

Protocol diagnostiek en behandeling van

NEUROBORRELIOSE

laatste wijziging: **januari 2013**

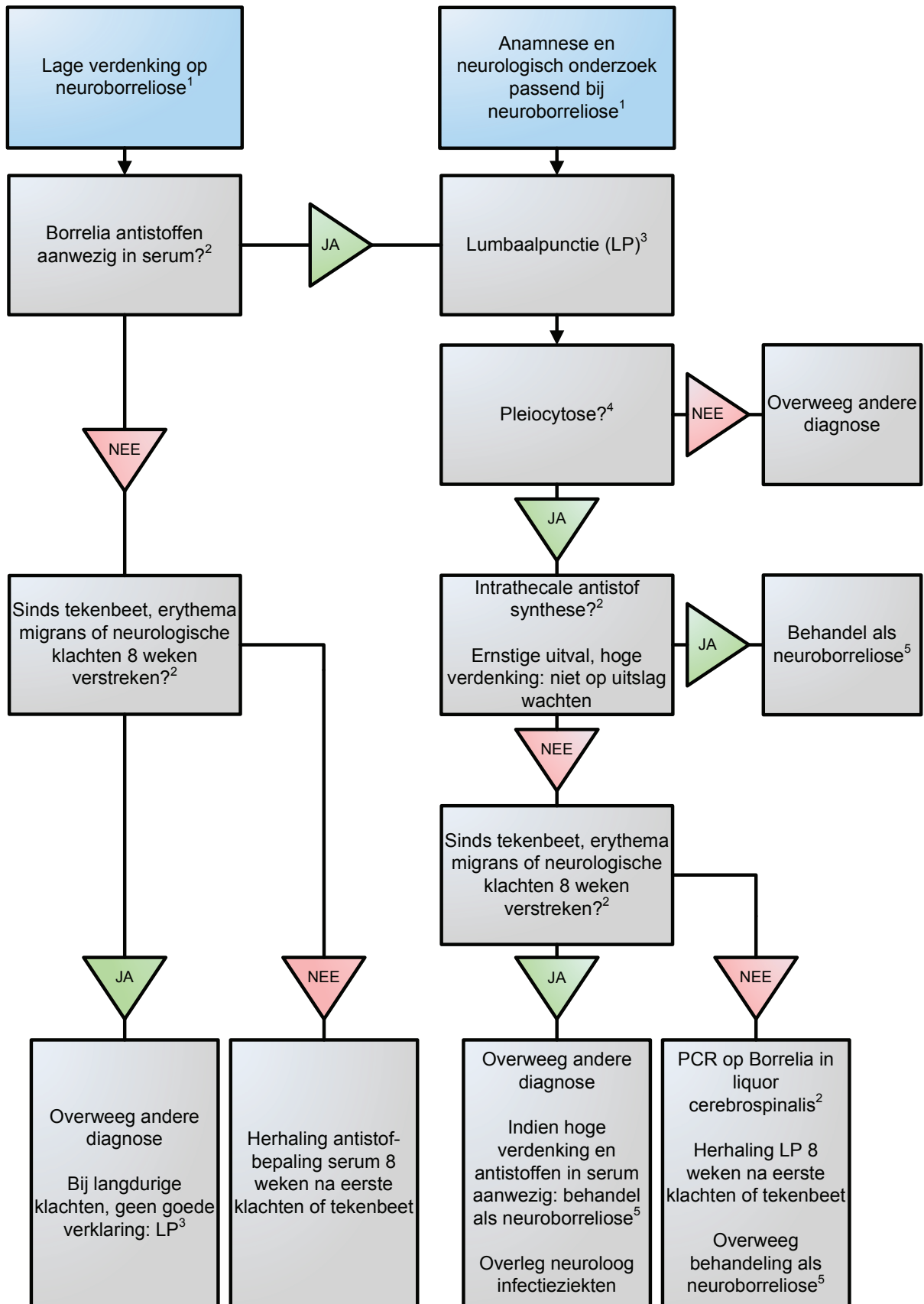
D.C. Velseboer

H. Thoonsen

Prof. Dr. D van de Beek

Eerdere versie: april 2000

Dr. J. de Gans



Ad 1: verdenking neuroborreliose

Op basis van epidemiologie komen bepaalde presentaties bij neuroborreliose vaker voor dan andere. In een Deens prospectief cohort (Hansen 1992) dat bestond uit 187 patiënten met intrathecale antistofproductie was de meest voorkomende presentatie een pijnlijke lymfocyttaire meningoradiculitis met parese (61%) of een lymfocyttaire meningoradiculitis als een radiculair pijnsyndroom zonder parese (25%). Minder voorkomende presentaties waren myelitis (4%) en acute encefalitis (1%).

Voorbeelden van een “lage verdenking op neuroborreliose” zijn: subjectieve cognitieve klachten, vermoeidheid, hoofdpijn, slaapproblemen en stemmingstoornissen. Ook bij een geïsoleerde cervicale of lumbale radiculopathie zonder wortelcompressie of een geïsoleerde thoracale radiculopathie is er een lage verdenking op neuroborreliose. Indien bovenstaande symptomen vooraf gegaan zijn door een recente tekenbeet of erythema migrans, of er zijn aanwijzingen voor borrelia-infectie in andere orgaansystemen (zoals een artritis of carditis) wordt de verdenking op neuroborreliose hoger.

Een geïsoleerde unilaterale facialisparesis bij volwassenen is geen reden tot diagnostiek naar borrelia-infectie tenzij er sprake is van een recente tekenbeet, erythema migrans, of aanwijzingen voor borrelia-infectie in andere orgaansystemen. Bij kinderen is een geïsoleerde unilaterale facialisparesis wel reden tot het verrichten van serologie en/of liquordiagnostiek.

Bij een geïsoleerde myelitis of encefalitis is het advies om eerst de desbetreffende protocollen te raadplegen (protocol myelopathie subacut/chronisch progressief en protocol virale meningitis en encefalitis)

Ad 2: testkarakteristieken

Met enzyme-linked immunisorbent assay's (ELISA's) wordt de immunologische respons op *Borrelia burgdorferi* gemeten. Belangrijk is dat dus niet ziekteactiviteit wordt aangetoond. Na het ontstaan van een infectie kan de immuunrespons nog wekenlang achterwege blijven, daardoor is de sensitiviteit van antistof testen in het begin lager. Bij antibiotisch behandelen van seronegatief erythema migrans (EM) blijft een antistofrespons vaak uit. Antistoffen die bij aanvang van de antibiotische behandeling aanwezig zijn kunnen tot 1 jaar (IgM) of vele jaren (IgG) persisteren. Bij een positieve of dubieus positieve ELISA volgt in het AMC standaard een Western blot (ook wel immunoblot). De specificiteit van de immunoblot als confirmatietest is hoger dan die van ELISA's; borrelia-antistof testen kunnen fout positief zijn bij infecties met andere spirocheten (zoals *Treponema pallidum*), reuma, SLE en virale infecties.

Intrathecale antistofsynthese is gedefinieerd als een hogere concentratie Borrelia-IgG-antistoffen per gram totaal IgG in liquor cerebrospinalis dan in serum. Hetzelfde geldt voor Borrelia-IgM-antistoffen in relatie tot totaal IgM.

In goed gecontroleerde laboratoriumomstandigheden is “Polymerase Chain Reaction” (PCR) een hulpmiddel bij de diagnostiek van neuroborreliose. In verreweg de meeste situaties is de bepaling van intrathecale antistofsynthese gevoeliger. PCR op *B. burgdorferi* in liquor heeft alleen meerwaarde bij patiënten met een kort (<6-8 weken) bestaande neuroborreliose, waarbij de serologie soms nog geen respons of een incomplete respons (bijvoorbeeld positieve of dubieuze ELISA met negatieve immunoblot) laat zien, of bij patiënten die geen antistoffen kunnen maken (bijvoorbeeld onder therapie).

studie	patiëntpopulatie	test	sensitiviteit (95% CI)	specificiteit (95% CI)
Wormser 2013	569 patiënten met verschillende manifestaties van Lyme, 1842 bloeddonoren, 366 patiënten met andere ziekten	sonicaat ELISA + WB in serum	35.2% (30.6-40.1%) (EM) 77.3% (62.2-88.5%) (vroeg NB) 100% (63.1-100%) (late NB)	99.5% (99.1-99.8%) (bloeddonoren) 99.2% (97.6-99.8%) (andere ziekten)
		C6 peptide ELISA in serum	66.5% (61.7-71.1%) (EM) 88.6% (75.4-96.2%) (vroeg NB) 100% (63.1-100%) late (NB)	98.8% (98.2-99.3%) (bloeddonoren) 99.5% (98.0-99.9%) (andere ziekten)
		C6 peptide ELISA + WB in serum	34.5% (29.9-39.4%) (EM) 75.0% (59.7-86.8%) (vroeg NB) 100% (63.1-100%) late (NB)	99.5% (99.1-99.8%) (bloeddonoren) 99.5% (98.0-99.9%) (andere ziekten)
Steere 2008	134 patiënten met verschillende manifestaties van Lyme, 89 patiënten met andere ziekten, 136 gezonde proefpersonen	sonicaat ELISA + WB in serum	29% (acute fase EM) 64% (EM, 3-4 weken later) 100% (acute neurologie en cardiologie)	87% (andere ziekten) 99% (gezonde controles)
		C6 peptide ELISA in serum	29% (acute fase EM) 56% (EM, 3-4 weken later) 100% (acute neurologie en cardiologie)	89% (andere ziekten) 96% (gezonde controles)
Van Burgel 2011	59 patiënten met NB, 36 Lyme non-NB, 69 meningitis/encefalitis controles en 74 neurologische controles	C6-peptide ELISA in CSF	95% (NB)	83% (Lyme non-NB) 96% (infectieuze controles) 97% (neurologische controles)
Ljøstad 2007	43 patiënten met neuroborreliose	antistof-index	74% (symptomen < 6 weken) 100% (symptomen 6 weken of langer)	-
Cerar 2008	48 patiënten met NB (EM en pleiocytose), 45 patiënten met verdenking NB (EM, geen pleiocytose), 42 patiënten met "tick-borne" encefalitis en 42 neurochirurgische patiënten	2 PCR-methoden (beiden in bloed en CSF)	27% (CSF, NB) 15% (bloed, NB) 20% (CSF, verd. NB) 16% (bloed, verd. NB)	95% (CSF, tick-borne encefalitis) 95% (bloed, tick-borne encefalitis) 100% (CSF, neurochirurgische patiënten)

CI: confidence interval, WB: Western blot, EM: erythema migrans, NB: neuroborreliose, CSF: liquor cerebrospinalis

Ad 3: lumbaalpunctie

Bepaal bij lumbaalpunctie:

- cellen, eiwit, glucose, albumineratio, IgG-index, IgM-index, oligoclonale banden
- lues- en borrelia-antistoftesten in bloed en liquor cerebrospinalis

Om te bepalen of er intrathecale antistofsynthese is moet er altijd een 'gepaarde meting' van antistoffen tegen *B. burgdorferi* in bloed en liquor cerebrospinalis gedaan worden.

Ad 4: pleiocytose

Neuroborreliose gaat in principe altijd gepaard met een celreactie in de liquor. Er is in de literatuur discussie over de mogelijkheid van een axonale polyneuropathie zonder pleiocytose als uiting van neuroborreliose. In de belangrijkste Europese studie waarbij borrelia-diagnostiek is verricht bij patiënten met een idiopathische axonale polyneuropathie kwamen borrelia-antistoffen in het serum niet vaker voor dan bij patiënten met een polyneuropathie met bekende oorzaak (bv diabetes) en gezonde controles (Mygland 2006). Daarnaast gaf behandeling met antibiotica bij geen van deze patiënten verbetering van het klinische beeld.

Ad 5: behandeling neuroborreliose

STADIUM	BEHANDELING
vroege lokale Lymeziekte (EM, lymfocytoom)	1 ^e keuze: doxycycline po 2 dd 100 mg voor 10 dagen 2 ^e keuze: amoxicilline po 3 dd 500 mg voor 14 dagen 3 ^e keuze: azitromycine po 1 dd 500 mg voor 5 dagen
vroege gedissemineerde Lymeziekte (meningoradiculitis, polyradiculitis, meningitis)	1 ^e keuze: ceftriaxon iv 2 gr 1dd voor 14 dagen 2 ^e keuze: penicilline G (12-20 ME/dag) voor 14 dagen Bij allergie voor ceftriaxon: 3 ^e keuze: doxycycline po 100mg 2dd voor 14 dagen
late Lymeziekte (chronische meningoencefalitis, chronische myelitis)	1 ^e keuze: ceftriaxon iv 2 gr 1dd voor 30 dagen 2 ^e keuze: penicilline G (12-20 ME/dag) voor 30 dagen Bij allergie voor ceftriaxon: 3 ^e keuze: doxycycline po 100mg 2dd voor 30 dagen

Ljøstad 2008, CBO-richtlijn Lymeziekte 2012

Gedurende de eerste drie dagen van de behandeling kan een Jarisch-Herxheimer reactie ontstaan bestaande uit koorts, koude rillingen, hoofdpijn, myalgie en verergering van de reeds bestaande symptomen. Behandeling is gewoonlijk niet noodzakelijk en corticosteroïden zijn daarbij niet effectief gebleken.

De eerste gift IV antibiotica dient in principe klinisch toegediend te worden. Indien mogelijk kan de rest van de IV antibiotica thuis voortgezet worden in overleg met het transferpunt. Behandel een re-infectie op dezelfde wijze als een primo-infectie.

DEFINITIES EN TERMINOLOGIE

Lyme borreliose: een infectieziekte, veroorzaakt door de spirocheet *Borrelia burgdorferi*, die wordt overgedragen door een beet van een besmette teek, de *Ixodes ricinus*. Al dan niet na verschijnselen van een locale huidafwijking (EM) kan een gedissemineerde en/of chronische infectie ontstaan met neurologische, reumatologische, dermatologische, cardiale, ophthalmologische, psychiatrische en/of interne manifestaties.

Verwekker: er worden drie genetische varianten van *B. burgdorferi* onderscheiden: *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia burgdorferi sensu stricto*.

Neuroborreliose: symptomen van het centrale of perifere zenuwstelsel bij een patiënt met Lyme borreliose.

Indeling Lyme borreliose

Vroege gelokaliseerde Lymeziekte (dagen tot weken na tekenbeet)	EM Borrelia lymfocytoom
Vroege gedissemineerde Lymeziekte (dagen tot maanden na tekenbeet)	Multiple EM Vroege neuroborreliose <ul style="list-style-type: none"> ○ (Meningo)radiculitis ○ Meningitis ○ Hersenzenuwuitval
	Lyme-carditis
	Lyme-artritis
	Andere manifestaties zoals uveitis, panophthalmitis, hepatitis, myositis en orchitis.
Late Lymeziekte (maanden tot jaren na tekenbeet)	acrodermatitis chronica atroficans (ACA) chronische neuroborreliose chronische artritis

Erythema migrans (EM):

De diagnose EM is op klinische gronden te stellen:

- als er een centrigugaal zich uitbreidende rode tot blauwrode macula of ring > 5cm ontstaat zonder vesiculae, papulae, schilfering of infiltratie en ongeacht een tekenbeet is bemerkt.

- Als er een centrifugaal zich uitbreidende macula of ring > 5cm 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 < 5cm is om onderscheid te maken tussen een EM en een direct reactie op de tekenbeet. Voor de diagnose EM is de grens van 5cm minder van belang dan het feit dat het erytheem zich langzaam uitbreidt.

LITERATUUR

1. Reik L. Lyme disease and the nervous system. Thieme, New York 1991.
2. Finkel MJ, Halperin JJ. Nervous system Lyme Borreliosis - revisited. Arch Neurol 1992; 49: 102-7.
3. 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.
4. Wormser GP, Schriefer M, Aguero-Rosenfeld ME, Levin A, Steere AC, Nadelman RB, Nowakowski J, *et al.* Single-tier testing with the C6 peptide ELISA kit compared with two-tier testing for Lyme disease. Diagn Microbiol Infect Dis 2013; 75: 9-15.
5. Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand V. Prospective Study of Serologic Test for Lyme Disease. Clin Infect Dis 2008; 47: 188-195.
6. Van Burgel ND, Brandenburg A, Gerritsen HJ, Kroes ACM, Van Dam AP: High sensitivity and specificity of the C6-peptide ELISA on cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis patients. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1495-1500.
7. Ljøstad U, Skarpaas T, Mygland A: Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2007; 14: 873-876.
8. Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Strle F, Ruzic-Sabljic E. Validation of Cultivation and PCR Methods for Diagnosis of Lyme Neuroborreliosis. J Clin Microb 2008; 46: 3375-79.
9. Mygland A, Skarpaas T, Ljøstad U. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. Eur J Neurol 2006; 13: 1213-5
10. Ljøstad 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, double-blind, randomised trial. Lancet Neurol. 2008; 7: 690-5
11. Concept CBO-richtlijn Lymeziekte 2012.