



Armelle Demmers is accountmanager, peer reviewer en klinisch epidemioloog, werkzaam voor TIMM Health Care en HB08. Zij schrijft, onderzoekt en adviseert op het gebied van complementaire interventies.

Lyme borreliose: testen of niet testen?

Omgaan met imperfecte lymediagnostiek

In Europa wordt *Borrelia burgdorferi sensu lato* verspreid via de teek *Ixodes ricinus*, en veroorzaakt de ziekte van Lyme. Volgens het RIVM is 15 tot 20 procent van de teken besmet met de *Borrelia*-bacterie. Onder de Nederlandse bevolking heeft 5 tot 10 procent positieve antistoffen tegen *Borrelia* zonder symptomen te hebben. Dit is de achtergrondprevalentie volgens de CBO-richtlijn.^[10] Co-infecties komen met variërende frequentie in teken voor, hoewel enkelvoudige infecties vaker voorkomen dan dubbele infecties.

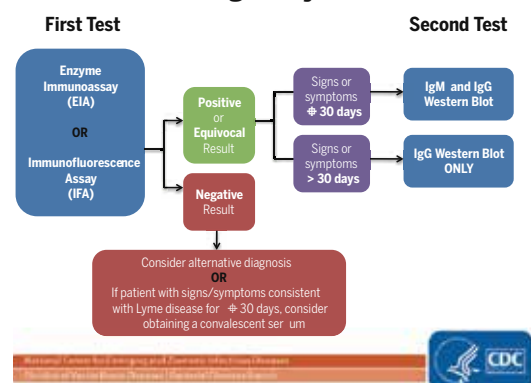
Voor de diagnose van de ziekte van Lyme worden vooral serologische testen gebruikt; enzymgekoppelde immuno-sorbenttests (*ELISA of EIA*) of immunoblots. Op basis van duidelijke diagnostische indicatie heeft een immunoblot de hoogste specificiteit en de western blot is daarvan de meest gangbare. *ELISA* wordt vaak als eerste test gebruikt. Immunoblots worden meestal alleen toegepast wanneer *ELISA* positief is, dit heet de Two-Tiered-methode (*zie figuur*). De reproduceerbaarheid van de immunoblots is hoog, 82 procent uit 239 deelnemende laboratoria. Herhaling van de test bij een negatieve uitslag zou alleen na drie tot zes weken na de infectie meer duidelijkheid kunnen geven. Dan kan lyme alsnog aangetoond worden als de uitslag positief is. De testen tonen antilichamen afkomstig van het immuunsysteem aan en niet van de bacterie zelf, omdat identificatie van de spirocheten of hun eiwitten gevoeligheid mist. IgM is het meest aanwezige antilichaam in de eerste 30 dagen van de infectie, terwijl IgG later in de ziekte toeneemt. Na negatieve serologie – een negatieve *ELISA* of een positieve *ELISA* gevolgd door een negatieve immunoblot – zullen patiënten niet worden behandeld voor lyme borreliose (*LB*), maar worden ze opgevolgd of verwezen voor verdere diagnose.

Het verband tussen antilichaamstatus en werkelijke infectie is mogelijk niet voor de hand liggend: niet-geïnfecteerde personen kunnen immuniteit hebben en positief testen, terwijl geïnfecteerde mensen mogelijk een vertraging in hun antilichaamrespons hebben en daardoor negatief testen. Zelfs een echt positieve test kan wijzen op alleen eerdere blootstelling aan *B. burgdorferi*. Antistoffen kunnen lang aanwezig zijn in het bloed, terwijl de bacterie allang verdwenen is. Maar een test kan ook te vroeg uitgevoerd worden als er nog geen antistoffen zijn aan te tonen. Dan kan herhaling van een test nodig zijn. Na zes weken infectie is ongeveer 100 procent IgG aantoonbaar in het serum. Een test kan ook positief zijn door syfilis, andere

bacteriële infecties en het Epstein-barrvirus. Uit het diagnostisch onderzoek zal moeten blijken of verder onderzoek nodig is of dat *LB* vastgesteld kan worden aan de hand van symptomen. Andere oorzaken van een onterecht negatieve uitslag zijn: een verstoring van het immuunsysteem waardoor geen antistoffen aangemaakt worden, antibioticagebruik of andere medicatie die invloed heeft op het afweermecanisme, een andere actieve *Borrelia*-stam die niet getest kan worden, de spirocheet kan zich inkapselen en/of diep in het weefsel zitten en tenslotte is er variatie tussen laboratoria.

Een nieuwe ontwikkeling is om antigeenstoffen zoals VlsE of nauw verwante peptiden (*C6*) te integreren in een nieuwe generatie immunoassays (*IA*). Deze zouden mogelijk de veelgebruikte tweestaps-procedure kunnen vervangen. In Europa hebben echter verschillende onderzoeken geleid tot twijfel over de vraag of een enkele serologische test voor *LB*-diagnose afdoende zou zijn. Een hoge biodiversiteit van *Borrelia*-genoomsoorten en -stammen in Europa zorgt voor een gecompliceerdere uitdaging bij het ontwerpen van een geschikte *IA* met een eenvoudige 'one size fits all'-benadering. Een andere vraag is of de tweede

Two-Tiered Testing for Lyme Disease



FIGUUR:
De tweestaps-methode voor het testen voor de ziekte van Lyme

Samenvatting

Lymediagnostiek beoordelen kent veel onzekerheden. De gebruikelijke testen, de ELISA's, zouden niet betrouwbaar zijn. Betrouwbaarheid van een diagnostische test is bij de ziekte van Lyme niet uit te drukken in een simpel getal. Er is kennis nodig van ziekteverloop, de verschillende symptomen, mogelijke co-infecties en de prevalentie van lyme. Tevens is kennis nodig van vertekende factoren voor de uitslag. Aan de hand van recente wetenschappelijke publicaties wordt in dit artikel inzicht gegeven in de onzekerheden van de lymediagnostiek.



‘ DE TESTEN TONEN ANTILICHAMEN AFKOMSTIG VAN HET IMMUNUSYSTEEM AAN EN NIET VAN DE BACTERIE ZELF ’

test een immunoblot moet zijn. Deze zijn weinig gestandaardiseerd in laboratoria en hebben moeite met detectie van IgM.

In het microbiologisch laboratorium worden verschillende diagnostische technieken gebruikt. De meeste van deze methoden, waarin culturen op kweek worden gezet, hebben nog verdere klinische studies en evaluaties nodig. Uitzondering is detectie van de bacteriecultuur met Kelly-Pettenkofer (MKP) en Barbour-Stoenner-Kelly-H (BSK-H), die als de gouden standaard wordt beschouwd. Wanneer daarnaast nog een polymerasekettingreactie-test (PCR) gebruikt wordt, kan een eventuele infectie bij meer dan 90 procent van de patiënten in een heel vroeg stadium (*de eerste weken*) gedetecteerd worden. Bij een PCR-test wordt op kleine stukjes DNA van de *Borrelia* gezocht. Echter, deze testen zijn duur en invasief waardoor ze weinig gebruikt worden. Ook moet er een grote hoeveelheid bloed voor afgenomen worden. Bij een late kweek is de bacteriecultuur alweer minder goed aan te tonen en detectie van de groei van de spirocheten neemt daarna nog eens twee weken in beslag.

Klinische manifestaties van LB zijn variërend van erythema migrans (EM), *Borrelia*-lymfocytoom (BL), lymeneuroborreliosis (LN), lyme-artritis (LA), acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), lymecarditis en atypische manifestaties (*zie tabel op pag. 33*). Of een test nodig is en wanneer deze het meest betrouwbaar is, is afhankelijk van de klinische manifestatie en in welk stadium van infectie getest wordt. De meerderheid van de patiënten met LN is seropositief. Voor de weinige patiënten met vroege lymeneuroborreliose die seronegatief zijn, levert een serologische test tijdens de convalescentiefase (*2-4 weken later*) meestal positieve resultaten op. Afhankelijk van de duur van de ziekte en het antigeenpreparaat dat wordt gebruikt voor diagnostische testen (*die VlsE- of C6-peptide zouden*

moeten bevatten), worden in 60-90 procent van de gevallen specifieke intrathecale antilichamen gedetecteerd bij LN, afhankelijk van de infectieduur. Afwezigheid van ontsteking en gebrek aan antilichaamrespons suggereert dat de patiënt geen LN heeft als de ziekte langer aanhoudt dan 4-6 weken. In zeer vroege LN kan echter een antilichaamrespons ontbreken, hoewel er tekenen van ontsteking aanwezig kunnen zijn

De chemokine (cytokine) CXCL13 kan een nuttige parameter zijn bij vroege diagnose van LN. Recente onderzoeken hebben gesuggereerd dat de CXCL13-concentratie op betrouwbare wijze toeneemt bij patiënten met goed gedefinieerde vroege LN en vooraf kan gaan aan specifieke antilichaamvorming. Sommige studies hebben gerapporteerd dat CXCL13 een hoge gevoeligheid vertoont in vroege LN. De diagnostische gevoeligheid en specificiteit van CXCL13 zijn momenteel gespecificeerd als 94-100 procent en 63-96 procent door klinische evaluatiestudies. Bovendien neemt de CXCL13-concentratie in hersenvocht bij behandelde patiënten relatief snel af, reden waarom deze als een potentiële biomarker voor de respons op de behandeling wordt voorgesteld. Informatie over de diagnostische specificiteit en discriminerende kracht met betrekking tot andere infectieuze en inflammatoire aandoeningen van het centrale zenuwstelsel is nog steeds onvoldoende. Er is gerapporteerd dat verhoogde CXCL13-concentraties ook detecteerbaar zijn bij infecties met nauw verwante pathogenen. Er bestaat nog geen consensus over een gestandaardiseerde test en de klinische drempelwaarde.

Er zijn overweldigend veel onderzoeken naar de diagnostische accuratesse van lymeborreliose beschikbaar, allemaal geëvalueerd bij verschillende patiëntenpopulaties. Deze verschillen in patiëntenpopulaties bemoeilijken de interpretatie van het onderzoek. In de systematische review van Leeflang et al. (2016) is daarom alle beschikbare literatuur bekeken om de nauwkeurigheid van serologische testen voor de diagnose van de verschillende klachten van lymeborreliose in Europa te beoordelen. Het ideale onderzoekstype zou een crosssectionele studie zijn, inclusief een reeks representatieve en verdachte patiënten, die zowel de indextest als de referentiestandaard ondergaan. Dergelijke studies leveren valide schattingen van sensitiviteit en specificiteit op, evenals schattingen van de prevalentie en voorspellende waarden. Slechts 18 van de 74 geïncludeerde studies waren crosssectioneel, met een >

Manifestatie	Klinische definitie	Test	Sensitiviteit %	Specificiteit%	Aanvullend onderzoek
Erythema migrans (EM)	Een rode plek die geleidelijk groter wordt (>5 cm in diameter) en vaak centraal verbleekt. Verschijnt na enkele dagen tot na maanden na een beet. Verschijnt niet altijd bij infectie.	Niet nodig, besmetting is zeker.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
Borrelia-lymfocytom (BL)	Pijnloze blauw-rode knobbel of plak, meestal op oorlel, tepel of scrotum, vaker bij kinderen (vooral op het oor) dan bij volwassenen.	ELISA + evt. immunoblot	Niet bekend	Niet bekend	Huidbiopsie in onduidelijke gevallen; histologie, kweken en/of PCR
Lyme-neuroborreliose (LN) (vroeg of late manifestatie)	Ontsteking in het zenuwstelsel met als gevolg verlamming, koorts en gevoelsstoornissen, krachtverlies, hersenvliesontsteking en dubbelzien.	ELISA + evt. immunoblot, bij test negatief na 2-4 weken herhalen, gebrek aan antilichaamrespons suggereert dat de patiënt geen LN heeft als de ziekte langer aanhoudt dan 4-6 weken.	77-78*	93-78*	PCR op liquor cerebrospinalis bij twijfel, chemokine (cytokine) CXCL13 bij opsporing vroege lyme, VlsE- of C6 peptide (ELISA)
Lymecarditis (LC)	Geleidingsstoornissen, ritmestoornissen, soms myocarditis of pancarditis.	ELISA + evt. immunoblot, herhalen na 2-4 weken bij negatieve uitslag wanneer < 8 weken klachten	Niet bekend	Niet bekend	Andere manifestaties van lyme bevestigen LC, kweken en/of PCR van endomyocardiaal biopsiemateriaal
Atypische manifestaties	Haaruitval, koude rillingen, ernstige vermoeidheid, verlies van eetlust, hoofdpijn en tintelingen, etc. Vaak niet meegenomen in wetenschappelijk publicaties.	Checklist, bij hoge score op lyme: ELISA + evt. immunoblot	Niet bekend	Niet bekend	
Oogafwijkingen	Conjunctivitis, uveïtis, papillitis, episcleritis, keratitis	ELISA + evt. immunoblot	Niet bekend	Niet bekend	PCR op voorste oogkamervocht indien andere lyme-manifestaties aanwezig zijn
Lyme-arthritis (LA)	Meestal een infectie in de knie, kan zich pas na maanden tot jaren uiten als aanvallen van gewrichtspijn en zwelling, die dagen, weken of maanden kunnen aanhouden. Doorgaans zijn een of meerdere grote gewrichten aangedaan.	ELISA + evt. immunoblot, geeft hoge IgG- antilichamen	96	94	PCR van synoviaal vocht en soms microscopisch onderzoek van de bacteriekweek
Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)	Een blauw-rode atrofische huidafwijking. Peri-articulaire noduli en een sensorische polyneuropathie treden mogelijk op. Ontstaat zeer geleidelijk in maanden tot jaren. Initieel oedeem, later in het beloop onomkeerbare atrofie, is meestal eenzijdig.	ELISA + evt. immunoblot, geeft hoge IgG-antilichamen	98	94	Histologie, PCR op een biopsie bij twijfel over de serologie-uitslag.

TABEL. *Klinische manifestaties en indicaties voor lymediagnostiek. Samenvatting van SR Leeflang et al. 2016 en Benedikt Lohr et al. 2018. Testen op zowel IgM en IgG hadden de hoogste sensitiviteit en de laagste specificiteit. De specificiteit was nog wel boven de 80% in de meeste gevallen.*

* Eerste getal uit case-control onderzoek en tweede getal uit crosssectioneel onderzoek (Leeflang et al. 2016).

meer homogene patiëntengroep. Alle case-control studies hebben een hoog risico op vertekening door de steekproef van patiëntengroepen en omdat moeilijk te diagnosticeren patiënten uitgesloten waren. In crosssectionele onderzoeken betreffende neuroborreliose en niet-gespecificeerde lymeborreliose was de gevoeligheid vergelijkbaar met de case-control studies, maar de specificiteit daalde tot respectievelijk 78 en 77 procent. Over het algemeen varieert de diagnostische nauwkeurigheid van ELISA's en immunoblots (*het two-tiered diagnostisch pad*) voor lymeborreliose in Europa sterk, met een gemiddelde gevoeligheid van ongeveer 80 procent en een specificiteit van ongeveer 95 procent (*zie online tabel voor verdere uitleg en begrippenlijst*).

Er is geen bewijs gevonden dat ELISA's een hogere of lagere nauwkeurigheid hebben dan immunoblots. De gegevens in de systematische review van Leeflang bieden onvoldoende bewijs om conclusies te trekken over de waarde van de testen voor de klinische praktijk. Omgaan

met de imperfectie van de testen vraagt kennis van de prevalentie van lyme in de te testen regio en tevens van de gevoeligheid, specificiteit en de sensitiviteit van de gebruikte test op de te testen klacht(en). De onzekerheden van imperfecte laboratoriumtesten vormen een uitdaging voor klinici. Overige testen, zoals de Seraspot, de LM-methode, Nanotrap, Tickplex antibody-test en levend bloedanalyse worden weinig gebruikt en/of zijn niet gevalideerd. De vraag wel of niet testen is dus vooral afhankelijk van de klinische manifestatie.

U treft online een tabel aan met de uitleg over verschillende andere testen, een begrippenlijst en een aanvulling waarin de berekening van sensitiviteit en specificiteit van de lymetest wordt uitgelegd.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven
De volledige bronvermelding bevat hyperlinks. Reden dat u deze op de website www.orthofyto.com vindt bij het desbetreffende artikel. Abonnees kunnen hier inloggen.