989; 114: 1602-6.
Dinerman H, Steere AC, Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med 1992; 117: 281-5.
Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH. Treatment of tick-borne diseases. Ann Pharmacother 2002; 36: 1590-7.
Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. Med Sc Mon 2003; 9: I136-42.
Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25: S52-6.
Dotevall L, Hagberg L, Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 569-74.
Eppes SC, Childs JA, Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Ped 2002; 109: 1173-7.
Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebocontrolled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neur 2008; 70: 9921003.
Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. Am J Psych 1994; 151: 1571-83.
Gasser R, Fruhwald F, Schumacher M, Seinost G, Reisinger E, Eber B, et al. Reversal of Borrelia burgdorferi associated dilated cardiomyopathy by antibiotic treatment? Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 351-60.
Gasser R, Reisinger E, Sedaj B, Horvarth R, Seinost G, Keplinger A, et al. Oral treatment of late Lyme borreliosis with a combination of roxithromycin and co-trimoxazole--a pilot study on 18 patients. Acta Med Austr 1996; 23: 99-101.
Gasser R, Wendelin I, Reisinger E, Bergloff J, Feigl B, Schafhalter I, et al. Roxithromycin in the treatment of Lyme disease-

update and perspectives. Infection 1995; 23 S1: S39-43.
Glatz M, Fingerle V, Wilske B, Ambros-Rudolph C, Kerl H, Mullegger RR, et al. Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant Borrelia burgdorferi sensu lato antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans. Dermatol 2008; 216: 93103.
Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neur 2007; 69: 91-102.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115: 399-423.
Hercogova J, Tomankova M, Bartak P. Contributions to the treatment of dermatologic manifestations of lyme borreliosis. Cutis 1992; 49: 409-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-7.
Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Doring E, Ganser G, Thon A, et al. Lyme arthritis in European children and adolescents. The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. Arthr Rheum 1995; 38: 361-8.
Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. Nervenarzt 2004; 75: 553-7.
Kalish RAK, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J Infect Dis 2001; 183: 453-60.
Kannian P, McHugh G, Johnson BJ, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC, et al. Antibody responses to Borrelia burgdorferi in patients with antibiotic-refractory, antibiotic-responsive, or non-antibiotic-treated Lyme arthritis. Arthr Rheum 2007; 56: 4216-25.
Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neur 2003; 60: 1916-22.
Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259-62.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B, Karlsson M, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-7.
Kellner H. Eine wiederholte antibiotische Therapie ist ineffektiv bei Patinten mit persistierenden Symptomen einer Lyme-Borreliose. Z Rheumatol 2002; 61: 64-6.
Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E, Kindstrand E, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. Acta Neurol Scand 2002; 106: 253-2.
Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. NEJM 2001; 345: 85-92.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG, Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neur 1989; 236:464-9.
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neur 2003; 60: 1923-30.
Kuiper H. Erythema migrans in Nederland: klinische en epidemiologisch onderzoek bij 77 patinten. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139: 1537-41.
Kuiper H, Cairo I, Van DA, De JB, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: A clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994; 130: 466-72.
Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK, Lawrence C, Lipton RB, et al. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur Neur 1995; 35: 113-7.
Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J, Lesnicar G, Poljak M, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Ped Infect Dis J 2003; 22: 612-7.
Lj¿stad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, doubleblind, randomised trial. Lancet Neur 2008; 7: 690-5.
Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs 1999; 57: 157-73.
Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ, et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme

encephalopathy. Neur 1997; 49: 1661-70.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. NEJM 1990; 323: 1438-44.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999; 180: 377-83.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 785-91.
Luft BJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ, Luft BJ, Halperin JJ, et al. Ceftriaxone--An effective treatment of late Lyme borreliosis. J Chemother 1989; 1: 917-9.
Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, 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.
Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. Clin Infect Dis 1996; 22: 788-93.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Erythema migrans in the immunocompromised host. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 923-32.
Merenstein DR, Rosenbaum D. Can antibiotic prophylaxis within 72 hours of a tick bite prevent Lyme disease? J Fam Pract 2001; 50: 840.
Michel CM, Collet JP. Systemic reaction in patients treated with cefotaxime for Lyme disease. Infect Dis Clin Pract 1997; 6: 391-5.
Millner MMT, Thalhammer GH. Neuroborreliosis in childhood: Treatment with penicillin sodium and ceftriaxone. Acta Dermatovener 1996; 5: 169-72
Millner M. Die Lyme-Borreliose im Kindesalter. Padiatr Padolog 1992; 27: A81-93.
Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD, Mullegger RR, Millner MM, et al. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children-a prospective study. Infect 1991; 19: 279-83.
Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med 1992; 117: 273-80.
Nowakowski JN, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 223-7.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-6.
Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, et al. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 696-701.
Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK, Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 715-9.
Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 571-81.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I, Peltomaa M, et al. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998; 30: 269-75.
Plorer A, Sepp N, Schmutzhard E, Krabichler S, Trobos S, Schauer G, et al. Effects of adequate versus inadequate treatment of cutaneous manifestations of Lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. J Invest Dermatol 1993; 100: 103-9.
Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. Inf 1989; 17: 355-9.
Reess J, Mauch E, Kornhuber HH, Reess J, Mauch E, Kornhuber HH. Subakutes organisches Psychosyndrom als klinische Manifestation einer Infektion Borrelia burgdorferi im Stadium II ohne weitere neurologische Strungen. Nervenarzt 1991; 62: 514-5.
Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM, et al. Ceftriaxoninduzierte Cholelithiasis - einde harmlose Nebenwirkung?. Klin Pad 1993; 205: 421-3.
Riedmann G, Barolin GS. Neuroborreliose. Wien Med Wochenschr 1988; 138: 613-6.

Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J, Rohacova H, et al. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. Inf 1996; 24: 88-90.
Seidel MF, Domene AB, Vetter H, Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 611-7.
Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED, Seltzer EG, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. JAMA 2000; 283: 609-16.
Shoemaker RC, Hudnell HK, House DE, Van KA, Pakes GE, Study Team., et al. Atovaquone plus cholestyramine in patients coinfected with Babesia microti and Borrelia burgdorferi refractory to other treatment. Adv Ther 2006; 23: 1-11.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-94.
Skoldenberg B, Stiernstedt G, Karlsson M, Wretlind B, Svenungsson B, Skoldenberg B, et al. Treatment of Lyme borreliosis with emphasis on neurological disease. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 317-23.
Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of lyme disease course. Arthr Care Res 1998; 11: 419-26.
Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. NEJM 1985; 312: 869-74.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. Arth Rheum 1994; 37: 878-88.
Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH, Steere AC, et al. Antibiotic therapy in Lyme disease. Ann Intern Med 1980; 93: 1-8.
Stricker RB, Savely VR, Motanya NC, Giclas PC, Stricker RB, Savely VR, et al. Complement split products c3a and c4a in chronic lyme disease. Scand J Immunol 2009; 69: 64-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of borrelia culture-positive erythema migrans. Inf 1996; 24: 64-8.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infect 1993; 21: 83-8.
Strle F, Ruzic E, Cimperman J, Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 543-50.
Suttorp-Schulten MS, Kuiper H, Kijlstra A, van Dam AP, Rothova A, Suttorp-Schulten MS, et al. Long-term effects of ceftriaxone treatment on intraocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalm1993; 116: 571-5.
Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J, Valesova H, et al. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. Inf 1996; 24: 98-102.
Van der Linde MR, van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis 1991; S77: 81-4.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED, Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Ped 2003; 112: e93-7.
Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I, Wahlberg P, et al. Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect 1994; 29: 255-61.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. J Gen Intern Med 1996; 11: 329-33.
Weber K, Neubert U, Thurmayr R, Weber K, Neubert U, Thurmayr R. Antibiotic therapy in early erythema migrans disease and related disorders. Zentr Bakt Mikrobiol 1987; 263: 377-88.
Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayr R, Herzer P, Wilske B, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 324-45.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious

Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-65.
Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.
Zeidner NS, Massung RF, Dolan MC, Dadey E, Gabitzsch E, Dietrich G, et al. A sustainedrelease formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi transmitted by tick bite. J Med Microbiol 2008; 57: 463-8.
Zimmerli W. Neuroborreliose: klinisches Spektrum, Diagnose und Therapie. Schweiz Arch Neur Psych 2003; 154: 174-7.
Zochling N, Mullegger RR, Schluepen EM, Soyer HP, Hodl S, Wienecke R, et al. Minocycline in early Lyme Borreliosis. Acta Dermatovenerol APA 1996; 5: 163-8.

Behandeling van lymecarditis bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Behandeling van lymecarditis bij lymeziekte

Aanbeveling

Behandel symptomatische lymecarditis met ceftriaxon 1 dd 2 gram i.v. gedurende 14 dagen.

Bij contra-indicaties hiervoor is doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 21 dagen een alternatief.

Voor kinderen (< 9 jaar) met symptomatische lymecarditis wordt aanbevolen: ceftriaxon 100 mg/kg/dg in 1 dosis (max. 1 dd 2 gram) intraveneus gedurende 14 dagen.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

n.v.t.	Er zijn geen gegevens die de keuze van antimicrobiële therapie bij lymecarditis ondersteunen.

Samenvatting literatuur

Studies naar de behandeling van een lymecarditis zijn in het geheel niet verricht. Er zijn slechts enkele beschrijvingen van de behandeling van patiënten met lymecarditis met penicilline G of tetracycline (Olson 1986). Klinische bewaking en zo nodig een tijdelijke pacemaker zijn aangewezen voor symptomatische patiënten. Gezien de potentiële ernst van symptomatische lymecarditis geeft de werkgroep de voorkeur aan behandeling met intraveneus ceftriaxon, ofschoon er geen bewijs is dat orale behandeling met doxycycline minder effectief zou zijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B, Aberer E, Breier F, et al. Success and failure in the treatment of acrodermatitis

chronica atrophicans. Inf 1996; 24: 85-7.
Aberer E, Kehldorfer M, Binder B, Schauperi H, Aberer E, Kehldorfer M, et al. The outcome of Lyme borreliosis in children. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 941-4.
Agre F, Schwartz R, Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. Am J Dis Child 1993; 147: 945-7.
Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 916-22.
Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 498-504.
Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A, Asch ES, et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 454-61.
Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-6.
Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme Arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. J Rheumatol 2000; 27: 2025-30.
Berger BW, Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 346-51.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002; 34: 421-5.
Billstein SA, Sudol TE, Spielman A, Shih CM. Ceftriaxone for pediatric patients with Lyme disease. J Infect Dis 1994; 169: 937-8.
Blaauw AA, Braat S, van Santen-Hoeufft HM, van der Linden SJ. Cardiologische afwijkingen bij patinten met Lyme-borreliose. Ned Tijdschr Geneeskd 1988; 132: 2111-4.
Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-54.
Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E, Breier F, et al. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72
Brouqui P, Badiaga S, Raoult D, Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eucaryotic cells protect Borrelia burgdorferi from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. Antimicrob Ag Chemother 1996; 40: 1552-4.
Buechner SA, Rufli T, Buechner SA, Rufli T. Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients. JAAD 1994; 30: 441-6.
Cameron D, Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. Min Med 2008; 99: 489-96.
Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Exp Rev Antiinfect Ther 2004; 2: S1-13.
Caperton EMH, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. Arch Intern Med 1990; 150: 1677-82.
Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J, et al. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 961-3.
Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, et al. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS).Med Mal Infect 2009; 39: 108-15.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM, Jr., Costello CM, Steere AC, et al. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J Infect Dis 1989; 159: 136-9.
Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS. Lyme arthritis in children. An orthopaedic perspective. J Bone Joint Surg 1987; 69: 96-9.
Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 393-7.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ, Dattwyler RJ, et al. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-6.

Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. NEJM 1997; 337: 289-94.
Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988; 1: 1191-4.
Dieterle L, Kubina FG, Staudacher T, Budingen HJ, Dieterle L, Kubina FG, et al. Neuroborreliose oder Bandscheibenvorfall? Deutsche Med Wochenschr 1989; 114: 1602-6.
Dinerman H, Steere AC, Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med 1992; 117: 281-5.
Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH. Treatment of tick-borne diseases. Ann Pharmacother 2002; 36: 1590-7.
Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. Med Sc Mon 2003; 9: I136-42.
Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25: S52-6.
Dotevall L, Hagberg L, Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 569-74.
Eppes SC, Childs JA, Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Ped 2002; 109: 1173-7.
Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebocontrolled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neur 2008; 70: 9921003.
Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. Am J Psych 1994; 151: 1571-83.
Gasser R, Fruhwald F, Schumacher M, Seinost G, Reisinger E, Eber B, et al. Reversal of Borrelia burgdorferi associated dilated cardiomyopathy by antibiotic treatment? Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 351-60.
Gasser R, Reisinger E, Sedaj B, Horvarth R, Seinost G, Keplinger A, et al. Oral treatment of late Lyme borreliosis with a combination of roxithromycin and co-trimoxazole--a pilot study on 18 patients. Acta Med Austr 1996; 23: 99-101.
Gasser R, Wendelin I, Reisinger E, Bergloff J, Feigl B, Schafhalter I, et al. Roxithromycin in the treatment of Lyme disease-update and perspectives. Infection 1995; 23 S1: S39-43.
Glatz M, Fingerle V, Wilske B, Ambros-Rudolph C, Kerl H, Mullegger RR, et al. Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant Borrelia burgdorferi sensu lato antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans. Dermatol 2008; 216: 93103.
Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neur 2007; 69: 91-102.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115: 399-423.
Hercogova J, Tomankova M, Bartak P. Contributions to the treatment of dermatologic manifestations of lyme borreliosis. Cutis 1992; 49: 409-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-7.
Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Doring E, Ganser G, Thon A, et al. Lyme arthritis in European children and adolescents. The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. Arthr Rheum 1995; 38: 361-8.
Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. Nervenarzt 2004; 75: 553-7.
Kalish RAK, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J Infect Dis 2001; 183: 453-60.
Kannian P, McHugh G, Johnson BJ, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC, et al. Antibody responses to Borrelia burgdorferi in patients with antibiotic-refractory, antibiotic-responsive, or non-antibiotic-treated Lyme arthritis. Arthr Rheum 2007; 56: 4216-25.
Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neur 2003; 60: 1916-22.
Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259-62.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B, Karlsson M, et al. Comparison of intravenous

penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-7.
Kellner H. Eine wiederholte antibiotische Therapie ist ineffektiv bei Patinten mit persistierenden Symptomen einer Lyme-Borreliose. Z Rheumatol 2002; 61: 64-6.
Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E, Kindstrand E, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. Acta Neurol Scand 2002; 106: 253-2.
Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. NEJM 2001; 345: 85-92.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG, Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neur 1989; 236:464-9.
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neur 2003; 60: 1923-30.
Kuiper H. Erythema migrans in Nederland: klinische en epidemiologisch onderzoek bij 77 patinten. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139: 1537-41.
Kuiper H, Cairo I, Van DA, De JB, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: A clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994; 130: 466-72.
Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK, Lawrence C, Lipton RB, et al. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur Neur 1995; 35: 113-7.
Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J, Lesnicar G, Poljak M, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Ped Infect Dis J 2003; 22: 612-7.
Lj¿stad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, doubleblind, randomised trial. Lancet Neur 2008; 7: 690-5.
Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs 1999; 57: 157-73.
Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ, et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. Neur 1997; 49: 1661-70.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. NEJM 1990; 323: 1438-44.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999; 180: 377-83.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 785-91.
Luft BJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ, Luft BJ, Halperin JJ, et al. Ceftriaxone--An effective treatment of late Lyme borreliosis. J Chemother 1989; 1: 917-9.
Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, 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.
Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. Clin Infect Dis 1996; 22: 788-93.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Erythema migrans in the immunocompromised host. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 923-32.
Merenstein DR, Rosenbaum D. Can antibiotic prophylaxis within 72 hours of a tick bite prevent Lyme disease? J Fam Pract 2001; 50: 840.
Michel CM, Collet JP. Systemic reaction in patients treated with cefotaxime for Lyme disease. Infect Dis Clin Pract 1997; 6: 391-5.
Millner MMT, Thalhammer GH. Neuroborreliosis in childhood: Treatment with penicillin sodium and ceftriaxone. Acta Dermatovener 1996; 5: 169-72
Millner M. Die Lyme-Borreliose im Kindesalter. Padiatr Padolog 1992; 27: A81-93.
Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD, Mullegger RR, Millner MM, et al. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children-a prospective study. Infect 1991; 19: 279-83.
Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med 1992; 117: 273-80.
Nowakowski JN, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme

disease associated with erythema migrans. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 223-7.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-6.
Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, et al. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 696-701.
Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK, Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 715-9.
Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 571-81.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I, Peltomaa M, et al. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998; 30: 269-75.
Plorer A, Sepp N, Schmutzhard E, Krabichler S, Trobos S, Schauer G, et al. Effects of adequate versus inadequate treatment of cutaneous manifestations of Lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. J Invest Dermatol 1993; 100: 103-9.
Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. Inf 1989; 17: 355-9.
Reess J, Mauch E, Kornhuber HH, Reess J, Mauch E, Kornhuber HH. Subakutes organisches Psychosyndrom als klinische Manifestation einer Infektion Borrelia burgdorferi im Stadium II ohne weitere neurologische Strungen. Nervenarzt 1991; 62: 514-5.
Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM, et al. Ceftriaxoninduzierte Cholelithiasis - einde harmlose Nebenwirkung?. Klin Pad 1993; 205: 421-3.
Riedmann G, Barolin GS. Neuroborreliose. Wien Med Wochenschr 1988; 138: 613-6.
Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J, Rohacova H, et al. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. Inf 1996; 24: 88-90.
Seidel MF, Domene AB, Vetter H, Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 611-7.
Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED, Seltzer EG, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. JAMA 2000; 283: 609-16.
Shoemaker RC, Hudnell HK, House DE, Van KA, Pakes GE, Study Team., et al. Atovaquone plus cholestyramine in patients coinfected with Babesia microti and Borrelia burgdorferi refractory to other treatment. Adv Ther 2006; 23: 1-11.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-94.
Skoldenberg B, Stiernstedt G, Karlsson M, Wretlind B, Svenungsson B, Skoldenberg B, et al. Treatment of Lyme borreliosis with emphasis on neurological disease. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 317-23.
Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of lyme disease course. Arthr Care Res 1998; 11: 419-26.
Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. NEJM 1985; 312: 869-74.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. Arth Rheum 1994; 37: 878-88.
Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH, Steere AC, et al. Antibiotic therapy in Lyme disease. Ann Intern Med 1980; 93: 1-8.
Stricker RB, Savely VR, Motanya NC, Giclas PC, Stricker RB, Savely VR, et al. Complement split products c3a and c4a in chronic lyme disease. Scand J Immunol 2009; 69: 64-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in

resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of borrelia culture-positive erythema migrans. Inf 1996; 24: 64-8.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infect 1993; 21: 83-8.
Strle F, Ruzic E, Cimperman J, Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 543-50.
Suttorp-Schulten MS, Kuiper H, Kijlstra A, van Dam AP, Rothova A, Suttorp-Schulten MS, et al. Long-term effects of ceftriaxone treatment on intraocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalm1993; 116: 571-5.
Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J, Valesova H, et al. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. Inf 1996; 24: 98-102.
Van der Linde MR, van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis 1991; S77: 81-4.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED, Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Ped 2003; 112: e93-7.
Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I, Wahlberg P, et al. Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect 1994; 29: 255-61.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. J Gen Intern Med 1996; 11: 329-33.
Weber K, Neubert U, Thurmayr R, Weber K, Neubert U, Thurmayr R. Antibiotic therapy in early erythema migrans disease and related disorders. Zentr Bakt Mikrobiol 1987; 263: 377-88.
Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayr R, Herzer P, Wilske B, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 324-45.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-65.
Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.
Zeidner NS, Massung RF, Dolan MC, Dadey E, Gabitzsch E, Dietrich G, et al. A sustainedrelease formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi transmitted by tick bite. J Med Microbiol 2008; 57: 463-8.
Zimmerli W. Neuroborreliose: klinisches Spektrum, Diagnose und Therapie. Schweiz Arch Neur Psych 2003; 154: 174-7.
Zochling N, Mullegger RR, Schluepen EM, Soyer HP, Hodl S, Wienecke R, et al. Minocycline in early Lyme Borreliosis. Acta Dermatovenerol APA 1996; 5: 163-8.

Behandeling van overige vormen van gedisseminеerde lymeziekte

Uitgangsvraag

Behandeling van overige vormen van gedisseminеerde lymeziekte.

Aanbeveling

Behandel vroege gedisseminеerde lymeziekte zonder meningitis met doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 21 dagen. Bij contra-indicaties hiervoor zijn ceftriaxon 1 dd 2 gram i.v. of amoxicilline 4 dd 500 mg p.o. gedurende 14 dagen een alternatief.

Aanbeveling kinderen

Voor kinderen < 9 jaar met vroege gedisseminеerde lymeziekte zonder meningitis wordt aan-bevolen: amoxicilline 50 mg/kg/dg in 3 doses PO (max. 3 dd 500 mg) gedurende 14 dagen.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

n.v.t.	Er zijn geen gegevens om de keuze te maken tussen doxycycline en ceftriaxon bij vroege gedisseminеerde lymeziekte zonder tekenen van meningitis of N. facialisparese.

Samenvatting literatuur

Naar de behandeling van patiënten met vroege gedisseminеerde lymeziekte zonder meningitis of N. facialisparese zijn slechts twee studies verricht. In een kleine, open Europese studie van matige kwaliteit in een heterogene patiëntenpopulatie werd gesuggereerd dat Penicilline G intraveneus gedurende 10 dagen en doxycycline gedurende 8 dagen gelijkwaardig zijn (Kohlepp 1989). In een open, gerandomiseerde Amerikaanse studie waren ceftriaxon (14 dagen) en doxycycline (21 dagen) gelijkwaardig (Dattwyler 1997). Aangetekend wordt dat 95% van de patiënten in deze studie werd geïncludeerd op basis van een multipel erythema migrans, zodat de resultaten niet toepasbaar zijn in Europa. Er zijn derhalve geen gegevens om de keuze tussen doxycycline en ceftriaxon bij vroege gedisseminеerde lymeziekte zonder tekenen van meningitis te onderbouwen. De werkgroep is van mening dat deze groep van patiënten behandeld zou kunnen worden met doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 21 dagen, tenzij er specifieke contra-indicaties zijn voor dit middel. Ook de optimale behandelingsduur is niet wetenschappelijk onderbouwd. De werkgroep acht doxycycline gedurende 21 dagen en ceftriaxon gedurende 14 dagen rationeel voor de hier besproken patiëntengroep.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B, Aberer E, Breier F, et al. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. Inf 1996; 24: 85-7.
Aberer E, Kehldorfer M, Binder B, Schauperi H, Aberer E, Kehldorfer M, et al. The outcome of Lyme borreliosis in children. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 941-4.
Agre F, Schwartz R, Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. Am J Dis Child 1993; 147: 945-7.
Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 916-22.
Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 498-504.
Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A, Asch ES, et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 454-61.
Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-6.
Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme Arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. J Rheumatol 2000; 27: 2025-30.
Berger BW, Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 346-51.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002; 34: 421-5.
Billstein SA, Sudol TE, Spielman A, Shih CM. Ceftriaxone for pediatric patients with Lyme disease. J Infect Dis 1994; 169: 937-8.
Blaauw AA, Braat S, van Santen-Hoeufft HM, van der Linden SJ. Cardiologische afwijkingen bij patinten met Lyme-borreliose. Ned Tijdschr Geneeskd 1988; 132: 2111-4.
Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-54.
Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E, Breier F, et al. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72
Brouqui P, Badiaga S, Raoult D, Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eucaryotic cells protect Borrelia burgdorferi from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. Antimicrob Ag Chemother 1996; 40: 1552-4.
Buechner SA, Rufli T, Buechner SA, Rufli T. Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients. JAAD 1994; 30: 441-6.
Cameron D, Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. Min Med 2008; 99: 489-96.
Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Exp Rev Antiinfect Ther 2004; 2: S1-13.
Caperton EMH, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. Arch Intern Med 1990; 150: 1677-82.
Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J, et al. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 961-3.
Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, et al. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS).Med Mal Infect 2009; 39: 108-15.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM, Jr., Costello CM, Steere AC, et al. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J Infect Dis 1989; 159: 136-9.

Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS. Lyme arthritis in children. An orthopaedic perspective. J Bone Joint Surg 1987; 69: 96-9.
Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 393-7.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ, Dattwyler RJ, et al. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-6.
Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. NEJM 1997; 337: 289-94.
Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988; 1: 1191-4.
Dieterle L, Kubina FG, Staudacher T, Budingen HJ, Dieterle L, Kubina FG, et al. Neuroborreliose oder Bandscheibenvorfall? Deutsche Med Wochenschr 1989; 114: 1602-6.
Dinerman H, Steere AC, Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med 1992; 117: 281-5.
Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH. Treatment of tick-borne diseases. Ann Pharmacother 2002; 36: 1590-7.
Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. Med Sc Mon 2003; 9: I136-42.
Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25: S52-6.
Dotevall L, Hagberg L, Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 569-74.
Eppes SC, Childs JA, Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Ped 2002; 109: 1173-7.
Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebocontrolled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neur 2008; 70: 9921003.
Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. Am J Psych 1994; 151: 1571-83.
Gasser R, Fruhwald F, Schumacher M, Seinost G, Reisinger E, Eber B, et al. Reversal of Borrelia burgdorferi associated dilated cardiomyopathy by antibiotic treatment? Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 351-60.
Gasser R, Reisinger E, Sedaj B, Horvarth R, Seinost G, Keplinger A, et al. Oral treatment of late Lyme borreliosis with a combination of roxithromycin and co-trimoxazole--a pilot study on 18 patients. Acta Med Austr 1996; 23: 99-101.
Gasser R, Wendelin I, Reisinger E, Bergloff J, Feigl B, Schafhalter I, et al. Roxithromycin in the treatment of Lyme disease-update and perspectives. Infection 1995; 23 S1: S39-43.
Glatz M, Fingerle V, Wilske B, Ambros-Rudolph C, Kerl H, Mullegger RR, et al. Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant Borrelia burgdorferi sensu lato antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans. Dermatol 2008; 216: 93103.
Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neur 2007; 69: 91-102.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115: 399-423.
Hercogova J, Tomankova M, Bartak P. Contributions to the treatment of dermatologic manifestations of lyme borreliosis. Cutis 1992; 49: 409-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-7.
Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Doring E, Ganser G, Thon A, et al. Lyme arthritis in European children and adolescents. The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. Arthr Rheum 1995; 38: 361-8.
Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. Nervenarzt 2004; 75: 553-7.
Kalish RAK, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J Infect Dis 2001; 183: 453-60.
Kannian P, McHugh G, Johnson BJ, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC, et al. Antibody responses to Borrelia burgdorferi in patients with antibiotic-refractory, antibiotic-responsive, or non-antibiotic-treated Lyme arthritis. Arthr Rheum 2007; 56: 4216-

25.
Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neur 2003; 60: 1916-22.
Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259-62.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B, Karlsson M, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-7.
Kellner H. Eine wiederholte antibiotische Therapie ist ineffektiv bei Patinten mit persistierenden Symptomen einer Lyme-Borreliose. Z Rheumatol 2002; 61: 64-6.
Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E, Kindstrand E, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. Acta Neurol Scand 2002; 106: 253-2.
Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. NEJM 2001; 345: 85-92.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG, Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neur 1989; 236:464-9.
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neur 2003; 60: 1923-30.
Kuiper H. Erythema migrans in Nederland: klinische en epidemiologisch onderzoek bij 77 patinten. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139: 1537-41.
Kuiper H, Cairo I, Van DA, De JB, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: A clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994; 130: 466-72.
Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK, Lawrence C, Lipton RB, et al. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur Neur 1995; 35: 113-7.
Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J, Lesnicar G, Poljak M, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Ped Infect Dis J 2003; 22: 612-7.
Lj¿stad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, doubleblind, randomised trial. Lancet Neur 2008; 7: 690-5.
Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs 1999; 57: 157-73.
Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ, et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. Neur 1997; 49: 1661-70.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. NEJM 1990; 323: 1438-44.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999; 180: 377-83.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 785-91.
Luft BJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ, Luft BJ, Halperin JJ, et al. Ceftriaxone--An effective treatment of late Lyme borreliosis. J Chemother 1989; 1: 917-9.
Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, 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.
Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. Clin Infect Dis 1996; 22: 788-93.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Erythema migrans in the immunocompromised host. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 923-32.
Merenstein DR, Rosenbaum D. Can antibiotic prophylaxis within 72 hours of a tick bite prevent Lyme disease? J Fam Pract 2001; 50: 840.
Michel CM, Collet JP. Systemic reaction in patients treated with cefotaxime for Lyme disease. Infect Dis Clin Pract 1997; 6: 391-5.
Millner MMT, Thalhammer GH. Neuroborreliosis in childhood: Treatment with penicillin sodium and ceftriaxone. Acta Dermatovener 1996; 5: 169-72

Millner M. Die Lyme-Borreliose im Kindesalter. Padiatr Padolog 1992; 27: A81-93.
Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD, Mullegger RR, Millner MM, et al. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children-a prospective study. Infect 1991; 19: 279-83.
Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med 1992; 117: 273-80.
Nowakowski JN, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 223-7.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-6.
Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, et al. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 696-701.
Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK, Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 715-9.
Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 571-81.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I, Peltomaa M, et al. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998; 30: 269-75.
Plorer A, Sepp N, Schmutzhard E, Krabichler S, Trobos S, Schauer G, et al. Effects of adequate versus inadequate treatment of cutaneous manifestations of Lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. J Invest Dermatol 1993; 100: 103-9.
Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. Inf 1989; 17: 355-9.
Reess J, Mauch E, Kornhuber HH, Reess J, Mauch E, Kornhuber HH. Subakutes organisches Psychosyndrom als klinische Manifestation einer Infektion Borrelia burgdorferi im Stadium II ohne weitere neurologische Strungen. Nervenarzt 1991; 62: 514-5.
Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM, et al. Ceftriaxoninduzierte Cholelithiasis - einde harmlose Nebenwirkung?. Klin Pad 1993; 205: 421-3.
Riedmann G, Barolin GS. Neuroborreliose. Wien Med Wochenschr 1988; 138: 613-6.
Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J, Rohacova H, et al. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. Inf 1996; 24: 88-90.
Seidel MF, Domene AB, Vetter H, Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 611-7.
Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED, Seltzer EG, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. JAMA 2000; 283: 609-16.
Shoemaker RC, Hudnell HK, House DE, Van KA, Pakes GE, Study Team., et al. Atovaquone plus cholestyramine in patients coinfected with Babesia microti and Borrelia burgdorferi refractory to other treatment. Adv Ther 2006; 23: 1-11.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-94.
Skoldenberg B, Stiernstedt G, Karlsson M, Wretlind B, Svenungsson B, Skoldenberg B, et al. Treatment of Lyme borreliosis with emphasis on neurological disease. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 317-23.
Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of lyme disease course. Arthr Care Res 1998; 11: 419-26.
Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. NEJM 1985; 312: 869-74.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. Arth Rheum 1994; 37: 878-88.
Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH, Steere AC, et al. Antibiotic therapy in Lyme disease. Ann

Intern Med 1980; 93: 1-8.
Stricker RB, Savely VR, Motanya NC, Giclas PC, Stricker RB, Savely VR, et al. Complement split products c3a and c4a in chronic lyme disease. Scand J Immunol 2009; 69: 64-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of borrelia culture-positive erythema migrans. Inf 1996; 24: 64-8.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infect 1993; 21: 83-8.
Strle F, Ruzic E, Cimperman J, Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 543-50.
Suttorp-Schulten MS, Kuiper H, Kijlstra A, van Dam AP, Rothova A, Suttorp-Schulten MS, et al. Long-term effects of ceftriaxone treatment on intraocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalm1993; 116: 571-5.
Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J, Valesova H, et al. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. Inf 1996; 24: 98-102.
Van der Linde MR, van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis 1991; S77: 81-4.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED, Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Ped 2003; 112: e93-7.
Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I, Wahlberg P, et al. Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect 1994; 29: 255-61.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. J Gen Intern Med 1996; 11: 329-33.
Weber K, Neubert U, Thurmayr R, Weber K, Neubert U, Thurmayr R. Antibiotic therapy in early erythema migrans disease and related disorders. Zentr Bakt Mikrobiol 1987; 263: 377-88.
Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayr R, Herzer P, Wilske B, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 324-45.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-65.
Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.
Zeidner NS, Massung RF, Dolan MC, Dadey E, Gabitzsch E, Dietrich G, et al. A sustainedrelease formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi transmitted by tick bite. J Med Microbiol 2008; 57: 463-8.
Zimmerli W. Neuroborreliose: klinisches Spektrum, Diagnose und Therapie. Schweiz Arch Neur Psych 2003; 154: 174-7.
Zochling N, Mullegger RR, Schluepen EM, Soyer HP, Hodl S, Wienecke R, et al. Minocycline in early Lyme Borreliosis. Acta Dermatovenerol APA 1996; 5: 163-8.

Behandeling van late gedissemineerde lymeziekte

Late manifestaties van gedissemineerde lymeziekte omvatten artritis, acrodermatitis chronica atrophicans, en een scala van neurologische aandoeningen waaronder neuropathie en encefalopathie. De behandeling van andere, zeldzame uitingen zoals oculaire lymeziekte valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B, Aberer E, Breier F, et al. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. Inf 1996; 24: 85-7.
Aberer E, Kehldorfer M, Binder B, Schauperi H, Aberer E, Kehldorfer M, et al. The outcome of Lyme borreliosis in children. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 941-4.
Agre F, Schwartz R, Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. Am J Dis Child 1993; 147: 945-7.
Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 916-22.
Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 498-504.
Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A, Asch ES, et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 454-61.
Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-6.
Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme Arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. J Rheumatol 2000; 27: 2025-30.
Berger BW, Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 346-51.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002; 34: 421-5.
Billstein SA, Sudol TE, Spielman A, Shih CM. Ceftriaxone for pediatric patients with Lyme disease. J Infect Dis 1994; 169: 937-8.
Blaauw AA, Braat S, van Santen-Hoeufft HM, van der Linden SJ. Cardiologische afwijkingen bij patinten met Lyme-borreliose. Ned Tijdschr Geneeskd 1988; 132: 2111-4.
Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-54.
Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E, Breier F, et al. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72
Brouqui P, Badiaga S, Raoult D, Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eucaryotic cells protect Borrelia burgdorferi from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. Antimicrob Ag Chemother 1996; 40: 1552-4.
Buechner SA, Rufli T, Buechner SA, Rufli T. Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients. JAAD 1994; 30: 441-6.
Cameron D, Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled

clinical trial. Min Med 2008; 99: 489-96.
Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Exp Rev Antiinfect Ther 2004; 2: S1-13.
Caperton EMH, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. Arch Intern Med 1990; 150: 1677-82.
Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J, et al. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 961-3.
Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, et al. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS).Med Mal Infect 2009; 39: 108-15.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM, Jr., Costello CM, Steere AC, et al. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J Infect Dis 1989; 159: 136-9.
Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS. Lyme arthritis in children. An orthopaedic perspective. J Bone Joint Surg 1987; 69: 96-9.
Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 393-7.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ, Dattwyler RJ, et al. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-6.
Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. NEJM 1997; 337: 289-94.
Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988; 1: 1191-4.
Dieterle L, Kubina FG, Staudacher T, Budingen HJ, Dieterle L, Kubina FG, et al. Neuroborreliose oder Bandscheibenvorfall? Deutsche Med Wochenschr 1989; 114: 1602-6.
Dinerman H, Steere AC, Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med 1992; 117: 281-5.
Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH. Treatment of tick-borne diseases. Ann Pharmacother 2002; 36: 1590-7.
Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. Med Sc Mon 2003; 9: I136-42.
Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25: S52-6.
Dotevall L, Hagberg L, Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 569-74.
Eppes SC, Childs JA, Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Ped 2002; 109: 1173-7.
Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebocontrolled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neur 2008; 70: 9921003.
Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. Am J Psych 1994; 151: 1571-83.
Gasser R, Fruhwald F, Schumacher M, Seinost G, Reisinger E, Eber B, et al. Reversal of Borrelia burgdorferi associated dilated cardiomyopathy by antibiotic treatment? Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 351-60.
Gasser R, Reisinger E, Sedaj B, Horvarth R, Seinost G, Keplinger A, et al. Oral treatment of late Lyme borreliosis with a combination of roxithromycin and co-trimoxazole--a pilot study on 18 patients. Acta Med Austr 1996; 23: 99-101.
Gasser R, Wendelin I, Reisinger E, Bergloff J, Feigl B, Schafhalter I, et al. Roxithromycin in the treatment of Lyme disease-update and perspectives. Infection 1995; 23 S1: S39-43.
Glatz M, Fingerle V, Wilske B, Ambros-Rudolph C, Kerl H, Mullegger RR, et al. Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant Borrelia burgdorferi sensu lato antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans. Dermatol 2008; 216: 93103.
Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neur 2007; 69: 91-102.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115: 399-423.
Hercogova J, Tomankova M, Bartak P. Contributions to the treatment of dermatologic manifestations of lyme borreliosis. Cutis

1992; 49: 409-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-7.
Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Doring E, Ganser G, Thon A, et al. Lyme arthritis in European children and adolescents. The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. Arthr Rheum 1995; 38: 361-8.
Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. Nervenarzt 2004; 75: 553-7.
Kalish RAK, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J Infect Dis 2001; 183: 453-60.
Kannian P, McHugh G, Johnson BJ, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC, et al. Antibody responses to Borrelia burgdorferi in patients with antibiotic-refractory, antibiotic-responsive, or non-antibiotic-treated Lyme arthritis. Arthr Rheum 2007; 56: 4216-25.
Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neur 2003; 60: 1916-22.
Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259-62.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B, Karlsson M, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-7.
Kellner H. Eine wiederholte antibiotische Therapie ist ineffektiv bei Patinten mit persistierenden Symptomen einer Lyme-Borreliose. Z Rheumatol 2002; 61: 64-6.
Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E, Kindstrand E, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. Acta Neurol Scand 2002; 106: 253-2.
Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. NEJM 2001; 345: 85-92.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG, Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neur 1989; 236:464-9.
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neur 2003; 60: 1923-30.
Kuiper H. Erythema migrans in Nederland: klinische en epidemiologisch onderzoek bij 77 patinten. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139: 1537-41.
Kuiper H, Cairo I, Van DA, De JB, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: A clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994; 130: 466-72.
Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK, Lawrence C, Lipton RB, et al. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur Neur 1995; 35: 113-7.
Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J, Lesnicar G, Poljak M, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Ped Infect Dis J 2003; 22: 612-7.
Lj¿stad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, doubleblind, randomised trial. Lancet Neur 2008; 7: 690-5.
Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs 1999; 57: 157-73.
Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ, et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. Neur 1997; 49: 1661-70.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. NEJM 1990; 323: 1438-44.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999; 180: 377-83.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 785-91.
Luft BJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ, Luft BJ, Halperin JJ, et al. Ceftriaxone--An effective treatment of late Lyme borreliosis. J Chemother 1989; 1: 917-9.
Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, 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.
Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. Clin Infect Dis 1996; 22: 788-93.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Erythema migrans in the immunocompromised host. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 923-32.
Merenstein DR, Rosenbaum D. Can antibiotic prophylaxis within 72 hours of a tick bite prevent Lyme disease? J Fam Pract 2001; 50: 840.
Michel CM, Collet JP. Systemic reaction in patients treated with cefotaxime for Lyme disease. Infect Dis Clin Pract 1997; 6: 391-5.
Millner MMT, Thalhammer GH. Neuroborreliosis in childhood: Treatment with penicillin sodium and ceftriaxone. Acta Dermatovener 1996; 5: 169-72
Millner M. Die Lyme-Borreliose im Kindesalter. Padiatr Padolog 1992; 27: A81-93.
Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD, Mullegger RR, Millner MM, et al. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children-a prospective study. Infect 1991; 19: 279-83.
Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med 1992; 117: 273-80.
Nowakowski JN, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 223-7.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-6.
Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, et al. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 696-701.
Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK, Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 715-9.
Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 571-81.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I, Peltomaa M, et al. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998; 30: 269-75.
Plorer A, Sepp N, Schmutzhard E, Krabichler S, Trobos S, Schauer G, et al. Effects of adequate versus inadequate treatment of cutaneous manifestations of Lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. J Invest Dermatol 1993; 100: 103-9.
Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. Inf 1989; 17: 355-9.
Reess J, Mauch E, Kornhuber HH, Reess J, Mauch E, Kornhuber HH. Subakutes organisches Psychosyndrom als klinische Manifestation einer Infektion Borrelia burgdorferi im Stadium II ohne weitere neurologische Strungen. Nervenarzt 1991; 62: 514-5.
Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM, et al. Ceftriaxoninduzierte Cholelithiasis - einde harmlose Nebenwirkung?. Klin Pad 1993; 205: 421-3.
Riedmann G, Barolin GS. Neuroborreliose. Wien Med Wochenschr 1988; 138: 613-6.
Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J, Rohacova H, et al. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. Inf 1996; 24: 88-90.
Seidel MF, Domene AB, Vetter H, Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 611-7.
Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED, Seltzer EG, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. JAMA 2000; 283: 609-16.
Shoemaker RC, Hudnell HK, House DE, Van KA, Pakes GE, Study Team., et al. Atovaquone plus cholestyramine in patients coinfected with Babesia microti and Borrelia burgdorferi refractory to other treatment. Adv Ther 2006; 23: 1-11.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-94.

Skoldenberg B, Stiernstedt G, Karlsson M, Wretlind B, Svenungsson B, Skoldenberg B, et al. Treatment of Lyme borreliosis with emphasis on neurological disease. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 317-23.
Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of lyme disease course. Arthr Care Res 1998; 11: 419-26.
Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. NEJM 1985; 312: 869-74.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. Arth Rheum 1994; 37: 878-88.
Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH, Steere AC, et al. Antibiotic therapy in Lyme disease. Ann Intern Med 1980; 93: 1-8.
Stricker RB, Savely VR, Motanya NC, Giclas PC, Stricker RB, Savely VR, et al. Complement split products c3a and c4a in chronic lyme disease. Scand J Immunol 2009; 69: 64-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of borrelia culture-positive erythema migrans. Inf 1996; 24: 64-8.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infect 1993; 21: 83-8.
Strle F, Ruzic E, Cimperman J, Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 543-50.
Suttorp-Schulten MS, Kuiper H, Kijlstra A, van Dam AP, Rothova A, Suttorp-Schulten MS, et al. Long-term effects of ceftriaxone treatment on intraocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalm1993; 116: 571-5.
Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J, Valesova H, et al. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. Inf 1996; 24: 98-102.
Van der Linde MR, van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis 1991; S77: 81-4.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED, Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Ped 2003; 112: e93-7.
Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I, Wahlberg P, et al. Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect 1994; 29: 255-61.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. J Gen Intern Med 1996; 11: 329-33.
Weber K, Neubert U, Thurmayr R, Weber K, Neubert U, Thurmayr R. Antibiotic therapy in early erythema migrans disease and related disorders. Zentr Bakt Mikrobiol 1987; 263: 377-88.
Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayr R, Herzer P, Wilske B, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 324-45.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-65.
Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.
Zeidner NS, Massung RF, Dolan MC, Dadey E, Gabitzsch E, Dietrich G, et al. A sustainedrelease formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi transmitted by tick bite. J Med Microbiol 2008; 57: 463-8.
Zimmerli W. Neuroborreliose: klinisches Spektrum, Diagnose und Therapie. Schweiz Arch Neur Psych 2003; 154: 174-7.
Zochling N, Mullegger RR, Schluepen EM, Soyer HP, Hodl S, Wienecke R, et al. Minocycline in early Lyme Borreliosis. Acta

Dermatovenerol APA 1996; 5: 163-8.

Behandeling van lyme-artritis bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Behandeling van lyme-artritis bij lymeziekte.

Aanbeveling

Behandel lyme-artritis met doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 30 dagen of ceftriaxon 1 dd 2 gram i.v. gedurende 14 dagen. Behandel kinderen <8 jaar primair met amoxicilline.

Behandel lyme-artritis met ceftriaxon 1 dd 2 gram i.v. gedurende 14 dagen als eerdere behandeling met doxycycline heeft gefaald.

Aanbevelingen kinderen

Voor kinderen < 9 jaar met lyme-artritis wordt aanbevolen:

- Eerste keuze: amoxicilline 50 mg/kg/dg in 3 doses PO (max. 3 dd 500 mg) gedurende 30 dagen (mits er geen tekenen zijn van neuroborreliose).
- Tweede keuze: ceftriaxon 100 mg/kg/dg in 1 dosis intraveneus (max. 1 dd 2 gram) gedurende 14 dagen.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	Penicilline G, cefotaxim en ceftriaxon zijn effectief in de behandeling van lyme-artritis. *A2 Steere 1985, Caperton 1990, Hassler 1990* *C Bentas 2000*

Niveau 3	Doxycycline is effectiever dan amoxicilline in de behandeling van lymeartritis. *B Steere 1994*

Niveau 3	Ofschoon er geen vergelijkende studies zijn verricht naar de optimale behandelingsduur van lyme-artritis, lijken de succespercentages in studies met een behandelingsduur van 30 dagen aanzienlijk hoger dan die met een duur van 10-14 dagen. *C Caperton 1990, Hassler 1990, Steere 1985, Steere 1994, Bentas 2000*

Samenvatting literatuur

In de eerste placebo-gecontroleerde studies naar antibiotische behandeling van patiënten met chronische lyme-artritis leidde intraveneus penicilline G tot een succes in 55% [Steere 1985] en ceftriaxon in 49% (Caperton 1990).
Vergelijkende studies, van matige omvang en kwaliteit, naar orale behandeling van lymeartritis met doxycycline, amoxicilline, of cefixim, suggereren dat orale therapie ook effectief is bij deze indicatie (Oksi 1998, Steere 1994); het succespercentage van doxycycline (200 mg gedurende 30 dagen) in deze studie was 90% (Steere 1994). Opvallend was dat er bij een aantal met amoxicilline behandelde patiënten later neuroborreliose ontstond, hetgeen wellicht toegeschreven kan worden aan onvoldoende penetratie van oraal amoxicilline in de liquor. De betreffende patiënten hadden retrospectief wel geringe neurologische of neuropsychologische klachten voorafgaand aan de behandeling, hetgeen suggereert dat bij patiënten met late gedisseminеerde lymeziekte met geringe tekenen van neuroborreliose onderzoek van de liquor cerebrospinalis moet worden gedaan en bij een pleiocytose de behandeling moet worden aangepast.
In deze studie had doxycycline gedurende 30 dagen een succespercentage van 90%, met een persisterend succes van 55% na 3 jaar. Dit steekt gunstig af bij de succespercentages in studies naar behandeling van lyme-artritis gedurende 10-14 dagen met ceftriaxon (4963%), cefotaxim (67%), en benzathine-penicilline (35%) (Steere 1985, Steere 1994, Caperton 1990, Hassler 1990, Bentas 2000).
Ofschoon er dus geen kwantitatief en kwalitatief voldoende vergelijkende studies zijn, lijkt doxycycline gedurende 30 dagen een verantwoorde keuze bij lyme-artritis.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B, Aberer E, Breier F, et al. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. Inf 1996; 24: 85-7.
Aberer E, Kehldorfer M, Binder B, Schauperi H, Aberer E, Kehldorfer M, et al. The outcome of Lyme borreliosis in children. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 941-4.
Agre F, Schwartz R, Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. Am J Dis Child 1993; 147: 945-7.
Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 916-22.
Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 498-504.
Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A, Asch ES, et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 454-61.
Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-6.
Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme Arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. J Rheumatol 2000; 27: 2025-30.
Berger BW, Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 346-51.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis.

Scand J Infect Dis 2002; 34: 421-5.
Billstein SA, Sudol TE, Spielman A, Shih CM. Ceftriaxone for pediatric patients with Lyme disease. J Infect Dis 1994; 169: 937-8.
Blaauw AA, Braat S, van Santen-Hoeufft HM, van der Linden SJ. Cardiologische afwijkingen bij patinten met Lyme-borreliose. Ned Tijdschr Geneeskd 1988; 132: 2111-4.
Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-54.
Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E, Breier F, et al. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72
Brouqui P, Badiaga S, Raoult D, Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eucaryotic cells protect Borrelia burgdorferi from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. Antimicrob Ag Chemother 1996; 40: 1552-4.
Buechner SA, Rufli T, Buechner SA, Rufli T. Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients. JAAD 1994; 30: 441-6.
Cameron D, Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. Min Med 2008; 99: 489-96.
Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Exp Rev Antiinfect Ther 2004; 2: S1-13.
Caperton EMH, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. Arch Intern Med 1990; 150: 1677-82.
Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J, et al. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 961-3.
Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, et al. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS).Med Mal Infect 2009; 39: 108-15.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM, Jr., Costello CM, Steere AC, et al. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J Infect Dis 1989; 159: 136-9.
Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS. Lyme arthritis in children. An orthopaedic perspective. J Bone Joint Surg 1987; 69: 96-9.
Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 393-7.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ, Dattwyler RJ, et al. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-6.
Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. NEJM 1997; 337: 289-94.
Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988; 1: 1191-4.
Dieterle L, Kubina FG, Staudacher T, Budingen HJ, Dieterle L, Kubina FG, et al. Neuroborreliose oder Bandscheibenvorfall? Deutsche Med Wochenschr 1989; 114: 1602-6.
Dinerman H, Steere AC, Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med 1992; 117: 281-5.
Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH. Treatment of tick-borne diseases. Ann Pharmacother 2002; 36: 1590-7.
Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. Med Sc Mon 2003; 9: I136-42.
Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25: S52-6.
Dotevall L, Hagberg L, Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 569-74.
Eppes SC, Childs JA, Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Ped 2002; 109: 1173-7.
Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebocontrolled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neur 2008; 70: 9921003.
Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. Am J Psych 1994; 151: 1571-83.

Gasser R, Fruhwald F, Schumacher M, Seinost G, Reisinger E, Eber B, et al. Reversal of Borrelia burgdorferi associated dilated cardiomyopathy by antibiotic treatment? Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 351-60.
Gasser R, Reisinger E, Sedaj B, Horvarth R, Seinost G, Keplinger A, et al. Oral treatment of late Lyme borreliosis with a combination of roxithromycin and co-trimoxazole--a pilot study on 18 patients. Acta Med Austr 1996; 23: 99-101.
Gasser R, Wendelin I, Reisinger E, Bergloff J, Feigl B, Schafhalter I, et al. Roxithromycin in the treatment of Lyme disease-update and perspectives. Infection 1995; 23 S1: S39-43.
Glatz M, Fingerle V, Wilske B, Ambros-Rudolph C, Kerl H, Mullegger RR, et al. Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant Borrelia burgdorferi sensu lato antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans. Dermatol 2008; 216: 93103.
Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neur 2007; 69: 91-102.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115: 399-423.
Hercogova J, Tomankova M, Bartak P. Contributions to the treatment of dermatologic manifestations of lyme borreliosis. Cutis 1992; 49: 409-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-7.
Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Doring E, Ganser G, Thon A, et al. Lyme arthritis in European children and adolescents. The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. Arthr Rheum 1995; 38: 361-8.
Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. Nervenarzt 2004; 75: 553-7.
Kalish RAK, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J Infect Dis 2001; 183: 453-60.
Kannian P, McHugh G, Johnson BJ, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC, et al. Antibody responses to Borrelia burgdorferi in patients with antibiotic-refractory, antibiotic-responsive, or non-antibiotic-treated Lyme arthritis. Arthr Rheum 2007; 56: 4216-25.
Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neur 2003; 60: 1916-22.
Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259-62.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B, Karlsson M, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-7.
Kellner H. Eine wiederholte antibiotische Therapie ist ineffektiv bei Patinten mit persistierenden Symptomen einer Lyme-Borreliose. Z Rheumatol 2002; 61: 64-6.
Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E, Kindstrand E, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. Acta Neurol Scand 2002; 106: 253-2.
Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. NEJM 2001; 345: 85-92.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG, Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neur 1989; 236:464-9.
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neur 2003; 60: 1923-30.
Kuiper H. Erythema migrans in Nederland: klinische en epidemiologisch onderzoek bij 77 patinten. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139: 1537-41.
Kuiper H, Cairo I, Van DA, De JB, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: A clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994; 130: 466-72.
Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK, Lawrence C, Lipton RB, et al. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur Neur 1995; 35: 113-7.
Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J, Lesnicar G, Poljak M, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an

endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Ped Infect Dis J 2003; 22: 612-7.
Lj¿stad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, doubleblind, randomised trial. Lancet Neur 2008; 7: 690-5.
Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs 1999; 57: 157-73.
Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ, et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. Neur 1997; 49: 1661-70.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. NEJM 1990; 323: 1438-44.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999; 180: 377-83.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 785-91.
Luft BJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ, Luft BJ, Halperin JJ, et al. Ceftriaxone--An effective treatment of late Lyme borreliosis. J Chemother 1989; 1: 917-9.
Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, 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.
Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. Clin Infect Dis 1996; 22: 788-93.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Erythema migrans in the immunocompromised host. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 923-32.
Merenstein DR, Rosenbaum D. Can antibiotic prophylaxis within 72 hours of a tick bite prevent Lyme disease? J Fam Pract 2001; 50: 840.
Michel CM, Collet JP. Systemic reaction in patients treated with cefotaxime for Lyme disease. Infect Dis Clin Pract 1997; 6: 391-5.
Millner MMT, Thalhammer GH. Neuroborreliosis in childhood: Treatment with penicillin sodium and ceftriaxone. Acta Dermatovener 1996; 5: 169-72
Millner M. Die Lyme-Borreliose im Kindesalter. Padiatr Padolog 1992; 27: A81-93.
Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD, Mullegger RR, Millner MM, et al. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children-a prospective study. Infect 1991; 19: 279-83.
Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med 1992; 117: 273-80.
Nowakowski JN, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 223-7.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-6.
Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, et al. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 696-701.
Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK, Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 715-9.
Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 571-81.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I, Peltomaa M, et al. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998; 30: 269-75.
Plorer A, Sepp N, Schmutzhard E, Krabichler S, Trobos S, Schauer G, et al. Effects of adequate versus inadequate treatment of cutaneous manifestations of Lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. J Invest Dermatol 1993; 100: 103-9.
Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. Inf 1989; 17: 355-9.
Reess J, Mauch E, Kornhuber HH, Reess J, Mauch E, Kornhuber HH. Subakutes organisches Psychosyndrom als klinische

Manifestation einer Infektion Borrelia burgdorferi im Stadium II ohne weitere neurologische Strungen. Nervenarzt 1991; 62: 514-5.
Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM, et al. Ceftriaxoninduzierte Cholelithiasis - einde harmlose Nebenwirkung?. Klin Pad 1993; 205: 421-3.
Riedmann G, Barolin GS. Neuroborreliose. Wien Med Wochenschr 1988; 138: 613-6.
Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J, Rohacova H, et al. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. Inf 1996; 24: 88-90.
Seidel MF, Domene AB, Vetter H, Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 611-7.
Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED, Seltzer EG, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. JAMA 2000; 283: 609-16.
Shoemaker RC, Hudnell HK, House DE, Van KA, Pakes GE, Study Team., et al. Atovaquone plus cholestyramine in patients coinfected with Babesia microti and Borrelia burgdorferi refractory to other treatment. Adv Ther 2006; 23: 1-11.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-94.
Skoldenberg B, Stiernstedt G, Karlsson M, Wretlind B, Svenungsson B, Skoldenberg B, et al. Treatment of Lyme borreliosis with emphasis on neurological disease. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 317-23.
Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of lyme disease course. Arthr Care Res 1998; 11: 419-26.
Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. NEJM 1985; 312: 869-74.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. Arth Rheum 1994; 37: 878-88.
Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH, Steere AC, et al. Antibiotic therapy in Lyme disease. Ann Intern Med 1980; 93: 1-8.
Stricker RB, Savely VR, Motanya NC, Giclas PC, Stricker RB, Savely VR, et al. Complement split products c3a and c4a in chronic lyme disease. Scand J Immunol 2009; 69: 64-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of borrelia culture-positive erythema migrans. Inf 1996; 24: 64-8.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infect 1993; 21: 83-8.
Strle F, Ruzic E, Cimperman J, Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 543-50.
Suttorp-Schulten MS, Kuiper H, Kijlstra A, van Dam AP, Rothova A, Suttorp-Schulten MS, et al. Long-term effects of ceftriaxone treatment on intraocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalm1993; 116: 571-5.
Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J, Valesova H, et al. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. Inf 1996; 24: 98-102.
Van der Linde MR, van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis 1991; S77: 81-4.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED, Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Ped 2003; 112: e93-7.
Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I, Wahlberg P, et al. Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect 1994; 29: 255-61.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. J Gen Intern Med 1996; 11: 329-33.
Weber K, Neubert U, Thurmayr R, Weber K, Neubert U, Thurmayr R. Antibiotic therapy in early erythema migrans disease and

related disorders. Zentr Bakt Mikrobiol 1987; 263: 377-88.
Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayr R, Herzer P, Wilske B, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 324-45.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-65.
Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.
Zeidner NS, Massung RF, Dolan MC, Dadey E, Gabitzsch E, Dietrich G, et al. A sustainedrelease formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi transmitted by tick bite. J Med Microbiol 2008; 57: 463-8.
Zimmerli W. Neuroborreliose: klinisches Spektrum, Diagnose und Therapie. Schweiz Arch Neur Psych 2003; 154: 174-7.
Zochling N, Mullegger RR, Schluepen EM, Soyer HP, Hodl S, Wienecke R, et al. Minocycline in early Lyme Borreliosis. Acta Dermatovenerol APA 1996; 5: 163-8.

Behandeling van Acrodermatitis chronica atrophicans bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Behandeling van Acrodermatitis chronica atrophicans bij lymeziekte.

Aanbeveling

Behandel acrodermatitis chronica atrophicans met doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 30 dagen.

Overwegingen

Op grond van klinische ervaring lijkt een voldoende lange behandelingsduur van tenminste 4 weken geassocieerd met de meest gunstige prognose van ACA. Onvolledige resolutie na initiële antimicrobiële therapie bij lang bestaande ACA kan berusten op irreversibele restafwijkingen (teleangiëctasieën, atrofie) of persisterende infectie, waarvoor langere behandeling noodzakelijk kan zijn.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	Behandeling gedurende 30 dagen doxycycline is over het algemeen effectief bij acrodermatitis chronica atrophicans. *B Weber 1988, Aberer 1996, Kindstrand 2002*

Samenvatting literatuur

Naar de behandeling van acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) is weinig vergelijkend onderzoek gedaan. In kleine series leek het succespercentage van penicilline G, fenoxymethylpenicilline en doxycycline niet sterk te verschillen; in 13 van 29 patiënten werd wegens falen een tweede behandeling gegeven (Weber 1988). In een niet-gerandomiseerde studie had ceftriaxon gedurende 14 dagen onvoldoende effect in 4 van 14 patiënten met ACA, terwijl in alle 13 met doxycycline gedurende 20-30 dagen behandelde patiënten volledig herstel optrad (Aberer 1996). In een serie van 47 patiënten met ACA en perifere neuropathie was behandeling met doxycycline alleen of penicilline G gevolgd door doxycycline gedurende 3 tot 4 weken succesvol ten aanzien van het ACA in 85%, maar behandeling had nauwelijks effect op de zenuwschade (Kindstrand 2002).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B, Aberer E, Breier F, et al. Success and failure in the treatment of acrodermatitis

chronica atrophicans. Inf 1996; 24: 85-7.
Aberer E, Kehldorfer M, Binder B, Schauperi H, Aberer E, Kehldorfer M, et al. The outcome of Lyme borreliosis in children. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 941-4.
Agre F, Schwartz R, Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. Am J Dis Child 1993; 147: 945-7.
Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 916-22.
Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 498-504.
Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A, Asch ES, et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 454-61.
Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-6.
Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme Arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. J Rheumatol 2000; 27: 2025-30.
Berger BW, Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 346-51.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002; 34: 421-5.
Billstein SA, Sudol TE, Spielman A, Shih CM. Ceftriaxone for pediatric patients with Lyme disease. J Infect Dis 1994; 169: 937-8.
Blaauw AA, Braat S, van Santen-Hoeufft HM, van der Linden SJ. Cardiologische afwijkingen bij patinten met Lyme-borreliose. Ned Tijdschr Geneeskd 1988; 132: 2111-4.
Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-54.
Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E, Breier F, et al. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72
Brouqui P, Badiaga S, Raoult D, Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eucaryotic cells protect Borrelia burgdorferi from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. Antimicrob Ag Chemother 1996; 40: 1552-4.
Buechner SA, Rufli T, Buechner SA, Rufli T. Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients. JAAD 1994; 30: 441-6.
Cameron D, Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. Min Med 2008; 99: 489-96.
Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Exp Rev Antiinfect Ther 2004; 2: S1-13.
Caperton EMH, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. Arch Intern Med 1990; 150: 1677-82.
Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J, et al. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 961-3.
Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, et al. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS).Med Mal Infect 2009; 39: 108-15.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM, Jr., Costello CM, Steere AC, et al. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J Infect Dis 1989; 159: 136-9.
Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS. Lyme arthritis in children. An orthopaedic perspective. J Bone Joint Surg 1987; 69: 96-9.
Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 393-7.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ, Dattwyler RJ, et al. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-6.

Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. NEJM 1997; 337: 289-94.
Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988; 1: 1191-4.
Dieterle L, Kubina FG, Staudacher T, Budingen HJ, Dieterle L, Kubina FG, et al. Neuroborreliose oder Bandscheibenvorfall? Deutsche Med Wochenschr 1989; 114: 1602-6.
Dinerman H, Steere AC, Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med 1992; 117: 281-5.
Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH. Treatment of tick-borne diseases. Ann Pharmacother 2002; 36: 1590-7.
Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. Med Sc Mon 2003; 9: I136-42.
Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25: S52-6.
Dotevall L, Hagberg L, Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 569-74.
Eppes SC, Childs JA, Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Ped 2002; 109: 1173-7.
Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebocontrolled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neur 2008; 70: 9921003.
Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. Am J Psych 1994; 151: 1571-83.
Gasser R, Fruhwald F, Schumacher M, Seinost G, Reisinger E, Eber B, et al. Reversal of Borrelia burgdorferi associated dilated cardiomyopathy by antibiotic treatment? Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 351-60.
Gasser R, Reisinger E, Sedaj B, Horvarth R, Seinost G, Keplinger A, et al. Oral treatment of late Lyme borreliosis with a combination of roxithromycin and co-trimoxazole--a pilot study on 18 patients. Acta Med Austr 1996; 23: 99-101.
Gasser R, Wendelin I, Reisinger E, Bergloff J, Feigl B, Schafhalter I, et al. Roxithromycin in the treatment of Lyme disease-update and perspectives. Infection 1995; 23 S1: S39-43.
Glatz M, Fingerle V, Wilske B, Ambros-Rudolph C, Kerl H, Mullegger RR, et al. Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant Borrelia burgdorferi sensu lato antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans. Dermatol 2008; 216: 93103.
Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neur 2007; 69: 91-102.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115: 399-423.
Hercogova J, Tomankova M, Bartak P. Contributions to the treatment of dermatologic manifestations of lyme borreliosis. Cutis 1992; 49: 409-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-7.
Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Doring E, Ganser G, Thon A, et al. Lyme arthritis in European children and adolescents. The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. Arthr Rheum 1995; 38: 361-8.
Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. Nervenarzt 2004; 75: 553-7.
Kalish RAK, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J Infect Dis 2001; 183: 453-60.
Kannian P, McHugh G, Johnson BJ, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC, et al. Antibody responses to Borrelia burgdorferi in patients with antibiotic-refractory, antibiotic-responsive, or non-antibiotic-treated Lyme arthritis. Arthr Rheum 2007; 56: 4216-25.
Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neur 2003; 60: 1916-22.
Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259-62.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B, Karlsson M, et al. Comparison of intravenous

penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-7.
Kellner H. Eine wiederholte antibiotische Therapie ist ineffektiv bei Patinten mit persistierenden Symptomen einer Lyme-Borreliose. Z Rheumatol 2002; 61: 64-6.
Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E, Kindstrand E, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. Acta Neurol Scand 2002; 106: 253-2.
Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. NEJM 2001; 345: 85-92.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG, Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neur 1989; 236:464-9.
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neur 2003; 60: 1923-30.
Kuiper H. Erythema migrans in Nederland: klinische en epidemiologisch onderzoek bij 77 patinten. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139: 1537-41.
Kuiper H, Cairo I, Van DA, De JB, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: A clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994; 130: 466-72.
Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK, Lawrence C, Lipton RB, et al. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur Neur 1995; 35: 113-7.
Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J, Lesnicar G, Poljak M, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Ped Infect Dis J 2003; 22: 612-7.
Lj¿stad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, doubleblind, randomised trial. Lancet Neur 2008; 7: 690-5.
Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs 1999; 57: 157-73.
Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ, et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. Neur 1997; 49: 1661-70.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. NEJM 1990; 323: 1438-44.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999; 180: 377-83.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 785-91.
Luft BJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ, Luft BJ, Halperin JJ, et al. Ceftriaxone--An effective treatment of late Lyme borreliosis. J Chemother 1989; 1: 917-9.
Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, 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.
Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. Clin Infect Dis 1996; 22: 788-93.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Erythema migrans in the immunocompromised host. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 923-32.
Merenstein DR, Rosenbaum D. Can antibiotic prophylaxis within 72 hours of a tick bite prevent Lyme disease? J Fam Pract 2001; 50: 840.
Michel CM, Collet JP. Systemic reaction in patients treated with cefotaxime for Lyme disease. Infect Dis Clin Pract 1997; 6: 391-5.
Millner MMT, Thalhammer GH. Neuroborreliosis in childhood: Treatment with penicillin sodium and ceftriaxone. Acta Dermatovener 1996; 5: 169-72
Millner M. Die Lyme-Borreliose im Kindesalter. Padiatr Padolog 1992; 27: A81-93.
Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD, Mullegger RR, Millner MM, et al. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children-a prospective study. Infect 1991; 19: 279-83.
Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med 1992; 117: 273-80.
Nowakowski JN, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme

disease associated with erythema migrans. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 223-7.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-6.
Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, et al. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 696-701.
Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK, Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 715-9.
Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 571-81.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I, Peltomaa M, et al. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998; 30: 269-75.
Plorer A, Sepp N, Schmutzhard E, Krabichler S, Trobos S, Schauer G, et al. Effects of adequate versus inadequate treatment of cutaneous manifestations of Lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. J Invest Dermatol 1993; 100: 103-9.
Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. Inf 1989; 17: 355-9.
Reess J, Mauch E, Kornhuber HH, Reess J, Mauch E, Kornhuber HH. Subakutes organisches Psychosyndrom als klinische Manifestation einer Infektion Borrelia burgdorferi im Stadium II ohne weitere neurologische Strungen. Nervenarzt 1991; 62: 514-5.
Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM, et al. Ceftriaxoninduzierte Cholelithiasis - einde harmlose Nebenwirkung?. Klin Pad 1993; 205: 421-3.
Riedmann G, Barolin GS. Neuroborreliose. Wien Med Wochenschr 1988; 138: 613-6.
Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J, Rohacova H, et al. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. Inf 1996; 24: 88-90.
Seidel MF, Domene AB, Vetter H, Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 611-7.
Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED, Seltzer EG, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. JAMA 2000; 283: 609-16.
Shoemaker RC, Hudnell HK, House DE, Van KA, Pakes GE, Study Team., et al. Atovaquone plus cholestyramine in patients coinfected with Babesia microti and Borrelia burgdorferi refractory to other treatment. Adv Ther 2006; 23: 1-11.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-94.
Skoldenberg B, Stiernstedt G, Karlsson M, Wretlind B, Svenungsson B, Skoldenberg B, et al. Treatment of Lyme borreliosis with emphasis on neurological disease. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 317-23.
Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of lyme disease course. Arthr Care Res 1998; 11: 419-26.
Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. NEJM 1985; 312: 869-74.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. Arth Rheum 1994; 37: 878-88.
Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH, Steere AC, et al. Antibiotic therapy in Lyme disease. Ann Intern Med 1980; 93: 1-8.
Stricker RB, Savely VR, Motanya NC, Giclas PC, Stricker RB, Savely VR, et al. Complement split products c3a and c4a in chronic lyme disease. Scand J Immunol 2009; 69: 64-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in

resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of borrelia culture-positive erythema migrans. Inf 1996; 24: 64-8.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infect 1993; 21: 83-8.
Strle F, Ruzic E, Cimperman J, Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 543-50.
Suttorp-Schulten MS, Kuiper H, Kijlstra A, van Dam AP, Rothova A, Suttorp-Schulten MS, et al. Long-term effects of ceftriaxone treatment on intraocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalm1993; 116: 571-5.
Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J, Valesova H, et al. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. Inf 1996; 24: 98-102.
Van der Linde MR, van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis 1991; S77: 81-4.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED, Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Ped 2003; 112: e93-7.
Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I, Wahlberg P, et al. Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect 1994; 29: 255-61.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. J Gen Intern Med 1996; 11: 329-33.
Weber K, Neubert U, Thurmayr R, Weber K, Neubert U, Thurmayr R. Antibiotic therapy in early erythema migrans disease and related disorders. Zentr Bakt Mikrobiol 1987; 263: 377-88.
Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayr R, Herzer P, Wilske B, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 324-45.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-65.
Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.
Zeidner NS, Massung RF, Dolan MC, Dadey E, Gabitzsch E, Dietrich G, et al. A sustainedrelease formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi transmitted by tick bite. J Med Microbiol 2008; 57: 463-8.
Zimmerli W. Neuroborreliose: klinisches Spektrum, Diagnose und Therapie. Schweiz Arch Neur Psych 2003; 154: 174-7.
Zochling N, Mullegger RR, Schluepen EM, Soyer HP, Hodl S, Wienecke R, et al. Minocycline in early Lyme Borreliosis. Acta Dermatovenerol APA 1996; 5: 163-8.

Behandeling van chronische neuroborreliose bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Behandeling van chronische neuroborreliose bij lymeziekte.

Aanbeveling

Behandel chronische neuroborreliose met pleiocytose van de liquor cerebrospinalis met ceftriaxon 1 dd 2 gram i.v. gedurende 30 dagen. Bij afwezigheid van pleiocytose kan behandeling met doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 30 dagen worden overwogen.

Voor kinderen (< 9 jaar) met chronische neuroborreliose wordt aanbevolen: ceftriaxon 100 mg/kg/dg in 1 dosis (max. 1 dd 2 gram) intraveneus gedurende 30 dagen.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat antibiotische behandeling met ceftriaxon gedurende 30 dagen de prognose verbetert bij aangetoonde chronische neuroborreliose. *C Logigian 1999, Logigian 1990, Hassler 1990, Bloom 1998*

Samenvatting literatuur

Radiculitis, paresthesieën, radiculaire pijn, encefalopathie, geheugenstoornissen en neuropsychologische symptomen komen voor bij late gedissemineerde neuroborreliose. Hoewel de diagnose chronische neuroborreliose moeilijk is te bevestigen, trad in enkele open studies met ceftriaxon gedurende 30 dagen een verbetering op in parameters zoals liquorcelgetal en uitkomst van neuropsychologisch onderzoek (Logigian 1990, Logigian 1999, Hassler 1990, Bloom 1998). Of kortere behandeling met ceftriaxion equivalent is, is niet bekend. Evenmin is er vergelijkend onderzoek gedaan naar doxycycline voor deze indicatie. Een eenduidig behandelingsadvies voor deze patiëntengroep is op grond van deze gegevens niet te geven. Met name in geval van afwijkingen van de liquor en/of een evidente actieve lymeziekte als oorzaak van de neurologische klachten geeft de werkgroep de voorkeur aan behandeling met ceftriaxon. Bij afwezigheid van afwijkingen in de liquor is op grond van klinische ervaring behandeling met doxycycline te overwegen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B, Aberer E, Breier F, et al. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. Inf 1996; 24: 85-7.
Aberer E, Kehldorfer M, Binder B, Schauperi H, Aberer E, Kehldorfer M, et al. The outcome of Lyme borreliosis in children. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 941-4.
Agre F, Schwartz R, Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. Am J Dis Child 1993; 147: 945-7.
Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 916-22.
Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 498-504.
Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A, Asch ES, et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 454-61.
Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-6.
Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme Arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. J Rheumatol 2000; 27: 2025-30.
Berger BW, Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 346-51.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002; 34: 421-5.
Billstein SA, Sudol TE, Spielman A, Shih CM. Ceftriaxone for pediatric patients with Lyme disease. J Infect Dis 1994; 169: 937-8.
Blaauw AA, Braat S, van Santen-Hoeufft HM, van der Linden SJ. Cardiologische afwijkingen bij patinten met Lyme-borreliose. Ned Tijdschr Geneeskd 1988; 132: 2111-4.
Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-54.
Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E, Breier F, et al. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72
Brouqui P, Badiaga S, Raoult D, Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eucaryotic cells protect Borrelia burgdorferi from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. Antimicrob Ag Chemother 1996; 40: 1552-4.
Buechner SA, Rufli T, Buechner SA, Rufli T. Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients. JAAD 1994; 30: 441-6.
Cameron D, Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. Min Med 2008; 99: 489-96.
Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Exp Rev Antiinfect Ther 2004; 2: S1-13.
Caperton EMH, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. Arch Intern Med 1990; 150: 1677-82.
Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J, et al. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 961-3.
Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, et al. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS).Med Mal Infect 2009; 39: 108-15.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM, Jr., Costello CM, Steere AC, et al. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J Infect Dis 1989; 159: 136-9.
Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS. Lyme arthritis in children. An orthopaedic perspective. J Bone Joint Surg 1987; 69: 96-9.
Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of

ceftriaxone in late Lyme disease. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 393-7.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ, Dattwyler RJ, et al. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-6.
Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. NEJM 1997; 337: 289-94.
Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988; 1: 1191-4.
Dieterle L, Kubina FG, Staudacher T, Budingen HJ, Dieterle L, Kubina FG, et al. Neuroborreliose oder Bandscheibenvorfall? Deutsche Med Wochenschr 1989; 114: 1602-6.
Dinerman H, Steere AC, Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med 1992; 117: 281-5.
Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH. Treatment of tick-borne diseases. Ann Pharmacother 2002; 36: 1590-7.
Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. Med Sc Mon 2003; 9: I136-42.
Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25: S52-6.
Dotevall L, Hagberg L, Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 569-74.
Eppes SC, Childs JA, Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Ped 2002; 109: 1173-7.
Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebocontrolled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neur 2008; 70: 9921003.
Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. Am J Psych 1994; 151: 1571-83.
Gasser R, Fruhwald F, Schumacher M, Seinost G, Reisinger E, Eber B, et al. Reversal of Borrelia burgdorferi associated dilated cardiomyopathy by antibiotic treatment? Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 351-60.
Gasser R, Reisinger E, Sedaj B, Horvarth R, Seinost G, Keplinger A, et al. Oral treatment of late Lyme borreliosis with a combination of roxithromycin and co-trimoxazole--a pilot study on 18 patients. Acta Med Austr 1996; 23: 99-101.
Gasser R, Wendelin I, Reisinger E, Bergloff J, Feigl B, Schafhalter I, et al. Roxithromycin in the treatment of Lyme disease-update and perspectives. Infection 1995; 23 S1: S39-43.
Glatz M, Fingerle V, Wilske B, Ambros-Rudolph C, Kerl H, Mullegger RR, et al. Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant Borrelia burgdorferi sensu lato antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans. Dermatol 2008; 216: 93103.
Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neur 2007; 69: 91-102.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115: 399-423.
Hercogova J, Tomankova M, Bartak P. Contributions to the treatment of dermatologic manifestations of lyme borreliosis. Cutis 1992; 49: 409-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-7.
Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Doring E, Ganser G, Thon A, et al. Lyme arthritis in European children and adolescents. The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. Arthr Rheum 1995; 38: 361-8.
Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. Nervenarzt 2004; 75: 553-7.
Kalish RAK, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J Infect Dis 2001; 183: 453-60.
Kannian P, McHugh G, Johnson BJ, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC, et al. Antibody responses to Borrelia burgdorferi in patients with antibiotic-refractory, antibiotic-responsive, or non-antibiotic-treated Lyme arthritis. Arthr Rheum 2007; 56: 4216-25.
Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neur 2003; 60: 1916-22.

Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259-62.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B, Karlsson M, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-7.
Kellner H. Eine wiederholte antibiotische Therapie ist ineffektiv bei Patinten mit persistierenden Symptomen einer Lyme-Borreliose. Z Rheumatol 2002; 61: 64-6.
Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E, Kindstrand E, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. Acta Neurol Scand 2002; 106: 253-2.
Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. NEJM 2001; 345: 85-92.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG, Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neur 1989; 236:464-9.
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neur 2003; 60: 1923-30.
Kuiper H. Erythema migrans in Nederland: klinische en epidemiologisch onderzoek bij 77 patinten. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139: 1537-41.
Kuiper H, Cairo I, Van DA, De JB, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: A clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994; 130: 466-72.
Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK, Lawrence C, Lipton RB, et al. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur Neur 1995; 35: 113-7.
Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J, Lesnicar G, Poljak M, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Ped Infect Dis J 2003; 22: 612-7.
Lj¿stad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, doubleblind, randomised trial. Lancet Neur 2008; 7: 690-5.
Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs 1999; 57: 157-73.
Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ, et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. Neur 1997; 49: 1661-70.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. NEJM 1990; 323: 1438-44.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999; 180: 377-83.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 785-91.
Luft BJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ, Luft BJ, Halperin JJ, et al. Ceftriaxone--An effective treatment of late Lyme borreliosis. J Chemother 1989; 1: 917-9.
Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, 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.
Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. Clin Infect Dis 1996; 22: 788-93.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Erythema migrans in the immunocompromised host. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 923-32.
Merenstein DR, Rosenbaum D. Can antibiotic prophylaxis within 72 hours of a tick bite prevent Lyme disease? J Fam Pract 2001; 50: 840.
Michel CM, Collet JP. Systemic reaction in patients treated with cefotaxime for Lyme disease. Infect Dis Clin Pract 1997; 6: 391-5.
Millner MMT, Thalhammer GH. Neuroborreliosis in childhood: Treatment with penicillin sodium and ceftriaxone. Acta Dermatovener 1996; 5: 169-72
Millner M. Die Lyme-Borreliose im Kindesalter. Padiatr Padolog 1992; 27: A81-93.
Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD, Mullegger RR, Millner MM, et al. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children-a prospective study. Infect 1991; 19: 279-83.

Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med 1992; 117: 273-80.
Nowakowski JN, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 223-7.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-6.
Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, et al. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 696-701.
Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK, Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 715-9.
Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 571-81.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I, Peltomaa M, et al. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998; 30: 269-75.
Plorer A, Sepp N, Schmutzhard E, Krabichler S, Trobos S, Schauer G, et al. Effects of adequate versus inadequate treatment of cutaneous manifestations of Lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. J Invest Dermatol 1993; 100: 103-9.
Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. Inf 1989; 17: 355-9.
Reess J, Mauch E, Kornhuber HH, Reess J, Mauch E, Kornhuber HH. Subakutes organisches Psychosyndrom als klinische Manifestation einer Infektion Borrelia burgdorferi im Stadium II ohne weitere neurologische Strungen. Nervenarzt 1991; 62: 514-5.
Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM, et al. Ceftriaxoninduzierte Cholelithiasis - einde harmlose Nebenwirkung?. Klin Pad 1993; 205: 421-3.
Riedmann G, Barolin GS. Neuroborreliose. Wien Med Wochenschr 1988; 138: 613-6.
Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J, Rohacova H, et al. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. Inf 1996; 24: 88-90.
Seidel MF, Domene AB, Vetter H, Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 611-7.
Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED, Seltzer EG, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. JAMA 2000; 283: 609-16.
Shoemaker RC, Hudnell HK, House DE, Van KA, Pakes GE, Study Team., et al. Atovaquone plus cholestyramine in patients coinfected with Babesia microti and Borrelia burgdorferi refractory to other treatment. Adv Ther 2006; 23: 1-11.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-94.
Skoldenberg B, Stiernstedt G, Karlsson M, Wretlind B, Svenungsson B, Skoldenberg B, et al. Treatment of Lyme borreliosis with emphasis on neurological disease. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 317-23.
Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of lyme disease course. Arthr Care Res 1998; 11: 419-26.
Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. NEJM 1985; 312: 869-74.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. Arth Rheum 1994; 37: 878-88.
Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH, Steere AC, et al. Antibiotic therapy in Lyme disease. Ann Intern Med 1980; 93: 1-8.
Stricker RB, Savely VR, Motanya NC, Giclas PC, Stricker RB, Savely VR, et al. Complement split products c3a and c4a in chronic lyme disease. Scand J Immunol 2009; 69: 64-9.

Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of borrelia culture-positive erythema migrans. Inf 1996; 24: 64-8.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infect 1993; 21: 83-8.
Strle F, Ruzic E, Cimperman J, Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 543-50.
Suttorp-Schulten MS, Kuiper H, Kijlstra A, van Dam AP, Rothova A, Suttorp-Schulten MS, et al. Long-term effects of ceftriaxone treatment on intraocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalm1993; 116: 571-5.
Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J, Valesova H, et al. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. Inf 1996; 24: 98-102.
Van der Linde MR, van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis 1991; S77: 81-4.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED, Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Ped 2003; 112: e93-7.
Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I, Wahlberg P, et al. Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect 1994; 29: 255-61.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. J Gen Intern Med 1996; 11: 329-33.
Weber K, Neubert U, Thurmayr R, Weber K, Neubert U, Thurmayr R. Antibiotic therapy in early erythema migrans disease and related disorders. Zentr Bakt Mikrobiol 1987; 263: 377-88.
Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayr R, Herzer P, Wilske B, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 324-45.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-65.
Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.
Zeidner NS, Massung RF, Dolan MC, Dadey E, Gabitzsch E, Dietrich G, et al. A sustainedrelease formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi transmitted by tick bite. J Med Microbiol 2008; 57: 463-8.
Zimmerli W. Neuroborreliose: klinisches Spektrum, Diagnose und Therapie. Schweiz Arch Neur Psych 2003; 154: 174-7.
Zochling N, Mullegger RR, Schluepen EM, Soyer HP, Hodl S, Wienecke R, et al. Minocycline in early Lyme Borreliosis. Acta Dermatovenerol APA 1996; 5: 163-8.

Tweedelijnsbehandeling van lymeziekte

Uitgangsvraag

Tweedelijnsbehandeling van lymeziekte.

Aanbeveling

Behandel een patiënt met een re-infectie op dezelfde wijze als een patiënt met een primoinfectie.

Overwegingen

Wanneer het aannemelijk is dat er sprake is van een nieuwe infectie, door een nieuwe tekenbeet na behandeling van de eerdere infectie, dan kan de patiënt behandeld worden zoals gebruikelijk is voor de vastgestelde afwijking (zie module "Initiële behandeling van lymeziekte".
Wanneer er geen herinfectie is, worden de mogelijke oorzaken van de aanhoudende klachten afgewogen volgens de flowchart in figuur 2 van module "Evaluatie van een patient met mogelijke lymeziekte". Als er sprake is van (extra)cutane manifestaties passend bij lymeziekte wordt de bij de afwijking passende diagnostiek gedaan. Wanneer er biopsie- of punctiemateriaal beschikbaar is kan geprobeerd worden *Borrelia burgdorferi s.l.* aan te tonen met PCR of eventueel een kweek (zie module "Evaluatie van een patient met mogelijke lymeziekte"). Persisterende afwijkingen kunnen ook het gevolg zijn van restschade na een micro-biologisch succesvolle behandeling. Persisteren van artritis na behandeling kan ook het gevolg kan zijn van een niet-infectieus mechanisme maar een auto-immuunproces. Wanneer echter een persisterende infectie aannemelijk is, wordt de bij de afwijking passende behandeling gegeven conform de module "Initiele behandeling van lymeziekte".

Behandelingsduur en vervolgonderzoek
Er zijn geen overtuigende aanwijzingen in de literatuur dat de duur van een tweedelijnsbehandeling langer zou moeten zijn dan de standaard aanbeveling voor de initiële behandeling. Waar in de richtlijn een range voor de behandelingsduur is aangegeven (bijvoorbeeld EM, 10-21 dagen; lymemeningitis, 14-28 dagen), kan bij tweedelijnsbehandeling hiermee rekening worden gehouden. In specifieke gevallen waarin persisteren van *Borrelia burgdorferi s.l.* aannemelijk wordt gemaakt (b.v. persisterende ontsteking in een huidbiopt bij ACA, artritis met persisterend positieve celreactie en PCR in punctaat of synoviumbiopt, meningitis met persisterend positieve celreactie en intrathecale antistofproductie) kan worden gekozen voor een behandelingsduur op geleide van het histologisch en microbiologisch vervolgonderzoek. In geval van lyme-artritis en –carditis kan bij falen van orale therapie een tweedelijnsbehandeling met ceftriaxon worden overwogen.

Onderbouwing

Conclusies

n.v.t.	Er zijn geen vergelijkende studies verricht naar de aard en de duur van tweedelijnsbehandeling bij falen van de initiële behandeling.

Samenvatting literatuur

Een deel van de patiënten die voor lymeziekte worden behandeld, houdt klachten na de behandeling. Onderscheid wordt gemaakt tussen falen van de behandeling in de zin dat er na behandeling een recidief of nieuwe manifestatie van lymeziekte is en het optreden van niet-specifieke klachten of het bestaan van restverschijnselen. De wetenschappelijke onderbouwing en de praktische benadering hiervan zijn in detail beschreven in de module "Klachtenanalyse na behandeling voor lymeziekte". Er zijn geen vergelijkende studies gedaan naar de aard en de duur van herbehandeling (ofwel tweedelijnsbehandeling) bij falen van de initiële (ofwel eerstelijns-) behandeling.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B, Aberer E, Breier F, et al. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. Inf 1996; 24: 85-7.
Aberer E, Kehldorfer M, Binder B, Schauperi H, Aberer E, Kehldorfer M, et al. The outcome of Lyme borreliosis in children. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 941-4.
Agre F, Schwartz R, Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. Am J Dis Child 1993; 147: 945-7.
Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 916-22.
Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 498-504.
Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A, Asch ES, et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 454-61.
Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-6.
Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme Arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. J Rheumatol 2000; 27: 2025-30.
Berger BW, Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 346-51.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002; 34: 421-5.
Billstein SA, Sudol TE, Spielman A, Shih CM. Ceftriaxone for pediatric patients with Lyme disease. J Infect Dis 1994; 169: 937-8.
Blaauw AA, Braat S, van Santen-Hoeufft HM, van der Linden SJ. Cardiologische afwijkingen bij patinten met Lyme-borreliose. Ned Tijdschr Geneeskd 1988; 132: 2111-4.
Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-54.
Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E, Breier F, et al. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72
Brouqui P, Badiaga S, Raoult D, Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eucaryotic cells protect Borrelia burgdorferi from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. Antimicrob Ag Chemother 1996; 40: 1552-4.

Buechner SA, Rufli T, Buechner SA, Rufli T. Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients. JAAD 1994; 30: 441-6.
Cameron D, Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. Min Med 2008; 99: 489-96.
Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Exp Rev Antiinfect Ther 2004; 2: S1-13.
Caperton EMH, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. Arch Intern Med 1990; 150: 1677-82.
Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J, et al. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 961-3.
Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, et al. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS).Med Mal Infect 2009; 39: 108-15.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM, Jr., Costello CM, Steere AC, et al. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J Infect Dis 1989; 159: 136-9.
Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS. Lyme arthritis in children. An orthopaedic perspective. J Bone Joint Surg 1987; 69: 96-9.
Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 393-7.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ, Dattwyler RJ, et al. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-6.
Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. NEJM 1997; 337: 289-94.
Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988; 1: 1191-4.
Dieterle L, Kubina FG, Staudacher T, Budingen HJ, Dieterle L, Kubina FG, et al. Neuroborreliose oder Bandscheibenvorfall? Deutsche Med Wochenschr 1989; 114: 1602-6.
Dinerman H, Steere AC, Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med 1992; 117: 281-5.
Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH. Treatment of tick-borne diseases. Ann Pharmacother 2002; 36: 1590-7.
Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. Med Sc Mon 2003; 9: I136-42.
Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25: S52-6.
Dotevall L, Hagberg L, Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 569-74.
Eppes SC, Childs JA, Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Ped 2002; 109: 1173-7.
Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebocontrolled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neur 2008; 70: 9921003.
Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. Am J Psych 1994; 151: 1571-83.
Gasser R, Fruhwald F, Schumacher M, Seinost G, Reisinger E, Eber B, et al. Reversal of Borrelia burgdorferi associated dilated cardiomyopathy by antibiotic treatment? Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 351-60.
Gasser R, Reisinger E, Sedaj B, Horvarth R, Seinost G, Keplinger A, et al. Oral treatment of late Lyme borreliosis with a combination of roxithromycin and co-trimoxazole--a pilot study on 18 patients. Acta Med Austr 1996; 23: 99-101.
Gasser R, Wendelin I, Reisinger E, Bergloff J, Feigl B, Schafhalter I, et al. Roxithromycin in the treatment of Lyme disease-update and perspectives. Infection 1995; 23 S1: S39-43.
Glatz M, Fingerle V, Wilske B, Ambros-Rudolph C, Kerl H, Mullegger RR, et al. Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant Borrelia burgdorferi sensu lato antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans. Dermatol 2008; 216: 93103.
Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neur 2007; 69: 91-102.

Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115: 399-423.
Hercogova J, Tomankova M, Bartak P. Contributions to the treatment of dermatologic manifestations of lyme borreliosis. Cutis 1992; 49: 409-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-7.
Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Doring E, Ganser G, Thon A, et al. Lyme arthritis in European children and adolescents. The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. Arthr Rheum 1995; 38: 361-8.
Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. Nervenarzt 2004; 75: 553-7.
Kalish RAK, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J Infect Dis 2001; 183: 453-60.
Kannian P, McHugh G, Johnson BJ, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC, et al. Antibody responses to Borrelia burgdorferi in patients with antibiotic-refractory, antibiotic-responsive, or non-antibiotic-treated Lyme arthritis. Arthr Rheum 2007; 56: 4216-25.
Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neur 2003; 60: 1916-22.
Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259-62.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B, Karlsson M, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-7.
Kellner H. Eine wiederholte antibiotische Therapie ist ineffektiv bei Patinten mit persistierenden Symptomen einer Lyme-Borreliose. Z Rheumatol 2002; 61: 64-6.
Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E, Kindstrand E, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. Acta Neurol Scand 2002; 106: 253-2.
Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. NEJM 2001; 345: 85-92.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG, Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neur 1989; 236:464-9.
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neur 2003; 60: 1923-30.
Kuiper H. Erythema migrans in Nederland: klinische en epidemiologisch onderzoek bij 77 patinten. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139: 1537-41.
Kuiper H, Cairo I, Van DA, De JB, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: A clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994; 130: 466-72.
Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK, Lawrence C, Lipton RB, et al. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur Neur 1995; 35: 113-7.
Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J, Lesnicar G, Poljak M, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Ped Infect Dis J 2003; 22: 612-7.
Lj¿stad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, doubleblind, randomised trial. Lancet Neur 2008; 7: 690-5.
Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs 1999; 57: 157-73.
Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ, et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. Neur 1997; 49: 1661-70.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. NEJM 1990; 323: 1438-44.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999; 180: 377-83.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 785-91.
Luft BJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ, Luft BJ, Halperin JJ, et al. Ceftriaxone--An effective treatment of late Lyme

borreliosis. J Chemother 1989; 1: 917-9.
Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, 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.
Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. Clin Infect Dis 1996; 22: 788-93.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Erythema migrans in the immunocompromised host. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 923-32.
Merenstein DR, Rosenbaum D. Can antibiotic prophylaxis within 72 hours of a tick bite prevent Lyme disease? J Fam Pract 2001; 50: 840.
Michel CM, Collet JP. Systemic reaction in patients treated with cefotaxime for Lyme disease. Infect Dis Clin Pract 1997; 6: 391-5.
Millner MMT, Thalhammer GH. Neuroborreliosis in childhood: Treatment with penicillin sodium and ceftriaxone. Acta Dermatovener 1996; 5: 169-72
Millner M. Die Lyme-Borreliose im Kindesalter. Padiatr Padolog 1992; 27: A81-93.
Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD, Mullegger RR, Millner MM, et al. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children-a prospective study. Infect 1991; 19: 279-83.
Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med 1992; 117: 273-80.
Nowakowski JN, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 223-7.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-6.
Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, et al. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 696-701.
Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK, Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 715-9.
Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 571-81.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I, Peltomaa M, et al. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998; 30: 269-75.
Plorer A, Sepp N, Schmutzhard E, Krabichler S, Trobos S, Schauer G, et al. Effects of adequate versus inadequate treatment of cutaneous manifestations of Lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. J Invest Dermatol 1993; 100: 103-9.
Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. Inf 1989; 17: 355-9.
Reess J, Mauch E, Kornhuber HH, Reess J, Mauch E, Kornhuber HH. Subakutes organisches Psychosyndrom als klinische Manifestation einer Infektion Borrelia burgdorferi im Stadium II ohne weitere neurologische Strungen. Nervenarzt 1991; 62: 514-5.
Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM, et al. Ceftriaxoninduzierte Cholelithiasis - einde harmlose Nebenwirkung?. Klin Pad 1993; 205: 421-3.
Riedmann G, Barolin GS. Neuroborreliose. Wien Med Wochenschr 1988; 138: 613-6.
Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J, Rohacova H, et al. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. Inf 1996; 24: 88-90.
Seidel MF, Domene AB, Vetter H, Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 611-7.
Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED, Seltzer EG, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. JAMA 2000; 283: 609-16.
Shoemaker RC, Hudnell HK, House DE, Van KA, Pakes GE, Study Team., et al. Atovaquone plus cholestyramine in patients

coinfected with Babesia microti and Borrelia burgdorferi refractory to other treatment. Adv Ther 2006; 23: 1-11.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-94.
Skoldenberg B, Stiernstedt G, Karlsson M, Wretlind B, Svenungsson B, Skoldenberg B, et al. Treatment of Lyme borreliosis with emphasis on neurological disease. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 317-23.
Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of lyme disease course. Arthr Care Res 1998; 11: 419-26.
Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. NEJM 1985; 312: 869-74.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. Arth Rheum 1994; 37: 878-88.
Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH, Steere AC, et al. Antibiotic therapy in Lyme disease. Ann Intern Med 1980; 93: 1-8.
Stricker RB, Savely VR, Motanya NC, Giclas PC, Stricker RB, Savely VR, et al. Complement split products c3a and c4a in chronic lyme disease. Scand J Immunol 2009; 69: 64-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of borrelia culture-positive erythema migrans. Inf 1996; 24: 64-8.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infect 1993; 21: 83-8.
Strle F, Ruzic E, Cimperman J, Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 543-50.
Suttorp-Schulten MS, Kuiper H, Kijlstra A, van Dam AP, Rothova A, Suttorp-Schulten MS, et al. Long-term effects of ceftriaxone treatment on intraocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalm1993; 116: 571-5.
Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J, Valesova H, et al. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. Inf 1996; 24: 98-102.
Van der Linde MR, van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis 1991; S77: 81-4.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED, Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Ped 2003; 112: e93-7.
Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I, Wahlberg P, et al. Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect 1994; 29: 255-61.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. J Gen Intern Med 1996; 11: 329-33.
Weber K, Neubert U, Thurmayr R, Weber K, Neubert U, Thurmayr R. Antibiotic therapy in early erythema migrans disease and related disorders. Zentr Bakt Mikrobiol 1987; 263: 377-88.
Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayr R, Herzer P, Wilske B, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 324-45.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-65.
Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.
Zeidner NS, Massung RF, Dolan MC, Dadey E, Gabitzsch E, Dietrich G, et al. A sustainedrelease formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi transmitted by tick

bite. J Med Microbiol 2008; 57: 463-8.
Zimmerli W. Neuroborreliose: klinisches Spektrum, Diagnose und Therapie. Schweiz Arch Neur Psych 2003; 154: 174-7.
Zochling N, Mullegger RR, Schluepen EM, Soyer HP, Hodl S, Wienecke R, et al. Minocycline in early Lyme Borreliosis. Acta Dermatovenerol APA 1996; 5: 163-8.

Langdurige behandeling van lymeziekte

Uitgangsvraag

Langdurige behandeling van lymeziekte.

Aanbeveling

Bij gelokaliseerde of gedissemineerde lymeziekte is een langere primaire behandeling dan de standaardduur niet geïndiceerd.

Geef een tweede behandeling die voldoet aan de aanbevelingen uit deze richtlijn, wanneer een patiënt na een eerste behandeling klachten houdt en de eerste behandeling niet voldeed aan de in de richtlijn beschreven standaardbehandelingen.

Bespreek bij een patiënt met chronische lymegeassocieerde klachten zonder aantoonbare organische afwijkingen dat:

- er geen somatische verklaring is gevonden voor de klachten;
- het zeer onwaarschijnlijk is dat de klachten veroorzaakt worden door een op dit moment actieve infectie met *Borrelia burgdorferi* s.l.;
- onderzoeken naar langdurige behandeling met antibiotica in deze situatie geen effect hebben laten zien
- antibiotische behandeling daarom geen standaardbehandeling is;
- het de moeite waard is om na te gaan of verlichting van de klachten mogelijk is door aanpakken van psychologische en sociale factoren.

Overwegingen

De behandeling van persisterende klachten na een eerder doorgemaakte en behandelde lymeziekte is omstreden, in het geval van patiënten waarbij geen microbiologisch bewijs (door kweek, PCR of histologie) te verkrijgen is dat er sprake is van een persisterende infectie. Deze patiëntengroep dient goed onderscheiden te worden van de patiënten bij wie wel een persisterende of recidiverende infectie aannemelijk gemaakt kan worden, b.v. bij pleiocytose of intrathecale antistofproductie in de liquor cerebrospinalis, of positieve PCR van huid, liquor cerebrospinalis of synovia; bij dergelijke patiënten is (her)behandeling geïndiceerd en niet omstreden. Deze behandeling wordt beschreven in de module Tweedelijnsbehandeling van lymeziekte".
Studies naar behandeling van patiënten met mogelijke, doch niet microbiologisch bewezen persisterende lymeziekte hebben over het algemeen geen voordeel aangetoond van langdurige antibiotische behandeling, doch ook het nut daarvan niet ontkracht, door de zeer beperkte omvang en kwaliteit van de gepubliceerde studies.
Alleen de twee placebo-gecontroleerde studies naar behandeling met ceftriaxon zijn methodologisch van voldoende kwaliteit, doch zijn van beperkte omvang en niet eenduidig (Krupp 2003, Fallon 2008). Krupp et al. beschreven een significante verbetering van vermoeidheid maar niet van cognitieve functies na 4 weken ceftriaxon; Fallon et al. rapporteerden juist een kortdurende significante verbetering van cognitieve functies en vermoeidheid, en alleen een mogelijk langer aanhoudende verbetering van pijn en lichamelijk functioneren

na 10 weken ceftriaxon. De werkgroep acht dit mogelijke doch beperkte gunstig effect van langdurig ceftriaxon niet voldoende aangetoond en niet op te wegen tegen de potentiële bijwerkingen en logistieke complicaties van langdurige dagelijkse intraveneuze behandeling met ceftriaxon.
Voor de soms toegepaste intermitterende behandeling met ceftriaxon gedurende één of enkele dagen per week heeft de werkgroep geen enkele onderbouwing in de literatuur gevonden. Overigens acht de werkgroep op grond van de farmacodynamiek van ceftriaxon de microbiologische effectiviteit van dergelijke schema's zeer onwaarschijnlijk.
De behandeling met ceftriaxon gedurende 2 tot 4 weken gevolgd door orale behandeling met een tetracycline of macrolide gedurende enkele maanden is niet goed onderzocht. De enige gepubliceerde studie hiernaar is van onvoldoende kwaliteit en had onvoldoende omvang om een effect te kunnen aantonen of uitsluiten. De werkgroep merkt op dat momenteel een grote vergelijkende studie naar deze behandeling wordt uitgevoerd in Nederland, waarvan de resultaten niet voor 2013 bekend zullen zijn.

Ook de behandeling met een tetracycline of macrolide gedurende enkele maanden, al dan niet gecombineerd met hydroxychloroquine, is niet door goed onderzoek onderbouwd. De gepubliceerde observationele studies zijn verricht zonder controlegroep en in cohorten van patiënten waarin de diagnose lymegeassocieerde klachten niet strikt is gedefinieerd (Donta 1997, 2003). Dergelijke therapie moet daarom vooralsnog worden beschouwd als experimenteel.
Voor andere soms toegepaste behandelingen, zoals met metronidazol of combinaties van antibiotica, is de onderbouwing door in-vitro onderzoek schaars, en de werkgroep vond hiervoor noch in preklinisch in-vivo onderzoek noch in klinisch onderzoek enige onderbouwing. Dergelijke behandelingen acht de werkgroep dan ook ongewenst.

Proefbehandeling bij chronische lymegeassocieerde klachten
Bij patiënten met lymegeassocieerde klachten dient overwogen te worden of er sprake is van een persisterende infectie, dan wel een niet-infectieus mechanisme zoals een autoimmuunproces, of restschade na een microbiologisch succesvolle behandeling. Wanneer een persisterende infectie aannemelijk is, wordt de bij de afwijking passende behandeling gegeven (zie module “Tweedelijnsbehandeling van lymeziekte”).

Als er sprake is van niet-specifieke klachten die beschreven zijn bij lymeziekte en er geen organische afwijkingen aantoonbaar zijn, dan is het onwaarschijnlijk dat de persisterende klachten het gevolg zijn van een persisterende infectie als gevolg van het falen van de initiële behandeling. Er is sprake van somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten. Onderzoeken naar langdurige behandeling met antibiotica in deze situatie hebben geen effect laten zien van deze behandeling, maar gelet op de methodologische zwakheden van de verrichtte studies is de onwerkzaamheid van antibiotica nog een punt van discussie (zie modules over behandeling). Antibiotische behandeling is daarom geen standaardbehandeling voor patiënten die eerder met antibiotica zijn behandeld en persisterende, aspecifieke klachten zonder organische afwijkingen hebben. Patiënten met chronische ziekten of klachten hebben niet alleen fysieke stoornissen maar ervaren soms ook beperkingen op psychologisch, sociaal en praktisch gebied. Het kan de moeite waard zijn na te gaan of verlichting mogelijk is door het aanpakken van deze factoren. De achtergrond van dit standpunt is in detail beschreven in de module “Klachtenanalyse na behandeling van lymeziekte”.

Onderbouwing

Achtergrond

Sommige duidelijk omschreven manifestaties van lymeziekte vereisen langdurige therapie, bijvoorbeeld een acrodermatitis chronica atrophicans of chronische of recidiverende lymeartritis of -meningitis, waarvoor behandeling langer dan 2-4 weken aangewezen kan zijn.
Deze indicaties werden eerder in dit hoofdstuk beschreven, en zijn hier niet aan de orde. Het is niet duidelijk of langdurige behandeling met antibiotica geïndiceerd is bij minder specifieke klachten die mogelijk berusten op een persisterende infectie. Het betreft doorgaans spier- en gewrichtspijnen, neuralgieën, paresthesieën, en/of neuropsychiatrische symptomen, zoals geheugen- en concentratiestoornissen, woordvindingsproblemen, prikkelbaarheid, overgevoeligheid voor sensorische prikkels, slaapstoornissen, hoofdpijn en ernstige vermoeidheid. De vraag is of persisterende of terugkerende klachten na een standaardbehandeling van maximaal 4 weken een uiting (kunnen) zijn van een persisterende infectie en daarom voortgezette antibiotische behandeling rechtvaardigen, of dat deze klachten niet meer op een actieve infectie berusten maar eerder op een “postinfectieus syndroom” dan wel door de infectie geïnduceerde “auto-immuunreactie” (zie module “Persisterende klachten bij lymeziekte”).

Wanneer bij (een deel van) deze patiënten sprake zou zijn van een persisterende infectie, dan moet geconcludeerd worden dat de huidige diagnostische standaardtechnieken kennelijk niet in staat zijn deze te detecteren (resp. te onderscheiden van een serologisch litteken). In dat geval kan een gunstig resultaat van therapeutische trials indirect een aanwijzing vormen voor een infectieuze pathogenese van de klachten.

Conclusies

Erythema migrans en/of vroege gedisseminеerde lymeziekte

Niveau 2	Behandeling van vroege gelokaliseerde lymeziekte langer dan de standaardduur is niet in goede vergelijkende studies onderzocht. Gegevens uit gepubliceerde studies ondersteunen langere behandeling niet. *B Breier 1996, Dattwyler 1990, Luft 1996*

Niveau 3	Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit die behandeling langer dan de standaardduur bij vroege gedisseminеerde lymeziekte ondersteunen. *B Oksi 2007*

Late gedisseminеerde lymeziekte

Niveau 3	Behandeling van late gelokaliseerde lymeziekte langer met ceftriaxon gedurende 28 dagen is niet aangetoond beter dan ceftriaxon gedurende 14 dagen. *B Dattwyler 2005*

Persisterende Lymegeassocieerde klachten

Niveau 2	Behandeling van chronische lymegeassocieerde klachten met ceftriaxon gedurende 4 tot 10 weken lijkt beperkt en soms tijdelijk effect te hebben op enkele, doch niet alle ziekteverschijnselen. *B Krupp 2003, Fallon 2008*

Niveau 3	Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit en omvang die de effectiviteit van behandeling van chronische lymegeassocieerde klachten met ceftriaxon gevolgd door doxycycline verwerpen of ondersteunen. *B Klempner 2001*

Niveau 3	Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit die de effectiviteit van behandeling van chronische lymegeassocieerde klachten met tetracyclines of de combinatie van macroliden met hydroxychloroquine ondersteunen. *C Donta 2007, Donta 2003*

Samenvatting literatuur

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen systematische reviews die de studies naar langdurige therapie beschrijven. De studies en case-series in Medline en Embase met een behandelduur van >14 dagen bij erythema migrans, >21 dagen bij vroege neuroborreliose, en >30 dagen bij overige manifestaties worden hier beschreven.
Tevens werd gezocht naar studies met de zoektermen macroliden, bijwerkingen van antibiotica bij lymeziekte in Medline en Embase, en werd gezocht in Psychinfo; dit laatste leverde geen extra evidence op om de uitgangsvraag te beantwoorden.

Erythema migrans en/of vroege gedisseminеerde lymeziekte

Breier et al. onderzochten drie weken behandeling bij volwassen patiënten met erythema migrans (Breier, 1996). De patiënten werden gerandomiseerd tussen penicilline i.v. en minocycline gedurende 21 dagen in een ongeblindeerde opzet. Slechts minder dan 2/3 van de patiënten maakte de kuur af; van deze 39 patiënten kreeg niemand klinische verschijnselen van late lymeziekte. In de minocyclinegroep waren significant meer bijwerkingen dan in de penicillinegroep (66% versus 19%, $p < 0.05$). Deze studie heeft onvoldoende power om een potentieel klinisch relevant verschil in effect tussen beide armen aan te tonen.
Dattwyler et al. vergeleken amoxicilline met doxycycline gedurende 21 dagen bij patiënten met erythema migrans in een ongeblindeerde studie (Dattwyler, 1990). In totaal werden 75 patiënten geïncludeerd. Ernstige late lymeziekte (het primaire eindpunt van de studie) trad niet op; in de amoxicillinegroep had 13.5% restverschijnselen als moeheid of artralgie; in de doxycyclinegroep 6% (n.s.) na een maximale follow-up van 6 maanden.
Beide studies hebben de 3-weekse behandeling niet vergeleken met de kortere standaard behandelingsduur van 14 dagen, en er kan op basis hiervan dus niet geconcludeerd worden dat een behandeling langer dan 14 dagen voor ongecompliceerd erythema migrans gunstig zou zijn.

De effectiviteit van 20 dagen amoxicilline voor de behandeling van erythema migrans in vergelijking met 7 dagen azitromycine werd onderzocht in een dubbelblinde gerandomiseerde trial (Luft 1996) in 217 patiënten. Na 20 dagen had 88% van de patiënten in de amoxicillinegroep een complete respons, en slechts 76% in de azitromycinegroep (p = 0.024). Redenen voor falen op azitromycine waren een persisterend EM na 20 dagen (2 patiënten), spier- en gewrichtsklachten, en persisterende lymfocytaire meningitis. Tijdens 180 dagen follow-up ontwikkelden 17 patiënten een relaps na azitromycine en 4 na amoxicilline (p=0.005), gedefinieerd als objectieve artritis, facialisparese of andere uitval, AV-blok of meningitis, na aanvankelijke partiële of complete respons op 20 dagen. De conclusie van deze grote, degelijk uitgevoerde studie is dat azitromycine significant minder effectief is dan amoxicilline, maar er kan niet geconcludeerd worden of dat aan de korte (7 vs. 20 dagen) behandelduur ligt, of aan de intrinsieke activiteit van azitromycine.

Oksi et al. vergeleken ceftriaxon gevolgd door amoxicilline gedurende 100 dagen in een dubbelblinde gerandomiseerde studie met ceftriaxon gevolgd door placebo in patiënten met vroege gedisseminеerde lymeziekte (Oksi 2007). Van de 145 patiënten hadden 107 een bevestigde gedisseminеerde lymeziekte (waaronder 40 patiënten met lyme-artritis, 45 met lymfocytaire meningitis en/of meningoradiculitis, 13 facialisparese met meningitis), de overige patiënten hadden tenminste een EM. De meeste patiënten in beide behandelingsgroepen hadden na beëindigen van de behandeling restklachten. Er was geen significant verschil tussen beide groepen op een visueel-analoge klachtenschaal (VAS), doch de studie werd voortijdig afgebroken wegens langzame inclusie en er was daarom onvoldoende power om een verschil tussen beide armen te detecteren.

Late gedisseminеerde lymeziekte

Dattwyler et al. (Dattwyler 2005) vergeleken 14 vs. 28 dagen ceftriaxon in een gerandomiseerde niet-geblindeerde studie bij patiënten met late gedisseminеerde lymeziekte in de USA. Patiënten hadden een aangetoonde lymeziekte gedurende tenminste 3 maanden met objectieve verschijnselen, zoals chronische meningitis of meningo-encefalitis, perifere neuropathie, recidiverende oligo-articulaire artritis of ACA, en waren niet eerder behandeld. In eerste instantie werden 201 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd; de primaire analyse vond plaats onder de 143 patiënten met nog positieve serologie (Western Blot) ten tijde van inclusie. Genezing werd bereikt in 76% (14d) vs. 70% (28d) (n.s.; 95% BI -9.7 tot 22.5). Naast patiënten met partiële verbetering, werd 6% van de 14d groep en 0% van de 28dgroep geclassificeerd als klinisch falen (p=0.04), met persisterende klachten als artralgie, gewrichtszwelling en moeheid bij de laatste evaluatie. Ofschoon in deze studie dus 14 dagen ceftriaxon niet optimaal was (76% complete genezing, 11% verbetering, 6% falen, 10% niet evalueerbaar), kon niet aangetoond worden dat 28 dagen behandeling significant beter is.

Persisterende Lymegeassocieerde klachten

Hieronder worden de studies beschreven naar behandeling van langdurig bestaande klachten na doorgemaakte acute lymeziekte. Omdat persisterende infectie in deze studies doorgaans niet onomstotelijk werd aangetoond, wordt in deze richtlijn gesproken over 'lymegeassocieerde klachten', ook waar in studies gesproken werd van 'persisterende lymeziekte', 'mogelijk persisterende lymeziekte', of 'post-lymesyndroom'. Hiermee doet de commissie geen uitspraak over de pathogenese van de onderzochte patiënten, en worden de uitkomsten van de studies objectief beoordeeld. Tenzij anders aangegeven, werden lymegeassocieerde klachten in deze studies doorgaans gedefinieerd als chronische klachten (zoals gewrichtsklachten,

musculoskeletale pijn, cognitieve stoornissen, radiculaire pijn, paresthesiëen of dysesthesiëen) gedurende minimaal 3 tot 6 maanden, die zijn ontstaan na een aangetoonde lymeziekte, initieel gediagnosticeerd aan de hand van een gedocumenteerd EM of een vroege neuroborreliose of lyme-artritis met positieve serologie, en aanvankelijk behandeld volgens de richtlijnen. Positieve serologie ten tijde van inclusie in de studie voor persisterende lymeziekte was doorgaans niet vereist. Ofschoon de aanwezigheid van persisterende infectie niet microbiologisch en histologisch werd aangetoond conform de definitie in paragraaf 4.3.3, was er in de beschreven studies dus sprake van "vermoede" of "mogelijke" persisterende infectie, waarvoor het nut van langdurige antibiotische behandeling werd onderzocht.

Ceftriaxon
Krupp et al. onderzochten 4 weken i.v. ceftriaxon vs. placebo in een dubbelblinde studie bij 55 patiënten met lymegeassocieerde klachten en ernstige moeheid, gedefinieerd conform bovengenoemde criteria (Krupp 2003). Primaire eindpunten waren significante verbetering van moeheid en van cognitieve functietesten na 6 maanden. In de intent-to-treat-analyse was er op het primaire eindpunt verbetering van moeheid in 64% (18/28) voor ceftriaxon vs 18.5% (5/27) voor placebopatiënten (ratio 3.5; 95% BI, 1.50 - 8.03; p <0.001). In de placeboarm was er weliswaar een tijdelijke verbetering kort na behandeling, maar dit was verdwenen ten tijde van het primaire eindpunt op 6 maanden. Er was geen verschil in verbetering van neuropsychologische testen. Er traden 4 ernstige bijwerkingen op: lijnsepsis bij 3 patiënten in de placebogroep en 1 anafylaxie in de ceftriaxongroep. De conclusie van deze studie was dat er een significante verbetering van vermoeidheid maar niet van cognitieve functies was na ceftriaxon. Opgemerkt kan worden dat de studie in opzet en uitvoering degelijk was, maar dat het aantal patiënten toch zeer klein is, ondanks dat dit volgens de powerberekening voldoende was om relevante verschillen op te sporen.

Fallon et al. onderzochten 10 weken i.v. ceftriaxon versus placebo in een dubbelblinde studie bij patiënten met lymegeassocieerde klachten en geobjectiveerd geheugenverlies volgens de Wechsler Memory Scale, ondanks eerdere behandeling met tenminste 3 weken i.v. ceftriaxon (Fallon 2008). Gerandomiseerd werden 23 patiënten voor ceftriaxon en 14 voor placebo; tevens werden 18 gezonde controles gevolgd met dezelfde cognitieve testen. Op het primaire eindpunt na 12 weken had de behandelde groep een verbetering op alle 6 onderzochte domeinen van cognitief onderzoek (p<0.01), in tegenstelling tot de nietsignificante verbetering in de placebogroep (p=0.15) en gezonde controles (p=0.51). De ceftriaxongroep had een gemiddeld grotere verbetering dan de gezonde controles (p<0.01) en de placebogroep (p=0.053). Na 24 weken was de significante verbetering ten opzichte van het begin van de studie nog aanwezig, maar was er geen significant verschil meer met de placebogroep, doordat deze groep spontaan enig herstel toonde na 24 weken. In de secundaire uitkomstmaten moeheid, pijn en SF 36 fysiek functioneren was er op 12 weken ook een significant verschil (p<0.01) ten gunste van ceftriaxon, en op 24 weken nog steeds voor pijn en fysiek functioneren. Geconcludeerd kan worden dat in patiënten met persisterende neuropsychologische klachten en pijn ondanks 3 maanden ceftriaxon, een nieuwe behandeling met 10 weken ceftriaxon snellere maar niet blijvend significante verbetering van cognitie kan veroorzaken, en mogelijk een langer aanhoudende verbetering van pijn en lichamelijk functioneren. Door de kleine en sterk geselecteerde patiëntengroep is niet duidelijk in hoeverre deze resultaten generaliseerbaar zijn.

Ceftriaxon gevolgd door doxycycline
Klempner et al. onderzochten 30 dagen ceftriaxon gevolgd door 60 dagen placebo of doxycycline in een

dubbelblinde gerandomiseerde studie (Klempner 2001). De voorgenomen inclusie was 260 patiënten om een verschil in succespercentage aan te tonen, maar na 129 patiënten werd de studie voortijdig afgebroken na een interimanalyse van 107 van de 129 geïncludeerde patienten. De publicatie vermeldt niet in detail de voorgenomen intent-to-treat-analyse in de vier groepen met positieve resp. negatieve serologie gerandomiseerd tussen doxycycline en placebo, doch beschrijft 115 patiënten na 180 dagen follow-up. In deze groepen van 35 vs. 35 resp. 22 vs. 23 patiënten konden geen significante verschillen in succes of falen worden gevonden. Na post-hoc samenvoegen van de seropositieve en seronegatieve groep (57 vs. 58 patiënten) was de behandeling succesvol volgens de SF-36 physical health schaal in 35% van de antibioticagroep en 26% van de placebogroep (verschil 9%; 95%BI -8 tot 26; $p > 0.05$).
Bij interpretatie van deze studie moet beschouwd worden dat het benodigde aantal patiënten niet behaald werd en de resultaten zijn gebaseerd op groepen van slechts tussen de 22 en 35 patiënten per arm. De power om verschillen te detecteren moet gezien worden tegen het licht van deze patiëntenaantallen; het 95% betrouwbaarheidsinterval omvat een 26% betere uitkomst in de behandelde groep. Ook zijn de voorgenomen analyses niet uitgevoerd naar prognostische factoren voor bewezen persistentie of succesvolle uitkomst, zoals bij kort bestaande klachten of in de subgroep met een doorgemaakte bewezen neuroborreliose. Uit deze studie kan derhalve geconcludeerd worden dat het nut van langdurige behandeling met ceftriaxon gevolgd door doxycycline aangetoond noch verworpen is.

Overige middelen
Cameron et al. rapporteerden een dubbelblinde gerandomiseerde studie naar amoxicilline versus placebo gedurende 3 maanden onder 79 patiënten (Cameron 2008). De power was berekend op 236 patiënten, maar de studie werd voortijdig afgebroken na 86 patiënten vanwege trage inclusie.
In de publicatie wordt het voorgenomen primaire eindpunt, een intent-to-treat-analyse naar verbetering van de SF-36 score, niet gerapporteerd, doch slechts de SF-36 subschalen in een subgroep van 45 succesvol behandelde patiënten, na uitsluiting van patiënten bij wie de behandeling faalde en patiënten die uitvielen door bijwerkingen of noncompliance. Omdat alleen de patiënten met succesvolle uitkomst werden vergeleken, is het niet verbazend dat er geen significant verschil was in de gemiddelde score op de SF-36 physical subschaal tussen beide armen. Op de SF-36 mental health subscale was de verbetering 14.4 punten (amoxicilline) vs. 6.2 punten (placebo), $p=0.04$. Gezien het niet vermelden van de werkelijke uitkomstmaat is er uit deze studie geen conclusie mogelijk.

Clarissou et al. beschreven de effecten van langdurige behandeling met antibiotica bij patiënten met lymegeassocieerde klachten in Frankrijk (Clarissou 2009). In dit ongeblindeerde label onderzoek werden 100 volwassen patiënten gedurende 3 tot 6 maanden behandeld; 39 patiënten met amoxicilline, 31 met ceftriaxon, 27 met doxycycline en enkelen andere middelen. Na drie maanden werden 96 patiënten geëvalueerd, en na zes maanden 68 patiënten. De uitkomstmaat is een optelling van het aantal aanwezige symptomen na 3 of 6 maanden behandeling. In het algemeen werd een afname gezien van het aantal klachten in de loop van de tijd, waaronder ook van aspecifieke respiratoire en gastrointestinale klachten. Door ontbreken van een controlegroep is het aannemelijk dat de afname van bij inclusie geïnventariseerde klachten berust op regressie naar het gemiddelde. De verschillende antibioticaregimes worden niet vergeleken, en door de gekozen uitkomstmaat, het observationele karakter en ontbreken van controles is geen conclusie mogelijk uit deze publicatie.

Oksi et al. vergeleken oraal cefixim gedurende 100 dagen met 14 dagen i.v. ceftriaxon gevolgd door 100 dagen amoxicilline in een ongeblindeerde gerandomiseerde studie onder 62 patiënten (Oksi 1998). De inclusiecriteria zijn niet duidelijk vermeld. De uitkomstmaat was succes (klachtenvrij), verbetering (niet nader omschreven of gekwantificeerd), persisterende klachten of relaps na 1 jaar. In beide armen waren 12 van 30 patiënten een succes, 14 resp. 16 patiënten verbeterd, 3 vs. 1 falen, en 1 vs. 1 relaps. Gecombineerd succes of verbetering trad op in 87% van de cefiximgroep vs. 93% op ceftriaxon/amoxicilline. Een powerberekening en statistische analyse ontbreken. Door het ontbreken van goed beschreven inclusiecriteria, uitkomstmaten en een statistisch plan, en de kleine aantallen patiënten is geen conclusie mogelijk op grond van deze studie.

Donta beschreef de behandeling met tetracycline bij 277 patiënten met mogelijk lymegeassocieerde klachten in een open, observationele studie in 2 universitaire centra (Donta 1997). In tegenstelling tot de andere hier beschreven studies was voor inclusie geen aangetoonde lymeziekte (gedocumenteerd EM of een vroege neuroborreliose of lyme-artritis met positieve serologie) vereist, doch slechts chronische klachten als hierboven omschreven, ongeacht serologie. De meeste patiënten werden 3 tot 6 maanden (mediaan 4 maanden) behandeld. Genezing werd gedefinieerd als afwezigheid van symptomen gedurende tenminste 12 maanden follow-up; significante verbetering als een verbetering tot >75% van de uitgangsconditie. Van de 238 evalueerbare patiënten genas 21% volledig; significante verbetering trad op in 70%, minder of geen verbetering in 9%. Succes van behandeling correleerde met behandelingsduur (significante verbetering na 2 maanden in 33%, na 3 maanden in 61%), met geslacht (genezing onder mannen 32%, vrouwen 14%), duur van voorafgaande symptomen (genezing bij een anamnestische ziekteduur van <1 jaar 28%, 1-3 jaar 15%, >3 jaar 11%) en met eerdere antibiotische behandeling (genezing bij eerder behandelde patiënten 16%, niet eerder behandeld 31%). De gehanteerde uitkomstmaat is strikt (symptoomvrij gedurende ≥12 maanden follow-up) voor patiënten met onbegrepen klachten, doch de studie is slechts observationeel. Door de weinig strikte inclusiecriteria en de niet-gerandomiseerde opzet zijn conclusies over het nut van langdurige behandeling met een tetracycline niet mogelijk.

Donta beschreef tevens de effecten van combinatietherapie met een macrolide en hydroxychloroquine bij 235 patiënten met mogelijk lymegeassocieerde klachten in een open, observationele studie in 2 universitaire centra (Donta 2003). Inclusiecriteria waren dezelfde als bij de voorgaande studie, en dus niet met zekerheid berustend op eerder doorgemaakte aangetoonde lymeziekte. De meeste patiënten werden behandeld met claritromycine, enkelen met azitromycine of erytromycine, steeds gecombineerd met hydroxychloroquine. Er is overigens geen preklinisch onderzoek dat het potentiële nut van hydroxychloroquine bij *Borrelia Burgdorferi s.l.* -infectie onderbouwt. De meeste patiënten werden 3 tot 6 maanden (mediaan 4 maanden) behandeld. Genezing werd gedefinieerd als afwezigheid van symptomen gedurende tenminste 12 maanden follow-up; significante verbetering als een verbetering tot >75% van de uitgangsconditie. Van de 229 evalueerbare patiënten genas 5% volledig; significante verbetering trad op in 77%, minder of geen verbetering in 19%.
Succes van behandeling correleerde met behandelingsduur (significante verbetering na 2 maanden 20%, na 3 maanden 45%), en duur van voorafgaande symptomen (minder dan 75% verbetering bij een anamnestische ziekteduur van <1 jaar 6%, 1-3 jaar 15%, >3 jaar
25%). Als conclusie gelden dezelfde overwegingen als bij de voorgaande studie [Donta 1997]: door de weinig strikte inclusiecriteria en ontbreken van controlegroep is geen uitspraak mogelijk over effectiviteit.

Gasser et al. beschreven behandeling met roxitromycine plus cotrimoxazol gedurende 5 weken bij 17 patiënten (Gasser 1996). Na twaalf maanden waren 13 patiënten (76%) symptoomvrij. Gezien het kleine aantal patiënten en het ontbreken van controlegroep is geen uitspraak mogelijk over effectiviteit.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B, Aberer E, Breier F, et al. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. Inf 1996; 24: 85-7.
Aberer E, Kehldorfer M, Binder B, Schauperi H, Aberer E, Kehldorfer M, et al. The outcome of Lyme borreliosis in children. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 941-4.
Agre F, Schwartz R, Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. Am J Dis Child 1993; 147: 945-7.
Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 916-22.
Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Arnez M, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 498-504.
Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A, Asch ES, et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 454-61.
Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J, Barsic B, Maretic T, et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000; 28: 153-6.
Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme Arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. J Rheumatol 2000; 27: 2025-30.
Berger BW, Berger BW. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease. Ann NY Acad Sci 1988; 539: 346-51.
Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002; 34: 421-5.
Billstein SA, Sudol TE, Spielman A, Shih CM. Ceftriaxone for pediatric patients with Lyme disease. J Infect Dis 1994; 169: 937-8.
Blaauw AA, Braat S, van Santen-Hoeufft HM, van der Linden SJ. Cardiologische afwijkingen bij patinten met Lyme-borreliose. Ned Tijdschr Geneeskd 1988; 132: 2111-4.
Borg RD, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449-54.
Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E, Breier F, et al. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. Infection 1996; 24: 69-72
Brouqui P, Badiaga S, Raoult D, Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eucaryotic cells protect Borrelia burgdorferi from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. Antimicrob Ag Chemother 1996; 40: 1552-4.
Buechner SA, Rufli T, Buechner SA, Rufli T. Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients. JAAD 1994; 30: 441-6.
Cameron D, Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. Min Med 2008; 99: 489-96.
Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme

disease. Exp Rev Antiinfect Ther 2004; 2: S1-13.
Caperton EMH, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. Arch Intern Med 1990; 150: 1677-82.
Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J, et al. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 961-3.
Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, et al. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS).Med Mal Infect 2009; 39: 108-15.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM, Jr., Costello CM, Steere AC, et al. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J Infect Dis 1989; 159: 136-9.
Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS. Lyme arthritis in children. An orthopaedic perspective. J Bone Joint Surg 1987; 69: 96-9.
Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 393-7.
Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ, Dattwyler RJ, et al. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet 1990; 336: 1404-6.
Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. NEJM 1997; 337: 289-94.
Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988; 1: 1191-4.
Dieterle L, Kubina FG, Staudacher T, Budingen HJ, Dieterle L, Kubina FG, et al. Neuroborreliose oder Bandscheibenvorfall? Deutsche Med Wochenschr 1989; 114: 1602-6.
Dinerman H, Steere AC, Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med 1992; 117: 281-5.
Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH. Treatment of tick-borne diseases. Ann Pharmacother 2002; 36: 1590-7.
Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. Med Sc Mon 2003; 9: I136-42.
Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25: S52-6.
Dotevall L, Hagberg L, Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 569-74.
Eppes SC, Childs JA, Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Ped 2002; 109: 1173-7.
Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebocontrolled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neur 2008; 70: 9921003.
Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. Am J Psych 1994; 151: 1571-83.
Gasser R, Fruhwald F, Schumacher M, Seinost G, Reisinger E, Eber B, et al. Reversal of Borrelia burgdorferi associated dilated cardiomyopathy by antibiotic treatment? Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 351-60.
Gasser R, Reisinger E, Sedaj B, Horvarth R, Seinost G, Keplinger A, et al. Oral treatment of late Lyme borreliosis with a combination of roxithromycin and co-trimoxazole--a pilot study on 18 patients. Acta Med Austr 1996; 23: 99-101.
Gasser R, Wendelin I, Reisinger E, Bergloff J, Feigl B, Schafhalter I, et al. Roxithromycin in the treatment of Lyme disease-update and perspectives. Infection 1995; 23 S1: S39-43.
Glatz M, Fingerle V, Wilske B, Ambros-Rudolph C, Kerl H, Mullegger RR, et al. Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant Borrelia burgdorferi sensu lato antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans. Dermatol 2008; 216: 93103.
Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neur 2007; 69: 91-102.
Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115: 399-423.
Hercogova J, Tomankova M, Bartak P. Contributions to the treatment of dermatologic manifestations of lyme borreliosis. Cutis 1992; 49: 409-11.
Hulshof MM, Vandenbroucke JP, Nohlmans LM, Spanjaard L, Bavinck JN, Dijkmans BA, et al. Long-term prognosis in patients

treated for erythema chronicum migrans and acrodermatitis chronica atrophicans.[see comment]. Arch Dermat 1997; 133: 33-7.
Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Doring E, Ganser G, Thon A, et al. Lyme arthritis in European children and adolescents. The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. Arthr Rheum 1995; 38: 361-8.
Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. Nervenarzt 2004; 75: 553-7.
Kalish RAK, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J Infect Dis 2001; 183: 453-60.
Kannian P, McHugh G, Johnson BJ, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC, et al. Antibody responses to Borrelia burgdorferi in patients with antibiotic-refractory, antibiotic-responsive, or non-antibiotic-treated Lyme arthritis. Arthr Rheum 2007; 56: 4216-25.
Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neur 2003; 60: 1916-22.
Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259-62.
Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B, Karlsson M, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203-7.
Kellner H. Eine wiederholte antibiotische Therapie ist ineffektiv bei Patinten mit persistierenden Symptomen einer Lyme-Borreliose. Z Rheumatol 2002; 61: 64-6.
Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E, Kindstrand E, et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. Acta Neurol Scand 2002; 106: 253-2.
Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. NEJM 2001; 345: 85-92.
Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG, Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neur 1989; 236:464-9.
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neur 2003; 60: 1923-30.
Kuiper H. Erythema migrans in Nederland: klinische en epidemiologisch onderzoek bij 77 patinten. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139: 1537-41.
Kuiper H, Cairo I, Van DA, De JB, Ramselaar T, Spanjaard L, et al. Solitary erythema migrans: A clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. Br J Dermatol 1994; 130: 466-72.
Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK, Lawrence C, Lipton RB, et al. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur Neur 1995; 35: 113-7.
Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J, Lesnicar G, Poljak M, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Ped Infect Dis J 2003; 22: 612-7.
Lj¿stad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, doubleblind, randomised trial. Lancet Neur 2008; 7: 690-5.
Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs 1999; 57: 157-73.
Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ, et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. Neur 1997; 49: 1661-70.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. NEJM 1990; 323: 1438-44.
Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999; 180: 377-83.
Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 785-91.
Luft BJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ, Luft BJ, Halperin JJ, et al. Ceftriaxone--An effective treatment of late Lyme borreliosis. J Chemother 1989; 1: 917-9.
Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, 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.
Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. Clin Infect

Dis 1996; 22: 788-93.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Erythema migrans in the immunocompromised host. Wien Klin Wochenschr 1999; 111: 923-32.
Merenstein DR, Rosenbaum D. Can antibiotic prophylaxis within 72 hours of a tick bite prevent Lyme disease? J Fam Pract 2001; 50: 840.
Michel CM, Collet JP. Systemic reaction in patients treated with cefotaxime for Lyme disease. Infect Dis Clin Pract 1997; 6: 391-5.
Millner MMT, Thalhammer GH. Neuroborreliosis in childhood: Treatment with penicillin sodium and ceftriaxone. Acta Dermatovener 1996; 5: 169-72
Millner M. Die Lyme-Borreliose im Kindesalter. Padiatr Padolog 1992; 27: A81-93.
Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD, Mullegger RR, Millner MM, et al. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children-a prospective study. Infect 1991; 19: 279-83.
Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med 1992; 117: 273-80.
Nowakowski JN, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 223-7.
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed lyme disease. Am J Med 2003; 115: 91-6.
Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljic E, Strle F, et al. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 696-701.
Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK, Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 715-9.
Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 571-81.
Peltomaa M, Saxen H, Seppala I, Viljanen M, Pyykko I, Peltomaa M, et al. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. Scand J Infect Dis 1998; 30: 269-75.
Plorer A, Sepp N, Schmutzhard E, Krabichler S, Trobos S, Schauer G, et al. Effects of adequate versus inadequate treatment of cutaneous manifestations of Lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. J Invest Dermatol 1993; 100: 103-9.
Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. Inf 1989; 17: 355-9.
Reess J, Mauch E, Kornhuber HH, Reess J, Mauch E, Kornhuber HH. Subakutes organisches Psychosyndrom als klinische Manifestation einer Infektion Borrelia burgdorferi im Stadium II ohne weitere neurologische Strungen. Nervenarzt 1991; 62: 514-5.
Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM, et al. Ceftriaxoninduzierte Cholelithiasis - einde harmlose Nebenwirkung?. Klin Pad 1993; 205: 421-3.
Riedmann G, Barolin GS. Neuroborreliose. Wien Med Wochenschr 1988; 138: 613-6.
Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J, Rohacova H, et al. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. Inf 1996; 24: 88-90.
Seidel MF, Domene AB, Vetter H, Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 611-7.
Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED, Seltzer EG, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. JAMA 2000; 283: 609-16.
Shoemaker RC, Hudnell HK, House DE, Van KA, Pakes GE, Study Team., et al. Atovaquone plus cholestyramine in patients coinfected with Babesia microti and Borrelia burgdorferi refractory to other treatment. Adv Ther 2006; 23: 1-11.
Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Ped Infect Dis J 2008; 27: 1089-94.
Skoldenberg B, Stiernstedt G, Karlsson M, Wretlind B, Svenungsson B, Skoldenberg B, et al. Treatment of Lyme borreliosis with emphasis on neurological disease. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 317-23.

Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002; 136: 421-8.
Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of lyme disease course. Arthr Care Res 1998; 11: 419-26.
Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. NEJM 1985; 312: 869-74.
Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. Arth Rheum 1994; 37: 878-88.
Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH, Steere AC, et al. Antibiotic therapy in Lyme disease. Ann Intern Med 1980; 93: 1-8.
Stricker RB, Savely VR, Motanya NC, Giclas PC, Stricker RB, Savely VR, et al. Complement split products c3a and c4a in chronic lyme disease. Scand J Immunol 2009; 69: 64-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995; 21:380-9.
Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of borrelia culture-positive erythema migrans. Inf 1996; 24: 64-8.
Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infect 1993; 21: 83-8.
Strle F, Ruzic E, Cimperman J, Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 543-50.
Suttorp-Schulten MS, Kuiper H, Kijlstra A, van Dam AP, Rothova A, Suttorp-Schulten MS, et al. Long-term effects of ceftriaxone treatment on intraocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalm1993; 116: 571-5.
Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J, Valesova H, et al. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. Inf 1996; 24: 98-102.
Van der Linde MR, van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. Scand J Infect Dis 1991; S77: 81-4.
Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED, Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Ped 2003; 112: e93-7.
Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I, Wahlberg P, et al. Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect 1994; 29: 255-61.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. J Gen Intern Med 1996; 11: 329-33.
Weber K, Neubert U, Thurmayr R, Weber K, Neubert U, Thurmayr R. Antibiotic therapy in early erythema migrans disease and related disorders. Zentr Bakt Mikrobiol 1987; 263: 377-88.
Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayr R, Herzer P, Wilske B, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. Ann NY Acad Sc 1988; 539: 324-45.
Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-134.
Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. Clin Infect Dis 2005; 41: 958-65.
Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.
Zeidner NS, Massung RF, Dolan MC, Dadey E, Gabitzsch E, Dietrich G, et al. A sustainedrelease formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi transmitted by tick bite. J Med Microbiol 2008; 57: 463-8.
Zimmerli W. Neuroborreliose: klinisches Spektrum, Diagnose und Therapie. Schweiz Arch Neur Psych 2003; 154: 174-7.
Zochling N, Mullegger RR, Schluepen EM, Soyer HP, Hodl S, Wienecke R, et al. Minocycline in early Lyme Borreliosis. Acta Dermatovenerol APA 1996; 5: 163-8.

Preventie van lymeziekte

Bij preventie van lymeziekte gaat het om maatregelen die een ieder persoonlijk kan nemen en om maatregelen die door de overheid kunnen worden genomen. In het kader van arbobeleid is sprake van een combinatie van beide maatregelen. Overheidsmaatregelen liggen op het terrein van voorlichting en natuurbeheer. Persoonlijke maatregelen betreffen het voorkomen van tekenbeten en het verminderen van het risico op lymeziekte in het geval van een tekenbeet.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Agre F, Schwarts R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. AJDC 1993; 147:945-947.
Ambrose AM. Pharmacologic and toxicologic studies on N, N-diethyltoluamide. Toxicology 1959;1:97-115.
Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of Borrelia burgdorferi from human tick bite sites: a guide to the risk of infection. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 184-187.
Boer R de, Bogaard AE van den. Removal of attached nymphs and adults of Ixodes ricinus. J Med Entomol 1993;30(4):748-52.
Brassioulis G, Narliouglou M, Hatzis T. Toxic encephalopathy with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. Hum Exp Roxicol 2001;1:8-14.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HR. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J inf diseases 1989; 159(1): 136-139.
Couch P, Johnson CE. Prevention of Lyme disease. Am J Hosp Pharm 1992;49(5):1164-73.
Daltroy LH, Phillips C, Lew R, Wright L, Shadick NA, Liang MA, et al.A controlled Trial of a Novel Primary Prevention Program fior Lyme Disease and Other Tick-Borne Illnesses. Health education & behaviour 2007, Vol.34 (3): 531-542.Eucalb 2002. Internet: http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm.
Evans SR, Korch GW jr, Lawson MA. Comparative field evaluation of permethrin and deet-treated military uniforms for personal protection against ticks (Acari). J Med Entomol 1990;27(5):829-34.
Hayes EB, Piesman J. How can we prevent lyme disease? N Engl J Med 2003; 348: 2424-30.
Hovius KE, Rijpkema STG, Westers P, Zeijst BAM van der, Asten AJAM van, Houwers DJ. A serological study of cohorts of young dogs, naturally exposed to Ixodes ricinus ticks, indicates seasonal reinfection by Borrelia burgdorferi sensu lato. Vet Q 1999;21(1):16-20.
Hubalek Z, Halouzka J. Distribution of Borrelia burgdorferi sensu lato genomic groups in Europe, a review. Eur J Epidemiol 1997;13(8):951-7.
Jacobs J.J.W.M, G.T.Noordhoek, J.M.M.Brouwers, P.R.Wielinga, J.P.A.M.Jacobs en A.H.Brandenburg. Kleine kans op lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152: 2022-6.
Lamberg SI, Mulrennan JA, Jr. Bullous reaction to diethyl toluamide (DEET). Resembling a blistering insect eruption. Arch Dermatol 1969;100(5):582-6.
Lane RS, Manweiler SA, Stubbs HA, Lennette ET, Madigan JE, Lavoie PE. Risk factors for Lyme disease in a small rural community in northern California. Am J Epidemiol 1992;136(11):1358-68.
Lee J, Wormser GP. Pharmacodynamics of doxycycline for chemoprophylaxis of Lyme disease: preliminary findings and possible implications for other antimicrobials. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 235-239
Lane RS. Treatment of clothing with a permethrin spray for personal protection against the western black-legged tick, Ixodes pacificus (Acari: Ixodidae). Exp Appl Acarol 1989;6(4):343-52.

Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS. Prevention of Lyme disease after tick bites. N Engl J Med 1992; 327: 534-541.
Malouin R, Winch P, Leontsini E, Glass G, Simon D, Hayes EB, Schwartz BS. Longitudinal Evaluation of an Educational Intervention for Preventing Tick Bites in an Area with Endemic Lyme Disease in Baltimore County, Maryland. Am J Epidemiology 2003;157:1039-1051.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Strle F. Development of erythema migrans in spite of treatment with antibiotics after a tick bite. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 616-619
Mayenburg J von, Rakoski J. Contact urticaria to diethyltoluamide. Contact Dermatitis 1983;9(2):171.
Mohamed A.H. The seasonal incidence of Ixodid ticks in the Netherlands. Tijdschr Diergeneesk 101:408-12.
Nadelman RB, Nowakowski J, Durland Fish MD, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an ixodes scapularis tick bite. N Engl J Med 2001; 345(2):79-84.
Piesman J, Dolan MC. Protection against lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae). J Med Entomol 2002;39(3):509-12.
Piesman J, Mather TN, Sinsly RJ et al. Duration of tick attachment and Borrelia burgdorferi transmission. J Clin Microbiol 1987; 25: 557-558.
Piesman J, Maupin GO, Campos EG et al. Duration of adult female Ixodes dammini attachment and transmission of Borrelia burgdorferi, with description of a needle aspiration method. J Infect Dis 1991; 163: 895-897.
Piesman J. Dynamics of Borrelia burgdorferi transmission by nymphal Ixodes dammini ticks. J Infect Dis 1993; 167: 1082-1085
Qui H, Jun HW, McCall JW. Pharmacokinetics, formulation, and safety of insect repellent N, Ndiethyl-3-methylbenzamide) deet): a review. J Am Mosq Control Assoc 1998;14(1):12-27.
Roozendaal JA. Vector Control. Methods for use by individuals and communities. Geneva:. WHO; 1997:412.
Schwartz BS, Sanchez JL, Sanders ML, DeFraites RF. Tick avoidance behaviors associated with a decreased risk of anti-tick salivary gland protein antibody seropositivity in military personnel exposed to Amblyomma americanum in Arkansas. Am J Trop Med Hyg 1996;55(4):410-6.
Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Bell GL, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for lyme disease after deer-tick bites. N Engl J Med 1992; 327(25): 1769-1773.
Smith GD, Wileyto PE, Hopkins RB, Cherry BR, Maher JP. Risk Factors for Lyme Disease in Chester County, Pennsylvania. Public health reports; 2001; 116 (1): 146-156.
Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, Carmody L, et al. Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. J Infect Dis 1997;175: 996-999.
Staub D, Debrunner M, Amsler L, Steffen R. Effectiveness of a repellent containing DEET and EBAAP for preventing tick bites. Wilderness Environ Med 2002;13(1):12-20.
Stjernberg L, Berglund J. Detecting ticks on light versus dark clothing. Scand.J Infect Dis 2005; 37[5]: 361-364.
Stjernberg L, Berglund J. Garlic as an insect repellent. JAMA 2000;284(7):831.
Teece S, Crawford I. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Bed rest after lumbar puncture. Emerg Med J 2002;19(5):432-3.
Vazquez M, Muehlenbein C, Cartter M, Hayes EB, Ertel S, Shapiro ED. Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease. Emerg Infect Dis 2008; 14[2]: 210-216.
Warhafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1137-1144.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormer GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. J gen Intern Med 1996; 11: 329-33.
Wielinga PR, Gaasenbeek C, Fonville M, de Boer A, de Vries A, Dimmers W, Akkerhuis Op Jagers G, Schouls LM, Borgsteede F, van der Giessen JW. Longitudinal analysis of tick densities and Borrelia, Anaplasma, and Ehrlichia infections of Ixodes ricinus ticks in different habitat areas in The Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2006; 72(12): 7594-601.

Risicogebieden vermijden ter preventie van lymeziekte

Uitgangsvraag

Vermijden van risicogebieden.

Aanbeveling

Blijf tijdens het ‘tekenseizoen’ (maart tot november) op de gebaande paden en vermijd contact met dichte begroeiing, vochtige gebieden met hoog gras, gebieden met dode bladeren onder bomen en struikgewas.

Overwegingen

Het is ieders eigen verantwoordelijkheid om te bepalen hoeveel risico’s hij of zij wil nemen. Voor beroepsgebonden risico’s geldt speciale regelgeving (zie (sub)module "Lymeziekte en arbeid").

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	De kans op lymeziekte is groter in gebieden waar veel teken voorkomen dan in gebieden waar weinig teken voorkomen. *C Hovius 1999, Hubalek 1997, Wielinga 2006*

Samenvatting literatuur

Teken worden overal in Nederland gevonden, in vochtige gebieden op de uiteinden van gras en in struikgewas tot ca. 1.50 meter hoogte (zie hoofdstuk 1 Epidemiologie). In Nederland zijn teken, afhankelijk van de buitentemperatuur, actief van maart of in milde winters februari tot en met oktober of november (Hovius 1999). Er zijn twee activiteitspieken: de belangrijkste is in het voorjaar in april en mei en een tweede in het najaar in september. Onder voor de teek gunstige omstandigheden zoals in bossen met continu vochtige humuslaag lopen beide pieken in elkaar over. Het endemische gebied in Europa loopt van Zuid Scandinavië tot midden Spanje en van Ierland tot Rusland (EUCALB 2002, Hubalek 1997). De tekendichtheid wisselt per jaar, per seizoen en per klein geografisch gebied. Indien men contact met vegetatie vermijdt dan kan men aannemen dat er geen kans op contact met teken aanwezig is. Er is geen onderzoek verricht dat aantoont dat het vermijden van bepaalde gebieden besmetting voorkomt. Uit een longitudinaal onderzoek is gebleken dat in Nederland de kans op lymeziekte het hoogst is in de duinen, gevolgd door bosrijke gebieden, (stads)parken en heidegebieden (Wielinga 2006).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Agre F, Schwarts R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. AJDC 1993; 147:945-947.
Ambrose AM. Pharmacologic and toxicologic studies on N, N-diethyltoluamide. Toxicology 1959;1:97-115.
Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of Borrelia burgdorferi from human tick bite sites: a guide to the risk of infection. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 184-187.
Boer R de, Bogaard AE van den. Removal of attached nymphs and adults of Ixodes ricinus. J Med Entomol 1993;30(4):748-52.
Brassioulis G, Narliouglou M, Hatzis T. Toxic encephalopathy with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. Hum Exp Roxicol 2001;1:8-14.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HR. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J inf diseases 1989; 159(1): 136-139.
Couch P, Johnson CE. Prevention of Lyme disease. Am J Hosp Pharm 1992;49(5):1164-73.
Daltroy LH, Phillips C, Lew R, Wright L, Shadick NA, Liang MA, et al.A controlled Trial of a Novel Primary Prevention Program fior Lyme Disease and Other Tick-Borne Illnesses. Health education & behaviour 2007, Vol.34 (3): 531-542.Eucalb 2002. Internet: http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm.
Evans SR, Korch GW jr, Lawson MA. Comparative field evaluation of permethrin and deet-treated military uniforms for personal protection against ticks (Acari). J Med Entomol 1990;27(5):829-34.
Hayes EB, Piesman J. How can we prevent lyme disease? N Engl J Med 2003; 348: 2424-30.
Hovius KE, Rijpkema STG, Westers P, Zeijst BAM van der, Asten AJAM van, Houwers DJ. A serological study of cohorts of young dogs, naturally exposed to Ixodes ricinus ticks, indicates seasonal reinfection by Borrelia burgdorferi sensu lato. Vet Q 1999;21(1):16-20.
Hubalek Z, Halouzka J. Distribution of Borrelia burgdorferi sensu lato genomic groups in Europe, a review. Eur J Epidemiol 1997;13(8):951-7.
Jacobs J.J.W.M, G.T.Noordhoek, J.M.M.Brouwers, P.R.Wielinga, J.P.A.M.Jacobs en A.H.Brandenburg. Kleine kans op lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152: 2022-6.
Lamberg SI, Mulrennan JA, Jr. Bullous reaction to diethyl toluamide (DEET). Resembling a blistering insect eruption. Arch Dermatol 1969;100(5):582-6.
Lane RS, Manweiler SA, Stubbs HA, Lennette ET, Madigan JE, Lavoie PE. Risk factors for Lyme disease in a small rural community in northern California. Am J Epidemiol 1992;136(11):1358-68.
Lee J, Wormser GP. Pharmacodynamics of doxycycline for chemoprophylaxis of Lyme disease: preliminary findings and possible implications for other antimicrobials. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 235-239
Lane RS. Treatment of clothing with a permethrin spray for personal protection against the western black-legged tick, Ixodes pacificus (Acari: Ixodidae). Exp Appl Acarol 1989;6(4):343-52.
Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS. Prevention of Lyme disease after tick bites. N Engl J Med 1992; 327: 534-541.
Malouin R, Winch P, Leontsini E, Glass G, Simon D, Hayes EB, Schwartz BS. Longitudinal Evaluation of an Educational Intervention for Preventing Tick Bites in an Area with Endemic Lyme Disease in Baltimore County, Maryland. Am J Epidemiology 2003;157:1039-1051.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Strle F. Development of erythema migrans in spite of treatment with antibiotics after a tick bite. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 616-619
Mayenburg J von, Rakoski J. Contact urticaria to diethyltoluamide. Contact Dermatitis 1983;9(2):171.
Mohamed A.H. The seasonal incidence of Ixodid ticks in the Netherlands. Tijdschr Diergeneesk 101:408-12.
Nadelman RB, Nowakowski J, Durland Fish MD, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an ixodes scapularis tick bite. N Engl J Med 2001; 345(2):79-84.
Piesman J, Dolan MC. Protection against lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae). J Med Entomol 2002;39(3):509-12.
Piesman J, Mather TN, Sinsly RJ et al. Duration of tick attachment and Borrelia burgdorferi transmission. J Clin Microbiol 1987; 25: 557-558.
Piesman J, Maupin GO, Campos EG et al. Duration of adult female Ixodes dammini attachment and transmission of Borrelia burgdorferi, with description of a needle aspiration method. J Infect Dis 1991; 163: 895-897.
Piesman J. Dynamics of Borrelia burgdorferi transmission by nymphal Ixodes dammini ticks. J Infect Dis 1993; 167: 1082-1085

Qui H, Jun HW, McCall JW. Pharmacokinetics, formulation, and safety of insect repellent N, Ndiethyl-3-methylbenzamide) deet): a review. J Am Mosq Control Assoc 1998;14(1):12-27.
Roozendaal JA. Vector Control. Methods for use by individuals and communities. Geneva:. WHO; 1997:412.
Schwartz BS, Sanchez JL, Sanders ML, DeFraites RF. Tick avoidance behaviors associated with a decreased risk of anti-tick salivary gland protein antibody seropositivity in military personnel exposed to Amblyomma americanum in Arkansas. Am J Trop Med Hyg 1996;55(4):410-6.
Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Bell GL, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for lyme disease after deer-tick bites. N Engl J Med 1992; 327(25): 1769-1773.
Smith GD, Wileyto PE, Hopkins RB, Cherry BR, Maher JP. Risk Factors for Lyme Disease in Chester County, Pennsylvania. Public health reports; 2001; 116 (1): 146-156.
Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, Carmody L, et al. Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. J Infect Dis 1997;175: 996-999.
Staub D, Debrunner M, Amsler L, Steffen R. Effectiveness of a repellent containing DEET and EBAAP for preventing tick bites. Wilderness Environ Med 2002;13(1):12-20.
Stjernberg L, Berglund J. Detecting ticks on light versus dark clothing. Scand.J Infect Dis 2005; 37[5]: 361-364.
Stjernberg L, Berglund J. Garlic as an insect repellent. JAMA 2000;284(7):831.
Teece S, Crawford I. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Bed rest after lumbar puncture. Emerg Med J 2002;19(5):432-3.
Vazquez M, Muehlenbein C, Cartter M, Hayes EB, Ertel S, Shapiro ED. Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease. Emerg Infect Dis 2008; 14[2]: 210-216.
Warhafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1137-1144.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormer GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. J gen Iintern Med 1996; 11: 329-33.
Wielinga PR, Gaasenbeek C, Fonville M, de Boer A, de Vries A, Dimmers W, Akkerhuis Op Jagers G, Schouls LM, Borgsteede F, van der Giessen JW. Longitudinal analysis of tick densities and Borrelia, Anaplasma, and Ehrlichia infections of Ixodes ricinus ticks in different habitat areas in The Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2006; 72(12): 7594-601.

Beschermende kleding ter preventie van lymeziekte

Uitgangsvraag

Gebruik van beschermende kleding.

Aanbeveling

Draag tijdens het 'tekenseizoen' (maart tot november) bedekkende kleding (lange broek met broekspijpen in de sokken, dichte schoenen en lange mouwen). Op lichte kleding zijn teken beter te zien.

Bij beroepsmatige mogelijke blootstelling aan teken moet de werkgever zorgen voor beschermende kleding.

Overwegingen

Bij de beslissing om al of niet beschermende kleding te dragen gaat het om de persoonlijke verantwoordelijkheid. Daarom geeft de werkgroep geen dwingend advies om beschermende kleding te dragen. Bij beroepsmatig blootstelling kan wel van de werkgever geëist worden dat deze zorgt voor geschikte beschermende kleding.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	Het dragen van beschermende kleding tijdens activiteiten waarbij blootstelling aan teken mogelijk is, vermindert de kans op tekenbeten en lymeziekte. *B Lane 1989, Vasquez 2008, Schwartz 1996*

Niveau 3	Het dragen van donkere kleding tijdens activiteiten waarbij blootstelling aan teken mogelijk is, vermindert de kans op tekenbeten en lymeziekte. *B Stjernberg 2005*

Samenvatting literatuur

Een prospectief onderzoek bij een plattelandsgemeenschap in Noordwest Californië in de Verenigde Staten liet zien dat het dragen van bedekkende kleding (lange versus korte mouwen en broekspijpen) tijdens buitenactiviteiten tot minder gevallen van lymeziekte leidt (Lane 1992). Ook in een casus-controle-onderzoek werd gevonden dat personen die beschermende kleding droegen tijdens het uitoefenen van buitenactiviteiten minder kans hadden op lymeziekte dan personen die geen beschermende kleding droegen (gecorrigeerde odds ratio 0,6; 95% BI 0,5-0,7). (Vasquez 2008). In een onderzoek bij militairen bleek dat seropositiviteit tegen 'anti-tick salivary gland protein' groter was bij militairen die de broek niet in de sokken stopten dan bij militairen die dit wel deden (gecorrigeerde odds ratio 2,8; 95% BI 1,1-7,1) (Schwartz 1996). In een gerandomiseerde cohortstudie (Stjernberg 2005) wordt aannemelijk gemaakt dat *Ixodes ricinus* minder wordt aangetrokken door donkere kleding dan door lichte kleding. In de studie werden 10 personen met afwisselend witte en zwarte kleding 12 keer op een gestandaardiseerde wijze blootgesteld in een voor *Ixodes*

ricinus hoogendemisch gebied. Van het totaal aantal van 892 bij de deelnemers gevonden teken bevonden 5 van de 6 volwassen teken en 547 van de 886 nimfen (62%) zich op de lichte kleding. Alle deelnemers hadden bij elke blootstelling meer teken op lichte kleding dan de donkere. Gemiddeld werden 20.8 (SD 16.5) meer teken op lichte dan donkere kleding gevonden (paired sample t-test, t=3.982; df=9; p=0.003; 95% CI 8.98-32.62, Wilcoxon signed rank test, p=0.005). Van andere tekensoorten is bekend dat ze door licht (phototaxis) worden aangetrokken. Voor *Ixodes ricinus* bepaalt niet alleen lichte kleur van kleding het zoekgedrag naar een gastheer (Stjernberg 2005).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Agre F, Schwarts R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. AJDC 1993; 147:945-947.
Ambrose AM. Pharmacologic and toxicologic studies on N, N-diethyltoluamide. Toxicology 1959;1:97-115.
Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of Borrelia burgdorferi from human tick bite sites: a guide to the risk of infection. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 184-187.
Boer R de, Bogaard AE van den. Removal of attached nymphs and adults of Ixodes ricinus. J Med Entomol 1993;30(4):748-52.
Brassioulis G, Narliouglou M, Hatzis T. Toxic encephalopathy with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. Hum Exp Roxicol 2001;1:8-14.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HR. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J inf diseases 1989; 159(1): 136-139.
Couch P, Johnson CE. Prevention of Lyme disease. Am J Hosp Pharm 1992;49(5):1164-73.
Daltroy LH, Phillips C, Lew R, Wright L, Shadick NA, Liang MA, et al.A controlled Trial of a Novel Primary Prevention Program fior Lyme Disease and Other Tick-Borne Illnesses. Health education & behaviour 2007, Vol.34 (3): 531-542.Eucalb 2002. Internet: http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm.
Evans SR, Korch GW jr, Lawson MA. Comparative field evaluation of permethrin and deet-treated military uniforms for personal protection against ticks (Acari). J Med Entomol 1990;27(5):829-34.
Hayes EB, Piesman J. How can we prevent lyme disease? N Engl J Med 2003; 348: 2424-30.
Hovius KE, Rijpkema STG, Westers P, Zeijst BAM van der, Asten AJAM van, Houwers DJ. A serological study of cohorts of young dogs, naturally exposed to Ixodes ricinus ticks, indicates seasonal reinfection by Borrelia burgdorferi sensu lato. Vet Q 1999;21(1):16-20.
Hubalek Z, Halouzka J. Distribution of Borrelia burgdorferi sensu lato genomic groups in Europe, a review. Eur J Epidemiol 1997;13(8):951-7.
Jacobs J.J.W.M, G.T.Noordhoek, J.M.M.Brouwers, P.R.Wielinga, J.P.A.M.Jacobs en A.H.Brandenburg. Kleine kans op lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152: 2022-6.
Lamberg SI, Mulrennan JA, Jr. Bullous reaction to diethyl toluamide (DEET). Resembling a blistering insect eruption. Arch Dermatol 1969;100(5):582-6.
Lane RS, Manweiler SA, Stubbs HA, Lennette ET, Madigan JE, Lavoie PE. Risk factors for Lyme disease in a small rural community in northern California. Am J Epidemiol 1992;136(11):1358-68.
Lee J, Wormser GP. Pharmacodynamics of doxycycline for chemoprophylaxis of Lyme disease: preliminary findings and possible implications for other antimicrobials. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 235-239
Lane RS. Treatment of clothing with a permethrin spray for personal protection against the western black-legged tick, Ixodes

pacificus (Acari: Ixodidae). Exp Appl Acarol 1989;6(4):343-52.
Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS. Prevention of Lyme disease after tick bites. N Engl J Med 1992; 327: 534-541.
Malouin R, Winch P, Leontsini E, Glass G, Simon D, Hayes EB, Schwartz BS. Longitudinal Evaluation of an Educational Intervention for Preventing Tick Bites in an Area with Endemic Lyme Disease in Baltimore County, Maryland. Am J Epidemiology 2003;157:1039-1051.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Strle F. Development of erythema migrans in spite of treatment with antibiotics after a tick bite. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 616-619
Mayenburg J von, Rakoski J. Contact urticaria to diethyltoluamide. Contact Dermatitis 1983;9(2):171.
Mohamed A.H. The seasonal incidence of Ixodid ticks in the Netherlands. Tijdschr Diergeneesk 101:408-12.
Nadelman RB, Nowakowski J, Durland Fish MD, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an ixodes scapularis tick bite. N Engl J Med 2001; 345(2):79-84.
Piesman J, Dolan MC. Protection against lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae). J Med Entomol 2002;39(3):509-12.
Piesman J, Mather TN, Sinsly RJ et al. Duration of tick attachment and Borrelia burgdorferi transmission. J Clin Microbiol 1987; 25: 557-558.
Piesman J, Maupin GO, Campos EG et al. Duration of adult female Ixodes dammini attachment and transmission of Borrelia burgdorferi, with description of a needle aspiration method. J Infect Dis 1991; 163: 895-897.
Piesman J. Dynamics of Borrelia burgdorferi transmission by nymphal Ixodes dammini ticks. J Infect Dis 1993; 167: 1082-1085
Qui H, Jun HW, McCall JW. Pharmacokinetics, formulation, and safety of insect repellent N, Ndiethyl-3-methylbenzamide) deet): a review. J Am Mosq Control Assoc 1998;14(1):12-27.
Roozendaal JA. Vector Control. Methods for use by individuals and communities. Geneva:. WHO; 1997:412.
Schwartz BS, Sanchez JL, Sanders ML, DeFraites RF. Tick avoidance behaviors associated with a decreased risk of anti-tick salivary gland protein antibody seropositivity in military personnel exposed to Amblyomma americanum in Arkansas. Am J Trop Med Hyg 1996;55(4):410-6.
Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Bell GL, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for lyme disease after deer-tick bites. N Engl J Med 1992; 327(25): 1769-1773.
Smith GD, Wileyto PE, Hopkins RB, Cherry BR, Maher JP. Risk Factors for Lyme Disease in Chester County, Pennsylvania. Public health reports; 2001; 116 (1): 146-156.
Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, Carmody L, et al. Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. J Infect Dis 1997;175: 996-999.
Staub D, Debrunner M, Amsler L, Steffen R. Effectiveness of a repellent containing DEET and EBAAP for preventing tick bites. Wilderness Environ Med 2002;13(1):12-20.
Stjernberg L, Berglund J. Detecting ticks on light versus dark clothing. Scand.J Infect Dis 2005; 37[5]: 361-364.
Stjernberg L, Berglund J. Garlic as an insect repellent. JAMA 2000;284(7):831.
Teece S, Crawford I. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Bed rest after lumbar puncture. Emerg Med J 2002;19(5):432-3.
Vazquez M, Muehlenbein C, Cartter M, Hayes EB, Ertel S, Shapiro ED. Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease. Emerg Infect Dis 2008; 14[2]: 210-216.
Warhafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1137-1144.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormer GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. J gen Iintern Med 1996; 11: 329-33.
Wielinga PR, Gaasenbeek C, Fonville M, de Boer A, de Vries A, Dimmers W, Akkerhuis Op Jagers G, Schouls LM, Borgsteede F, van der Giessen JW. Longitudinal analysis of tick densities and Borrelia, Anaplasma, and Ehrlichia infections of Ixodes ricinus ticks in different habitat areas in The Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2006; 72(12): 7594-601.

Insectenwerende middelen ter preventie van lymeziekte

Uitgangsvraag

Gebruik van insectenwerende middelen.

Aanbeveling

Spuit of smeer tijdens het 'tekenseizoen' (maart tot november) kleding of onbedekte huid in met een middel dat DEET bevat.

Gebruik met permetrine geïmpregneerde kleding bij beroepsmatige blootstelling aan teken.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	Het gebruik van insectenwerende middelen vermindert de kans op tekenbeten en lymeziekte. *A2 Staub 2002* *B Vasquez 2008, Smith 2001, Evans 1990, Lane 1989*

Niveau 2	Het dragen van kleding met permetrine is de meest effectieve vorm van gebruik van insectenwerende middelen. *B Evans 1990, Lane 1989*

Samenvatting literatuur

In een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij een groep van 276 loonarbeiders en verkenners verminderde een spray bestaande uit een mengsel van DEET (N,N-diethyl-mtoluamide en EBAAP (ethylburylacetylaminopropionaat) de aanhechting van teken met 41,1% (95% CI 2,5-79,6) (Staub 2002). In een tweetal casus-controle-onderzoeken werd gevonden dat het gebruik van insectenwerende middelen op de huid of kleding tijdens buitenverblijf tot minder gevallen van lymeziekte leidt (gecorrigeerde odds ratio 0,8; 95%BI 0,6-0,9 (Vasquez 2008) en odds ratio 0,7; 90% BI 0,56-0,92 (Smith 2001)). In een veldonderzoek waarbij zes vrijwilligers verschillende malen gedurende 30 minuten in een teekrijke omgeving rondliepen in een uniform behandeld met DEET, geïmpregneerd met permetrine of met permetrine gesprayd, bleken de met permetrine behandelde uniformen totale protectie te geven en de met DEET behandelde maar tegen 19.1% van de nimfen en tegen 87,5% van de larven (Evans 1990). De volledige bescherming tegen teken door impregnatie van kleding met permetrine werd ook in een ander onderzoek gevonden (Lane 1989). Een combinatie van DEET op de huid en met permetrine geïmpregneerde kleding blijkt de effectiefste bescher-ming te bieden (Couch 1992). In een Zweeds placebo gecontroleerde onderzoek bleek het eten van 1200 mg knoflook per dag het risico op een tekenbeet te verminderen (RR 0,79; 95% BI 0,65-0,96) (Stjernberg 2000).

DEET wordt door de huid opgenomen. Beschreven bijwerkingen bij herhaalde toepassing van 50% DEET zijn: droogheid en schilfering van de huid, overgevoeligheidsreacties met jeuk en urticaria (Ambrose 1959, Mayenburg 1983), brandend gevoel en vorming van bloedblaren (Lamberg 1969). De bijwerkingen zijn afhankelijk van de concentratie van DEET. Bij kinderen is er bij langdurige toepassing van 10 – 20% DEET een zeer geringe kans op chronische toxische encefalopathie(CTE) (Brassioulis 2001). De beschreven bijwerkingen zijn zeldzaam en DEET wordt in het algemeen als een veilig toepasbaar middel beschouwd wanneer dit gebeurt conform de instructies in de bijsluiter (Qiu 1998). Het effect van DEET duurt enkele uren indien dit als vloeistof of stift op de onbedekte huid is aangebracht (Roozendaal 1997).

Permetrine is een synthetisch pyretroid en is dodelijk voor de teek. Permetrine is als aparte stof in Nederland niet toegelaten, maar wel als het al op kleding zit. Permetrine wordt buiten Nederland in een concentratie van 0,5% als spray gebruikt om kleding te impregneren. Het middel blijft zes maanden effectief ook na enkele keren wassen van de geïmpregneerde kleding. Permetrine wordt nauwelijks door de huid opgenomen en indien dit wel gebeurt snel afgebroken. Er zijn bij het gebruik van met permetrine geïmpregneerde kleding geen bijwerkingen beschreven (Lane 1989).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Agre F, Schwarts R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. AJDC 1993; 147:945-947.
Ambrose AM. Pharmacologic and toxicologic studies on N, N-diethyltoluamide. Toxicology 1959;1:97-115.
Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of Borrelia burgdorferi from human tick bite sites: a guide to the risk of infection. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 184-187.
Boer R de, Bogaard AE van den. Removal of attached nymphs and adults of Ixodes ricinus. J Med Entomol 1993;30(4):748-52.
Brassioulis G, Narliouglou M, Hatzis T. Toxic encephalopathy with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. Hum Exp Roxicol 2001;1:8-14.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HR. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J inf diseases 1989; 159(1): 136-139.
Couch P, Johnson CE. Prevention of Lyme disease. Am J Hosp Pharm 1992;49(5):1164-73.
Daltroy LH, Phillips C, Lew R, Wright L, Shadick NA, Liang MA, et al.A controlled Trial of a Novel Primary Prevention Program fior Lyme Disease and Other Tick-Borne Illnesses. Health education & behaviour 2007, Vol.34 (3): 531-542.Eucalb 2002. Internet: http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm.
Evans SR, Korch GW jr, Lawson MA. Comparative field evaluation of permethrin and deet-treated military uniforms for personal protection against ticks (Acari). J Med Entomol 1990;27(5):829-34.
Hayes EB, Piesman J. How can we prevent lyme disease? N Engl J Med 2003; 348: 2424-30.
Hovius KE, Rijpkema STG, Westers P, Zeijst BAM van der, Asten AJAM van, Houwers DJ. A serological study of cohorts of young dogs, naturally exposed to Ixodes ricinus ticks, indicates seasonal reinfection by Borrelia burgdorferi sensu lato. Vet Q 1999;21(1):16-20.
Hubalek Z, Halouzka J. Distribution of Borrelia burgdorferi sensu lato genomic groups in Europe, a review. Eur J Epidemiol

1997;13(8):951-7.
Jacobs J.J.W.M, G.T.Noordhoek, J.M.M.Brouwers, P.R.Wielinga, J.P.A.M.Jacobs en A.H.Brandenburg. Kleine kans op lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152: 2022-6.
Lamberg SI, Mulrennan JA, Jr. Bullous reaction to diethyl toluamide (DEET). Resembling a blistering insect eruption. Arch Dermatol 1969;100(5):582-6.
Lane RS, Manweiler SA, Stubbs HA, Lennette ET, Madigan JE, Lavoie PE. Risk factors for Lyme disease in a small rural community in northern California. Am J Epidemiol 1992;136(11):1358-68.
Lee J, Wormser GP. Pharmacodynamics of doxycycline for chemoprophylaxis of Lyme disease: preliminary findings and possible implications for other antimicrobials. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 235-239
Lane RS. Treatment of clothing with a permethrin spray for personal protection against the western black-legged tick, Ixodes pacificus (Acari: Ixodidae). Exp Appl Acarol 1989;6(4):343-52.
Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS. Prevention of Lyme disease after tick bites. N Engl J Med 1992; 327: 534-541.
Malouin R, Winch P, Leontsini E, Glass G, Simon D, Hayes EB, Schwartz BS. Longitudinal Evaluation of an Educational Intervention for Preventing Tick Bites in an Area with Endemic Lyme Disease in Baltimore County, Maryland. Am J Epidemiology 2003;157:1039-1051.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Strle F. Development of erythema migrans in spite of treatment with antibiotics after a tick bite. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 616-619
Mayenburg J von, Rakoski J. Contact urticaria to diethyltoluamide. Contact Dermatitis 1983;9(2):171.
Mohamed A.H. The seasonal incidence of Ixodid ticks in the Netherlands. Tijdschr Diergeneesk 101:408-12.
Nadelman RB, Nowakowski J, Durland Fish MD, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an ixodes scapularis tick bite. N Engl J Med 2001; 345(2):79-84.
Piesman J, Dolan MC. Protection against lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae). J Med Entomol 2002;39(3):509-12.
Piesman J, Mather TN, Sinsly RJ et al. Duration of tick attachment and Borrelia burgdorferi transmission. J Clin Microbiol 1987; 25: 557-558.
Piesman J, Maupin GO, Campos EG et al. Duration of adult female Ixodes dammini attachment and transmission of Borrelia burgdorferi, with description of a needle aspiration method. J Infect Dis 1991; 163: 895-897.
Piesman J. Dynamics of Borrelia burgdorferi transmission by nymphal Ixodes dammini ticks. J Infect Dis 1993; 167: 1082-1085
Qui H, Jun HW, McCall JW. Pharmacokinetics, formulation, and safety of insect repellent N, Ndiethyl-3-methylbenzamide) deet): a review. J Am Mosq Control Assoc 1998;14(1):12-27.
Roozendaal JA. Vector Control. Methods for use by individuals and communities. Geneva:. WHO; 1997:412.
Schwartz BS, Sanchez JL, Sanders ML, DeFraites RF. Tick avoidance behaviors associated with a decreased risk of anti-tick salivary gland protein antibody seropositivity in military personnel exposed to Amblyomma americanum in Arkansas. Am J Trop Med Hyg 1996;55(4):410-6.
Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Bell GL, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for lyme disease after deer-tick bites. N Engl J Med 1992; 327(25): 1769-1773.
Smith GD, Wileyto PE, Hopkins RB, Cherry BR, Maher JP. Risk Factors for Lyme Disease in Chester County, Pennsylvania. Public health reports; 2001; 116 (1): 146-156.
Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, Carmody L, et al. Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. J Infect Dis 1997;175: 996-999.
Staub D, Debrunner M, Amsler L, Steffen R. Effectiveness of a repellent containing DEET and EBAAP for preventing tick bites. Wilderness Environ Med 2002;13(1):12-20.
Stjernberg L, Berglund J. Detecting ticks on light versus dark clothing. Scand.J Infect Dis 2005; 37[5]: 361-364.
Stjernberg L, Berglund J. Garlic as an insect repellent. JAMA 2000;284(7):831.
Teece S, Crawford I. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Bed rest after lumbar puncture. Emerg Med J 2002;19(5):432-3.
Vazquez M, Muehlenbein C, Cartter M, Hayes EB, Ertel S, Shapiro ED. Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease. Emerg Infect Dis 2008; 14[2]: 210-216.
Warhafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1137-1144.

Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormer GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. J gen Intern Med 1996; 11: 329-33.
Wielinga PR, Gaasenbeek C, Fonville M, de Boer A, de Vries A, Dimmers W, Akkerhuis Op Jagers G, Schouls LM, Borgsteede F, van der Giessen JW. Longitudinal analysis of tick densities and Borrelia, Anaplasma, and Ehrlichia infections of Ixodes ricinus ticks in different habitat areas in The Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2006; 72(12): 7594-601.

Snel verwijderen van teek bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Snel verwijderen van de teek.

Aanbeveling

Verwijder teken zo snel mogelijk.

Overwegingen

Indien men met een tekenverwijderaar (bv. tekentang, splinterpincet, tekenlasso, tekenkaart, tekenlepel (‘teekweg’), teken twister) de teek zo dicht mogelijk bij de huid vastpakt en onder geleidelijk vergroten van de trekkracht de teek verwijdert ontstaat geen door irritatie of knijpen of pletten veroorzaakte uitstorting van maag- en darminhoud in de bijtwond. Het is aannemelijk dat het gebruik van een tekenverwijderaar de kans op irritatie van de teek vermindert. Anderen dan betrokkene zelf, kunnen de huid beter inspecteren en teken verwijderen.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	Het verwijderen van een teek binnen 24 uur na de beet verkleint de kans op infectie met*B. burgdorferi s.l.* *B Smith 2001* *C Jacobs 2008, ondersteund door dierexperimenteel onderzoek: Piesman 1987, 1991, 2002*

Samenvatting literatuur

Borrelia-bacteriën leven in de darm van de teek en verplaatsen zich gedurende het zuigen van de teek naar het mondgedeelte alwaar ze met het bloed van de gastheer in contact komen. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt de overdracht van *Borrelia burgdorferi s.s.* na 24 uur aanhechting op gang te komen, soms eerder (Piesman 1991,1987, Teece 2002). Het verwijderen van een besmette teek na 24 uur aanhechting had een in de tijd afnemend beschermend effect op bacterieoverdracht. Het verwijderen van besmette teken van muizen na bijvoorbeeld 48 uur leidde tot 7/27 (25.9%) besmettingen vs. 19/27 (70.4%) besmettingen als de teek niet werd verwijderd (Chi-kwadraattest p< 0.01) (Piesman 2002). Ook werd de wijze van verwijderen van de teek onderzocht. Druk uitoefenen op een besmette teek tijdens verwijdering in hetzelfde onderzoek na 48 uur leidde tot 8/27 (29.6%) besmettingen. Na 66 uur werd er geen beschermend effect op bacterieoverdracht door het verwijderen van de teek meer waargenomen. Er is geen literatuuronderzoek waaruit blijkt dat het afbreken en achterblijven van de kop van de teek, het risico op lymeziekte verhoogt. Uit een onderzoek naar twee methoden van het verwijderen van een teek bij varkens en schapen (De Boer 1993) blijkt dat er bij het verwijderen van de teek met een draaiend beweging, minder vaak kaakdelen in de huid achter blijven. Het onderzoek, gebaseerd op kleine aantallen, geeft geen informatie over de overdrachtskans

van *B. burgdorferi s.l.*. Het achterblijven van (kaak)delen van de teek kan leiden tot ontsteking zoals bij een splinterverwonding. In een case controle onderzoek bleek het controleren van de huid op teken tijdens buitenactiviteiten de kans op lymeziekte te verminderen (odds ratio 0,59; 90% BI 0,48-0,72) (Smith 2001). In een studie bij patiënten van een huisartsenpraktijk op Ameland ontwikkelde één van de 167 patiënten (0,6%, 95%betrouwbaarheidsinterval: 0,03-2,92%) tijdens de follow-up na zes maanden griepachtige verschijnselen die op lymeziekte zouden kunnen wijzen (Jacobs 2008). Het besmettingspercentage van de grotendeels binnen 24 uur verwijderde teken met *Borrelia burgdorferi s.l.* was 20,4%. De studie suggereert dat de kans op lymeziekte na een tekenbeet klein is mits de teek binnen 24 uur wordt verwijderd.

Belangrijke maatregelen om teken veilig te verwijderen en Lymeziekte na een tekenbeet te voorkomen:
Het belangrijkste is om uw huid en kleding goed te controleren en teken te verwijderen nadat u in het groen bent geweest.
Controleer uw hele lichaam, vooral in de liezen, bilspleet, de randen van ondergoed, oksels, knieholtes, achter de oren en bij de haargrens in de nek. Gebruik zo nodig een vergrootglas en spiegel of vraag iemand anders om u op teken te controleren.
Controleer ook uw kleding.
Verwijder een teek zo snel mogelijk, bij voorkeur binnen 24 uur.
Gebruik geen alcohol, jodium, olie of andere middelen voordat u de teek verwijdert.
Gebruik een puntig pincet of een tekenverwijderaar. Pak de teek met de pincet zo dicht mogelijk bij de huid bij de kop vast en trek hem langzaam uit. Volg de gebruiksaanwijzing van een tekenverwijderaar.
Schrijf de datum van de beet en de plek op de huid waar u gebeten bent op.
Raadpleeg uw huisarts indien:

- een teek langer dan 24 uur op de huid zit
- een rode ring op de plek van de beet ontstaat
- binnen 3 maanden griepachtige verschijnselen, zenuwpijn, zenuwuitval of gewrichtsklachten ontstaan. Zie ook: www.rivm.nl/tekenbeet

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Agre F, Schwarts R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. AJDC 1993; 147:945-947.
Ambrose AM. Pharmacologic and toxicologic studies on N, N-diethyltoluamide. Toxicology 1959;1:97-115.
Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of Borrelia burgdorferi from human tick bite sites: a guide to the risk of infection. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 184-187.
Boer R de, Bogaard AE van den. Removal of attached nymphs and adults of Ixodes ricinus. J Med Entomol 1993;30(4):748-52.

Brassioulis G, Narliouglou M, Hatzis T. Toxic encephalopathy with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. Hum Exp Roxicol 2001;1:8-14.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HR. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J inf diseases 1989; 159(1): 136-139.
Couch P, Johnson CE. Prevention of Lyme disease. Am J Hosp Pharm 1992;49(5):1164-73.
Daltroy LH, Phillips C, Lew R, Wright L, Shadick NA, Liang MA, et al.A controlled Trial of a Novel Primary Prevention Program fior Lyme Disease and Other Tick-Borne Illnesses. Health education & behaviour 2007, Vol.34 (3): 531-542.Eucalb 2002. Internet: http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm.
Evans SR, Korch GW jr, Lawson MA. Comparative field evaluation of permethrin and deet-treated military uniforms for personal protection against ticks (Acari). J Med Entomol 1990;27(5):829-34.
Hayes EB, Piesman J. How can we prevent lyme disease? N Engl J Med 2003; 348: 2424-30.
Hovius KE, Rijpkema STG, Westers P, Zeijst BAM van der, Asten AJAM van, Houwers DJ. A serological study of cohorts of young dogs, naturally exposed to Ixodes ricinus ticks, indicates seasonal reinfection by Borrelia burgdorferi sensu lato. Vet Q 1999;21(1):16-20.
Hubalek Z, Halouzka J. Distribution of Borrelia burgdorferi sensu lato genomic groups in Europe, a review. Eur J Epidemiol 1997;13(8):951-7.
Jacobs J.J.W.M, G.T.Noordhoek, J.M.M.Brouwers, P.R.Wielinga, J.P.A.M.Jacobs en A.H.Brandenburg. Kleine kans op lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152: 2022-6.
Lamberg SI, Mulrennan JA, Jr. Bullous reaction to diethyl toluamide (DEET). Resembling a blistering insect eruption. Arch Dermatol 1969;100(5):582-6.
Lane RS, Manweiler SA, Stubbs HA, Lennette ET, Madigan JE, Lavoie PE. Risk factors for Lyme disease in a small rural community in northern California. Am J Epidemiol 1992;136(11):1358-68.
Lee J, Wormser GP. Pharmacodynamics of doxycycline for chemoprophylaxis of Lyme disease: preliminary findings and possible implications for other antimicrobials. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 235-239
Lane RS. Treatment of clothing with a permethrin spray for personal protection against the western black-legged tick, Ixodes pacificus (Acari: Ixodidae). Exp Appl Acarol 1989;6(4):343-52.
Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS. Prevention of Lyme disease after tick bites. N Engl J Med 1992; 327: 534-541.
Malouin R, Winch P, Leontsini E, Glass G, Simon D, Hayes EB, Schwartz BS. Longitudinal Evaluation of an Educational Intervention for Preventing Tick Bites in an Area with Endemic Lyme Disease in Baltimore County, Maryland. Am J Epidemiology 2003;157:1039-1051.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Strle F. Development of erythema migrans in spite of treatment with antibiotics after a tick bite. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 616-619
Mayenburg J von, Rakoski J. Contact urticaria to diethyltoluamide. Contact Dermatitis 1983;9(2):171.
Mohamed A.H. The seasonal incidence of Ixodid ticks in the Netherlands. Tijdschr Diergeneesk 101:408-12.
Nadelman RB, Nowakowski J, Durland Fish MD, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an ixodes scapularis tick bite. N Engl J Med 2001; 345(2):79-84.
Piesman J, Dolan MC. Protection against lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae). J Med Entomol 2002;39(3):509-12.
Piesman J, Mather TN, Sinsly RJ et al. Duration of tick attachment and Borrelia burgdorferi transmission. J Clin Microbiol 1987; 25: 557-558.
Piesman J, Maupin GO, Campos EG et al. Duration of adult female Ixodes dammini attachment and transmission of Borrelia burgdorferi, with description of a needle aspiration method. J Infect Dis 1991; 163: 895-897.
Piesman J. Dynamics of Borrelia burgdorferi transmission by nymphal Ixodes dammini ticks. J Infect Dis 1993; 167: 1082-1085
Qui H, Jun HW, McCall JW. Pharmacokinetics, formulation, and safety of insect repellent N, Ndiethyl-3-methylbenzamide) deet): a review. J Am Mosq Control Assoc 1998;14(1):12-27.
Roozendaal JA. Vector Control. Methods for use by individuals and communities. Geneva:. WHO; 1997:412.
Schwartz BS, Sanchez JL, Sanders ML, DeFraites RF. Tick avoidance behaviors associated with a decreased risk of anti-tick salivary gland protein antibody seropositivity in military personnel exposed to Amblyomma americanum in Arkansas. Am J Trop Med Hyg 1996;55(4):410-6.
Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Bell GL, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for

lyme disease after deer-tick bites. N Engl J Med 1992; 327(25): 1769-1773.
Smith GD, Wileyto PE, Hopkins RB, Cherry BR, Maher JP. Risk Factors for Lyme Disease in Chester County, Pennsylvania. Public health reports; 2001; 116 (1): 146-156.
Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, Carmody L, et al. Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. J Infect Dis 1997;175: 996-999.
Staub D, Debrunner M, Amsler L, Steffen R. Effectiveness of a repellent containing DEET and EBAAP for preventing tick bites. Wilderness Environ Med 2002;13(1):12-20.
Stjernberg L, Berglund J. Detecting ticks on light versus dark clothing. Scand.J Infect Dis 2005; 37[5]: 361-364.
Stjernberg L, Berglund J. Garlic as an insect repellent. JAMA 2000;284(7):831.
Teece S, Crawford I. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Bed rest after lumbar puncture. Emerg Med J 2002;19(5):432-3.
Vazquez M, Muehlenbein C, Cartter M, Hayes EB, Ertel S, Shapiro ED. Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease. Emerg Infect Dis 2008; 14[2]: 210-216.
Warhafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1137-1144.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormer GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. J gen Iintern Med 1996; 11: 329-33.
Wielinga PR, Gaasenbeek C, Fonville M, de Boer A, de Vries A, Dimmers W, Akkerhuis Op Jagers G, Schouls LM, Borgsteede F, van der Giessen JW. Longitudinal analysis of tick densities and Borrelia, Anaplasma, and Ehrlichia infections of Ixodes ricinus ticks in different habitat areas in The Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2006; 72(12): 7594-601.

Ontsmetten van de wond bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Ontsmetten van de wond bij lymeziekte.

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Het is aannemelijk dat groei van achterblijvende bacteriën in de wond kan worden voorkomen door na verwijdering van de teek de wond te ontsmetten met 70% alcohol, povidonjodium of een ander ontsmettingsmiddel voor de huid. Het effect van een ontsmettingsmiddel op de groei van *Borrelia burgdorferi s.l.* in de wond is onbekend.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Er is geen onderzoek bekend waarin het effect van het gebruik van ontsmettingsmiddelen op verlaging van de overdrachtskans van *Borrelia burgdorferi s.l.* is onderzocht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Agre F, Schwarts R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. AJDC 1993; 147:945-947.
Ambrose AM. Pharmacologic and toxicologic studies on N, N-diethyltoluamide. Toxicology 1959;1:97-115.
Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of Borrelia burgdorferi from human tick bite sites: a guide to the risk of infection. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 184-187.
Boer R de, Bogaard AE van den. Removal of attached nymphs and adults of Ixodes ricinus. J Med Entomol 1993;30(4):748-52.
Brassioulis G, Narliouglou M, Hatzis T. Toxic encephalopathy with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. Hum Exp Roxicol 2001;1:8-14.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HR. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J inf diseases 1989; 159(1): 136-139.
Couch P, Johnson CE. Prevention of Lyme disease. Am J Hosp Pharm 1992;49(5):1164-73.
Daltroy LH, Phillips C, Lew R, Wright L, Shadick NA, Liang MA, et al.A controlled Trial of a Novel Primary Prevention Program fior Lyme Disease and Other Tick-Borne Illnesses. Health education & behaviour 2007, Vol.34 (3): 531-542.Eucalb 2002. Internet: http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm.
Evans SR, Korch GW jr, Lawson MA. Comparative field evaluation of permethrin and deet-treated military uniforms for personal protection against ticks (Acari). J Med Entomol 1990;27(5):829-34.
Hayes EB, Piesman J. How can we prevent lyme disease? N Engl J Med 2003; 348: 2424-30.

Hovius KE, Rijpkema STG, Westers P, Zeijst BAM van der, Asten AJAM van, Houwers DJ. A serological study of cohorts of young dogs, naturally exposed to Ixodes ricinus ticks, indicates seasonal reinfection by Borrelia burgdorferi sensu lato. Vet Q 1999;21(1):16-20.
Hubalek Z, Halouzka J. Distribution of Borrelia burgdorferi sensu lato genomic groups in Europe, a review. Eur J Epidemiol 1997;13(8):951-7.
Jacobs J.J.W.M, G.T.Noordhoek, J.M.M.Brouwers, P.R.Wielinga, J.P.A.M.Jacobs en A.H.Brandenburg. Kleine kans op lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152: 2022-6.
Lamberg SI, Mulrennan JA, Jr. Bullous reaction to diethyl toluamide (DEET). Resembling a blistering insect eruption. Arch Dermatol 1969;100(5):582-6.
Lane RS, Manweiler SA, Stubbs HA, Lennette ET, Madigan JE, Lavoie PE. Risk factors for Lyme disease in a small rural community in northern California. Am J Epidemiol 1992;136(11):1358-68.
Lee J, Wormser GP. Pharmacodynamics of doxycycline for chemoprophylaxis of Lyme disease: preliminary findings and possible implications for other antimicrobials. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 235-239
Lane RS. Treatment of clothing with a permethrin spray for personal protection against the western black-legged tick, Ixodes pacificus (Acari: Ixodidae). Exp Appl Acarol 1989;6(4):343-52.
Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS. Prevention of Lyme disease after tick bites. N Engl J Med 1992; 327: 534-541.
Malouin R, Winch P, Leontsini E, Glass G, Simon D, Hayes EB, Schwartz BS. Longitudinal Evaluation of an Educational Intervention for Preventing Tick Bites in an Area with Endemic Lyme Disease in Baltimore County, Maryland. Am J Epidemiology 2003;157:1039-1051.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Strle F. Development of erythema migrans in spite of treatment with antibiotics after a tick bite. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 616-619
Mayenburg J von, Rakoski J. Contact urticaria to diethyltoluamide. Contact Dermatitis 1983;9(2):171.
Mohamed A.H. The seasonal incidence of Ixodid ticks in the Netherlands. Tijdschr Diergeneesk 101:408-12.
Nadelman RB, Nowakowski J, Durland Fish MD, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an ixodes scapularis tick bite. N Engl J Med 2001; 345(2):79-84.
Piesman J, Dolan MC. Protection against lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae). J Med Entomol 2002;39(3):509-12.
Piesman J, Mather TN, Sinsly RJ et al. Duration of tick attachment and Borrelia burgdorferi transmission. J Clin Microbiol 1987; 25: 557-558.
Piesman J, Maupin GO, Campos EG et al. Duration of adult female Ixodes dammini attachment and transmission of Borrelia burgdorferi, with description of a needle aspiration method. J Infect Dis 1991; 163: 895-897.
Piesman J. Dynamics of Borrelia burgdorferi transmission by nymphal Ixodes dammini ticks. J Infect Dis 1993; 167: 1082-1085
Qui H, Jun HW, McCall JW. Pharmacokinetics, formulation, and safety of insect repellent N, Ndiethyl-3-methylbenzamide) deet): a review. J Am Mosq Control Assoc 1998;14(1):12-27.
Roozendaal JA. Vector Control. Methods for use by individuals and communities. Geneva:. WHO; 1997:412.
Schwartz BS, Sanchez JL, Sanders ML, DeFraites RF. Tick avoidance behaviors associated with a decreased risk of anti-tick salivary gland protein antibody seropositivity in military personnel exposed to Amblyomma americanum in Arkansas. Am J Trop Med Hyg 1996;55(4):410-6.
Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Bell GL, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for lyme disease after deer-tick bites. N Engl J Med 1992; 327(25): 1769-1773.
Smith GD, Wileyto PE, Hopkins RB, Cherry BR, Maher JP. Risk Factors for Lyme Disease in Chester County, Pennsylvania. Public health reports; 2001; 116 (1): 146-156.
Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, Carmody L, et al. Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. J Infect Dis 1997;175: 996-999.
Staub D, Debrunner M, Amsler L, Steffen R. Effectiveness of a repellent containing DEET and EBAAP for preventing tick bites. Wilderness Environ Med 2002;13(1):12-20.
Stjernberg L, Berglund J. Detecting ticks on light versus dark clothing. Scand.J Infect Dis 2005; 37[5]: 361-364.
Stjernberg L, Berglund J. Garlic as an insect repellent. JAMA 2000;284(7):831.
Teece S, Crawford I. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Bed rest after lumbar puncture. Emerg Med J 2002;19(5):432-3.

Vazquez M, Muehlenbein C, Cartter M, Hayes EB, Ertel S, Shapiro ED. Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease. Emerg Infect Dis 2008; 14[2]: 210-216.
Warhafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1137-1144.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormer GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. J gen lintern Med 1996; 11: 329-33.
Wielinga PR, Gaasenbeek C, Fonville M, de Boer A, de Vries A, Dimmers W, Akkerhuis Op Jagers G, Schouls LM, Borgsteede F, van der Giessen JW. Longitudinal analysis of tick densities and Borrelia, Anaplasma, and Ehrlichia infections of Ixodes ricinus ticks in different habitat areas in The Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2006; 72(12): 7594-601.

Antibiotische profylaxe na een tekenbeet bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Antibiotische profylaxe na een tekenbeet.

Aanbeveling

Bespreek met een patiënt die komt met een vraag over antibiotische profylaxe na een tekenbeet de voor- en nadelen van de mogelijkheden:

- Antibiotische profylaxe vermindert het risico op lymeziekte wanneer, voor zover bekend, de profylaxe binnen 72 uur na het verwijderen van de teek wordt gegeven.
- Wanneer de kans op lymeziekte klein is zoals wanneer de teek korter dan 24 uur op de huid heeft gezeten, wegen de nadelen (bijwerkingen) niet op tegen de voordelen.
- Het alternatief om af te wachten en goed op te letten op ziekteverschijnselen en te behandelen als die zich voordoen is een verantwoord alternatief.

Indien tot antibiotische profylaxe wordt besloten geef dan aan niet-zwangere personen van 8 jaar of ouder na een tekenbeet antibiotische profylaxe in de vorm van één dosis van 200 mg doxycycline.

Indien tot antibiotische profylaxe wordt besloten, geef dan aan zwangeren en kinderen tussen zes maanden en acht jaar oud na een tekenbeet antibiotische profylaxe in de vorm van één dosis azitromycine van 500 mg of 10 mg/kg bij kinderen.

Overwegingen

De vraag is of de resultaten van het onderzoek van Nadelman (2001) zonder meer zijn toe te passen op de Nederlandse situatie. Het onderzoek werd verricht in een hyperendemisch gebied in de Verenigde Staten waar de kans op lymeziekte in de controlegroepen 3,2% was, tot 50% van de teken besmet zijn en de verwekker *B. burgdorferi* s.s. is. Informatie over de kans op lymeziekte na een tekenbeet in Nederland is schaars. Op basis van een onderzoek op Ameland lijkt de kans kleiner dan 3% te zijn als de teek binnen 24 uur wordt verwijderd (zie hoofdstuk 1 Epidemiologie). Deze bovengrens van 3% verschilt niet veel van de 3,2% uit het onderzoek van Nadelman (2001) zodat in dat geval het ‘number needed to treat’ van 36 en ‘number needed to harm’ van 5 ook zouden gelden voor de Nederlandse situatie. Ligt het risico lager, op het in Ameland gevonden niveau van 0,6%, dan wordt het ‘number needed to treat’ 200.
De besmettingsgraad van teken met *B. burgdorferi s.l.* in Nederland wisselt sterk maar is in sommige gebieden hoog te noemen waarmee de kans op lymeziekte na een tekenbeet van gebied tot gebied kan verschillen (zie submodules over epidemiologie).

De werkgroep ziet geen plaats voor antibiotische profylaxe in alle gevallen van een tekenbeet maar er zijn wel een aantal omstandigheden aan te geven waarin profylaxe aan te bevelen is. Dit is het geval wanneer de teek langer dan 24 uur heeft gezeten en de profylaxe kan worden gestart binnen 72 uur na het verwijderen van de teek. De termijn langer dan 24 uur is gehanteerd om personen te selecteren met een hogere kans op lymeziekte. Naarmate de aanhechting van de teek langer duurt neemt de kans op lymeziekte sterk toe. Over

het effect van antibiotische profylaxe wanneer meer dan 72 uur is verstreken na het verwijderen van de teek, is niets bekend. Afwachten en behandelen wanneer zich ziekteverschijnselen voordoen is dan waarschijnlijk de verstandigste handelwijze. Wanneer personen meerdere keren komen met een tekenbeet die langer dan 24 uur heeft geduurd, moet de persoon gewezen worden op preventieve maatregelen als het dragen van beschermende kleding, inspecteren van de huid en snel verwijderen van teken na verblijf in een risicogebied. In de module "Aanbevelingen voor onderzoek naar lymeziekte" worden maatregelen besproken voor personen die beroepsmatig risico lopen.

De werkgroep onderkent dat aan antibiotische profylaxe niet alleen overwegingen gelden van de arts die advies moet geven aan een patiënt die met een tekenbeet komt en eventueel expliciet vraagt om antibiotische profylaxe, maar ook van volksgezondheid. Op dit moment is onvoldoende bekend over de kans op lymeziekte na een tekenbeet en daarmee over de verhouding tussen voor- en nadelen van antibiotische profylaxe om het geven van antibiotische profylaxe actief te bevorderen. De werkgroep heeft in de module "Aanbevelingen voor onderzoek naar lymeziekte" een aanbeveling voor verder onderzoek naar antibiotische profylaxe in Nederland geformuleerd. Profylaxe met doxycycline kan niet worden gegeven aan kinderen jonger dan 8 jaar en aan zwangeren. Op grond van farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen wordt verondersteld dat een dosis azitromycine van 500 mg dezelfde effectiviteit heeft als een eenmalige dosis doxycycline (Lee 2008). Experimentele bevestiging van deze hypothese is echter niet aanwezig en falen van profylaxe met azitromycine is enkele malen beschreven (Maraspin 2002). Indien aan kinderen of zwangeren profylaxe aangeboden wordt is azitromycine het meest voor de hand liggende middel. Bij zwangeren is azitromycine relatief gecontraïndiceerd vanwege onvoldoende gegevens in de zwangerschap. Voor andere indicaties, bij voorbeeld *Chlamydia*-infecties wordt het middel wel bij zwangeren aanbevolen als een eenmalige dosering.

Onderbouwing

Achtergrond

Ten aanzien van antibiotische profylaxe na een tekenbeet heeft de werkgroep zich de vraag gesteld of profylaxe doelmatig is en, indien dit zo is, welk middel in welke dosering moet worden gegeven. Verder is nagegaan of het zinvol is om teken na te kijken op de aanwezigheid van *Borrelia Burgdorferi s.l.* en alleen profylaxe te geven als dat het geval is. Ook is nagegaan of het doelmatig is om serologisch onderzoek na een tekenbeet te doen om te gaan behandelen zodra er antistoffen aantoonbaar zijn.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat antibiotische profylaxe begonnen binnen 72 uur na verwijderen van een teek het risico op het krijgen van lymeziekte verlaagt. *A2 Costello 1989, Shapiro 1992, Agre 1993, Nadelman 2001*

Niveau 3	Met PCR aangetoonde besmetting van een teek met *Borrelia burgdorferi s.l.* is een onbetrouwbare voorspeller voor lymeziekte; de duur van de tekenbeet heeft daarentegen wel een voorspellende waarde. *C Sood 1997, (Dieronderzoek Piesman1987, 1991, 1993)*

Niveau 3	Het bepalen van antistoffen tegen *B. burgdorferi s.l.* na een tekenbeet en behandelen zodra antistoffen aantoonbaar zijn, is geen kosteneffectieve methode om lymeziekte te voorkomen. *C Magid*

Samenvatting literatuur

De effectiviteit van antibiotische profylaxe na een tekenbeet werd rond 1990 onderzocht in drie placebo-gecontroleerde studies (Costello 1989, Shapiro 1992, Agre 1993). Deze studies onderzochten het effect van een 10-daagse behandeling met 4 dd 250 mg tetracycline (Agre 1993), 4 dd 250 mg phenoxymethylpenicilline (Costello 1989, Agre 1993) of 3 dd 250 mg amoxicilline (Shapiro 1992), begonnen binnen 72 uur na de tekenbeet. Een meta-analyse van deze drie onderzoeken liet zien dat onder de ruim 600 patiënten met een tekenbeet (samen 301 in de interventiegroepen en 321 in de controlegroepen) vier patiënten in de controlegroepen en geen patiënten in de interventiegroepen een klinisch manifeste lymeziekte doormaakten. Door de kleine aantallen en de lage frequentie van ziekte werd in deze meta-analyse geen statistisch significant effect van profylaxe aangetoond (odds ratio profylaxe versus placebo 0.0; 95% betrouwbaarheidsinterval 0.0 tot 1,5; p = 0,12) (Warshafsky 1996).

In een besliskundige kosteneffectiviteitanalyse werden drie strategieën ter preventie van lymeziekte na een tekenbeet vergeleken: (1) iedereen antibiotische profylaxe geven, (2) vervolgen en behandelen bij optreden van erythema migrans of (3) vervolgen en behandelen bij erythema migrans, serologisch onderzoek bij hen die geen erythema migrans krijgen, en de seropositieven behandelen (Magid 1992). Wanneer de kans op lymeziekte 3,6% of meer was, was iedereen behandelen de strategie van keuze omdat hiermee de minste ernstige complicaties door ziekte en bijwerkingen optraden en deze aanpak het goedkoopst was. Ook bij een kans op lymeziekte van 1% of meer heeft iedereen behandelen nog de voorkeur omdat het gepaard gaat met de minste ernstige complicaties met weliswaar een geringe toename van bijwerkingen. Bij een kans op ziekte kleiner dan 1% is vervolgen en behandelen bij optreden van ziekteverschijnselen de strategie van keuze omdat iedereen profylaxe geven in dit geval tot meer bijwerkingen leidt dat ziektegevolgen.

In 2001 verschenen de resultaten van een placebo-gecontroleerd onderzoek waarin de effectiviteit van één dosis doxycycline van 200 mg werd onderzocht bij personen die de voorgaande 72 uur een *Ixodes scapularis* teek van hun lichaam hadden verwijderd (Nadelman 2001). De uitkomstmaat was erythema migrans op de plek van de beet. In de behandelde groep kreeg 1 van de 235 (0,4%) een erythema migrans tegen 8 van de 247 (3,2%) in de controlegroep. Dit betekent een effectiviteit van 87% (95% betrouwbaarheidsinterval 25 tot 98%). Dertig procent van de met doxycycline behandelde personen ervoer bijwerkingen, tegen 11% in de placebogroep. De resultaten beteken een ‘number needed to treat’ van 36 bij een achtergrondrisico van 3,2% en een ‘number needed to harm’ van 5.

In 2010 verscheen een meta-analyse van de vier hierboven besproken gecontroleerde onderzoeken (Warhafsky, 2010). De werkgroep heeft de resultaten van deze meta-analyse niet overgenomen omdat zij het methodologisch onjuist vindt om de resultaten van het onderzoek van Nadelman (2001) waarin gekeken werd naar het effect van profylaxe met eenmaal 200 mg doxycycline, te poolen met de gegevens uit de drie eerdere onderzoeken waarin het effect van een 10-daagse pre-emptieve behandeling met verschillende middelen werd onderzocht.

Een mogelijkheid is om alleen antibiotische profylaxe te geven nadat is vastgesteld dat de teek besmet is met *Borrelia burgdorferi s.l.* Besmetting van de teek aangetoond met PCR bleek een onbetrouwbare voorspeller voor infectie. De duur van de tekenbeet was wel een bepalende factor: de incidentie was 20% wanneer de teek langer dan 72 uur had gezeten en 1,1% wanneer de teek korter dan 72 uur bloed had gezogen (odds ratio 23,3; 95% betrouwbaarheidsinterval 2,2 tot 242; p = 0,008) (Soods 1997). Het belang van de duur van de tekenbeet voor transmissie is ook bekend uit dieronderzoek (Piesman 1987, 1991, 1993) (zie module "Snel verwijderen van de teek").

De werkgroep heeft geen informatie kunnen vinden over de 'tick-test' (care plus®) die wordt geleverd als snelle zelf-doe-test. Als het gaat om de voorspellende waarde doen zich waarschijnlijk dezelfde problemen voor als bij de PCR.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Agre F, Schwarts R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. AJDC 1993; 147:945-947.
Ambrose AM. Pharmacologic and toxicologic studies on N, N-diethyltoluamide. Toxicology 1959;1:97-115.
Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of Borrelia burgdorferi from human tick bite sites: a guide to the risk of infection. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 184-187.
Boer R de, Bogaard AE van den. Removal of attached nymphs and adults of Ixodes ricinus. J Med Entomol 1993;30(4):748-52.
Brassioulis G, Narliouglou M, Hatzis T. Toxic encephalopathy with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. Hum Exp Roxicol 2001;1:8-14.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HR. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J inf diseases 1989; 159(1): 136-139.
Couch P, Johnson CE. Prevention of Lyme disease. Am J Hosp Pharm 1992;49(5):1164-73.
Daltroy LH, Phillips C, Lew R, Wright L, Shadick NA, Liang MA, et al.A controlled Trial of a Novel Primary Prevention Program fior Lyme Disease and Other Tick-Borne Illnesses. Health education & behaviour 2007, Vol.34 (3): 531-542.Eucalb 2002. Internet: http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm.
Evans SR, Korch GW jr, Lawson MA. Comparative field evaluation of permethrin and deet-treated military uniforms for personal protection against ticks (Acari). J Med Entomol 1990;27(5):829-34.
Hayes EB, Piesman J. How can we prevent lyme disease? N Engl J Med 2003; 348: 2424-30.

Hovius KE, Rijpkema STG, Westers P, Zeijst BAM van der, Asten AJAM van, Houwers DJ. A serological study of cohorts of young dogs, naturally exposed to Ixodes ricinus ticks, indicates seasonal reinfection by Borrelia burgdorferi sensu lato. Vet Q 1999;21(1):16-20.
Hubalek Z, Halouzka J. Distribution of Borrelia burgdorferi sensu lato genomic groups in Europe, a review. Eur J Epidemiol 1997;13(8):951-7.
Jacobs J.J.W.M, G.T.Noordhoek, J.M.M.Brouwers, P.R.Wielinga, J.P.A.M.Jacobs en A.H.Brandenburg. Kleine kans op lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152: 2022-6.
Lamberg SI, Mulrennan JA, Jr. Bullous reaction to diethyl toluamide (DEET). Resembling a blistering insect eruption. Arch Dermatol 1969;100(5):582-6.
Lane RS, Manweiler SA, Stubbs HA, Lennette ET, Madigan JE, Lavoie PE. Risk factors for Lyme disease in a small rural community in northern California. Am J Epidemiol 1992;136(11):1358-68.
Lee J, Wormser GP. Pharmacodynamics of doxycycline for chemoprophylaxis of Lyme disease: preliminary findings and possible implications for other antimicrobials. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 235-239
Lane RS. Treatment of clothing with a permethrin spray for personal protection against the western black-legged tick, Ixodes pacificus (Acari: Ixodidae). Exp Appl Acarol 1989;6(4):343-52.
Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS. Prevention of Lyme disease after tick bites. N Engl J Med 1992; 327: 534-541.
Malouin R, Winch P, Leontsini E, Glass G, Simon D, Hayes EB, Schwartz BS. Longitudinal Evaluation of an Educational Intervention for Preventing Tick Bites in an Area with Endemic Lyme Disease in Baltimore County, Maryland. Am J Epidemiology 2003;157:1039-1051.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Strle F. Development of erythema migrans in spite of treatment with antibiotics after a tick bite. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 616-619
Mayenburg J von, Rakoski J. Contact urticaria to diethyltoluamide. Contact Dermatitis 1983;9(2):171.
Mohamed A.H. The seasonal incidence of Ixodid ticks in the Netherlands. Tijdschr Diergeneesk 101:408-12.
Nadelman RB, Nowakowski J, Durland Fish MD, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an ixodes scapularis tick bite. N Engl J Med 2001; 345(2):79-84.
Piesman J, Dolan MC. Protection against lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae). J Med Entomol 2002;39(3):509-12.
Piesman J, Mather TN, Sinsly RJ et al. Duration of tick attachment and Borrelia burgdorferi transmission. J Clin Microbiol 1987; 25: 557-558.
Piesman J, Maupin GO, Campos EG et al. Duration of adult female Ixodes dammini attachment and transmission of Borrelia burgdorferi, with description of a needle aspiration method. J Infect Dis 1991; 163: 895-897.
Piesman J. Dynamics of Borrelia burgdorferi transmission by nymphal Ixodes dammini ticks. J Infect Dis 1993; 167: 1082-1085
Qui H, Jun HW, McCall JW. Pharmacokinetics, formulation, and safety of insect repellent N, Ndiethyl-3-methylbenzamide) deet): a review. J Am Mosq Control Assoc 1998;14(1):12-27.
Roozendaal JA. Vector Control. Methods for use by individuals and communities. Geneva:. WHO; 1997:412.
Schwartz BS, Sanchez JL, Sanders ML, DeFraites RF. Tick avoidance behaviors associated with a decreased risk of anti-tick salivary gland protein antibody seropositivity in military personnel exposed to Amblyomma americanum in Arkansas. Am J Trop Med Hyg 1996;55(4):410-6.
Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Bell GL, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for lyme disease after deer-tick bites. N Engl J Med 1992; 327(25): 1769-1773.
Smith GD, Wileyto PE, Hopkins RB, Cherry BR, Maher JP. Risk Factors for Lyme Disease in Chester County, Pennsylvania. Public health reports; 2001; 116 (1): 146-156.
Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, Carmody L, et al. Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. J Infect Dis 1997;175: 996-999.
Staub D, Debrunner M, Amsler L, Steffen R. Effectiveness of a repellent containing DEET and EBAAP for preventing tick bites. Wilderness Environ Med 2002;13(1):12-20.
Stjernberg L, Berglund J. Detecting ticks on light versus dark clothing. Scand.J Infect Dis 2005; 37[5]: 361-364.
Stjernberg L, Berglund J. Garlic as an insect repellent. JAMA 2000;284(7):831.
Teece S, Crawford I. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Bed rest after lumbar puncture. Emerg Med J 2002;19(5):432-3.

Vazquez M, Muehlenbein C, Cartter M, Hayes EB, Ertel S, Shapiro ED. Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease. Emerg Infect Dis 2008; 14[2]: 210-216.
Warhafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1137-1144.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormer GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. J gen lintern Med 1996; 11: 329-33.
Wielinga PR, Gaasenbeek C, Fonville M, de Boer A, de Vries A, Dimmers W, Akkerhuis Op Jagers G, Schouls LM, Borgsteede F, van der Giessen JW. Longitudinal analysis of tick densities and Borrelia, Anaplasma, and Ehrlichia infections of Ixodes ricinus ticks in different habitat areas in The Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2006; 72(12): 7594-601.

Voorlichting over lymeziekte

Uitgangsvraag

Voorlichting over lymeziekte.

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	Voorlichting van de bevolking over lymeziekte vermindert de kans lymeziekte op te lopen. *A2 Daltroy 2007* *B Malouin 2003*

Samenvatting literatuur

Er zijn diverse succesvolle strategieën beschreven om lymeziekte als volksgezonheidsprobleem aan te pakken. De strategieën kunnen gericht zijn op het terugdringen van de omvang van de tekenpopulaties door het jaarlijks vernevelen van pesticiden en op het verminderen van contact van mens en teek door natuurbeheer (herten en knaagdieren) en landschapsmaatregelen (droogtedrempels en houtsnippers) (Hayes 2003). Voorlichting van de bevolking is een andere maatregel. Ziekte als gevolg van een tekenbeet was lager bij personen die hierover informatie ontvingen en gedurende twee weken in een endemisch gebied verbleven ten opzichte van personen die informatie kregen over fietsveiligheid (RR 0.79; 95% BI 0.56-0.1.10) (Daltroy 2007). In een longitudinale evaluatiestudie werd gezien dat een interventie met educatie in een gebied met endemisch voorkomen van lymeziekte verbetering van de kennis over en houding ten opzichte van preventie en daaruit voortvloeiend gedrag verbeterden (Malouin 2003).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Agre F, Schwarts R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. AJDC 1993; 147:945-947.
Ambrose AM. Pharmacologic and toxicologic studies on N, N-diethyltoluamide. Toxicology 1959;1:97-115.

Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of Borrelia burgdorferi from human tick bite sites: a guide to the risk of infection. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 184-187.
Boer R de, Bogaard AE van den. Removal of attached nymphs and adults of Ixodes ricinus. J Med Entomol 1993;30(4):748-52.
Brassioulis G, Narliouglou M, Hatzis T. Toxic encephalopathy with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. Hum Exp Roxicol 2001;1:8-14.
Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HR. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J inf diseases 1989; 159(1): 136-139.
Couch P, Johnson CE. Prevention of Lyme disease. Am J Hosp Pharm 1992;49(5):1164-73.
Daltroy LH, Phillips C, Lew R, Wright L, Shadick NA, Liang MA, et al.A controlled Trial of a Novel Primary Prevention Program fior Lyme Disease and Other Tick-Borne Illnesses. Health education & behaviour 2007, Vol.34 (3): 531-542.Eucalb 2002. Internet: http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm.
Evans SR, Korch GW jr, Lawson MA. Comparative field evaluation of permethrin and deet-treated military uniforms for personal protection against ticks (Acari). J Med Entomol 1990;27(5):829-34.
Hayes EB, Piesman J. How can we prevent lyme disease? N Engl J Med 2003; 348: 2424-30.
Hovius KE, Rijpkema STG, Westers P, Zeijst BAM van der, Asten AJAM van, Houwers DJ. A serological study of cohorts of young dogs, naturally exposed to Ixodes ricinus ticks, indicates seasonal reinfection by Borrelia burgdorferi sensu lato. Vet Q 1999;21(1):16-20.
Hubalek Z, Halouzka J. Distribution of Borrelia burgdorferi sensu lato genomic groups in Europe, a review. Eur J Epidemiol 1997;13(8):951-7.
Jacobs J.J.W.M, G.T.Noordhoek, J.M.M.Brouwers, P.R.Wielinga, J.P.A.M.Jacobs en A.H.Brandenburg. Kleine kans op lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152: 2022-6.
Lamberg SI, Mulrennan JA, Jr. Bullous reaction to diethyl toluamide (DEET). Resembling a blistering insect eruption. Arch Dermatol 1969;100(5):582-6.
Lane RS, Manweiler SA, Stubbs HA, Lennette ET, Madigan JE, Lavoie PE. Risk factors for Lyme disease in a small rural community in northern California. Am J Epidemiol 1992;136(11):1358-68.
Lee J, Wormser GP. Pharmacodynamics of doxycycline for chemoprophylaxis of Lyme disease: preliminary findings and possible implications for other antimicrobials. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 235-239
Lane RS. Treatment of clothing with a permethrin spray for personal protection against the western black-legged tick, Ixodes pacificus (Acari: Ixodidae). Exp Appl Acarol 1989;6(4):343-52.
Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS. Prevention of Lyme disease after tick bites. N Engl J Med 1992; 327: 534-541.
Malouin R, Winch P, Leontsini E, Glass G, Simon D, Hayes EB, Schwartz BS. Longitudinal Evaluation of an Educational Intervention for Preventing Tick Bites in an Area with Endemic Lyme Disease in Baltimore County, Maryland. Am J Epidemiology 2003;157:1039-1051.
Maraspin V, Lotric-Furlan S, Strle F. Development of erythema migrans in spite of treatment with antibiotics after a tick bite. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 616-619
Mayenburg J von, Rakoski J. Contact urticaria to diethyltoluamide. Contact Dermatitis 1983;9(2):171.
Mohamed A.H. The seasonal incidence of Ixodid ticks in the Netherlands. Tijdschr Diergeneesk 101:408-12.
Nadelman RB, Nowakowski J, Durland Fish MD, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an ixodes scapularis tick bite. N Engl J Med 2001; 345(2):79-84.
Piesman J, Dolan MC. Protection against lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae). J Med Entomol 2002;39(3):509-12.
Piesman J, Mather TN, Sinsly RJ et al. Duration of tick attachment and Borrelia burgdorferi transmission. J Clin Microbiol 1987; 25: 557-558.
Piesman J, Maupin GO, Campos EG et al. Duration of adult female Ixodes dammini attachment and transmission of Borrelia burgdorferi, with description of a needle aspiration method. J Infect Dis 1991; 163: 895-897.
Piesman J. Dynamics of Borrelia burgdorferi transmission by nymphal Ixodes dammini ticks. J Infect Dis 1993; 167: 1082-1085
Qui H, Jun HW, McCall JW. Pharmacokinetics, formulation, and safety of insect repellent N, Ndiethyl-3-methylbenzamide) deet): a review. J Am Mosq Control Assoc 1998;14(1):12-27.
Roozendaal JA. Vector Control. Methods for use by individuals and communities. Geneva:. WHO; 1997:412.
Schwartz BS, Sanchez JL, Sanders ML, DeFraites RF. Tick avoidance behaviors associated with a decreased risk of anti-tick

salivary gland protein antibody seropositivity in military personnel exposed to Amblyomma americanum in Arkansas. Am J Trop Med Hyg 1996;55(4):410-6.
Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Bell GL, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for lyme disease after deer-tick bites. N Engl J Med 1992; 327(25): 1769-1773.
Smith GD, Wileyto PE, Hopkins RB, Cherry BR, Maher JP. Risk Factors for Lyme Disease in Chester County, Pennsylvania. Public health reports; 2001; 116 (1): 146-156.
Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, Carmody L, et al. Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. J Infect Dis 1997;175: 996-999.
Staub D, Debrunner M, Amsler L, Steffen R. Effectiveness of a repellent containing DEET and EBAAP for preventing tick bites. Wilderness Environ Med 2002;13(1):12-20.
Stjernberg L, Berglund J. Detecting ticks on light versus dark clothing. Scand.J Infect Dis 2005; 37[5]: 361-364.
Stjernberg L, Berglund J. Garlic as an insect repellent. JAMA 2000;284(7):831.
Teece S, Crawford I. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Bed rest after lumbar puncture. Emerg Med J 2002;19(5):432-3.
Vazquez M, Muehlenbein C, Cartter M, Hayes EB, Ertel S, Shapiro ED. Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease. Emerg Infect Dis 2008; 14[2]: 210-216.
Warhafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1137-1144.
Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormer GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. J gen Iintern Med 1996; 11: 329-33.
Wielinga PR, Gaasenbeek C, Fonville M, de Boer A, de Vries A, Dimmers W, Akkerhuis Op Jagers G, Schouls LM, Borgsteede F, van der Giessen JW. Longitudinal analysis of tick densities and Borrelia, Anaplasma, and Ehrlichia infections of Ixodes ricinus ticks in different habitat areas in The Netherlands. Appl Environ Microbiol. 2006; 72(12): 7594-601.

Lymeziekte en arbeidsomstandigheden

Uitgangsvraag

Lymeziekte en arbeidsomstandigheden.

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat een werkgever die niet alle mogelijke preventieve maatregelen kan nemen, in de risico-inventarisatie hiervan melding moet maken zodat het voor iedere werknemer duidelijk is in hoeverre de genomen maatregelen afwijken van de meest optimaal mogelijke.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 4	De preventie van lymeziekte onder arbeidsomstandigheden is gebaseerd op het preventie-principe. *D Mening deskundigen*

n.v.t.	De Werkgever en werknemers mogen zich alleen aan de preventieve maatregelen onttrekken als zij redelijkerwijs er niet aan kunnen voldoen. *Op basis Wetgevin*g

Samenvatting literatuur

Het onderwerp “lymeziekte en arbeid[1]” speelt een aparte rol in deze richtlijn. Het gaat daarbij vooral om de toepassing van ‘evidence-based medicine’-kennis en ervaring, die in de andere onderdelen van deze richtlijn beschreven worden, in een speciale context namelijk die van het verrichten van werkzaamheden. Daarbij spelen wettelijke verplichtingen en regelgeving een hoofdrol. Zij bepalen de stringentie van het toepassen van de bevindingen en wel zodanig dat er alles aan gedaan moet worden om het oplopen van lymeziekte in en door de arbeidssituatie te voorkomen (Arbowet artikel 3). Dit wordt ook wel het preventieprincipe (Stinis 2009) genoemd. Deze benadering kan naast die van de risicobenadering worden gezet, welke bijvoorbeeld opgeld doet in de volksgezondheid. Daarbij wordt een omschreven mate van risico ingecalculeerd als inherent aan het niveau van de gekozen preventieve maatregelen. Overigens moeten beiden niet verward worden met het voorzorgprincipe dat in het milieugericht denken vaak wordt toegepast. Ook daar moet men er alles aan doen een bepaald effect te voorkomen, maar het essentiële verschil is dat de causale relatie niet geheel zeker is terwijl dat bij het optreden van lymeziekte wel het geval is.
Ook bij het preventieprincipe zijn er, maar dan wel in tweede instantie, “verzachtende” factoren samengevat onder het begrip “redelijkerwijs”. Er moet ook naar redelijke argumenten geluisterd worden van technische, economische en praktische aard. Dit is voor de concrete vormen van werkbelasting nooit geformaliseerd

omdat men bijvoorbeeld ook naar de stand der techniek, wetenschap en bijvoorbeeld bedrijfsgezondheidskunde kijkt.
Het begrip “redelijkerwijs” wordt in de handhavingtoepassing door de arbeidsinspectie vanuit juridische optiek vorm gegeven als aangegeven in de aanverwant *Rationele overwegingen bij de invulling van het principe “Redelijkheid”* (Stinis 2009). In principe mag nooit ten nadele van de werknemers, van de regels worden afgeweken.

---

[1] In opdracht van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid wordt momenteel door de Landelijke Coördinatie voor Infectieziekten (LCI) van het RIVM en de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB) een richtlijn ‘Arbeid en ziekte van Lyme’ opgesteld. Deze richtlijn, die eind 2013 via de websites van RIVM en NVAB gepubliceerd zal worden, biedt aanvullende informatie over Lymeziekte en Arbeid.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Arbo-wet artikel 3. lid 1 a tm c.
Stinis HPJ, Maas, JJ. Werkgerelateerde infectieziekten, niet alleen de zorg van de bedrijfsarts. Tijdschrift Infectieziekten 2009;4:11-7.
RIVM Toolkit: http://toolkits.loketgezondleven.nl/infectieziekten/?page_id=82.
LJN: BK0705, Centrale Raad van Beroep, 09/1118 AW. http://zoeken.rechtspraak.nl/resultpage.aspx?snelzoeken=true&searchtype=ljn&ljn=BK0705&u_ljn =BK0705.
NCVB 2010. Vijf stappen plan beroepsziekten. http://www.beroepsziekten.nl/content/5stappenplan-diagnostiek-beroepsziekten.
RIVM 2009 http://www.rivm.nl/vtv/object_map/o3381n21466.html.
Artikel 3.1c Arbo-wet.
Artikel 4 Arbo-wet.
Arbo-besluit 2008 afdeling hoofdstuk 1 9. artikelen 1.40-1.42.
NVAB 2007 Richtlijn zwangerschap, postpartum periode en werk.
http://nvab.artsennet.nl/Kwaliteitsbureau/Artikel/Zwangerschap-postpartumperiode-en-werk.htm.
Richtlijn Beoordelen, Behandelen, Begeleiden. Medisch handelen bij ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid. Juli 2005. Gezondheidsraad.
International Classification of Functioning, Disability and Health, World Health Organisation. 2001.
Schattingsbesluit arbeidsongeschiktheidswetten. 8 juli 2000, Stb 2000, 307.

Risico-inventarisatie en -evaluatie bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Risico-inventarisatie en –evaluatie (RI&E) bij mogelijke blootstelling aan *Borrelia burgdorferi* s.l.

Aanbeveling

De werkgever moet in iedere werksituatie waar werknemers aan teken worden blootgesteld, een uitgebreide risico-inventarisatie (laten) opstellen waarin alle punten genoemd in de aanverwant *Item Risico Inventarisatie en Evaluatie arbobesluit* aan de orde komen.

De werkgever moet aan elke werknemer die aan teken kan worden blootgesteld voorlichting geven over alle risicosituaties en alle te nemen preventieve maatregelen.

Als een werkgever niet alle mogelijke maatregelen kan nemen moet deze dat in het evaluatie deel van de risico-inventarisatie met redenen omkleed vermelden.

De werkgever moet instructie (laten) geven over het juist gebruik van beschermende kleding, het gebruik van teek-werende middelen en het op de juiste wijze inspecteren op en verwijderen van eventueel aanwezige teken.

De werkgever moet zich er regelmatig van vergewissen dat alle maatregelen ook daadwerkelijk uitgevoerd worden.

Overwegingen

De werkgroepleden zijn van mening dat in de huidige praktijk te vage algemene preventieve maatregelen worden aanbevolen en dat een heldere en ondubbelzinnige formulering de implementatie ervan zal bevorderen.

Onderbouwing

Conclusies

n.v.t.	Het Arbo-besluit biologische agentia schrijft een verplichte reeks van items voor die in de risico-inventarisatie moeten worden meegenomen. *Op basis Wetgevin*g

n.v.t.	De te nemen preventieve maatregelen zijn van dezelfde aard als in paragraaf Preventie van de richtlijn genoemd. Echter zij hebben een meer verplichtend karakter en de werkgever moet de nodige middelen verschaffen en bovendien toezicht houden op de uitvoering van de maatregelen. *Op basis Wetgevin*g

Samenvatting literatuur

De risico-inventarisatie (RI&E) voor biologische agentia moet aan speciale voorwaarden voldoen die te vinden zijn in het Arbo-besluit (artikel 4.13). De inventarisatie moet gericht zijn op de aard, de mate en de duur van de blootstelling van de medewerker(s). De punten waarvoor specifiek aandacht moet zijn, zijn kort samengevat in de aanverwant *Item Risico Inventarisatie en Evaluatie arbobesluit.*

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Arbo-wet artikel 3. lid 1 a tm c.
Stinis HPJ, Maas, JJ. Werkgerelateerde infectieziekten, niet alleen de zorg van de bedrijfsarts. Tijdschrift Infectieziekten 2009;4:11-7.
RIVM Toolkit: http://toolkits.loketgezondleven.nl/infectieziekten/?page_id=82.
LJN: BK0705, Centrale Raad van Beroep, 09/1118 AW. http://zoeken.rechtspraak.nl/resultpage.aspx?snelzoeken=true&searchtype=ljn&ljn=BK0705&u_ljn =BK0705.
NCVB 2010. Vijf stappen plan beroepsziekten. http://www.beroepsziekten.nl/content/5stappenplan-diagnostiek-beroepsziekten.
RIVM 2009 http://www.rivm.nl/vtv/object_map/o3381n21466.html.
Artikel 3.1c Arbo-wet.
Artikel 4 Arbo-wet.
Arbo-besluit 2008 afdeling hoofdstuk 1 9. artikelen 1.40-1.42.
NVAB 2007 Richtlijn zwangerschap, postpartum periode en werk.
http://nvab.artsennet.nl/Kwaliteitsbureau/Artikel/Zwangerschap-postpartumperiode-en-werk.htm.
Richtlijn Beoordelen, Behandelen, Begeleiden. Medisch handelen bij ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid. Juli 2005. Gezondheidsraad.
International Classification of Functioning, Disability and Health, World Health Organisation. 2001.
Schattingsbesluit arbeidsongeschiktheidswetten. 8 juli 2000, Stb 2000, 307.

Preventief medisch onderzoek bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Betekenis van preventief medisch onderzoek (PMO) of periodiek arbeidsgezondheidskundig onderzoek (PAGO) bij risico op lymeziekte.

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 4	Preventief medisch onderzoek alleen bestaande uit het bepalen van antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi s.l.* is niet aangewezen bij medewerkers die risico lopen op blootstelling aan besmette teken in de arbeidssituatie. *D Mening van de werkgroep*

Niveau 4	Periodiek arbeidsgezondheidskundig onderzoek (PAGO) is alleen aangewezen in een epidemiologisch kader zoals het bepalen van incidentie en prevalentie bij een bepaalde populatie werknemers. Andere acceptabele overwegingen kunnen zijn: het bepalen van de effectiviteit van de toegepaste preventieve maatregelen, het inventariseren van klachten over de genomen preventieve maatregelen zijn en het herhalen van voorlichting en instructie. *D Mening van de werkgroep*

Samenvatting literatuur

De werkgever moet samen met de werknemers en met bedrijfsgezondheidskundige professionele ondersteuning beslissen of op grond van de risico-inventarisatie een periodiek onderzoek aangewezen is. Indien men daartoe overgaat, moet de inhoud met behulp van professionele ondersteuning bepaald worden. Deelname kan alleen op vrijwillige basis plaatsvinden.
Het onderzoek alleen op antistoffen heeft echter geen betekenis voor individuele werknemers. Redenen hier voor zijn:

1. Het bepalen van antistoffen heeft voor het individu geen betekenis omdat alleen klinische verschijnselen geacht worden een reden tot behandeling te zijn.
2. Antistoffen kunnen langdurig aanwezig zijn. (zie de modulen bestreffende Laboratoriumdiagnostiek)
3. Het optreden van seroconversie is geen reden voor behandeling.
4. Er is geen onderscheid te maken tussen een oude of nieuwe infectie. Dus na een eerste infectie zegt de

aanwezigheid van antistoffen niets meer over de actuele klinische situatie (zie de modulen bestreffende Laboratoriumdiagnostiek).

Er kunnen wel beleidsmatige epidemiologische redenen zijn voor periodiek onderzoek.
Daarbij moet men tevens navraag doen naar het optreden van aan lymeziekte gerelateerde (huid)verschijnselen en klachten. Men kan uit het totaal aantal positieve bevindingen bij de desbetreffende beroepsgroep in vergelijking met niet-werknemers opmaken hoe groot het risico op besmetting is binnen die beroepsgroep.
Ook kan men bij een stijgend aantal besmettingen vaststellen dat de eerder genomen preventieve maatregelen te weinig effect sorteren. Ook kan men klachten inventariseren die werknemers hebben naar aanleiding van de genomen maatregelen en tenslotte is het een moment waarbij men nog eens de voorlichting en instructie kan herhalen.
Ondanks al de hier genoemde bezwaren dringen werkgever en werknemers toch regelmatig op periodiek onderzoek aan. Het is dan zeer noodzakelijk de beperkingen van een dergelijk onderzoek te onderstrepen en de gevaren van over-diagnosticering, overbehandeling en het veroorzaken van ongerustheid aan de orde te stellen. In individuele gevallen beslist de behandelende arts van de werknemer over eventuele behandeling.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Arbo-wet artikel 3. lid 1 a tm c.
Stinis HPJ, Maas, JJ. Werkgerelateerde infectieziekten, niet alleen de zorg van de bedrijfsarts. Tijdschrift Infectieziekten 2009;4:11-7.
RIVM Toolkit: http://toolkits.loketgezondleven.nl/infectieziekten/?page_id=82.
LJN: BK0705, Centrale Raad van Beroep, 09/1118 AW. http://zoeken.rechtspraak.nl/resultpage.aspx?snelzoeken=true&searchtype=ljn&ljn=BK0705&u_ljn =BK0705.
NCVB 2010. Vijf stappen plan beroepsziekten. http://www.beroepsziekten.nl/content/5stappenplan-diagnostiek-beroepsziekten.
RIVM 2009 http://www.rivm.nl/vtv/object_map/o3381n21466.html.
Artikel 3.1c Arbo-wet.
Artikel 4 Arbo-wet.
Arbo-besluit 2008 afdeling hoofdstuk 1 9. artikelen 1.40-1.42.
NVAB 2007 Richtlijn zwangerschap, postpartum periode en werk.
http://nvab.artsennet.nl/Kwaliteitsbureau/Artikel/Zwangerschap-postpartumperiode-en-werk.htm.
Richtlijn Beoordelen, Behandelen, Begeleiden. Medisch handelen bij ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid. Juli 2005. Gezondheidsraad.
International Classification of Functioning, Disability and Health, World Health Organisation. 2001.
Schattingsbesluit arbeidsongeschiktheidswetten. 8 juli 2000, Stb 2000, 307.

Lymeziekte als beroepsziekte

Uitgangsvraag

Lymeziekte als beroepsziekte

Aanbeveling

Beoordeel aan de hand van het vijf stappen plan van het Nederlands centrum voor beroepsziekten of bij een werknemer met lymeziekte sprake is van een beroepsziekte.

Overwegingen

Uit jurisprudentie blijkt dat aanwezigheid om privéredenen in tekenrisicogebieden en zelfs het langdurig vanwege privézaken verkeren in extra risicovolle situaties op zich geen reden is om niet van een beroepsziekte te spreken als duidelijk is dat de blootstelling in en door het werk ook substantieel geweest is (LJN:BK0705 2009).

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 4	Iedere werknemer die buitenwerkzaamheden verricht en aan teken kan worden blootgesteld kan lymeziekte als beroepsziekte oplopen. *D Mening deskundigen*

Samenvatting literatuur

De definitie van beroepsziekte is: een beroepsziekte is een ziekte of aandoening als gevolg van een belasting die in overwegende mate in arbeid of arbeidsomstandigheden heeft plaatsgevonden.
Daarnaast is er een gouden toetsregel vanuit het ongerijmde: indien men de werk-zaamheden niet had gedaan had men deze ziekte op dit moment niet gekregen.
Het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB), de door de Minister van SZW aangewezen instelling, heeft een vijf stappen plan ontwikkeld om te bepalen of een aandoening een beroepsziekte is of niet (NCVB 2010) Het systematisch volgen van deze stappen wordt aanbevolen om tot een gestructureerde beoordeling en verzameling van de gegevens van een patiënt te komen (zie de aanverwant *Stappenplant vaststellen beroepsziekte*).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Arbo-wet artikel 3. lid 1 a tm c.
Stinis HPJ, Maas, JJ. Werkgerelateerde infectieziekten, niet alleen de zorg van de bedrijfsarts. Tijdschrift Infectieziekten 2009;4:11-7.
RIVM Toolkit: http://toolkits.loketgezondleven.nl/infectieziekten/?page_id=82.
LJN: BK0705, Centrale Raad van Beroep, 09/1118 AW. http://zoeken.rechtspraak.nl/resultpage.aspx?snelzoeken=true&searchtype=ljn&ljn=BK0705&u_ljn =BK0705.
NCVB 2010. Vijf stappen plan beroepsziekten. http://www.beroepsziekten.nl/content/5stappenplan-diagnostiek-beroepsziekten.
RIVM 2009 http://www.rivm.nl/vtv/object_map/o3381n21466.html.
Artikel 3.1c Arbo-wet.
Artikel 4 Arbo-wet.
Arbo-besluit 2008 afdeling hoofdstuk 1 9. artikelen 1.40-1.42.
NVAB 2007 Richtlijn zwangerschap, postpartum periode en werk.
http://nvab.artsennet.nl/Kwaliteitsbureau/Artikel/Zwangerschap-postpartumperiode-en-werk.htm.
Richtlijn Beoordelen, Behandelen, Begeleiden. Medisch handelen bij ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid. Juli 2005. Gezondheidsraad.
International Classification of Functioning, Disability and Health, World Health Organisation. 2001.
Schattingsbesluit arbeidsongeschiktheidswetten. 8 juli 2000, Stb 2000, 307.

Kwetsbare groepen bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Kwetsbare groepen voor het sneller/ernstiger krijgen van lymeziekte.

Aanbeveling

De werkgever moet bij zwangeren die werkzaamheden verrichten met risico op het oplopen van lymeziekte, indien de zwangere daar prijs op stelt, medewerking verlenen aan het tijdelijk werkzaamheden verrichten zonder dit risico.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

n.v.t.	De werkgever moet volgens de Arbo-wet rekening houden met de persoonlijke eigen-schappen van de werknemer. *Arbo-wet artikel 3 lid 1 c*

Niveau 4	Zwangeren hebben recht op een risicoloze werkplek. Mogelijk bestaat er een licht verhoogd risico bij lymeziekte ten aanzien van de zwangerschapsuitkomst. *D Zwangerschap en werk, NVAB richtlijn 2007*

Samenvatting literatuur

Verhoogde kwetsbaarheid

In de arbeid moet de werkgever rekening houden met de persoonlijke eigenschappen van de werknemers (artikel 3 en 4 arbowet). Dat betekent als er sprake is van een verhoogde kwetsbaarheid bij een individuele werknemer, de werkgever daar rekening mee moet houden. Dit zou bijvoorbeeld kunnen komen omdat de werknemer geestelijk (bijvoorbeeld door zwakbegaafdheid) of lichamelijk (bijvoorbeeld door anatomische afwijkingen, door allergie voor de beschermende kleding of toegepaste middelen) niet in staat is zich adequaat te beschermen. Het is onbekend of een werknemer door een bepaalde genetische aanleg eerder lymeziekte of een ernstiger vorm van lymeziekte kan krijgen. Indien daar aanwijzingen voor komen moet daar rekening mee worden gehouden bij het vaststellen van verhoogde kwetsbaarheid.
Vanuit een aantal humane studies zijn er aanwijzingen dat lymeziekte ernstiger kan verlopen door co-infectie met een ander micro-organisme. Co-infectie van Anaplasma phagocytophilum met Borrelia kan leiden tot meer en langduriger symptomen, waaronder griepachtige symptomen en keelpijn, dan bij patiënten die alleen geïnfecteerd zijn met Borrelia. Er is echter geen bewijs dat co-infectie leidt tot een groter risico op

gedissemineerde infectie of complicaties van lymeziekte. Het lijkt erop dat co-infectie met Babesia microti kan zorgen voor meer diverse, intensere en langduriger symptomen dan bij lymeziekte wordt gezien (zie de module *Co-infecties bij lymeziekte*).

Zwangere werknemers

Daarnaast noemt de Arbo-wet zwangeren als aparte categorie die speciaal aandacht behoeven (Arbo-besluit hoofdstuk 1). Zwangeren hebben recht op een risicoloze werkplek. Aangezien zwangeren mogelijk een licht verhoogd risico bij een lymeziekte lopen ten aanzien van de zwangerschapsuitkomst, moet de werkgever daar rekening mee houden (zie de module *Lymeziekte en zwangerschap*). Dit verhoogd risico ontstaat mede omdat de meest toegepaste medicamenteuze behandeling met doxycycline niet bij een zwangere in aanmerking komt. Hierbij geldt het preventiebeginsel in de meest stringente vorm. De wetgever heeft daartoe voorzien in een vangnetregeling (UWV) waarmee de werkgever een financiële tegemoetkoming kan krijgen in de loonkosten als de werkneemster vanwege zwangerschap bepaalde werkzaamheden niet kan verrichten en er geen alternatieven voor handen zijn. In principe moet de eigen risicobeleving van de zwangere door de werkgever als het hoogste belang worden geacht, mits er aan het gevaar enig wetenschappelijke fundering is te geven. Er bestaat een richtlijn voor arboprofessionals hoe met zwangerschap en werk om te gaan (NVAB 2007).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Arbo-wet artikel 3. lid 1 a tm c.
Stinis HPJ, Maas, JJ. Werkgerelateerde infectieziekten, niet alleen de zorg van de bedrijfsarts. Tijdschrift Infectieziekten 2009;4:11-7.
RIVM Toolkit: http://toolkits.loketgezondleven.nl/infectieziekten/?page_id=82.
LJN: BK0705, Centrale Raad van Beroep, 09/1118 AW. http://zoeken.rechtspraak.nl/resultpage.aspx?snelzoeken=true&searchtype=ljn&ljn=BK0705&u_ljn =BK0705.
NCVB 2010. Vijf stappen plan beroepsziekten. http://www.beroepsziekten.nl/content/5stappenplan-diagnostiek-beroepsziekten.
RIVM 2009 http://www.rivm.nl/vtv/object_map/o3381n21466.html.
Artikel 3.1c Arbo-wet.
Artikel 4 Arbo-wet.
Arbo-besluit 2008 afdeling hoofdstuk 1 9. artikelen 1.40-1.42.
NVAB 2007 Richtlijn zwangerschap, postpartum periode en werk.
http://nvab.artsennet.nl/Kwaliteitsbureau/Artikel/Zwangerschap-postpartumperiode-en-werk.htm.
Richtlijn Beoordelen, Behandelen, Begeleiden. Medisch handelen bij ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid. Juli 2005. Gezondheidsraad.
International Classification of Functioning, Disability and Health, World Health Organisation. 2001.
Schattingsbesluit arbeidsongeschiktheidswetten. 8 juli 2000, Stb 2000, 307.

Invloed acute lymeziekte op arbeidsgeschiktheid

Uitgangsvraag

Invloed acute lymeziekte op arbeidsgeschiktheid.

Aanbeveling

Aan de hand van de klinische uitingen moet de bedrijfsarts de belastbaarheid van de betrokken werknemer met lymeziekte in relatie tot diens individuele werkbelasting bepalen.

Bij gebruik van doxycycline en andere fotosensibiliteit veroorzakende middelen moet blootstelling aan zonlicht en andere UV-bronnen vermeden worden in verband met mogelijke verhoogde gevoeligheid voor ultraviolette straling.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 4	Er zijn geen voor lymeziekte specifieke werkbeperkingen. *D Mening deskundigen*

Samenvatting literatuur

Werknemers zullen geïnformeerd moeten worden over alle mogelijke ziekteverschijnselen die gerelateerd zijn aan het werk. Bij enig vermoeden van een dergelijke relatie zal de werkgever (of eventueel de bedrijfsarts) hierover door de werknemer ingelicht moeten worden. De diagnose zal bijna altijd door de huisarts of specialist van de werknemer vastgesteld worden omdat de bedrijfsarts een werknemer pas na geruime tijd (weken tot maanden na de eerste ziekte dag) zal zien.

Beroepsziekten, waaronder lymeziekte ook valt, behoren door de bedrijfsarts of de Arbodienst bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten gemeld te worden. Indien een werknemer onverhoeds, ondanks alle genomen maatregelen, toch lymeziekte oploopt, moet er een analyse van de oorzaken plaatsvinden. Als er oorzaken relateerbaar zijn aan de uitvoering van het werk, moet de werkgever vervolgens adequate, preventieve maatregelen treffen. Uiteraard kan ook geconcludeerd worden dat de werknemer in eigen tijd ziek geworden is.
Aangezien er weinig tot geen objectieve metingen zijn om de belastbaarheid van een werknemer met lymeziekte te bepalen zal dit meestal met de ervaren klinische blik van de bedrijfsarts in relatie tot kennis van de werkbelasting moeten gebeuren. Aan de hand van de klinische uitingen (zie de module *Ziektebeelden van lymeziekte*) kan men vaststellen of een werknemer mogelijke beperkingen heeft ten aanzien van zijn reguliere werkzaamheden. Tevens moet men rekening houden met de invloed van toegepaste geneesmiddelen op de

arbeidsgeschiktheid. Zo kan bij doxycylinegebruik beter blootstelling aan zonlicht of andere UVbronnen vermeden worden. Daarbij kan men ook een crème met een hoge UV filter-factor gebruiken. Ook met andere bijwerkingen als het optreden van diarree moet rekening gehouden worden. Voor de differentiaaldiagnostische overwegingen bij persisterende klachten wordt verwezen naar de module *Aanpak van een patiënt met lymeziekte*.

Medisch onderzoek

De werknemer heeft recht op een medisch onderzoek (een consult bij de bedrijfsarts, of een verwijzing naar een specialist) als daar aanleiding toe is. Ongerustheid, zoals deze na een tekenbeet of bij ziekteverschijnselen waarbij betrokkene denkt aan lymeziekte kan optreden, is ook een aanleiding.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Arbo-wet artikel 3. lid 1 a tm c.
Stinis HPJ, Maas, JJ. Werkgerelateerde infectieziekten, niet alleen de zorg van de bedrijfsarts. Tijdschrift Infectieziekten 2009;4:11-7.
RIVM Toolkit: http://toolkits.loketgezondleven.nl/infectieziekten/?page_id=82.
LJN: BK0705, Centrale Raad van Beroep, 09/1118 AW. http://zoeken.rechtspraak.nl/resultpage.aspx?snelzoeken=true&searchtype=ljn&ljn=BK0705&u_ljn =BK0705.
NCVB 2010. Vijf stappen plan beroepsziekten. http://www.beroepsziekten.nl/content/5stappenplan-diagnostiek-beroepsziekten.
RIVM 2009 http://www.rivm.nl/vtv/object_map/o3381n21466.html.
Artikel 3.1c Arbo-wet.
Artikel 4 Arbo-wet.
Arbo-besluit 2008 afdeling hoofdstuk 1 9. artikelen 1.40-1.42.
NVAB 2007 Richtlijn zwangerschap, postpartum periode en werk.
http://nvab.artsennet.nl/Kwaliteitsbureau/Artikel/Zwangerschap-postpartumperiode-en-werk.htm.
Richtlijn Beoordelen, Behandelen, Begeleiden. Medisch handelen bij ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid. Juli 2005. Gezondheidsraad.
International Classification of Functioning, Disability and Health, World Health Organisation. 2001.
Schattingsbesluit arbeidsongeschiktheidswetten. 8 juli 2000, Stb 2000, 307.

Ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid bij lymeziekte

Uitgangsvraag

Lymeziekte, ziekteverzuimbegeleiding en arbeidsongeschiktheid.

Aanbeveling

Alle bij de cliënt met lymeziekte betrokken disciplines nemen verantwoordelijkheid voor behandeling, begeleiding en beoordeling.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 4	Het doel van de behandeling van mensen met lymeziekte is herstel van functioneren. *D Gezondheidsraad 2005*

Samenvatting literatuur

In het klassieke beeld is therapeutisch handelen gericht op klachten, symptomen, afwijkingen en het normaliseren van medisch biologische parameters. Het herstel van functioneren wordt vaak impliciet aangenomen als deze klachten, symptomen en parameters afnemen c.q. normaliseren. In de 3B-richtlijn van de Gezondheidsraad wordt expliciet gesteld dat het doel van iedere behandeling is het herstel van functioneren (Gezondheidsraad 2005). Herstel van het functioneren is even belangrijk als het beheersen van de ziekteprocessen. Met functioneren worden alle aspecten van het bestaan bedoeld: zowel in werk als privé: eigen werk, aangepast werk, dagelijks bezigheden, hobby's, sport, en bijvoorbeeld vrijetijdsbesteding. Deze module van de richtlijn richt zich vooral, doch niet uitsluitend, op de factor werk.

Om herstel van functioneren te bereiken is het essentieel dat alle betrokken disciplines verantwoording nemen voor alle drie de B's: behandelen, beoordelen en begeleiden. De behandelaar kan zich niet onttrekken aan zijn verantwoordelijkheid ten aanzien van het herstel van functioneren. De bedrijfsarts kan zich niet onttrekken aan de verantwoordelijkheid zich er van te vergewissen dat zijn cliënt een optimale behandeling heeft gekregen. De verzekeringsarts heeft de wettelijke taak er op toe te zien dat in het voortraject van een aanvraag in het kader van de wet Werk en Inkomen naar Arbeidsvermogen (WIA) geen kansen op herstel of re-integratie zijn gemist. De 3B-richtlijn relativeert dus de in Nederland strikt doorgevoerde scheiding van behandeling en controle. De behandelend arts is weliswaar niet de formele beoordelaar van de arbeidsgeschiktheid, maar kan zich niet aan de verantwoordelijkheid onttrekken om er een beeld van te vormen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013

Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Arbo-wet artikel 3. lid 1 a tm c.
Stinis HPJ, Maas, JJ. Werkgerelateerde infectieziekten, niet alleen de zorg van de bedrijfsarts. Tijdschrift Infectieziekten 2009;4:11-7.
RIVM Toolkit: http://toolkits.loketgezondleven.nl/infectieziekten/?page_id=82.
LJN: BK0705, Centrale Raad van Beroep, 09/1118 AW. http://zoeken.rechtspraak.nl/resultpage.aspx?snelzoeken=true&searchtype=ljn&ljn=BK0705&u_ljn =BK0705.
NCVB 2010. Vijf stappen plan beroepsziekten. http://www.beroepsziekten.nl/content/5stappenplan-diagnostiek-beroepsziekten.
RIVM 2009 http://www.rivm.nl/vtv/object_map/o3381n21466.html.
Artikel 3.1c Arbo-wet.
Artikel 4 Arbo-wet.
Arbo-besluit 2008 afdeling hoofdstuk 1 9. artikelen 1.40-1.42.
NVAB 2007 Richtlijn zwangerschap, postpartum periode en werk.
http://nvab.artsennet.nl/Kwaliteitsbureau/Artikel/Zwangerschap-postpartumperiode-en-werk.htm.
Richtlijn Beoordelen, Behandelen, Begeleiden. Medisch handelen bij ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid. Juli 2005. Gezondheidsraad.
International Classification of Functioning, Disability and Health, World Health Organisation. 2001.
Schattingsbesluit arbeidsongeschiktheidswetten. 8 juli 2000, Stb 2000, 307.

De verzekeringsgeneeskundige beoordeling van lymeziekte

Uitgangsvraag

De verzekeringsgeneeskundige beoordeling van lymeziekte.

Aanbeveling

De verzekeringsarts objectiveert de ziektegevolgen om ziekte in de zin van de sociale verzekeringswetten aan te tonen. De verzekeringsarts doet dit door de ziektegevolgen op alle drie niveaus (basisfuncties, activiteiten, participatie) te inventariseren.

De verzekeringsarts inventariseert de ziektegevolgen en het beloop daarvan zorgvuldig, daarbij rekening houdend met de grote variëteit in de ernst van de klachten bij lymeziekte.

De verzekeringsarts laat bij het objectiveren en inventariseren op alle drie niveaus van de ziektegevolgen (basisfuncties, activiteiten, participatie) meewegen hetgeen de omgeving van de patiënt zoals gezin, familie, thuiszorg aangeeft.

De verzekeringsarts neemt de eigen visie van de cliënt op diens arbeidsongeschiktheid als startpunt voor zijn beoordeling van de arbeidsongeschiktheid. Deze visie wordt door de verzekeringsarts getoetst op plausibiliteit en consistentie.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Conclusies

n.v.t.	De Arbeidsongeschiktheid dient een objectief vast te stellen gevolg van ziekte of gebrek te zijn. Functioneringsproblemen als gevolg van ziekte doen zich voor op drie niveaus: op het niveau van stoornissen, op het niveau van beperkingen en op het niveau van participatie-problemen. *Wetgeving Schattingsbesluit arbeidsongeschiktheidswetten*

Samenvatting literatuur

Ten behoeve van de overdracht aan het UWV na 2 jaar arbeidsongeschiktheid stellen werkgever en werknemer het re-integratieverslag samen. Het actueel oordeel, waarin de bedrijfsarts de mogelijkheden van de cliënt beschrijft, is onderdeel van dit re-integratieverslag. Aan de hand van het re-integratieverslag beoordeelt het UWV of er voldoende re-integatie-inspanningen door werkgever en werknemer gedurende de eerste twee jaar van de arbeidsongeschiktheid zijn ondernomen. Pas nadat het UWV heeft vastgesteld dat deze voldoende is geweest wordt de beoordeling voor de WIA door het UWV ter hand genomen. Uitgangspunt voor de verzekeringsgeneeskundige beoordeling wordt gevormd door het Medische

ArbeidsOngeschiktheidsCriterium (MAOC) van de WAO/WIA (schattingsbesluit arbeidsongeschiktheidswetten), waarin wordt omschreven hoe een verzekeringsarts zich een oordeel vormt over de functionele mogelijkheden van mensen. In het MAOC wordt gesteld dat arbeidsongeschiktheid een objectief vaststelbaar gevolg van ziekte of gebrek 10 dient te zijn.

Er is veel verwarring over het begrip objectiveren. Vaak wordt gesproken over het "objectiveren van de ziekte" als er bedoeld wordt dat er een duidelijke ziekteoorzaak is vastgesteld met behulp van bijvoorbeeld serologie of beeldvormende diagnostiek. Er dient echter onderscheid gemaakt te worden tussen het objectiveren van ziekte en het vaststellen van een ziekteoorzaak. Het begrip ziekte is dus sterk gebonden aan de aanwezigheid van ziekte-gevolgen en niet slechts aan het vaststellen van een ziekteoorzaak.
Het MAOC stelt expliciet dat de verzekeringarts de ziektegevolgen moet objectiveren om ziekte aan te tonen en dat het vaststellen van een ziekteoorzaak niet doorslaggevend is. Een bewezen ziektediagnose c.q. ziekteoorzaak kan helpen om de aanwezigheid van ziekte-gevolgen waarschijnlijk te maken, maar is geen voorwaarde om arbeidsongeschiktheid ten gevolge van ziekte aan te nemen.

Inventarisatie van ziektegevolgen door de verzekeringsarts
Voor het beschrijven van de mogelijkheden en de beperkingen van mensen sluit de verzekeringsarts aan bij de indeling van de 'International Classification of Functioning, disability and health' (ICF, voorheen ICIDH) van de wereldgezondheidsraad (WHO 2001).

Het functioneren van mensen wordt beschreven vanuit twee aspecten. Ten eerste vanuit de functies en de anatomische eigenschappen. Ten tweede vanuit de activiteiten en participatie: welke taken en handelingen worden verricht en op welke levensgebieden. Waar het de beschrijving van de negatieve aspecten van het functioneren betreft, de functioneringsproblemen, wordt dit beschreven vanuit de aspecten stoornissen, beperkingen en participatieproblemen (voorheen handicaps).
Stoornissen zijn afwijkingen in of verlies van functies of anatomische eigenschappen, bijvoorbeeld pijn, krachtsverlies, concentratiestoornissen. Beperkingen zijn moeilijkheden die iemand heeft met het uitvoeren van activiteiten, bijvoorbeeld staan, lopen, tillen, bovenhands werken, concentreren. Participatieproblemen zijn problemen die iemand ondervindt m.b.t. deelname aan het maatschappelijk leven. Dat kan zich voordoen in verschillende rollen, o.a. de beroepsrol, de thuissituatie, de hobby.

De verzekeringsarts is verplicht om de ziekte-uitingen en functioneringsproblemen op alle drie de niveaus expliciet na te vragen en te toetsen. De aanwezigheid van een stoornis legitimeert dus nog niet automatisch de geclaimde aanwezigheid van een beperking of een participatieprobleem.
Omgekeerd is het zo dat de afwezigheid van een aangetoonde ziekteoorzaak nog niet betekent dat er geen ziekte geobjectiveerd kan worden.

Wat betekent dat voor de diagnose lymeziekte?
Bij de vaststelling van de ziektegevolgen in een vroeg stadium van lymeziekte zijn de stoornissen en beperkingen veelal nog goed herkenbaar als passend bij deze ziekte. De bedrijfsarts denkt dan met name aan de ziektegevolgen zoals hiervoor beschreven. Voor de late gevolgen van lymeziekte realiseert de verzekeringsgeneeskundige zich dat er ook minder specifieke stoornissen kunnen optreden, zoals moeheid en cognitieve stoornissen. De verzekeringsarts inventariseert de ziektegevolgen op de wijze zoals het MAOC dit

aangeeft. Hij vormt zich een beeld over de aard en de ernst van de ziektegevolgen en toetst deze op interne consistentie (is het verhaal zelf logisch en beschrijft cliënt in verschillende sociale rollen dezelfde beperkingen) en externe consistentie (worden de gegevens bevestigd door derden als familie, behandelaars, bedrijfsarts etc.) De afwezigheid van positieve serologie betekent dus niet dat er geen ziekte en arbeidsongeschiktheid kan worden aangenomen.

De verzekeringsarts realiseert zich dat er individueel grote verschillen kunnen optreden in de aard en de ernst van de ziektegevolgen en dat ook bij een chronisch verloop de ziekte tot aanzienlijke beperkingen kan leiden.

In het algemeen zal de verzekeringsarts de beperkingen weergeven in een functionele mogelijkheden lijst (FML) (zie de aanverwant *Aandachtspunten voor invullen FML* en de aanverwant *Aandachtspunten voor beoordlingen functionele mogelijkheden*). Deze lijst bevat een groot aantal activiteiten, vrijwel allemaal op het ICF-niveau van beperkingen. Het is vervolgens de arbeidsdeskundige die de aangegeven beperkingen beoordeelt op de gevolgen en de mogelijkheden voor de participatie van de cliënt, specifieker voor de gevolgen voor de beroepsrol van de cliënt. De wetgever heeft bepaald dat een arbeidsongeschiktheidsbeoordeling vrijwel altijd een beoordeling is door twee disciplines: verzekeringsarts en arbeidsdeskundige. In uitzonderlijke en strikt gedefinieerde omstandigheden kan de verzekeringsarts, zonder inbreng van een arbeidsdeskundige besluiten tot volledige arbeidsongeschiktheid.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Arbo-wet artikel 3. lid 1 a tm c.
Stinis HPJ, Maas, JJ. Werkgerelateerde infectieziekten, niet alleen de zorg van de bedrijfsarts. Tijdschrift Infectieziekten 2009;4:11-7.
RIVM Toolkit: http://toolkits.loketgezondleven.nl/infectieziekten/?page_id=82.
LJN: BK0705, Centrale Raad van Beroep, 09/1118 AW. http://zoeken.rechtspraak.nl/resultpage.aspx?snelzoeken=true&searchtype=ljn&ljn=BK0705&u_ljn =BK0705.
NCVB 2010. Vijf stappen plan beroepsziekten. http://www.beroepsziekten.nl/content/5stappenplan-diagnostiek-beroepsziekten.
RIVM 2009 http://www.rivm.nl/vtv/object_map/o3381n21466.html.
Artikel 3.1c Arbo-wet.
Artikel 4 Arbo-wet.
Arbo-besluit 2008 afdeling hoofdstuk 1 9. artikelen 1.40-1.42.
NVAB 2007 Richtlijn zwangerschap, postpartum periode en werk.
http://nvab.artsennet.nl/Kwaliteitsbureau/Artikel/Zwangerschap-postpartumperiode-en-werk.htm.
Richtlijn Beoordelen, Behandelen, Begeleiden. Medisch handelen bij ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid. Juli 2005. Gezondheidsraad.
International Classification of Functioning, Disability and Health, World Health Organisation. 2001.

Schattingsbesluit arbeidsongeschiktheidswetten. 8 juli 2000, Stb 2000, 307.

Waarborging implementatie richtlijn lymeziekte

Uitgangsvraag

Hoe wordt de implementatie (VIP) van de richtlijn gewaarborgd?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de uitvoering van de in deze modules genoemde initiatieven en voorstellen zal bijdragen aan implementatie van deze richtlijn en daardoor aan een verbetering van de kwaliteit van zorg.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Achtergrond

De implementatie van multidisciplinaire richtlijnen is in Nederland vooralsnog niet intensief onderzocht. Onderzoek naar de implementatie van standaarden (voor huisartsen) is iets beter beschikbaar. Uit deze onderzoeken kunnen conclusies getrokken worden, die waarschijnlijk ook relevant zijn voor de implementatie van multidisciplinaire richtlijnen.
In een onderzoeksrapport 'Effectieve implementatie: theorieën en strategieën' zijn belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie van standaarden en richtlijnen weergegeven (Hulscher 2000).In dit onderzoeksrapport en in een eerder rapport worden overzichtsartikelen met betrekking tot verschillende implementatiestrategieën becommentarieerd (Hulscher 2000, Grol 2003).
Uit dit onderzoek blijkt dat richtlijnen die gemaakt en verspreid worden door erkende specialisten op dat gebied, die recht doen aan de gangbare praktijk en die 'interactief' verspreid worden relatief succesvol blijken. Uiteraard hebben ook vorm en inhoud van een richtlijn belangrijke invloed op de acceptatie van de richtlijn en - na acceptatie - op de implementatie (Grol 1998).
Ideale richtlijnen zijn valide, betrouwbaar, reproduceerbaar, multidisciplinair, toepasbaar en flexibel, duidelijk, eenduidig en goed gedocumenteerd. Verder is het bevorderlijk voor de kwaliteit van een richtlijn dat een testtraject voor implementatie wordt uitgezet, dat de uitvoering ervan evalueerbaar is en op basis daarvan aangepast kan worden. Van belang is tevens dat in de richtlijn, waar relevant, behalve aan het zorgverlenerperspectief ook aandacht wordt geschonken aan patiëntperspectief en aan het maatschappelijk perspectief (bijvoorbeeld: kosten en organisatie van zorg). Tenslotte is het van belang dat de richtlijn na implementatie ook daadwerkelijk geëvalueerd wordt en, indien nodig aangepast aan nieuwe inzichten. Een instrument ter controle van deze items is beschikbaar (AGREE-instrument).

De herziene richtlijn lymeziekte is zoveel mogelijk opgesteld aan de hand van deze AGREEcriteria. De richtlijn is transparant in de argumentatie voor wat betreft de balans tussen wetenschappelijke overwegingen en overige overwegingen, zoals praktijkorganisatie, patiëntwensen en voorkeuren en maatschappijbelang.

Naast een intrinsiek optimaal opgestelde richtlijn kunnen meerdere maatregelen de implementatie van de richtlijn bevorderen.

De belangrijkste conclusies ten aanzien van de effectiviteit van implementatiestrategieën van richtlijnen zijn (NHS 1999; Bero 1998; Wensing 1994; Wensing 1998):

- Voor optimale implementatie van de richtlijn moet aandacht worden besteed aan factoren die compliantie met de richtlijn kunnen bevorderen of belemmeren (pér doelgroep en/of setting); een goede analyse van deze bevorderende en belemmerende factoren is noodzakelijk vóór implementatie.
- Er bestaat geen één-op-één relatie tussen de theorieën betreffende de implementatie en de concrete implementatiestrategieën.
- Het is onmogelijk om één optimale interventie (enkelvoudig of samengesteld) aan te bevelen voor het bevorderen van implementatie van vernieuwing of verandering (richtlijn), meerdere strategieën zullen moeten worden gecombineerd.

Implementatie richtlijn
De werkgroep rekent het niet tot haar taak exact weer te geven hoe deze richtlijn geïmplementeerd zal moeten worden. Wel wil zij in deze beknopte bijdrage een aantal voorstellen ter bevordering van de implementatie doen.

De volgende activiteiten zijn reeds ondernomen of in gang gezet ter bevordering van de implementatie van de richtlijn Lymeziekte:

- Het gebruik van de richtlijn wordt vergemakkelijkt door stroomdiagrammen voor diagnostiek en behandeling en een samenvatting van de richtlijn op te nemen.
- De richtlijn zal zo intensief mogelijk worden verspreid onder de leden van de verschillende beroepsverenigingen.
- Informatie over de richtlijn zal worden verstrekt in publicaties in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en zo mogelijk in andere tijdschriften.
- De Nederlandse Internisten Vereniging zal jaarlijks de inhoud van de richtlijn toetsen en beoordelen of gehele of gedeeltelijke bijstelling noodzakelijk is.
- De richtlijn komt integraal op het internet op de website van het CBO (www.cbo.nl). Daar waar mogelijk wordt de richtlijn gepubliceerd op de websites van de betrokken wetenschappelijke verenigingen.

De werkgroep stelt de volgende activiteiten voor ter bevordering van de implementatie van de richtlijn lymeziekte.

- Presentatie van de aanbevelingen van de richtlijn op wetenschappelijke bijeenkomsten van betrokken beroepsorganisaties.
- Op eerstkomende wetenschappelijke jaarvergaderingen van de deelnemende verenigingen de bespreking van de richtlijn agenderen om ‘startproblemen’ met de richtlijn te inventariseren en bijstelling mogelijk te maken.

- Ontwikkeling en gebruik van hulpmiddelen voor de implementatie van de richtlijn in de dagelijkse praktijk, zoals een PDA-versie van de richtlijn.
- Ontwikkeling van patiëntenvoorlichtingsmateriaal ter ondersteuning van de richtlijn.
- De werkgroep adviseert – waar relevant – delen van de richtlijn om te zetten in protocollen, rekening houdend met lokale omstandigheden.
- De lokale implementatie van de richtlijn in de lokale protocollen zal tijdens visitaties voor kwaliteit van zorg en opleiding worden geëvalueerd.
- Regelmatige evaluatie van de voortgang in implementatie en navolging van de richtlijn; dit kan met eventuele nog te ontwikkelen indicatoren.
- Formuleren van resterende onderzoeksthema's en vragen die voor verdere onderbouwing van de richtlijn noodzakelijk zijn en doorspelen daarvan aan de verschillende subsidiegevers en beleidsmakers.
- Gerichte uitleg van de richtlijn in de media, zodat patiënten via eenvoudige en frequent geraadpleegde bronnen (tijdschriften, kranten) op de hoogte zijn van verandering in beleid.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2013
Laatst geautoriseerd : 01-07-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. BMJ 1998;317:465-8.
Gezondheidsraad: Van Implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg. Gezondheidsraad: Den Haag, 2000 publicatie nr 2000/18.
Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. BMJ 1998;317:858-61.
Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. Lancet 2003;362:1225-30.
Hulscher M, Wensing M, Grol R: Effectieve implementatie: Theorien en strategien. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit, 2000.
NHS centre for reviews and dissemination. Getting evidence into practice. Effect. Health Care 1999. (feb)
The AGREE collaboration. Agree instrument. www.agreecollaboration.org (NEJM in press 2001).
Wensing M, Grol R. Single and combined strategies for implementing changes in primary care: a literature review. Int J Qual Health Care 1994;6:115-32.
Wensing M, Weijden T van der, Grol R. Implementing guidelines and innovations in general practice: which interventions are effective? Br J Gen Pract 1998;48:991-7.