

Hoe krijgen we ooit de lymediagnostiek onder de knie?

M.M.P.T. Herremans, D. Notermans, A. Hofhuis, H. Sprong

Borrelia hoort net als de verwekker van syfilis thuis bij de familie van de spirocheten, en is met zijn prachtige kurkentrekkervorm (foto 1) ideaal om door moeilijk toegankelijke lagen heen te dringen. De kenmerkende rode kring op de huid, erythema migrans, en de relatie met een opgelopen tekenbeet is al meer dan honderd jaar geleden beschreven door de Zweedse dermatoloog, Afzelius. De *Borrelia*-bacterie als de verwekker van de ziekte van Lyme is 30 jaar geleden in 1982 ontdekt door de Zwitserse entomoloog Willy Burgdorfer die de bacterie uit teken wist te isoleren. Daarmee is de ziekte van Lyme een nog relatief nieuwe ziekte waarbij nog veel te ontdekken en te leren valt. Syfilis was eeuwen lang de grote uitdaging van voor de medische wereld. Vandaag de dag lijkt de ziekte van Lyme die plaats te hebben overgenomen.

Heeft het onderzoeken van een verwijderde teek zin?

Jaarlijks worden er in Nederland meer dan 1,5 miljoen tekenbeten opgelopen. Er is inmiddels ook een diagnostische vraag ontstaan om een verwijderde teek met behulp van PCR te onderzoeken op de aanwezigheid van *Borrelia*. (1) Het idee hier achter is dat bij een positieve bevinding er preventief een profylaxe met antibiotica kan worden voor geschreven. Echter zowel bij een positieve als een negatieve uitslag geeft dit type onderzoek geen absolute zekerheid en daarom wordt het over het algemeen niet aangeraden. Een negatieve uitslag heeft mogelijk een schijnveiligheid tot gevolg omdat er geen absolute zekerheid is dat de teek niet besmet was of misschien de *Borrelia* al had overgedragen op het moment van verwijdering. Daar komt nog bij dat er mogelijk nog andere tekenbeten zijn opgelopen die niet zijn opgemerkt. Ook bij een positieve teek is het absoluut niet zeker dat er werkelijk

transmissie heeft plaats gevonden. Al hoewel 20-30% van de teken besmet is, is de kans op infectie om na een beet de ziekte van Lyme op te lopen naar schatting maar 2-3%. Het regelmatig controleren op en het verwijderen van teken bied waarschijnlijk de meeste effectieve strategie om transmissie te voorkomen.

Lymediagnostiek bij patiënten volgens het boekje

Erythema migrans is het enige specifieke kenmerk dat de diagnose van de ziekte van Lyme bevestigt. (2) Bij alle andere uitingvormen van de ziekte van Lyme is nog steeds serologie de belangrijkste diagnostische methode. Moleculaire technieken worden wel steeds meer een belangrijke aanvulling. De diagnose dient echter nooit alleen op basis van serologisch onderzoek te worden gesteld. Een positieve serologie uitslag kan de diagnose ondersteunen bij een passende kliniek. Maar ook met een duidelijk positieve uitslag is niet met zekerheid te bepalen hoelang het geleden is dat de infectie is ontstaan, en of deze nog steeds actief is en daadwerkelijk de klachten van dat moment veroorzaakt. Een negatieve serologie sluit de diagnose niet uit, met name niet bij vroege infecties. In het begin kan bij een infectie de antistofrespons traag op gang komen en de productie kan ook negatief beïnvloed worden door het gebruik van antibiotica. Slechts bij 40 tot 60% van de patiënten kunnen in een vroeg stadium antistoffen worden aangetoond. Na 3 - 6 weken zijn IgM-antistoffen aantoonbaar. De titer van de IgM-antilichamen bereikt na 6-8 weken een top en daalt daarna om na enkele maanden te verdwijnen. IgM-antistoffen kunnen lang aanwezig blijven en zijn hierdoor niet goed te gebruiken als marker voor een recente infectie. IgG-antilichamen zijn later aantoonbaar (4 - 6 weken) en blijven maanden tot jaren lang aanwezig. Bij de latere vormen van de ziekte waaronder Lyme-arthritis, neuroborreliosis en acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) kunnen meestal wel antistoffen worden aangetoond. Bij neuroborreliose kan het aantonen van specifieke antilichamen in de liquor de diagnose ondersteunen. De hoogste diagnostische specificiteit wordt verkregen door het vaststellen van een seroconversie, of een duidelijke titerstijging van IgM en/of IgG. In veel gevallen wordt een positieve eerste antistoftest (ELISA) geconfirmeerd met een immunoblot.

Lymeserodiagnostiek houdt zich niet altijd aan de regels

Over de waarde van de lymediagnostiek is veel discussie en het goed beoordelen van een lymeserologie-uitslag is lastig omdat het niet één ziektebeeld maar verschillende uitingen kent. Daar komt bij dat ook de prestaties (sensitiviteit/specificiteit) van



serodiagnostiek sterk kunnen verschillen tussen de verschillende fasen van de ziekte van Lyme. Ook is er door de grote verscheidenheid aan gebruikte testen een variatie in testuitslagen tussen laboratoria mogelijk. (3) Kortom lymediagnostiek heeft zo'n beetje alles wat kan tegen zitten bij het goed beoordelen van een serologische uitslag. Het kan weken duren voordat iemand aantoonbare antistoffen krijgt na een infectie en IgM kan lang positief blijven zodat dit als marker voor recente infectie beperkt blijft. Een eventuele behandeling met antibiotica remt verdere ontwikkeling van antistoffen zo dat er geen seroconversie meer optreedt. Kruisreacties met andere ziekteverwekkers (fout-positief) en de antigene variatie tussen de verschillende genotypen *Borrelia* (fout-negatief) kunnen ook roet in het eten gooien. Helaas beschikken we niet over de mogelijkheid, zoals wel bij syfilis met de VDRL-test, om onderscheid te maken tussen een recente/actieve infectie en een doorgemaakte infectie uit het verleden.

Interpretatie van de testuitslag

Een laboratoriumuitslag is alleen een hulpmiddel bij het stellen of verwerpen van een diagnose en slechts een stukje van de lymepuzzel. Om de waarde van een laboratoriumuitslag juist te kunnen interpreteren is achtergrondkennis van de mogelijkheden en beperkingen van de toegepaste laboratoriumdiagnostiek noodzakelijk. Ook de klinische informatie over de patiënt is onontbeerlijk bij de juiste interpretatie van de laboratoriumuitslag. Er zijn helaas (nog) geen testen die een actieve *Borrelia*-infectie kunnen aantonen. Ook blijven vragen terug komen over de mogelijkheid van een negatieve serologie bij patiënten die mogelijk al langere tijd met *Borrelia* geïnfecteerd zijn. Er is nog veel over *Borrelia* en de ziekte van Lyme te ontdekken en te leren. Tot die tijd blijft serologie voorlopig met al zijn beperkingen toch het beste hulpmiddel bij lymediagnostiek.

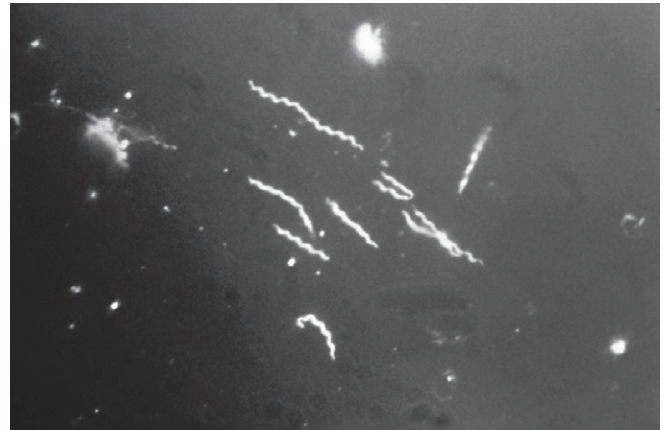


Foto 1. *Borrelia*
(Bron: CDC Public Health Image Library)

Auteurs

M.M.P.T. Herremans, D. Notermans, A. Hofhuis, H. Sprong, RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven

Correspondentie:
Tineke.Herremans@rivm.nl

Literatuur

1. Kan een verwijderde teek worden onderzocht op Lyme? Infectieziekten Bulletin 2010;21:6. http://www.rivm.nl/cib/publicaties/bulletin/jaargang_21/bull_2106/vragen-uit-de-praktijk.jsp
2. Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and Diagnosis of Lyme Borreliosis. Curr Probl Dermatol 2009;37:51-110.
3. Hunfeld KP, Kraiczky P. When is the best time to order a western blot and how should it be interpreted? Curr Probl Dermatol 2009;37:167-177.