LYMEZIEKTE

Lyme ziekte

Over teken, tekenbeten en tekenbeetziekten

Redactie:
prof. dr. Joppe Hovius
dr. Kees van den Wijngaard
dr. Jannes van Everdingen
prof. dr. Jos van den Broek

Uitgeverij Lias
bio wetenschap+maatschappij

Over stichting Biowetenschappen en Maatschappij

De stichting Biowetenschappen en Maatschappij (BWM) is in 1969 op initiatief van prinses Beatrix en prins Claus opgericht om het Nederlandse en Vlaamse publiek te informeren over ontwikkelingen binnen de biowetenschappen (life sciences) en de daaraan verbonden maatschappelijke implicaties te bespreken. BWM verspreidt daartoe, zowel online als gedrukt, populair-wetenschappelijke informatie over actuele thema's in de gezondheids- en biowetenschappen, geschreven door vooraanstaande wetenschappers. BWM verschaft inzicht in actuele en toekomstige ontwikkelingen en toepassingen van de biowetenschappen en de betekenis en gevolgen daarvan voor mens, natuur en maatschappij. De thema's worden zorgvuldig geselecteerd op maatschappelijke relevantie.

Vier keer per jaar worden publicaties uitgebracht in de vorm van paperbacks en cahiers die beschikbaar zijn via de boekhandel en via de webshop van BWM. Alle online informatie is kosteloos beschikbaar via de website.

www.biomaatschappij.nl

© 2021 stichting Biowetenschappen en Maatschappij
Omslag en vormgeving: Nico Richter
© Illustraties: zie de afzonderlijke illustraties
ISBN 978 90 8803 113 7
NUR 860

Alle rechten voorbehouden | All rights reserved
Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie of op welke andere wijze en/of door welk ander medium ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

www.uitgeverijlias.nl

INHOUD

Voorwoord 9
– *Jaap van Dissel*

Inleiding 13
Tekenbeten, lymeziekte en andere tekenbeetziekten 13
– *Joppe Hovius*

1. Hoe vaak komen teken en lymeziekte voor? 17
1.1 Historisch perspectief Europa en de Verenigde Staten 17
– *Allen Steere*
1.2 Meer natuur in Nederland: een goed teken? 23
– *Hein Sprong & Patrick Jansen*
1.3 Meer lymeziekte in Nederland 27
– *Kees van den Wijngaard & Margriet Harms*

2. Biologie 31
2.1 De levenscyclus van de teek 31
– *Fedor Gassner & Hein Sprong*
2.2 De interacties tussen teek, gastheer en *Borrelia*-bacterie 33
– *Julian Bakker, Gilian van Duijvendijk, Helen Esser, Joppe Hovius & Jos Trentelman*

2.3 Niet alle teken in Nederland zijn schapenteken 38
– *Adolfo Ibáñez-Justicia & Hein Sprong*
Kader Reuzenteken spotten en melden 42
– *Adolfo Ibáñez-Justicia & Hein Sprong*
2.4 Teken bij wilde dieren 43
– *Tim Hofmeester*
2.5 Teken en *Borrelia*-bacteriën bij vogels 44
– *Dieter Heylen & Erik Matthysen*
2.6 Teken en lymeziekte bij honden 46
– *Emil Hovius & Joppe Hovius*

3. Ziekteverschijnselen 49
3.1 Uitingen van lymeziekte van vroeg tot laat bij kinderen en volwassenen 49
– *Reitze Bruinsma & Jannes van Everdingen*
3.2 Als klachten bij lymeziekte langer duren 55
– *Joppe Hovius & Hadewych ter Hofstede*
Kader Persisterende infectie en xenodiagnose 56
– *Joppe Hovius & Hadewych ter Hofstede*
Kader Onderzoeken naar aanvullende antibiotica voor aanhoudende klachten 59
– *Joppe Hovius & Hadewych ter Hofstede*
Kader LymeProspect-studie: langdurige klachten na lymeziekte, hoe vaak en waarom? 61
– *Jeanine Ursinus, Hedwig Vrijmoeth, Leo Joosten, Joppe Hovius & Kees van den Wijngaard*
Kader 'I will survive' 63
– *Els Hoogland*
3.3 Ziek door een tekenbeet: meer dan lymeziekte? 64
– *Dieuwertje Hoornstra, Hein Sprong, Kees van den Wijngaard & Joppe Hovius*
Kader Ticking on Pandora's Box 69
– *Dieuwertje Hoornstra, Tal Azagi, Hein Sprong, Kees van den Wijngaard & Joppe Hovius*
3.4 Tekenencefalitis 72
– *Hein Sprong, Helen Esser & Chantal Reusken*
Kader Roodvleesallergie na een tekenbeet 76
–*Jos Trentelman & Hein Sprong*

4. Diagnostiek 77
4.1 Testen op lymeziekte: matig of maatwerk? 77
– *Alex Wagemakers & Ewoud Baarsma*
Kader VICTORY-studie: validatie van cellulaire tests voor lymeziekte 83
– *Freek van de Schoor, Ewoud Baarsma, Kees van den Wijngaard, Leo Joosten & Joppe Hovius*
Kader LymeEscape: onderzoek naar de afweerreactie tegen lymeziekte 86
– *Michelle Brouwer & Leo Joosten*

5. Behandeling 89
5.1 Behandeling van lymeziekte 89
– *Freek van de Schoor, Hadewych ter Hofstede & Joppe Hovius*
Kader Lyme met een lelijk staartje 95
– *Tjalling Niks*
Kader PLEASE(5+)-studie: behandeling en impact langdurige klachten 99
– *Hedwig Vrijmoeth & Hadewych ter Hofstede*
Kader Oprichting van het Nederlands Lymeziekte-expertise-centrum 101
– *Hans Lobach*

6. Preventie 104
6.1 Hoe ontdek, herken en verwijder je een teek? 104
– *Fedor Gassner, Jannes van Everdingen & Arnold van Vliet*
6.2 Preventieve antibiotica na een tekenbeet 111
– *Margriet Harms & Kees van den Wijngaard*
6.3 Welke middelen zijn tekenwerend? 113
– *Fedor Gassner*
6.4 Ontembare teken 115
– *Marieta Braks & Hein Sprong*
6.5 Een vaccin tegen teken 119
– *Jos Trentelman & Joppe Hovius*

Kader Tekenimmuniteit bij mensen 120
– *Joppe Hovius*
6.6 Een vaccin tegen lymeziekte 121
– *Abhijeet Nayak, Alexis Burnham, Michelle Klouwens & Joppe Hovius*

7. Nawoord 124
7.1 Wat we (nog niet) weten over teken en tekenbeetziekten 124
– *Joppe Hovius*

Auteurs 129

Register 131

VOORWOORD – *Jaap van Dissel*

Waar komen infectieziekten eigenlijk vandaan? In tijden van een ongekende en wereldwijde uitbraak van een infectieziekte, Covid-19, lijkt het antwoord meer voor de hand te liggen dan ooit: van dieren. Covid-19 wordt veroorzaakt door een coronavirus dat mogelijk op een markt in de Chinese provinciestad Wuhan oversprong van een dier – waarschijnlijk een vleermuis, slang of schubdier – naar de mens. In de meeste gevallen loopt zo'n confrontatie van de mens met een ziekteverwekker van een dier uit op niks. De ziekteverwekker is zo geadapteerd (aangepast) aan het dier, dat het geen aansluiting vindt bij de mens; een aanlegsteiger ontbreekt. Voor een virus – per definitie voor verdere vermeerdering afhankelijk van de machinerie in een lichaamscel – betekent dat het einde.

Een nieuw coronavirus, genaamd SARS-CoV-2, vond die aanlegsteiger echter wel. De zogeheten ACE-2 receptoren, van nature aanwezig op het celoppervlak van veel lichaamscellen, bleken een uiterst effectieve toegangsweg tot het innerlijk van de menselijke cel. Eenmaal binnen kon het SARS-CoV-2 virus zich vrijelijk vermeerderen. Voor de overdracht van het virus was de tussenkomst van het dier niet langer noodzakelijk: deze kon plaatsvinden van mens op mens. De Covid-19

pandemie was het gevolg. Aan de andere zijde van de aardbol ondervinden wij daarvan nu nog steeds de gevolgen. Covid-19 is slechts één voorbeeld van een ziekte die oversprong van dier op mens. Waarschijnlijk vindt het merendeel van de infectieziekten van de mens hun oorsprong in het dierenrijk. We spreken dan van een zoönose.

Een belangrijk deel van zoönosen wordt niet zoals Covid-19 van mens op mens overgedragen door druppels in de ademlucht, maar van een dier – door tussenkomst van een vector – naar de mens. Deze vectoren kunnen muggen, vlooien, zandvliegen, mijten, wantsen, teken en andere bloedzuigende insecten en spinachtigen betreffen. Ze steken of bijten zowel dier als mens, en treden zo op als tussengastheer. Als een vector een dier steekt of bijt dat een ziekteverwekker bij zich draagt, kan deze worden overgebracht op een mens wanneer die daarna wordt gestoken of gebeten. Dit gebeurt niet bij elke steek of prik. Ook al leidt maar een fractie van de prikken of steken tot ziekte: de wereldwijde impact van vector-overdraagbare infectieziekten is enorm. Neem door muggen overdraagbare aandoeningen. Ondanks wereldwijde eliminatieprogramma's vallen er jaarlijks bijna een half miljoen malariadoden te betreuren, en lopen de schattingen van het aantal jaarlijkse denguevirusinfecties uiteen van 100 tot 400 miljoen.

Malaria, dengue en vele andere vector-overdraagbare infectieziekten doen misschien exotisch aan: maar ook op het noordelijk halfrond komen verschillende zoönotische infectieziekten met een hoge impact op gezondheid en welzijn voor. De geduchtste vector-overdraagbare infectieziekte hier is lymeziekte. Deze infectieziekte wordt veroorzaakt door de *Borrelia*-bacterie, die door de beet van de zogenoemde schapenteek – de vector voor lymeziekte in Europa – wordt overgedragen.

Sinds de ontdekking van lymeziekte, waarin de Amerikaanse arts Allen Steere – een van de auteurs van dit boek – een belangrijke rol speelde, is in bijna vijftig jaar tijd veel bekend geworden over deze ziekte. Maar nog niet alles. Lymeziekte staat daarom in het middelpunt van de belangstelling en ieder jaar opnieuw staan de media vol met berichten over teken, lymeziekte, andere tekenbeetziekten en het leed dat deze ziekten bij patiënten berokkenen.

Onderzoek van mijn eigen instituut, het RIVM, wijst erop dat het aantal gevallen van mensen met lymeziekte de laatste twee decennia in Nederland sterk is toegenomen. Ook werden nieuwe verwekkers van tekenbeetziekten beschreven in Nederland, zoals het tekenencefalitisvirus (TBEV), en werden nieuwe tekensoorten gesignaleerd waaronder de Hyalommateek, de 'reuzenteek'. De verandering van onze leefomgeving, ons eigen gedrag maar ook bekendheid met de ziekte en het feit dat uiteenlopende klachten al dan niet terecht aan lymeziekte en tekenbeten worden toegeschreven, spelen ongetwijfeld een rol in de toename van, en de aandacht voor lymeziekte en tekenbeten.

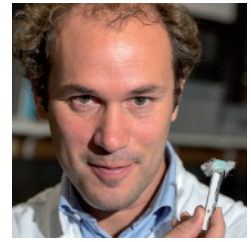
In reactie op de maatschappelijke aandacht voor lymeziekte is het RIVM de afgelopen jaren steeds meer betrokken geraakt bij voorlichting over en onderzoek naar teken en tekenbeetziekten. Recentelijk heeft het RIVM de handen ineengeslagen met twee academische lymeziektebehandel- en onderzoekscentra, het Radboudumc en het Amsterdam UMC, en de patiëntenvereniging. Die samenwerking heeft geleid tot de oprichting van het Nederlands Lymeziekte-expertisecentrum (zie ook 5.1, kader 'Oprichting van het Nederlands Lymeziekte-expertisecentrum'). Momenteel lopen meerdere onderzoeken in Nederland naar teken, lymeziekte en andere tekenbeetziekten. Enkele van deze onderzoeken worden in meer detail besproken in verschillende andere kaders in dit boek. Ook is er aandacht besteed aan landelijke nascholing van zorgprofessionals, afstemming en verbetering van zorg in de academische lymeziektebehandelcentra en zijn een nationale biobank en patiëntenregistratie opgezet. Uiteraard hopen en denken wij dat deze inspanningen positieve gevolgen zullen hebben voor de patiënt en zich vertalen naar betere preventie, diagnostiek en behandeling. Ook goede en overzichtelijke informatie voor de bevolking is belangrijk. Dit boek is daar een mooi voorbeeld van. Ik ben de initiatiefnemers van de Stichting Biowetenschappen en Maatschappij, de redactie en de auteurs dan ook dankbaar voor dit mooie initiatief.

Ik begon dit voorwoord met enkele woorden over Covid-19, en sluit er ook mee af. Want ofschoon het in beide gevallen een zoönotische infectieziekte betreft, zijn de virusinfectie en lymeziekte natuurlijk nauwelijks met elkaar te vergelijken. Het geeft maar weer aan hoe breed het landschap van zoönotische infectieziekten is. Toch kan de wijze waarop we het probleem bestrijden gelijkenissen vertonen. Want net als voor Covid-19 gloort er ook voor lymeziekte licht aan de

horizon, vanwege de vooruitzichten op een werkzaam lymeziektevaccin, al zal dit nog verder onderzoek vereisen. Net als voor Covid-19 ben ik ervan overtuigd dat wetenschap en kennis ons moeten leiden en verder kunnen helpen om teken en tekenbeetziekten te bedwingen. Ik hoop dat u het – na het lezen van dit boek – met me eens bent dat het daar niet aan zal liggen.

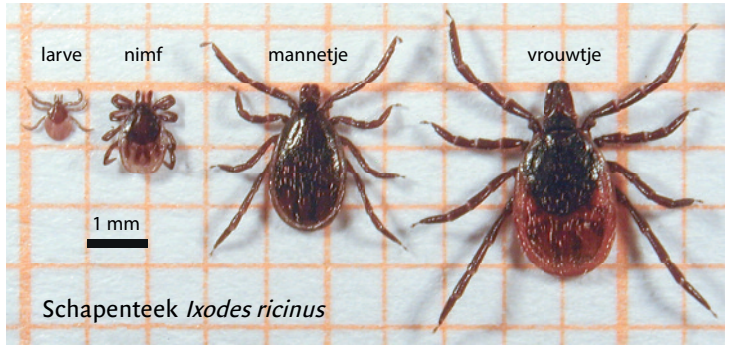
INLEIDING – *Joppe Hovius*

Tekenbeten, lymeziekte en andere tekenbeetziekten



Lymeziekte is een veelvoorkomende infectieziekte op het noordelijk halfrond en wordt veroorzaakt door de *Borrelia*-bacterie. Deze bacterie wordt overgedragen door de beet van de schapenteek *Ixodes ricinus* (figuur 1). Jaarlijks tellen we alleen al in Nederland ongeveer anderhalf miljoen tekenbeten en ongeveer 27.000 nieuwe gevallen van lymeziekte. Het grootste deel van de mensen met een tekenbeet wordt dus niet ziek. Het deel dat lymeziekte ontwikkelt, krijgt meestal een huidafwijking die goed met antibiotica is te behandelen. Een kleiner deel ontwikkelt ernstigere symptomen, waarbij zenuwstelsel, hart of gewrichten aangedaan kunnen raken. Ook houdt een deel van de lymepatiënten ondanks antibiotica langdurig klachten. De oorzaken daarvan zijn niet helemaal duidelijk, maar een aanhoudende *Borrelia*-infectie blijkt niet de meest voorkomende oorzaak.

Een teek kan ook andere ziekteverwekkers overbrengen: bacteriën, virussen of zelfs parasieten. Maar andere tekenbeetziekten dan lymeziekte zijn zeldzaam in Nederland, alhoewel we niet precies weten hoe vaak ze voorkomen. Door verschillende factoren – waaronder het klimaat maar zeker ook hoe we omgaan met en gebruik maken van de natuur – zullen teken, lymeziekte en andere door teken overdraagbare



Figuur 1. De verschillende (actieve) levensstadia van de schapenteek. (© Fedor Gassner)

ziekten in de nabije toekomst vaker voorkomen, met te verwachten substantiële maatschappelijke en medische gevolgen.

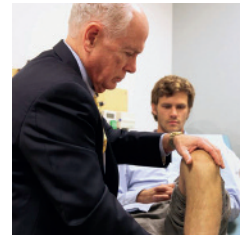
Bovenstaande benadrukt dat meer kennis van teken en tekenbeetziekten noodzakelijk is om er grip op te krijgen. De levenscycli van *Ixodes*-teken en de ziekteverwekkers zijn uiterst complex. De over miljoenen jaren ontstane interacties tussen teken, ziekteverwekkers en hun gastheren zijn ongelooflijk vernuftig en de ziektebeelden van de verschillende tekenbeetziekten divers. Dat maakt het lastig om deze ziekten helemaal te doorgronden, niet alleen voor patiënten, maar ook voor wetenschappers en artsen.

Om het nog ingewikkelder te maken: regelmatig schrijven patiënten of hun behandelaars zonder duidelijke medische of wetenschappelijke onderbouwing klachten toe aan tekenbeten, lymeziekte en andere tekenbeetziekten. Dat maakt het soms onduidelijk wanneer er nou precies sprake is van lymeziekte of een andere tekenbeetziekte. De hoeveelheid aan, en de brij van informatie op het internet maken het er niet altijd eenvoudiger op.

Met dit boek pogen wij de lezer niet alleen te informeren over de biologie van teken, maar ook over optreden en ontstaanswijze van lymeziekte en andere tekenbeetziekten, en de klachten die daarbij horen. Daarnaast bespreken we de (on)mogelijkheden om lymeziekte of andere tekenbeetziekten te voorkómen, te diagnosticeren en te behandelen. Hierbij staan we onder andere uitgebreid stil bij de vraag waarom mensen klachten zouden kunnen houden na een antibioticakuur tegen lymeziekte. Ook bepleiten we dat het belangrijk is de term chronische lyme verder te ontleden (zie 3.2). Al deze informatie bij elkaar schept hopelijk meer duidelijkheid en perspectief en zal – samen met de nog te verkrijgen kennis uit lopend en toekomstig onderzoek – de basis vormen voor de beste benadering en behandeling van mensen met langdurige klachten na, bij of toegeschreven aan lymeziekte.

Daarnaast helpen heldere informatie en definities om dit complexe probleem te doorgronden. Aan de hand daarvan kunnen we de preventie van tekenbeten en lymeziekte en de diagnostiek en behandeling van lymeziekte en andere tekenbeetziekten verbeteren. Daarom heb ik geen moment getwijfeld toen mij werd gevraagd mee te werken aan dit educatieve boek over teken en lymeziekte voor een breed publiek. Samen met biologen, collega-artsen en wetenschappers, beleidsmakers en patiënten hebben we er met veel plezier en hard aan gewerkt. Ik hoop dat deze informatie u een beter beeld zal geven over de complexiteit van lymeziekte en andere tekenbeetziekten, en wat de uitdagingen en te verwachten oplossingen zijn voor nu en in de toekomst.

1. Hoe vaak komen teken en lymeziekte voor?



1.1 Historisch perspectief Europa en de Verenigde Staten*

– Allen Steere

Sinds de ontdekking van lymeziekte, waarin de Amerikaanse arts Allen Steere een belangrijke rol speelde, is in bijna vijftig jaar veel bekend geworden over deze ziekte. Maar nog niet alles. Lymeziekte staat daarom in het middelpunt van de belangstelling en ieder jaar opnieuw staan de media vol met berichten over teken, lymeziekte en andere tekenbeetziekten. Afgebeeld zijn een foto van Allen Steere uit 1976, ten tijde van zijn toonaangevende onderzoek, en een recentere, welke illustreert dat hij immer actief is als arts en onderzoeker.

De puzzelstukjes van de complexe infectieziekte die wij nu lymeziekte noemen, werden over een periode van vele jaren gelegd door verschillende onderzoekers in Europa en de Verenigde Staten.

*Zie www.biomaatschappij.nl voor de originele Engelstalige tekst.

Verschillende ziektebeelden en eerste vermoedens van de ziekteverwekker

Rond de voorlaatste eeuwwisseling beschreven de Duitse artsen Buchwald en vervolgens Herxheimer en Hartman patiënten met een chronische, progressieve huidaandoening. Die zat voornamelijk aan de uiteinden van de ledematen, waarbij de huid eerst verkleurde en dik werd en uiteindelijk over een periode van jaren heel dun ('atrofisch'). Ze noemden het acrodermatitis chronica atrophicans. Ze legden nog geen link met tekenbeten. Later werd gevonden dat deze huidafwijking vaak gepaard ging met zenuwpijnen en gevoelsstoornissen. In 1949, kort nadat het antibioticum penicilline beschikbaar kwam, meldde de Zweedse arts Thyresson 57 patiënten die met succes voor deze aandoening waren behandeld met dit antibioticum, wat een bacteriële infectie suggereerde. Ook bleek men in staat acrodermatitis chronica atrophicans over te dragen van de ene mens naar de andere door transplantatie van stukjes van de aangedane huid.

In de jaren twintig van de vorige eeuw beschreven onafhankelijk van elkaar de Zweedse arts Afzelius en zijn Duitse collega Lipschutz een andere huidziekte, die zij erythema chronicum migrans noemden, een rode ring die langzaam groter werd en vanzelf verdween. Deze huidafwijking brachten ze in verband met de beet van schapenteken. Bovendien merkten zij op dat erythema chronicum migrans soms voorafging aan acrodermatitis chronica atrophicans of dat beide huidafwijkingen tegelijkertijd optraden. Dat suggereerde een verband tussen beide entiteiten. Erythema chronicum migrans wordt tegenwoordig erythema migrans genoemd; de klinische presentatie daarvan wordt in hoofdstuk 3.1 nader beschreven.

In 1948 zag een Zweedse onderzoeker onder de microscoop in een huidbiopt van iemand met erythema migrans spiraalvormige bacteriën, maar zijn bevindingen konden niet door anderen worden bevestigd. Andere Zweedse onderzoekers borduurden voort op de bevindingen van hun voorgangers, en in 1951 werden zestien erythema migrans patiënten succesvol met penicilline behandeld. Vier jaar daarna lukte het een groep Duitse onderzoekers om met een stukje getransplanteerde huid van een erythema migrans-patiënt zichzelf een erythema migrans te bezorgen, waarna zij zichzelf behandelden met penicilline.

Rond 1920 had de Franse arts Garin-Bujadoux een patiënt beschreven met het beeld van een hersenvlies- en zenuwwortelontsteking en twintig jaar later meldde de Duitse neuroloog Bannwarth soortgelijke patiënten. Dit zogenoemde syndroom van Bannwarth werd gekenmerkt door heftige uitstralende pijn in armen, borst of benen door ontstoken zenuwwortels (radiculitis), gevolgd door een hersenvliesontsteking en hersenzenuwontsteking met verlammingsverschijnselen van de aangezichtsspieren (zie 3.1). Omdat er ook gevallen werden beschreven waarbij erythema migrans voorafging aan dit syndroom, werd er een verband vermoed tussen acrodermatitis chronica atrophicans, erythema migrans en het syndroom van Bannwarth.

De aanwijzingen dat deze ziekteverschijnselen door spiraalvormige bacteriën (spirocheten) veroorzaakt zouden kunnen worden, waren wellicht niet algemeen bekend of werden geleidelijk aan vergeten, want hoewel penicilline werd genoemd in bijna alle latere dermatologische leerboeken als middel voor de behandeling van erythema migrans, werd geen melding gemaakt van spirocheten. Vanaf de jaren vijftig tot in de jaren zeventig van de vorige eeuw werd erythema migrans beschouwd als een vrij onschuldige aandoening, ondanks dat de bijbehorende neurologische verschijnselen steeds vaker werden beschreven.

Een vreemde uitbraak van jeugdreuma

Eind 1975 volgde ik de opleiding reumatologie aan Yale University in de Verenigde Staten. In de jaren daarvoor had ik mij als arts-epidemioloog bij de Amerikaanse gezondheidsdienst Centers for Disease Control and Prevention (CDC) met ziekte-uitbraken beziggehouden. Kort na aankomst op Yale, werd ik – mede door mijn contacten bij het CDC – betrokken bij een uitbraak van jeugdreuma in een kleine, landelijke gemeenschap van Lyme (Connecticut). Getriggerd door deze ziektegevallen begonnen wij vanuit Yale met een onderzoek. We vonden 39 kinderen met gewrichtsontsteking (artritis), veel meer dan te verwachten was in zo'n populatie; bovendien vonden we twaalf ouders met vergelijkbare klachten. Ook bleek er sprake van een geografische clustering binnen de gemeenschap en in sommige straten had maar liefst een op de tien kinderen deze verschijnselen.

Hoewel de klinische verschijnselen leken op die van jeugdreuma, wees de clustering eigenlijk in een geheel andere richting, namelijk

een niet eerder herkende door insecten overgedragen ziekte. Hierdoor kozen wij als werktitel voor deze ziekte: lymeartritis. Dat wij aan een insectenbeet als oorzaak dachten, kwam doordat ongeveer een kwart van de kinderen (of hun ouders) zich herinnerde dat zij in de zomer – in de weken tot maanden voorafgaand aan het ontstaan van de artritis – een ongewone, langzaam groter wordende rode huidafwijking hadden gehad, waarvan ze dachten dat die te wijten was aan een insectenbeet.

De volgende zomer verzamelden wij – met hulp van de artsen uit Lyme – meer patiënten met deze huidafwijkingen. Wij volgden hen in de tijd. En wat bleek? Drie op de vier van deze patiënten, zowel kinderen als volwassenen, ontwikkelden in de weken tot maanden daarna een artritisbeeld. Tot onze verbazing toonden sommigen van hen ook symptomen van hersenvliesontsteking of problemen met de geleiding van de elektrische signalen in het hart. We herdoopten de ziekte tot lymeziekte.

Toen wij de dermatologen van Yale hiermee confronteerden, wist een Deense dermatoloog zich te herinneren dat dit huidbeeld onder de naam erythema migrans in Europa al jaren bekend was. De daarna optredende artritis, zoals wij die zagen, was in Europa echter niet beschreven; daardoor was het in eerste instantie onduidelijk of we te maken hadden met dezelfde ziekte.

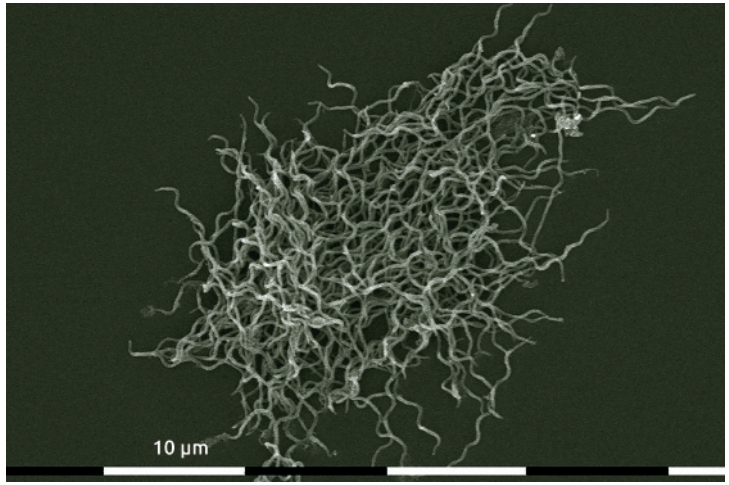
Teken als vector komen in beeld

Omdat erythema migrans in Europa niet werd geassocieerd met insectenbeten maar met beten van teken (spinachtigen), richtten we ons onderzoek op de mogelijkheid van de teek als vector voor de verwekker van lymeziekte. Inwoners van Lyme vertelden ons dat ze in de jaren zestig nooit teken hadden gezien, maar dat ze daarmee in de jaren zeventig veelvuldig werden geconfronteerd. Een veldecoloog bewaarde de teek die hem beet waar hij een erythema migrans aan overhield. De teek werd geïdentificeerd als het larvestadium van de hertenteek *Ixodes scapularis*, een teek die veel overeenkomsten vertoont met de Europese schapenteek. Toen naar aanleiding van onze publicaties meer gevallen werden gerapporteerd, deden wij nog meer veldonderzoek, ook in Midwest- en Noord-Californië. In 1979 constateerden wij dat de geografische verdeling van ziektegevallen verband hield met gebieden waar *Ixodes scapularis*-teken (of de gerelateerde *Ixodes pacificus*-teken in Californië) veelvuldig voorkwamen. Zo leek het waarschijnlijk dat lymeziekte werd veroorzaakt door een door teken overgedragen infectie. De ziekteverwekker was echter nog steeds niet ontdekt.

Vanwege de Europese ervaring met penicillinebehandeling van erythema migrans, zijn wij destijds begonnen met klinische studies naar behandeling met penicilline. Hoewel sommige patiënten met erythema migrans na de behandeling nog steeds symptomen hadden, deden patiënten die het antibioticum kregen het beduidend beter dan patiënten die dat niet hadden gekregen. Dit sterkte onze gedachten dat de infectie werd veroorzaakt door een spirocheet, vanwege de sterke gelijkenis met syfilis, een ziekte veroorzaakt door een andere spirocheet. Ook die ziekte kent verschillende stadia en is in het vroege stadium gevoelig voor penicilline. Vanwege de gelijkenis tussen lymeziekte en syfilis behandelden we patiënten met lymeartritis destijds met een penicillineregime zoals gebruikelijk bij syfilis. Slechts 35 procent van de met penicilline behandelde patiënten reageerde, maar dit was aanzienlijk beter dan de controlegroep. De resultaten van die studie publiceerden wij in 1980. Voor een gedetailleerde klinische beschrijving van lymeartritis en de redenen voor het aanhouden van klachten na behandeling van lymeziekte met antibiotica, zie 3.1 en 3.2.

De definitieve ontdekking van de ziekteverwekker

Voortbouwend op deze kennis, probeerden verschillende onderzoekers de verwekker te isoleren. Zo ook bioloog Willy Burgdorfer en microbioloog Alan Barbour verbonden aan de US Rocky Mountain Laboratories. Burgdorfer had als acaroloog (mijten- en tekenkundige) zijn hele leven al teken bestudeerd. Hij was expert in het ontleden van teken en het analyseren van ziekteverwekkers. Barbour hield zich bezig met het kweken van *Borrelia*-bacteriën, toen reeds bekend als spiraalvormige bacteriën die febris recurrens veroorzaken. In 1982 ontdekte Burgdorfer bij het ontleden van de darm van een *Ixodes scapularis*-teek structuren die leken op spirocheten. Hij gaf de teek aan Barbour die voor het eerst in staat was de spirocheet te kweken. Barbour noemde hem *Borrelia burgdorferi*, naar zijn ontdekker (figuur 2).



Figuur 2. *Een opname van Borrelia-bacteriën met een scanning elektronenmicroscoop. (© Tim Schuijt & Joppe Hovius)*

De spiraalvormige bacterie werd later ook geïsoleerd uit patiënten met lymeziekte in de Verenigde Staten en uit patiënten met erythema migrans, het syndroom van Bannwarth en acrodermatitis chronica atrophicans in Europa. Later konden ook afweerreacties in het bloed van patiënten met een *Borrelia*-infectie worden aangetoond; daarmee was de bacteriële verwekker van lymeziekte ondubbelzinnig aangetoond. Zo werden, na meer dan zestig jaar na de oorspronkelijke beschrijving van erythema migrans in Europa en acht jaar na het eerste onderzoek in het stadje Lyme in Connecticut, alle bevindingen aan elkaar geknoopt. Alle klachten konden achteraf worden herleid tot een beet van een met de *Borrelia*-bacterie besmette teek.

Twintig verschillende lyme-*Borrelia*-bacteriën

Borrelia-soorten hebben zich op verschillende plekken in de wereld anders ontwikkeld. Er zijn inmiddels meer dan twintig lyme-*Borrelia*-soorten bekend. Twee daarvan, *Borrelia afzelii* en *Borrelia garinii*, komen in Europa voor, terwijl *Borrelia burgdorferi* vooral te vinden is in de Verenigde Staten en minder vaak in Europa. *Borrelia afzelii* infecteert voornamelijk de huid en verspreidt zich minder vaak naar andere organen.

Dat verklaart waarschijnlijk waarom in Europa de huidafwijkingen van de infectie het eerst werden beschreven zonder andere uitingen van de ziekte. *Borrelia afzelii* is de veroorzaker van acrodermatitis chronica atrophicans. *Borrelia garinii* heeft een voorkeur voor het zenuwstelsel, en leidt daardoor relatief vaak tot het syndroom van Bannwarth. Dat geldt ook voor de meer recent geïdentificeerde maar vergelijkbare *Borrelia*-soort *Borrelia bavariensis*. De Europese *Borrelia*-soorten veroorzaken niet vaak artritis, terwijl *Borrelia burgdorferi* in de Verenigde Staten juist vooral de gewrichten aandoet. Dit verklaart waarom de ziekte voor het eerst in de Verenigde Staten werd erkend op basis van clustering van kinderen met artritis.

Lymeziekte is nu bekend als de meest voorkomende door vectoren overgedragen infectieziekte in Europa en Noord-Amerika. Alleen al in de Verenigde Staten en Europa lopen naar schatting ruim meer dan een half miljoen mensen per jaar lymeziekte op. Het lijkt erop dat de teken in aantal oprukken en ook dat het aantal ziektegevallen over de afgelopen decennia is toegenomen. Om de ziekte onder controle te houden, is het belangrijk onze kennis te vergroten. Dit geldt voor zowel onderzoekers en behandelaren, als ook voor het algemene publiek; immers zij lopen de tekenbeten op en kunnen klachten ontwikkelen. Kennisvergroting is dan ook het belangrijkste doel van dit boek.

1.2 Meer natuur in Nederland: een goed teken?

– Hein Sprong & Patrick Jansen

Het aantal mensen met tekenbeten en lymeziekte is de afgelopen decennia flink toegenomen. Het gaat hier steevast om beten van de schapenteek *Ixodes ricinus*, de in Nederland meest voorkomende tekensoort. Deze teek kan *Borrelia burgdorferi* overdragen, een bacterie die behoort tot een groep van spiraalvormige bacteriën (spirocheten) die lymeziekte kunnen veroorzaken.

Het groeiende aantal ziektegevallen kent verschillende mogelijke oorzaken. De meest plausibele is dat er nu meer teken zijn dan vroeger omdat hun leefomgeving is verbeterd, vooral in natuurgebieden. Inderdaad is de Nederlandse natuur de afgelopen decennia flink veran-

derd: natuurgebieden zijn uitgebreid en onderling verbonden om zo de achteruitgang van kwetsbare natuur af te remmen. Hierdoor kunnen wilde planten en dieren zich beter handhaven en makkelijker verspreiden. Ook wordt op veel plekken eentonig naaldbos, oorspronkelijk bedoeld voor houtproductie, omgevormd naar een natuurlijker gemengd bos of loofbos. Daarnaast worden bossen gemiddeld ouder, ontstaat er meer variatie in opbouw, en mag dood hout steeds vaker blijven liggen. Dit heeft geleid tot een gevarieerdere en plaatselijk dichtere begroeiing met een dikkere strooisellaag, die teken helpt om langer te overleven (zie 6.4).

Meer reeën en herten

Belangrijker nog is dat er veel meer ruimte is gekomen voor grote zoogdieren. Zo heeft de populatie reeën zich uitgebreid van 30.000 in 1980 naar 70.000 in 2008 en 110.000 in 2016 (figuur 3). Ook de populatie damherten in de Amsterdamse waterleidingduinen is explosief gegroeid. Daarnaast telt Nederland nu twee grote populaties edelherten – tot 2019 rond de tweeduizend in de Oostvaardersplassen en ongeveer evenveel op de Veluwe. Ook worden in talloze natuurgebieden half wilde paarden en runderen, zoals Koniks en Schotse hooglanders, ingezet als levende maaimachines. Dat is eveneens gunstig voor de schapenteek, want die is voor het voltooien van zijn levenscyclus afhankelijk van grote warmbloedige dieren.

Vooral hertachtigen, zoals reeën en dam- en edelherten, spelen een sleutelrol in de voortplanting van de schapenteek. Hertachtigen zijn dé ontmoetingsplek voor mannetjes- en vrouwtjesteken en verreweg de meeste vrouwtjesteken nemen hun bloedmaaltijd op hertachtigen voordat ze eitjes op de grond leggen. Indien bevrucht, zorgt één vrouwtjesteek voor maar liefst tweeduizend nakomelingen. Bosgebieden met hertachtigen hebben tien tot honderd keer meer teken dan bossen zonder. In een recente kleinschalige veldstudie waarin in een bos rasters werden geplaatst om reeën buiten te sluiten, daalde de tekendichtheid al na twee jaar met een factor tien.

Meer bosmuizen en -vogels

Na haar bloedmaaltijd legt een vrouwtjesteek haar eitjes op een beschutte plek in de strooisellaag. Als de tekenlarven uit de eitjes komen, zijn ze nagenoeg altijd onbesmet. Of zij met *Borrelia* besmette tekennimfen worden, hangt ervan af of ze een bloedmaaltijd kunnen vinden. Tekenlarven en -nimfen voeden zich met slechts een paar druppeltjes bloed van met name (bos)muizen en veelvoorkomende vogels, zoals merels. Het ligt voor de hand dat als het voedselaanbod voor teken toeneemt, het aantal teken in een gebied ook zal stijgen. Ook dat is aannemelijk, aangezien ook muizen en bosvogels in aantallen zijn toegenomen door het veranderde natuurbeheer. Variaties in muizenpopulaties, veroorzaakt door bijvoorbeeld mastjaren (jaren waarin bomen en planten veel meer vrucht dragen dan gemiddeld), strenge winters of aantal roofdieren, werken door in grote variaties in tekendichtheden in plaats en tijd. *Borrelia*-bacteriën zitten maar in een deel van de teken en zijn meestal afkomstig van muizen of vogels. Gemiddeld is ongeveer een vijfde van de teken die in Nederland bij mensen verwijderd worden, besmet met deze lymebacteriën. Er zijn geen aanwijzingen dat het besmettingspercentage van teken de afgelopen dertig jaar sterk is veranderd.

Figuur 3. Het verspreidingsgebied van reeën is sinds 1980 sterk gegroeid. Dat is gunstig voor de schapenteek, voor wie reeën de belangrijkste gastheer zijn. (Bron: NDFF, Nationale Databank Flora en Fauna)

Meer tuinen en parken, meer egels

Ook in stedelijk groen kunnen besmette teken voorkomen, zij het veel minder dan in het bos. Een uitzondering zijn tuinen en parken waar hertachtigen komen om van het groen te snoepen: daar kunnen net zo veel teken zijn als in het bos. Teken kunnen zich over grote afstanden verplaatsen als ze aan het voeden zijn op gewervelde dieren. Ze liften ongevraagd mee. Een groot deel van de teken in het stedelijk

groen komt daar waarschijnlijk terecht via vogels en (huis)dieren die in het buitengebied zijn geweest.

In parken en groenstroken (over)leven teken dicht in de buurt van bomen of struiken tussen hoog gras, dichte vegetatie zoals klimop of een permanente laag dode bladeren. Die plekken bieden een gunstige relatieve luchtvochtigheid; als deze te lang onder de tachtig procent blijft, sterven teken door uitdroging. Op gemaaide grasvelden worden dan ook nauwelijks teken gevangen, en áls er een gevonden wordt, is dat meestal in de schaduw dicht langs bosjes. Het is nog onduidelijk of en op welke gastheren teken zich kunnen voortplanten in stedelijke parken en tuinen. Mogelijk vervullen egels daar de rol van hertachtigen. Egels gedijen goed in stadse gebieden en zijn goede gastheren voor alle tekenstadia, inclusief de vrouwtjesteken. Daarnaast dragen egels een hele dierentuin aan ziekteverwekkers met zich mee, inclusief meerdere varianten van de lymebacterie.

Veel gemeenten in Nederland zijn bezig het stedelijk gebied 'groener' te maken om de leefomgeving te verbeteren, de effecten van klimaatverandering zoals hitte en extreme neerslag te bufferen, en de biodiversiteit te verhogen. Een groenere leefomgeving heeft veel voordelen voor mens en natuur. De grote vraag is echter of dit onbedoeld kan leiden tot meer teken en meer infectieziekten afkomstig uit de natuur.

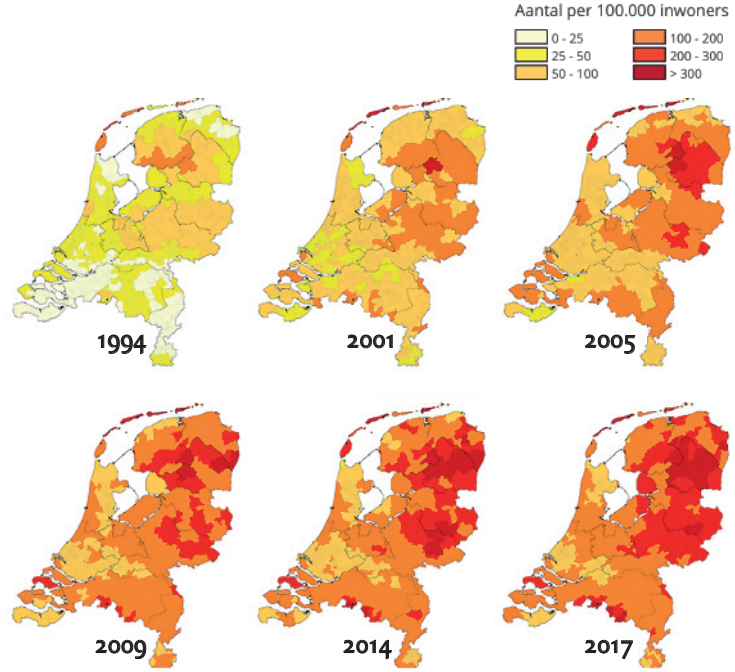
Klimaatverandering

Naast de toename van de hoeveelheid wilde dieren speelt ook klimaatverandering een rol bij de toename van het aantal teken en tekenbeten. Teken zijn koudbloedige beestjes en worden pas boven een graad of zeven actief. Het gemiddelde aantal dagen in Nederland met temperaturen boven de zeven graden Celsius is sinds de jaren tachtig met ongeveer een maand per jaar toegenomen. Het lijkt er dus op dat teken veel meer dagen per jaar actief zijn dan voorheen, en op zoek kunnen naar een bloedmaaltijd bij een gastheer of slachtoffer. Daarnaast spelen menselijke gedragsfactoren een rol. Deze komen aan bod in hoofdstuk 1.3.

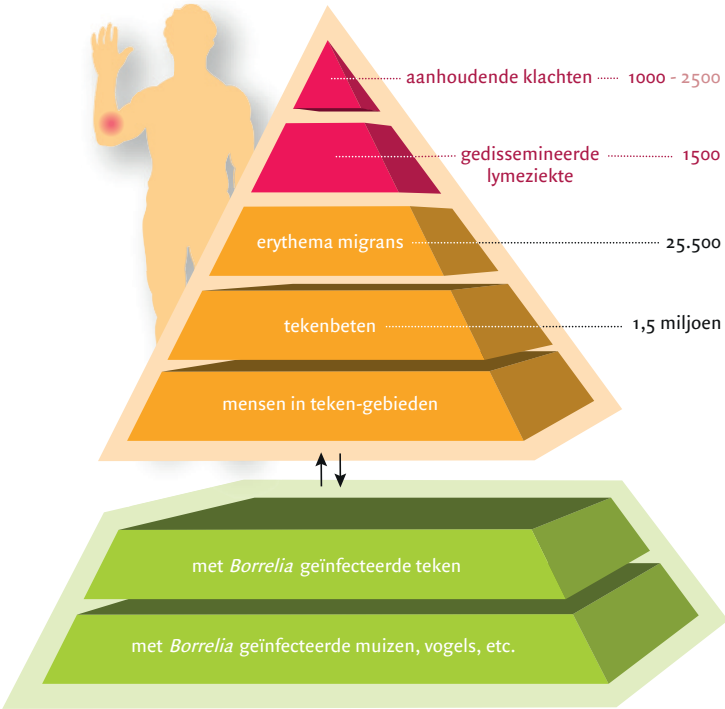
1.3 Meer lymeziekte in Nederland

– Kees van den Wijngaard & Margriet Harms

Na de ontdekking van lymeziekte in de Verenigde Staten in de jaren tachtig van de vorige eeuw (zie 1.1), werd de lymebacterie ook in Nederland in teken en mensen aangetroffen. Vanaf 1994 begon het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) het aantal ziektegevallen in Nederland bij te houden. Zowel het aantal tekenbeten als diagnoses van lymeziekte zijn vanaf 1994 sterk gestegen. Figuur 4 toont de stijging en verspreiding per gemeente in de afgelopen 25 jaar van het aantal diagnoses van de meest voorkomende



Figuur 4. *Overzicht per gemeente van het aantal erythema migrans-diagnoses door huisartsen in de afgelopen 25 jaar. Gebaseerd op huisartspeilingen, zie* www.tekenradar.nl *voor de cijfers per gemeente.* (Bron: RIVM)



Figuur 5. Het aantal nieuwe gevallen van tekenbeten en lymeziekte per jaar in Nederland. De top van de piramide bevat meer mensen dan het segment daaronder omdat dit mensen zijn met langdurige aan lymeziekte toegeschreven klachten, al dan niet na behandeling van een erythema migrans of gedissemineerde lymeziekte. (Bron: RIVM). Zie ook 3.2 en het kader 'LymeProspect-studie: langdurige klachten na lymeziekte, hoe vaak en waarom?' in 3.2.

vorm van lymeziekte: erythema migrans, de uitbreidende verkleuring van de huid rondom de tekenbeet. Inmiddels lopen we in Nederland jaarlijks anderhalf miljoen tekenbeten op. Daarna ontwikkelen 25.500 mensen een erythema migrans, en hebben 1500 mensen ernstigere verschijnselen van lymeziekte, zoals klachten aan het zenuwstelsel of gewrichten (zogeheten gedissemineerde lymeziekte). Van deze in totaal 27.000 gevallen van lymeziekte houden jaarlijks ongeveer 1000 tot mogelijk 2500 mensen aan lymeziekte toegeschreven klachten over, ook na behandeling met antibiotica (figuur 5).

Tekenbeten onder de algemene bevolking

Het totaal aantal tekenbeten onder de Nederlandse bevolking per jaar wordt bijgehouden via periodiek bevolkingsonderzoek. Daarin wordt in een representatieve steekproef aan inwoners van Nederland gevraagd hoe vaak ze in de afgelopen vijf jaar door een teek zijn gebeten. Op basis daarvan wordt het jaarlijkse totaal aantal tekenbeten onder de bevolking geschat.

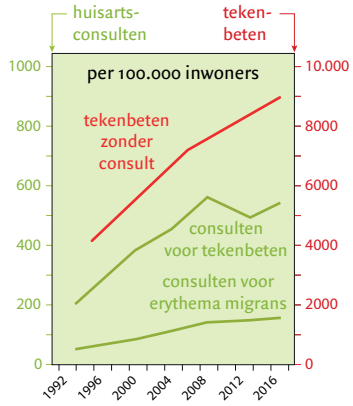
De rode lijn bovenin figuur 6 toont de metingen sinds 1996. Het aantal tekenbeten per 100.000 inwoners steeg overduidelijk in de afgelopen twee decennia. De bevolkingsgroei kan de toename niet verklaren. In 2017 had 85 procent van de bevolking gedurende de vijf jaar daarvoor helemaal géén tekenbeten gehad, terwijl dit in 1996 nog 94 procent was.

Tekenbeten en lymeziekte via huisartspeilingen

In 1994 is voor het eerst via alle huisartsen in Nederland het aantal consulten voor tekenbeten en erythema migrans-diagnoses gepeild. De huisartsen werd gevraagd op te geven hoeveel patiënten met een tekenbeet of een erythema migrans zij in het afgelopen jaar op hun spreekuur hadden gezien. Op basis daarvan zijn kaarten van Nederland gemaakt met de aantallen per gemeente (figuur 4). Deze meting is elke paar jaar herhaald. De landelijke aantallen per hoofd van de bevolking (incidentie) zijn berekend door de huisartsconsulten voor tekenbeten en voor erythema migrans te delen door de grootte van de praktijkpopulaties.

Het aantal erythema migrans-diagnoses in figuur 6 is sinds 1994 bijna vier keer zo hoog geworden. Opvallend is dat het aantal tekenbeetconsulten tot 2009 vrijwel parallel stijgt aan de erythema migrans-diagnoses, maar tussen 2009 en 2014 kortstondig daalt. Mogelijk heeft de intensievere publieksvoorlichting er in die tijd voor gezorgd dat mensen beter wisten hoe ze zelf een teek konden ontdekken en verwijderen. Ook valt op dat het aantal tekenbeten gerapporteerd in de algemene bevolking (de rode lijn in figuur 6) tussen 1996 en 2017 minder hard steeg dan het aantal erythema migrans-diagnoses. Mogelijk wordt erythema migrans tegenwoordig sneller opgemerkt en herkend.

In 2010 is de huisartspeiling uitgebreid met alle uitingen van lyme-



Figuur 6. Aantal tekenbeten onder de bevolking (rode lijn, rechter y-as), en het aantal huisartsconsulten in Nederland per jaar voor tekenbeten en erythema migrans in de afgelopen 25 jaar (groene lijnen, linker y-as). (Bron: RIVM)

ziekte, dat wil zeggen dat naast erythema migrans gevraagd is naar zogeheten gedissemineerde lymeziekte (zie 3.1) en blijvende lymeziekte-gerelateerde klachten (zie 3.2), om zo de volledige ziektelast in beeld te brengen. Van alle gediagnosticeerde lymeziektegevallen bleek 95 procent erythema migrans, en vijf procent gedissemineerde lymeziekte. Na vier tot tien procent van alle lymeziektegevallen leken langdurig aanhoudende klachten te ontstaan.

Komt lymeziekte nu echt meer voor?

Sinds 1994 zijn het aantal opgemerkte tekenbeten en diagnoses van lymeziekte sterk toegenomen, wat niet of nauwelijks is toe te schrijven aan de bevolkingsgroei. Mogelijk zijn we meer alert op tekenbeten en lymeziekte geworden. Ook gaan we in onze vrije tijd meer de buitenlucht in. Het aantal bezoekers van natuurgebieden is sterk toegenomen en daarmee de kans op een ontmoeting met een teek. Ecologisch onderzoek laat echter zien dat in dezelfde periode het aantal teken in Nederland sterk is gestegen. De mogelijke oorzaken daarvoor zijn beschreven in hoofdstuk 1.2. Kortom, het is aannemelijk dat de stijging voor een belangrijk deel veroorzaakt is door een daadwerkelijke stijging van het aantal teken in Nederland.

2. Biologie

2.1 De levenscyclus van de teek

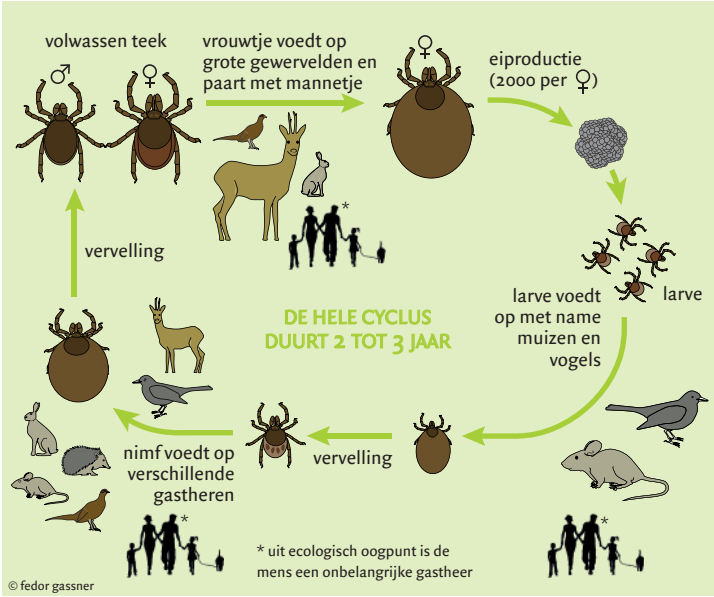
– Fedor Gassner & Hein Sprong

De schapenteek, de meest voorkomende teek in Nederland, komt in het hele land voor in bossen, duinen, heidegebieden en beschutte weilanden, en soms ook in parken en tuinen. Daar leven ze in hoog gras en tussen bladeren in de buurt van bomen en struiken. Teken leven van bloed van dieren of soms van mensen. Ze kunnen ongemerkt dagen op de huid zitten en zich volzuigen met het bloed van hun gastheer.

Een teek lijkt een beetje op een plat spinnetje en heeft drie actieve levensstadia: larve, nimf en volwassen teek (figuur 1). In elk van deze drie stadia hebben teken bloed nodig. Ze zijn hiervoor afhankelijk van een dier of de mens. Na een bloedmaaltijd leeft de teek op de bodem tussen grassen en bladeren om daar over te gaan naar een volgend levensstadium.

Als een volwassen vrouwtjesteek lang (tot wel een week of langer) op de huid zit en al die tijd bloed opzuigt, zwelt zij op tot een bruin of grijs bolletje ter grootte van een erwt. Bij mensen komt het meestal niet zo ver, maar honden- en kattenbezitters halen dergelijke grotere teken vaak uit de vacht van hun huisdier. Helemaal volgezogen kan een vrouwtje na paring met een mannetje tot tweeduizend eitjes

Figuur 7. *Na haar laatste bloedmaal en paring legt het volwassen vrouwtje van de schapenteek ongeveer tweeduizend eitjes op de bodem. (© Hans Smid)*



Figuur 8. *Levenscyclus van de teek. (© Fedor Gassner; bewerkt door Jos van den Broek)*

leggen. Daarna sterft zij (figuur 7).

Als de eitjes op een vochtige plek liggen, komen de larven eruit. Vrouwtjesteken voeden zich vaak op grotere wilde dieren zoals reeën, egels, fazanten en hazen, waarbij de kans groot is dat de eitjes op een vochtig plekje op de bosbodem terechtkomen. De larven die na enkele

Borrelia burgdorferi-soort	gastheer	voorkomen in gevangen teken	lymeziekte-manifestatie
B. afzelii		8%	
B. garinii		2%	
B. valaisiana		1%	
B. burgdorferi sensu stricto		1%	
B. bavariensis	?	< 0,5%	
B. spielmanii	?	< 0,5%	
B. lusitaniae		< 0,5%	
		totaal ~ 12%*	

erythema migrans · lymeneuro-borreliose · lyme-artritis · acrodermatitis chronica atrophicans

Figuur 9. *In Nederlandse teken circuleren ten minste zeven verschillende Borrelia-'soorten' tussen teken en hun gastheer. De besmettingsgraad van teken en de verdeling van de Borrelia-soorten in teken hangt af van de hoeveelheid geschikte gastheren in een bepaald gebied. Omdat muizen (meestal) de meeste larven voeden, zijn ook de meeste nimfen besmet met Borrelia afzelii. De relatie tussen Borrelia-soorten en hun klinische manifestaties is niet absoluut en ook zijn sommige Borrelia-stammen of -soorten niet infectieus voor mensen. * Dit getal beschrijft het percentage Borrelia-besmette teken in de natuur (vegetatie). Als je kijkt naar het percentage Borrelia-besmette teken op mensen ligt dat hoger (rond de twintig procent). (Bron: Hein Sprong; © Jos van den Broek)*

weken tot maanden tevoorschijn komen, wachten dan 'geduldig' op een vogel of klein knaagdier. Deze larven zijn meestal nog niet besmet met de *Borrelia*-bacterie.

Wanneer de larven zich volzuigen met bloed van een dier dat geïnfecteerd is met de *Borrelia*-bacterie, kunnen ze tijdens dat bloedmaal *Borrelia*-bacteriën oppikken. Als ze na enkele dagen volgezogen zijn, laten de larven zich vallen en vervellen in enkele weken of maanden tot het volgende stadium: de nimf. Deze kan de *Borrelia*-bacterie met zich meedragen.

Vervolgens gebeurt hetzelfde met de nimf: wanneer deze op een gastheer terechtkomt en na zijn bloedmaaltijd volgezogen op een gunstige plek terechtkomt, vervelt hij in enkele maanden tot een mannetje of vrouwtje. Het zijn vooral nimfen en volwassen vrouwtjes die *Borrelia*-bacteriën met zich meedragen en kunnen overdragen naar een dier of de mens.

De hele levenscyclus van de teek voltrekt zich in Nederland in twee tot drie jaar (figuur 8). In koude landen of plekken met maar weinig gastheren kan het langer duren. Er zijn verschillende *Borrelia*-soorten en die hebben allemaal hun eigen levenscyclus. Ook zijn bepaalde *Borrelia*-soorten geassocieerd met verschillende ziekteverschijnselen (figuur 9). Naast *Borrelia*-bacteriën kan de schapenteek ook andere mogelijke ziekteverwekkers overdragen (zie 3.3).

2.2 De interacties tussen teek, gastheer en *Borrelia*-bacterie

– Julian Bakker, Gilian van Duijvendijk, Helen Esser, Joppe Hovius & Jos Trentelman

De overdracht van ziekteverwekkers van teek naar mens is afhankelijk van veel verschillende interacties tussen teek, mens en ziekteverwekker, in dit geval de *Borrelia*-bacterie. De overdrachtscyclus begint bij de bloedmaaltijd van een teek. In elk actief levensstadium – larve, nimf en volwassen – voedt de teek zich voor enkele dagen met bloed. Voor deze bloedmaaltijd 'bijt' de teek zich langere tijd vast in de huid om daar een bloedreservoir te maken om uit te drinken. Dit is een andere manier van bloed zuigen dan een mug bijvoorbeeld doet. Een mug drinkt voor korte tijd uit een bloedvat dat vlak onder de huid ligt.

Bij zowel het doorboren van de huid als bij het aanleggen van het bloedreservoir raakt het weefsel beschadigd. Hierdoor worden onder meer het stollingssysteem en het afweersysteem van de gastheer geactiveerd. Deze systemen zorgen ervoor dat het bloed klontert en de bloedtoevoer stopt, maar ook dat de teek wordt aangevallen door afweercellen van de gastheer. De teek reageert hierop door tijdens het opzuigen van bloed speeksel uit te spugen in de huid van de gastheer. In dat speeksel zitten bepaalde eiwitten die de verdedigingssystemen van de gastheer remmen. Ziekteverwekkers zoals de *Borrelia*-bacterie maken hier handig gebruik van, doordat zij via dit speeksel van de teek in de gastheer terecht kunnen komen.

Tekenspeeksel vol eiwitten

Van de honderden eiwitten in tekenspeeksel is er slechts van enkele bekend wat ze doen en hoe ze werken. Zo is er een eiwit Salp14 dat een belangrijke stollingsfactor in het zoogdierbloed remt. Daardoor stolt het bloed minder goed en kan het beter door de teek worden opgezogen. Als onderzoekers de werking van dit eiwit uitschakelen, blijken teken beduidend minder goed in staat het stollingssysteem te remmen en kunnen ze niet meer dan de helft van hun normale bloedmaaltijd opnemen. En als teken zich minder goed kunnen voeden, is de kans kleiner dat ze *Borrelia* overbrengen. Maar teken bestaan al vele miljoenen jaren en beschikken over meer eiwitten die het stollingssysteem kunnen remmen, zoals het tekenspeekseleiwit TIX-5. Onderzoek naar de werking hiervan leidde tot geheel nieuwe inzichten in de stollingscascade bij de mens. Het stollingssysteem hangt samen met het afweersysteem. Als het stollingssysteem van zoogdieren wordt geactiveerd, wordt namelijk tegelijkertijd het afweersysteem geactiveerd. Een extra reden voor de teek om het stollingssysteem te remmen. Bij een niet geactiveerd afweersysteem kan de teek namelijk dagenlang ongestoord bloed zuigen.

Omdat het remmen van het afweersysteem zo belangrijk is voor teken, hebben deze dan ook verschillende manieren om het afweersysteem rechtstreeks te remmen ontwikkeld. Teken maken daarvoor een verscheidenheid aan speekseleiwitten aan die elk verschillende on-

derdelen van het afweersysteem kunnen remmen. Een voorbeeld van zo'n tekenspeekseleiwit is het eiwit Salp15. Dit eiwit remt twee typen afweercellen: de T-cellen en de dendritische cellen. Beide spelen een cruciale rol bij het aanzetten van de afweerreactie. Een ander voorbeeld is het eiwit TSLPI, dat specifiek het complementsysteem remt, een andere belangrijke pijler van het afweersysteem.

Er zijn nog veel meer van dit soort tekenspeekseleiwitten bekend. Veel van deze eiwitten worden alleen aangemaakt als de teek zich aan het volzuigen is met bloed, en soms in opvallend grote hoeveelheden wanneer een teek is geïnfecteerd met de *Borrelia*-bacterie. Zou de bacterie de teek een handje helpen?

Een beschermend schild van tekeneiwitten

Via de bloedmaaltijd kan een teek geïnfecteerd raken met de *Borrelia*-bacterie. Ook tijdens deze overdracht – van de natuurlijke gastheer (muizen en vogels) naar de teek – maakt de *Borrelia*-bacterie gebruik van de tekenspeekseleiwitten. Deze zorgen ervoor dat de teek grotere hoeveelheden van de *Borrelia*-bacterie opneemt uit het bloed van de gastheer.

Voor de *Borrelia*-bacterie is die opname cruciaal om te kunnen overleven in de cyclus tussen teek en gastheer. Dat gaat als volgt: via de bloedmaaltijd komt de *Borrelia*-bacterie in de darmen van de teek terecht. Daar zitten eiwitten (TROSPA-eiwitten) waaraan de *Borrelia*-bacterie 'zich kan vasthouden' met het oppervlakte-eiwit OspA. Dit is belangrijk voor de bacterie, want hierdoor kan de bacterie in de darm van de teek overleven gedurende de lange periode tussen twee bloedmaaltijden (zie ook figuur 31 in 6.6).

Wanneer de teek een nieuwe gastheer heeft gevonden en begint met voeden, gaat de *Borrelia*-bacterie andere oppervlakte-eiwitten aanmaken, waardoor de bacterie van de darm naar de speekselklieren van de teek kan reizen (zie 6.6). In de speekselklieren van de teek bindt de *Borrelia*-bacterie met de nieuwe oppervlakte-eiwitten zich aan de tekenspeekseleiwitten. Een van deze eiwitten is het boven beschreven afweerremmende Salp15. In de speekselklieren van de teek wordt de gehele *Borrelia*-bacterie omhuld door Salp15-eiwitten. Wanneer de teek zich vervolgens gaat voeden en de *Borrelia*-bacteriën samen met verschillende tekenspeekseleiwitten worden overgedragen naar de gastheer, helpt dit 'Salp15-schild' de *Borrelia*-bacterie het afweersysteem van de gastheer te omzeilen. Het fascinerende is dat teken die de *Borrelia*-bacterie met zich meedragen meer van dit eiwit maken dan teken die dat niet doen. Dit ingenieuze mechanisme vergroot dus niet alleen de overlevingskansen van de *Borrelia*-bacterie zelf, maar tevens die van de teek. Immers, doordat dit tekenspeekseleiwit de afweerreactie van de gastheer onderdrukt, kan de teek ongestoord de bloedmaaltijd nuttigen.

De *Borrelia*-bacterie beïnvloedt het gedrag van teken

Borrelia-geïnfecteerde teken kunnen een grotere bloedmaaltijd nemen dan niet-geïnfecteerde soortgenoten. Omdat de bloedmaaltijd de enige manier is om energie te krijgen en dus essentieel is voor de teek om te overleven, hebben geïnfecteerde teken meer energiereserves en overleven ze langer. Dit heeft ook effect op de tijd die een teek heeft om een gastheer te zoeken. Het zoeken naar een gastheer kost veel energie en vergroot de kans op uitdroging met de dood van de teek als gevolg. Met een grotere energievoorraad kunnen geïnfecteerde teken langer naar een gastheer zoeken. Dus ook zo helpt de *Borrelia*-bacterie de teek aan betere overlevingskansen.

De *Borrelia*-bacterie vergroot daarnaast de aantrekkingskracht van gastheren voor teken. Zo ruiken *Borrelia*-geïnfecteerde woelmuizen aantrekkelijker voor teken dan niet-geïnfecteerde woelmuizen. Dit betekent dat de *Borrelia*-bacterie invloed heeft op het geurprofiel dat geïnfecteerde woelmuizen afscheiden. Onderzoekers lieten zien dat de *Borrelia*-geïnfecteerde woelmuizen meer teken met zich mee dragen dan niet-geïnfecteerde woelmuizen, wat weer de verspreiding van de *Borrelia*-bacterie vergroot.

Dat er nog veel meer te leren is over de interactie tussen teek, gastheer en *Borrelia*-bacterie, werd onlangs duidelijk toen onderzoekers vonden dat een bepaald alarmstofje (*cytokine*) van het afweersysteem van een *Borrelia*-geïnfecteerde gastheer ook het afweersysteem van de teek zelf aanzet. Daardoor wordt de vermenigvuldiging van de *Borrelia*-bacterie in de teek tegengegaan. Dat is weer belangrijk voor de hoeveelheid *Borrelia*-bacteriën die er in de teek zitten; het bepaalt dus mede hoe groot de kans is op lymeziekte na een tekenbeet. Dit laat zien dat veel aspecten een rol kunnen spelen en dat de overdrachtscyclus

van de *Borrelia*-bacterie complex is. Dit biedt echter ook kansen om deze interacties te gebruiken in de strijd tegen lymeziekte (zie 6.5).

2.3 Niet alle teken in Nederland zijn schapenteken

– Adolfo Ibáñez-Justicia & Hein Sprong

Wanneer een teek in Nederland wordt aangetroffen op een huisdier of een mens, gaat het vrijwel altijd om de schapenteek *Ixodes ricinus*. Hij is vernoemd naar de tropische plant de wonderboom (*Ricinus communis*) vanwege de grote gelijkenis van volgezogen volwassen tekenvrouwtjes met de bonen van deze plant. Naast de schapenteek komen er nog zo'n vijftien andere tekensoorten in Nederland voor. Al deze soorten hebben zich gespecialiseerd: ze kunnen onder verschillende omstandigheden overleven en zich op een of meerdere diersoorten voortplanten en een bloedmaaltijd nemen.

De Nederlandse naam van de schapenteek is enigszins misleidend, want zijn natuurlijke en belangrijkste gastheren zijn hertachtigen zoals reeën en dam- en edelherten. De Amerikaanse variant van de schapenteek wordt wel hertenteek (*Ixodes scapularis*) genoemd. Mensen zijn 'toevallige' gastheren van alle tekensoorten, dus ook voor de schapenteek. Hier bespreken we enkele van de andere Nederlandse tekensoorten die af en toe ook een mens of huisdier kunnen bijten (figuur 10).

De lederteek

Van de teken van de familie Argasidae (lederteken) is in Nederland alleen het geslacht *Argas* inheems. In tegenstelling tot teken van de familie van de Ixodidae (schildteken), hebben nimfen en volwassenen van deze tekensoorten geen scutum (een hard schild dat een deel van hun rug beschermt). Lederteken kunnen al binnen enkele minuten een bloedmaaltijd nemen en hun beet staat erom bekend nogal pijnlijk te zijn. In Nederland komen twee *Argas*-soorten voor: de duiventeek *Argas reflexus* die parasiteert op duiven, en de vleermuizenteek *Argas vespertilionis*. Beide tekensoorten zijn te vinden op plekken waar hun belangrijkste gastheren overnachten: in grotten en spouwmuren of op zolders van (oude) gebouwen.

De vlekkenteek

In de laatste decennia is de vlekkenteek *Dermacentor reticulatus* aangetroffen in de Nederlandse fauna. Deze tekensoort is nog steeds relatief zeldzaam in Nederland en is vermoedelijk geïmporteerd samen met Zuid-Europese rundveerassen. In Nederland komt de vlekkenteek voornamelijk in duingebieden voor en in sommige natuurgebieden onder de grote rivieren, waar runderen worden ingezet voor begrazing. Volwassen vlekkenteken voeden zich voornamelijk op runderen, maar voeden ook wel op andere (landbouw)huisdieren. In vergelijking met de schapenteek heeft de vlekkenteek op het lichaam een lichte, glazuurachtige gevlekte tekening. Bij mannetjes zit de tekening over het hele lijf, bij vrouwtjes op het schild.

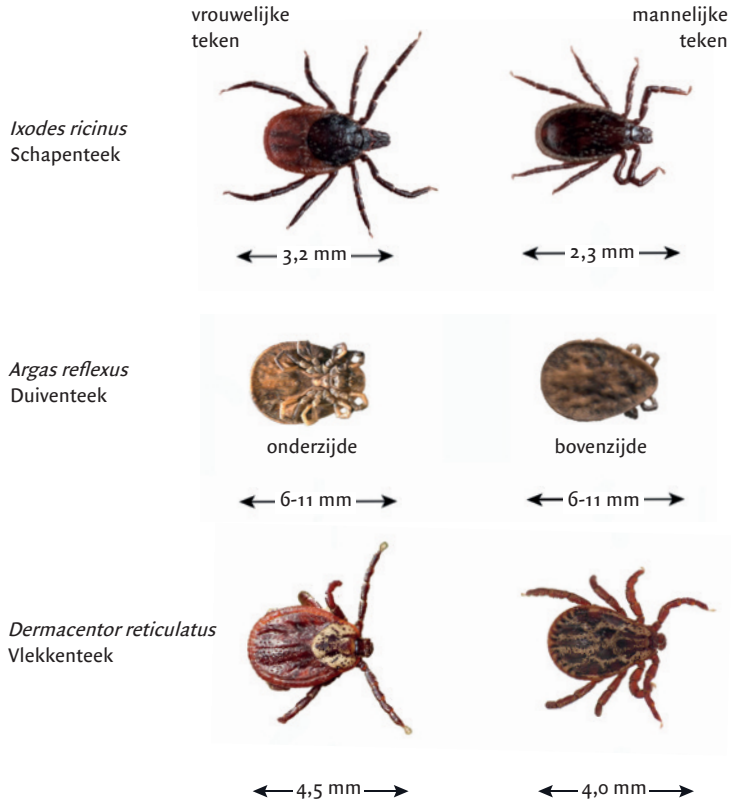
De rode schapenteek en hondenteek

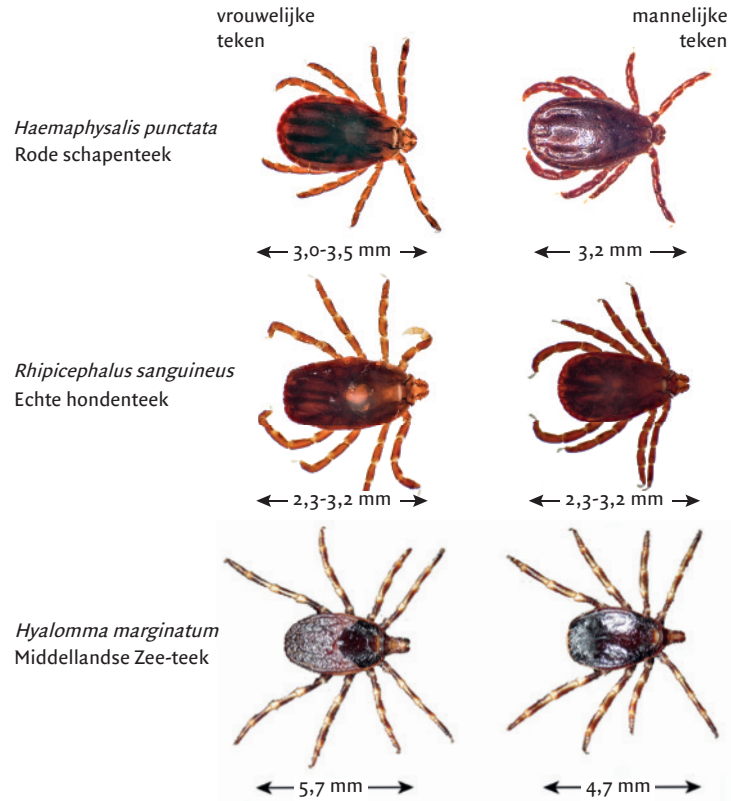
Tot de vorige eeuw werd de rode schapenteek *Haemaphysalis punctata* voornamelijk gevonden op de Waddeneilanden, maar onlangs ook aan de Noord-Hollandse kust. De rode schapenteek komt voornamelijk voor in open duingebieden en kwelders die worden begraasd door runderen, paarden of schapen. In vergelijking met de vlekkenteek heeft de rode schapenteek op het lichaam geen gevlekte tekening. Beide tekensoorten brengen ziekteverwekkende micro-organismen over die van veterinair en medisch belang kunnen zijn, zoals verschillende soorten *Babesia*-parasieten en *Rickettsia*-bacteriën.

De hondenteek *Rhipicephalus sanguineus* voedt hoofdzakelijk op honden en komt in Europa vooral in het Middellandse Zeegebied voor. Het is een tekensoort die met enige regelmaat in Nederland wordt geïmporteerd, met name op honden die op reis zijn geweest in gebieden waar deze tekensoort wel van nature voorkomt. De hondenteek is roodbruin van kleur, heeft een harde huid en duidelijk vooruitstekende monddelen.

De reuzenteek of Middellandse Zee-teek

De reuzenteek *Hyalomma marginatum* wordt sinds 2019 regelmatig in Nederland aangetroffen. Reuzenteken worden ook wel Middellandse Zee-teken genoemd, omdat ze van nature voorkomen in landen met een – warmer en droger – mediterraan klimaat. In vergelijking met 'onze' inheemse teken zoals de schapenteek, is het meest typische





Figuur 10. *Overzicht van de verschillende tekensoorten in Nederland. Een volwassen vrouwtje en mannetje zijn afgebeeld. (Bron: F. Gassner, G. Foldvari, Z. Vatansever, Centrum Monitoring Vectoren (CMV) van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) en Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Foto's Haemaphysalis en Rhipicephalus: A. Ibáñez-Justicia. Bewerkt door Jos van den Broek)*

kenmerk van reuzenteken de gestreepte pootjes. De volwassen reuzenteek is ongeveer twee keer zo groot als de volwassen schapenteek. Vandaar de naam reuzenteek.

Reuzenteken hebben microscopisch kleine ogen op de uithoeken van het schild waarmee zij een gastheer op enkele meters afstand kunnen opmerken en vervolgens actief benaderen. De snelheid waarmee deze teek zich voortbeweegt, is vergelijkbaar met die van een pissebed. Dat maakt dat hij zijn gastheer anders benadert dan de schapenteek, die juist vanuit een hinderlaag op een grasspriet of takje opereert (zie 6.1).

De onvolwassen stadia (larven en nimfen) van de reuzenteek voeden zich vooral op vogels en kleine zoogdieren zoals (spits)muizen, egels, mollen, konijnen en hazen. Ze vervellen van larve tot nimf op een en dezelfde gastheer, waarop ze tot bijna een maand verblijven. Zo kunnen de onvolwassen stadia van de reuzenteek honderden kilometers met trekvogels meeliften. Larven en nimfen worden dan ook regelmatig op trekvogels in landen buiten hun verspreidingsgebied gevonden, ook in Nederland. Reuzenteek-nimfen op vogels laten zich

– eenmaal met bloed volgezogen – op de grond vallen. Onder de juiste omstandigheden, zoals een warm voorjaar en een lange warme zomerperiode, vervellen de nimfen in een paar weken tot maanden tot volwassen teken.

Volwassen reuzenteken zoeken voor hun bloedmaaltijd grotere hoefdieren zoals runderen, reeën, schapen, varkens, zwijnen en paarden. Ze kunnen ook mensen bijten, hoewel dat niet hun voorkeur heeft. Momenteel zijn er geen aanwijzingen dat de teek zich in (delen van) Nederland permanent heeft gevestigd. Voor het vestigen van populaties van reuzenteken in Nederland zijn onder andere de aanwezigheid van grote grazers en de juiste klimatologische omstandigheden nodig.

Reuzenteken kunnen enkele infectieziekten overdragen op mensen, paarden en runderen. De teek is de belangrijkste overdrager (vector) voor het Krim-Congovirus, de bacterie *Rickettsia aeschlimannii*, de op malariaparasieten lijkende *Babesia caballi* en *Theileria equi*, en de parasiet *Theileria annulata*. Het risico voor mens en dier in Nederland op een ziekte door de beet van een reuzenteek is verwaarloosbaar, omdat zowel reuzenteken als de genoemde ziekteverwekkers hier momenteel bijzonder zeldzaam zijn.

Reuzenteken spotten en melden

– Adolfo Ibáñez-Justicia & Hein Sprong

Het Centrum Monitoring Vectoren (CMV) van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) houdt de introductie, verspreiding en vestiging van vectoren, zoals steekmuggen, teken en knutten in de gaten. Dit wordt gedaan door zowel actieve monitoring als door het verzamelen en natrekken van meldingen. Het CMV werkt onder andere samen met het RIVM en Wageningen Bioveterinary Research (WBVR) voor vector-overdraagbare infectieziekten. Teken zoals de reuzenteek en alle andere potentiële vectoren zoals tijgermuggen, kunnen gemeld worden via de website van de NVWA. Duidelijke foto's kunnen ook direct gemaild worden naar cmv@minlnv.nl of er kan contact opgenomen worden om materiaal in te sturen voor identificatie.

2.4 Teken bij wilde dieren

– Tim Hofmeester

De schapenteek is een echte generalist. De soort is gevonden als zogeheten ectoparasiet op meer dan negentig soorten wilde zoogdieren. Deze zoogdieren spelen echter niet allemaal een even grote rol in het leven van de teek. Zo voedt het grootste deel van de larven op kleine zoogdieren als bosmuis en rosse woelmuis. Dit komt niet zozeer door de hoge tekenlast van deze gastheren – gemiddeld draagt een bosmuis in de zomer slechts zo'n vijf larven met zich mee – maar door de hoge populatiedichtheid van deze kleine zoogdieren. Veel muizen voeden kortom veel larven.

Daarnaast is het aantal larven op een muis niet gelijk verdeeld. Daar waar de meeste muizen maar weinig teken bij zich dragen, kan de individuele tekenlast oplopen tot meer dan tweehonderd larven per muis. Die grote variatie wordt voor een deel bepaald door verschillen in gedrag. Een muis is in dat opzicht namelijk net een mens: hoe meer ze door het bos lopen, hoe groter de kans om meer teken op te lopen. Grote mannetjesmuizen hebben over het algemeen een groter leefgebied en lopen op die manier meer teken op.

Verder speelt predatierisico – de kans om opgegeten te worden door een roofdier zoals een marter of een vos – een grote rol in het aantal teken op een muis. Hoe groter het predatierisico, hoe minder de muizen rondlopen en hoe minder teken ze bij zich dragen. De roofdieren zelf kunnen overigens ook gastheer zijn voor de schapenteek. Zij spelen echter geen grote rol in het in stand houden van een tekenpopulatie door hun lage tekenlast; de meeste roofdieren dragen maar enkele teken bij zich en ze komen vaak in relatief lage dichtheden voor.

Een voorkeur voor herten

Nimfen zijn niet kieskeurig en voeden zich op elke gastheer die langskomt. Dit kan eigenlijk iedere in het wild levende diersoort in Nederland zijn: van ree tot merel en van zandhagedis tot bosspitsmuis. Een volwassen teek is daarentegen wel vrij kieskeurig. Bijna alle volwassen teken voeden zich op hertachtigen, zoals ree en edelhert.

Waarschijnlijk speelt de voortplanting hierbij een rol. Een mannetjesteek moet een vrouwtjesteek tegenkomen om te paren. Dit doet de schapenteek in de vegetatie, maar ook op de gastheer. Het is daarom van belang op welke gastheer de teek terechtkomt, want als zowel mannetjes als vrouwtjes dezelfde gastheer uitkiezen, is de kans om elkaar te vinden vele malen groter. Teken hebben immers geen Tinder.

Op een willekeurig moment in de zomer voeden er gemiddeld enkele tientallen volwassen teken op een ree, damhert of edelhert. Hierdoor spelen deze diersoorten een belangrijke rol in het in stand houden van tekenpopulaties. Het wilde zwijn draagt maar weinig teken bij zich, waarschijnlijk doordat het regelmatig een modderbad neemt en daarna tegen een boom aan schuurt om parasieten te verwijderen.

2.5 Teken en *Borrelia*-bacteriën bij vogels

– Dieter Heylen & Erik Matthysen

Vogels staan erom bekend dat zij ziekteverwekkers over grote afstanden kunnen transporteren. Dat geldt ook voor teken en de daarmee gepaard gaande tekenbeetziekten. Vogels hebben vaak grote territoria, doordat ze over landen en werelddelen trekken (migratie) en hun nakomelingen uitzwerven (dispersie). Hierdoor introduceren ze teken op plaatsen waar deze voorheen zelden voorkwamen, zoals tuinen en parken in verstedelijkte gebieden.

Bij Europese zangvogels zijn ongeveer tien verschillende tekensoorten gevonden, waarvan sommige zich volledig hebben gespecialiseerd op vogels, zoals de boomholteteek *Ixodes arboricola* en de oeverzwaluwteek *Ixodes lividus* (figuur 11). Daarnaast parasiteert de generalistische schapenteek *Ixodes ricinus* naast zoogdieren en reptielen ook vogels.

Vogels vormen een belangrijke schakel in het in stand houden van lokale tekenpopulaties. Bovendien dragen ze bij aan de verspreiding van lymeziekte. Onder de verschillende *Borrelia*-bacteriesoorten zijn er drie bekend die alleen kunnen overleven in teken en vogels, te weten: *Borrelia garinii*, *Borrelia valaisiana* en *Borrelia turdi*. Bij de mens, een niet-natuurlijke gastheer, kan *Borrelia garinii* leiden tot lymeneuroborreliose (zie 3.1). Het is niet bekend of de twee andere *Borrelia*-soorten ook ziekte kunnen veroorzaken bij de mens.

Figuur 11. *Een vogel met een oeverzwaluwteek (Ixodes lividus). (© Frank Adriaensen)*

Zangvogels met schapenteken

De schapenteek is de meest voorkomende teek in Nederland en vrijwel de enige die frequent op mensen wordt aangetroffen. Zangvogelsoorten die op de bosbodem naar voedsel zoeken, worden daardoor het vaakst blootgesteld aan schapenteken en dragen het meest bij aan de overdracht van voor de mens gevaarlijke *Borrelia*-bacteriesoorten. Zo dragen merels en zanglijsters vaak teken die met *Borrelia garinii* zijn besmet. De koolmees wordt vooral tijdens het broedseizoen blootgesteld aan de schapenteek. Deze vogel blijkt uitzonderlijk goed *Borrelia garinii* over te dragen, maar in veel mindere mate *Borrelia valaisiana* en *Borrelia turdi*.

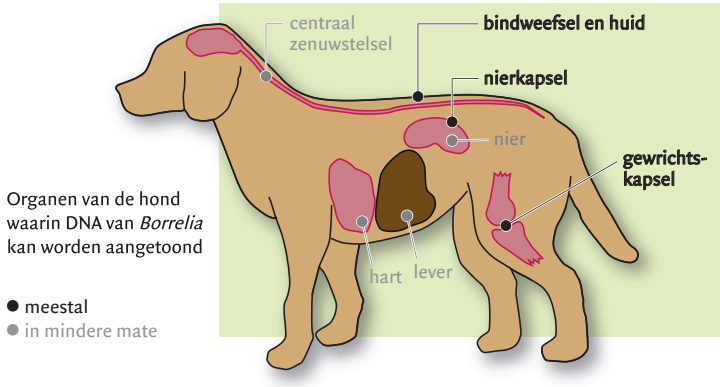
Gespecialiseerde vogelteken bijten geen mensen, maar kunnen soms toch indirect bijdragen aan de overdracht van de *Borrelia*-bacterie aan mensen. Boomholteteken, verzameld uit nestkasten van kool- en pimpelmezen, zijn geregeld besmet met *Borrelia garinii*, maar blijken deze niet over te dragen aan een andere gastheer. De gespecialiseerde vogelteek *Ixodes frontalis* is wel in staat *Borrelia*-bacteriën over te brengen, maar dan enkel de weinig bestudeerde *Borrelia turdi*. Wanneer eenzelfde vogel gebeten wordt door zowel de *Ixodes frontalis*-teek als de schapenteek, kan in theorie *Borrelia turdi* worden opgenomen

door de schapenteek en bij een volgend bloedmaal op de mens worden overgebracht. Tot op heden zijn in Nederland maar zelden *Borrelia turdi*-geïnfecteerde schapenteken gevonden. Ook is nog nooit een mens met lymeziekte veroorzaakt door *Borrelia turdi* beschreven. Eén van de verklaringen hiervoor zou het verschil in seizoenactiviteit tussen de twee teken kunnen zijn. Terwijl de schapenteek actief op zoek is naar gastheren in voorjaar en zomer, is de *Ixodes frontalis*-teek vooral actief in herfst en winter.

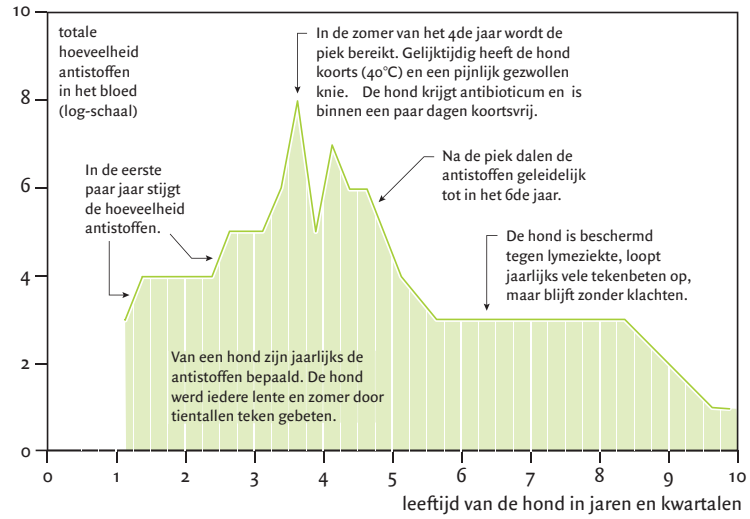
2.6 Teken en lymeziekte bij honden

– Emil Hovius & Joppe Hovius

De schapenteek is de meest voorkomende teek op honden in Nederland. De egelteek komt ook voor, maar veel minder. Deze twee tekensoorten hechten zich bij voorkeur op kop, oren, hals en liezen van de hond. De vossenteek wordt slechts in zeldzame gevallen bij de hond waargenomen en dan vooral tussen de tenen. Alle drie de tekensoorten kunnen lymeziekte bij honden veroorzaken. Bij honden vinden de meeste *Borrelia*-infecties plaats in het voorjaar en in mindere mate in de zomer. Honden die vaak in de bossen komen, lopen het meeste risico.



Figuur 12. *De organen van een hond waarin erfelijk materiaal (DNA) van de lymebacterie kan worden aangetoond. (© Emil Hovius & Jos van den Broek)*



Figuur 13. *Het beloop van de antistoffen in een hond die symptomen van lymeziekte (koorts en kreupelheid) ontwikkelde. (© Emil Hovius & Jos van den Broek)*

Het afweersysteem

In de meeste gevallen wordt de hond niet ziek van die infecties. Dit is vergelijkbaar met dieren die in het bos leven en geïnfecteerd kunnen zijn, maar niet ziek worden. Dit heeft te maken met het aangeboren afweersysteem. In het domesticatieproces van de hond is een deel van de aangeboren weerstand verloren gegaan. Daardoor heeft de hond minder aangeboren afweer tegen de *Borrelia*-bacterie dan de wolf. Wel is er verschil tussen de rassen; jachthonden als spaniëls en hounds lijken een betere aangeboren afweer te hebben dan de meeste huisrassen. Daarom zijn deze rassen mogelijk beter beschermd tegen lymeziekte.

Als er sprake is van enkele jaren van herhaalde en hevige blootstelling aan teken – met dus ook frequente *Borrelia*-infecties – dan wordt ook het verworven afweersysteem sterk geactiveerd. Er zijn dan hoge antistoftiters (hoeveelheden) en er kunnen ziekteverschijnselen optreden. Ook kan dan gelijktijdig de *Borrelia*-bacterie worden aangetroffen (figuur 12). Bij de meeste honden daalt de hoeveelheid antistoffen na de piek en worden geen nieuwe ziekteverschijnselen waar-

genomen (figuur 13). Bij enkele honden blijft de antistoftiter hoog en kunnen klachten af en toe optreden zonder dat de bacterie nog wordt aangetroffen.

Ziekteverschijnselen

Waarschijnlijk is de *Borrelia*-bacteriesoort *Borrelia burgdorferi* sensu stricto (zie 3.3), waarvan is bewezen dat deze in Amerika lymeziekte bij honden veroorzaakt, ook in Europa de meest frequente veroorzaker van lymeziekte bij de hond. Deze *Borrelia*-bacteriesoort wordt vaak samen met *Borrelia garinii* aangetroffen in de hond. De combinatie van deze twee *Borrelia*-bacteriesoorten leidt mogelijk vaker tot ziekteverschijnselen.

De verschijnselen van lymeziekte bij de hond zijn meestal mild: een of twee dagen koorts gevolgd door een paar dagen kreupelheid door een pijnlijk en ontstoken kniegewricht. De diagnose is alleen betrouwbaar als andere oorzaken van koorts of kreupelheid zijn uitgesloten en de hoeveelheid antistoffen in het bloed tegen de *Borrelia*-bacterie sterk verhoogd is. Een hond wordt meestal eenmaal in zijn leven duidelijk waarneembaar ziek, voornamelijk na meerdere jaren van herhaalde infecties. Vaak is dit rond het vierde levensjaar (figuur 13).

Bescherming tegen infectie

Honden met een goed functionerend afweersysteem zijn – nadat ze lymeziekte hebben gehad – vaak beschermd, ook al blijven ze door teken gebeten worden. Bij mensen is dat niet zo. Laat men jonge honden los door het bos rennen, dan komen deze in het tekenseizoen nagenoeg altijd met teken thuis en zullen dan ook gemakkelijk *Borrelia*-infecties oplopen. Bij de gevoelige hondenrassen is de beste preventie daarom om in het tekenseizoen de hond aan de lijn te houden. Daarnaast kan contact met teken worden verminderd met middelen die teken afweren. Voordat jonge honden door teken worden gebeten, is vaccinatie tegen *Borrelia*-bacteriën een optie. Dit voorkomt bij de voor *Borrelia*-bacteriën gevoelige rassen overmatig gebruik van tekenwerende middelen op vacht en huid. Overlegt u daarvoor altijd met uw dierenarts. Een lymeziektevaccin is momenteel niet beschikbaar voor mensen (zie 6.6).

3. Ziekteverschijnselen

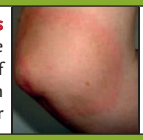
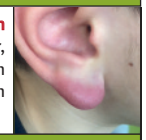
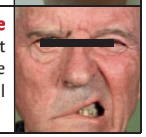
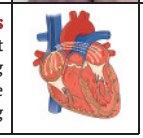
3.1 Uitingen van lymeziekte van vroeg tot laat bij kinderen en volwassenen

– Reitze Bruinsma & Jannes van Everdingen

In de afgelopen twee decennia zijn het aantal gemelde tekenbeten en het aantal mensen dat zich met de bekende uitbreidende verkleuring van de huid rondom de tekenbeet (*erythema migrans*) bij de huisarts meldden sterk gestegen. Deze toename is waarschijnlijk voor een belangrijk deel te wijten aan een toename van het aantal teken, maar ook verandering van menselijk gedrag en een verhoogde aandacht voor tekenbeten in het algemeen spelen een rol (zie 1.2 en 1.3).

De uitingsvormen van lymeziekte zijn divers. Men hanteert de volgende indeling: vroeg gelokaliseerde, vroeg gedissemineerde, en late ziekteverschijnselen.

– *Vroeg* wil zeggen: vroeg in het ziektebeeld; de eerste weken tot maanden.
– *Laat* is wat na een paar maanden tot jaren ontstaat.
– *Gelokaliseerd* is: ‘op één plek’.
– *Gedissemineerd* betekent: ‘op meerdere plekken’.

Lymeziekte beperkt tot één plaats in het lichaam (gelokaliseerde lymeziekte)			
Erythema migrans Een zich uitbreidende rode/blauw-rode vlek of ring, gemiddeld 10-15 cm in diameter		**Borrelia-lymfocytoom** Voorkeurslocaties: oor, scrotum bij kinderen en tepelhof bij volwassenen	
Lymeziekte komt voor op meer plaatsen (gedissemineerde lymeziekte)			
Multipel erythema migrans Meerdere uitbreidende rode/blauw-rode vlekken/ringen		**Lymeartritis** Veelal in één of meerdere grote gewrichten (in de meeste gevallen de knie)	
Acrodermatitis chronica atrophicans Paarse verkleuring op uiterste delen van de benen of voeten		**Lymeneuroborreliose** Diverse klachten met als oorzaak infectie van het zenuwweefsel	
Lymecarditis Infectie van het hart met als gevolg aantasting van de elektrische geleiding			

Figuur 14. Diverse uitingen van lymeziekte. Bronnen foto's: M. Wintzen (elleboog); H. Ahmady, M. van Zanten, E. Honig (oorlel); B. Cohen, CDC (rug); stichting Tekenbeetziekten (knie); J. Toonstra (voeten); P. Speelman, J. de Gans (aangezicht); CDC (hart).

Het is goed om te beseffen dat de indeling enigszins arbitrair is en dat de verschillende uitingsvormen ook door elkaar heen kunnen lopen. Hieronder bespreken we de meest voorkomende verschijnselen.

Vroege gelokaliseerde lymeziekte bij volwassenen

Na een tekenbeet kan een rood vlekje ontstaan. De teek is dan wel geen insect, maar zo'n vlekje lijkt op de reactie na de beet van een mug of een ander insect. Als er geen besmetting met de *Borrelia*-bacterie heeft plaatsgevonden, wordt het vlekje doorgaans niet groter dan een tot twee centimeter, en verdwijnt het binnen enkele dagen tot weken. Heeft er wel een besmetting plaatsgevonden, dan kan de plek geleidelijk groter worden en zich uitbreiden. Deze eerste uiting van lymeziekte wordt erythema migrans genoemd en is verreweg de meest voorkomende uiting van lymeziekte.

Een erythema migrans kan ook ontstaan zonder dat eerst een rood vlekje op de plek van de tekenbeet ontstaat. Opmerkelijk is ook dat ongeveer de helft van de mensen die een rode ring of vlek bij zichzelf ontdekt, zich niet bewust is geweest van een tekenbeet. Waarschijnlijk omdat nog niet volgezogen teken erg klein zijn en dus gemakkelijk onopgemerkt kunnen blijven.

De beet van een teek is over het algemeen pijnloos en de teek laat na verloop van tijd (enkele dagen) vanzelf weer los. Als de rode plek steeds groter wordt – vaak meer dan vijf centimeter en gemiddeld zo'n tien tot vijftien centimeter in diameter – is er vrijwel zeker sprake van erythema migrans. Typisch treedt er ook centrale verbleking op, zodat er een soort van ring ontstaat, maar lang niet altijd verbleekt het midden van de plek en lijkt het meer op een vlek dan een ring (figuur 14).

De rode vlek of ring verdwijnt gewoonlijk spontaan binnen ongeveer vier weken, maar kan soms ook veel langer zichtbaar blijven. Dat de rode huidafwijking na verloop van tijd verdwijnt, wil echter niet zeggen dat de bacterie ook uit het lichaam is. Tegelijk met, na of in plaats van een erythema migrans kan soms ook een blauw-rode zwelling van enkele centimeters groot ontstaan, meestal aan een oorlel (bij kinderen) of rond de tepelhof (bij volwassenen). Men noemt dit een *Borrelia*-lymfocytoom en het is een goedaardige reactie van het lichaam op de infectie (figuur 14).

Vroege gedissemineerde lymeziekte bij volwassenen

Als de erythema migrans na enkele weken tot maanden spontaan is verdwenen, kan deze worden gevolgd door een infectie die zich verspreidt over het lichaam. Er is dan sprake van een 'gedissemineerde infectie', een over het hele lichaam uitgebreide infectie. Dat kan in het begin gepaard gaan met een grieperig gevoel met lichte koorts, spierpijn, geringe hoofd- of nekpijn, vermoeidheid, nachtelijk zweten en gezwollen lymfeklieren. Ook kan dezelfde rode huidafwijking op een andere plek ontstaan of kunnen meerdere huidafwijkingen verspreid over het lichaam worden ontdekt.

Ongeveer de helft van de mensen met een gedissemineerde infectie blijkt niet eerder een tekenbeet of erythema migrans te hebben opgemerkt. Waarschijnlijk kan een infectie dus ook optreden zonder de

karakteristieke huidafwijking of deze wordt niet gezien of niet als zodanig herkend. Daardoor kan het voorkomen dat een arts bij deze ziekteverschijnselen niet direct aan lymeziekte denkt.

De infectie kan zich verder uitbreiden naar het zenuwstelsel, zelfs al enkele dagen tot weken na de tekenbeet. In medische jargon spreekt men dan van lymeneuroborreliose, een ernstige uiting van lymeziekte. Meestal ontstaat dan een hersenvliesontsteking (meningitis), die vaak samengaat met een ontsteking van de hersenzenuwen (neuritis cranialis) of de ruggenmergzenuwen (radiculitis).

Een hersenvliesontsteking bij lymeziekte gaat gewoonlijk gepaard met relatief weinig verschijnselen. In het algemeen worden wel hoofdpijn en pijn in de nek als klachten aangegeven, maar zelden is er sprake van hevige hoofdpijn, hoge koorts, sufheid of nekstijfheid zoals die voorkomen bij andere vormen van bacteriële hersenvliesontsteking.

Bij een ontsteking van de hersenzenuwen kan de zevende hersenzenuw (nervus facialis) uitvallen en ontstaat er een verlamming van het aangezicht waarbij één ooglid niet sluit en aan dezelfde kant de wenkbrauw en mondhoek niet kunnen worden opgetrokken (figuur 14). Soms is deze verlamming dubbelzijdig, of zien mensen dubbel doordat een van hun oogspierzenuwen is uitgevallen.

Een ontsteking van een ruggenmergzenuw veroorzaakt bijvoorbeeld pijn in een arm of been of in de romp, en gaat al dan niet gepaard met krachtverlies en een doof, tintelend gevoel. Deze verandering in gevoel is vaak de eerste uiting van een lymeneuroborreliose. Krachtverlies en tintelingen kunnen in beide armen of benen tegelijkertijd optreden. Soms kunnen mensen hun urine niet ophouden of wordt het plassen juist bemoeilijkt.

Onder de vroege verschijnselen van een gedissemineerde *Borrelia*-infectie behoren ook gewrichtsontstekingen. Deze treden doorgaans op binnen enkele weken tot maanden na de tekenbeet of erythema migrans, en beginnen gewoonlijk met een meer of minder pijnlijke duidelijke zwelling van één of enkele grote gewricht(en), dikwijls de knie. De duur van de zwelling varieert van dagen tot enkele maanden en kan wisselen van intensiteit.

Ook hartafwijkingen komen voor bij een *Borrelia*-infectie, maar die zijn vrij zeldzaam. De meest voorkomende hartafwijking is een stoornis in de banen die de prikkels geleiden tussen de boezems aan de bovenkant van het hart en de kamers onder in het hart. Door de geleidingsstoornis kan de hartslag zo traag worden dat men flauwvalt. Er zijn nog meer zeldzame uitingen van vroeg gedissemineerde lymeziekte; zo kunnen bijvoorbeeld ook de ogen aangedaan raken.

Late lymeziekte bij volwassenen

Alle eerdergenoemde verschijnselen kunnen een meer chronisch karakter krijgen als uiting van een blijvende, hardnekkige vorm van lymeziekte. Men spreekt dikwijls van late, of laat gedissemineerde lymeziekte als de verschijnselen meer dan een jaar aanhouden, maar een duidelijke grens tussen het vroege en het late stadium is er niet.

Acrodermatitis chronica atrophicans is een huidaandoening die wordt gerekend tot de late fase van lymeziekte en meestal voorkomt op de ledematen, vooral de benen. Het is in Europa verreweg de meest voorkomende uiting van late lymeziekte. De huid wordt dan rood tot paars, is in het begin (de eerste maanden) vaak iets verdikt en voelt warm aan. Na enkele maanden tot zelfs jaren wordt de huid juist dunner, zo dun als papier (atrofisch) (figuur 14).

Een klein deel van de mensen met late lymeziekte houdt gewrichtsontstekingen. Ook het hart kan dan aangetast zijn. Late lymeziekte kan een nare ziekte zijn met ook neurologische verschijnselen, zoals uitval of prikkelingen van zenuwen. De ziekte kan iemands kwaliteit van leven ernstig aantasten. Een behandeling met antibiotica kan verbetering geven of verdere verslechtering tegengaan. Vaker dan bij vroege lymeziekte kunnen dan wel blijvende of langdurige klachten optreden. Het is overigens uiterst zeldzaam dat in één persoon alle genoemde verschijnselen van lymeziekte achterelkaar of tegelijk optreden.

Vroege en late verschijnselen van lymeziekte bij kinderen

In het algemeen zijn veel verschijnselen van lymeziekte bij kinderen dezelfde als bij volwassenen, maar er zijn ook enkele belangrijke verschillen. Net zoals bij volwassenen is een rode ring of vlek op de huid bij kinderen (erythema migrans) verreweg de meest voorkomende uiting van lymeziekte. Bij kinderen zit de plek van de tekenbeet veel vaker in het hoofd- en halsgebied, wellicht omdat kinderen veel kleiner

zijn en teken vaak naar de uiteinden van grashalmen en struikgewas kruipen. Dat is waarschijnlijk ook de reden dat we het *Borrelia*-lymfocytoom (de blauw-rode verkleuring en vaak verdikking van de rand van het oor) veel vaker bij kinderen zien dan bij volwassenen. De bij volwassenen beschreven huidaandoening acrodermatitis chronica atrophicans komt bij kinderen niet voor.

Een ander gevolg van het feit dat kinderen vaker in de buurt van hun hoofd of hals gebeten worden, is de observatie dat lymeneuroborreliose meer voorkomt bij kinderen dan bij volwassenen, en dan vooral een tijdelijke uitval van de zevende hersenzenuw (nervus facialis) veroorzaakt. Hierdoor kunnen kinderen een oog niet goed sluiten en de mondhoek aan dezelfde kant niet optrekken. De reden is waarschijnlijk dat de *Borrelia*-bacterie zich na een tekenbeet op het hoofd sneller verspreidt naar deze hersenzenuw. In bijna alle gevallen is er dan tegelijkertijd ook sprake van een milde hersenvliesontsteking (meningitis). Soms is bij kinderen (vrij uitgesproken) hoofdpijn het enige teken van neuroborreliose. Als bij kinderen de diagnose neuroborreliose gesteld wordt, is – net als bij volwassenen – een behandeling met antibiotica via een infuus gedurende veertien dagen nodig (zie 3.1). Na behandeling zijn de vooruitzichten overigens vrij goed: meer dan negentig procent geneest snel en vertoont later geen restverschijnselen.

Een andere uiting van lymeziekte die we geregeld bij kinderen zien, is de zogenaamde lymeartritis. Dit uit zich in ongeveer negentig procent van de gevallen als een enkelzijdige ontsteking van de knie. Andere gewrichten worden zelden aangedaan. De knie is dan opvallend gezwollen, maar deze is meestal niet erg pijnlijk of rood. Dit alles maakt dat het verschil met bijvoorbeeld jeugdreuma, ofwel juveniele reumatische artritis, vaak wel duidelijk is. Toch kan het onderscheid lastig zijn en kan het lang duren voordat de diagnose wordt gesteld (zie 1.1). Ook bij lymeartritis kunnen kinderen of hun ouders zich slechts in ongeveer de helft van alle gevallen een tekenbeet herinneren.

Hartklachten treden heel zelden bij kinderen op. In de acute fase van lymeziekte, waarbij vaak griepachtige verschijnselen kunnen optreden, klagen kinderen soms over voorbijgaande hartkloppingen of vertragingen van het hartritme. Op een hartfilmpje (ECG) kunnen we dan een vertraging zien van de geleidingstijd van de prikkels die het hart laten pompen. Dit alles leidt echter hoogst zelden tot ernstige klachten.

Zwangerschap

Alhoewel in het geval van onbehandelde lymeziekte de *Borrelia*-bacterie via de placenta het (ongeboren) kind kan infecteren, leidt dit slechts zeer zelden tot aangeboren afwijkingen. Er zijn geen aanwijzingen dat lymeziekte kan worden overgedragen via moedermelk.

3.2 Als klachten bij lymeziekte langer duren

– Joppe Hovius & Hadewych ter Hofstede

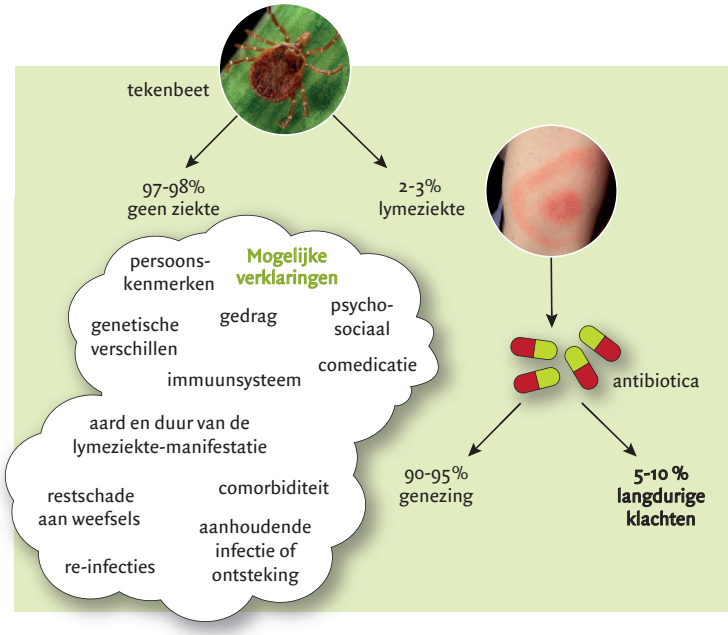
De meest voorkomende uiting van lymeziekte is de ring of vlek op de plek van de tekenbeet, de erythema migrans (zie 3.1). Als deze tijdig met antibiotica wordt behandeld, is de kans heel groot dat iemand zonder klachten snel en volledig herstelt. Echter, zonder behandeling kan de *Borrelia*-bacterie zich verder door het lichaam verspreiden (dissemineren), andere organen aandoen en een langdurige infectie veroorzaken. Men spreekt dan van gedissemineerde lymeziekte. Typische uitingen daarvan zijn meerdere ringen of vlekken, een dikke knie, aangezichtsverlamming met hevige pijn en soms zelfs uitval van bijvoorbeeld een arm of een been en een rood-paarse verkleuring van de huid van de voeten en onderbenen of handen en onderarmen. Al deze verschijnselen zijn besproken in 3.1.

Ook deze latere uitingen van lymeziekte moeten met antibiotica worden behandeld. De kans op volledig herstel is dan nog steeds aanzienlijk, maar de kans op langdurige aanhoudende klachten is groter. Waarom mensen klachten houden na een antibioticakuur voor lymeziekte, is niet altijd duidelijk en kan verschillende oorzaken hebben (figuur 15). Soms vereist dat nadere diagnostiek of behandeling. De verschillende behandelingen worden in detail besproken in 5.1 en bij de oorzaken staan we uitgebreid stil in dit hoofdstuk.

Persisterende lymeziekte

Mensen met lymeziekte hebben een goede prognose als ze op tijd een antibioticakuur krijgen die de *Borrelia*-bacterie kan opruimen (era-

diceren). Als de infectie ondanks de antibiotica aanhoudt, is er sprake van therapiefalen en spreekt men van persisterende lymeziekte.



Figuur 15. Mogelijke factoren die een rol spelen bij het aanhouden van klachten na antibiotische behandeling van lymeziekte. (© Joppe Hovius & Jos van den Broek)

Persisterende infectie en xenodiagnose
– Joppe Hovius & Hadewych ter Hofstede

In tegenstelling tot de meeste onderzoeken in mensen zijn in verschillende dierexperimentele onderzoeken aanwijzingen gevonden dat de *Borrelia*-bacterie of bestanddelen van de *Borrelia*-bacterie aanwezig kunnen blijven na een behandeling met antibiotica. Zo is bijvoorbeeld in muizen en apen gebleken dat ondanks een behandeling met antibiotica genetisch materiaal kan worden teruggevonden. Ook in één persoon die was behandeld met antibiotica is dergelijk materiaal in een onderzoek bij mensen teruggevonden. In sommige van deze studies kon het genetische restmateriaal alleen worden teruggevonden door een techniek die xenodiagnostiek heet. Hierbij worden 'schone' (niet-besmette) teken gevoed op dier (of mens), waarna die teken worden onderzocht op de aanwezigheid van levende *Borrelia*-bacteriën of genetisch materiaal.

Na toepassing van deze xenodiagnostiek op dieren of mensen die al met antibiotica zijn behandeld, zijn er nooit levende *Borrelia*-bacteriën gevonden; slechts – en lang niet in alle gevallen – genetisch materiaal. De betekenis van dit materiaal is onduidelijk en het is maar zeer de vraag of dit afkomstig is van levende *Borrelia*-bacteriën. Als datzelfde genetisch restmateriaal namelijk via teken wordt geïntroduceerd in zogeheten SCID-muizen – muizen met een zwaar onderdrukt afweersysteem – dan ontwikkelen die geen infectie of ziekte. Als je diezelfde SCID-muizen via een spuitje of via een teek zou infecteren met 'normale' levende *Borrelia*-bacteriën, ontwikkelen ze een dijk van een infectie met zeer heftige ziekteverschijnselen. Dat genetisch materiaal kan dus restmateriaal zijn van door de antibiotica en het afweersysteem opgeruimde *Borrelia*-bacteriën. Of dat de oorzaak van aanhoudende klachten zou kunnen zijn is de vraag. Vooralsnog hebben we daar in ieder geval geen therapeutisch antwoord op; de gebruikelijke antibiotica blijken niet te helpen.

Dat levende *Borrelia*-bacteriën ondanks de aanbevolen antibiotica een aanhoudende infectie veroorzaken ('therapiefalen'), komt bij mensen niet vaak voor. Als dit wel optreedt, zien we bij die patiënten doorgaans een status quo of een uitbreiding van de oorspronkelijke uiting van lymeziekte. Bijvoorbeeld een groter wordende vlek of ring, of zelfs verergering van de ziekte, zoals de patiënt met een vlek of ring die ondanks de aanbevolen antibiotica gedissemineerde lymeziekte ontwikkelt. Als een persisterende infectie met de *Borrelia*-bacterie wordt aangetoond of wordt vermoed, moet er een aanvullende antibioticakuur

worden voorgeschreven. Een eventuele aanvullende behandeling kan gewoon uit een van de standaard antibiotica bestaan. Er zijn namelijk geen aanwijzingen dat *Borrelia*-bacteriën die bij mensen lymeziekte veroorzaken resistent zijn tegen deze antibiotica. In de praktijk zal een dergelijke behandeling vaak plaatsvinden bij – of in overleg met – een specialist in het ziekenhuis of een van de reguliere lymeziektebehandelcentra in Nederland.

Aanhoudende ontstekingsreactie

Symptomen van lymeziekte ontstaan niet door de *Borrelia*-bacterie zelf, maar door de ontstekingsreactie van ons eigen lichaam tegen de *Borrelia*-bacterie. Deze kan soms lang aanhouden, ook nadat de *Borrelia*-bacterie spontaan of na antibiotische behandeling is verdwenen. Er is dan dus geen infectie meer, maar wel nog een ontsteking.

Een uiting van lymeziekte waarbij dit met enige regelmaat een probleem vormt, is de gewrichtsontsteking van de knie, een zogenoemde lymeartritis. Na één of meerdere antibioticakuren lukt het eigenlijk altijd om de *Borrelia*-bacterie te doden. Soms vereist dit daarom juist aanvullende behandeling met ontstekingsremmende middelen in plaats van antibiotica. Heel soms moet zelfs de ontstoken binnenkant van het kniegewricht operatief worden verwijderd. In Europa komt deze uiting van lymeziekte veel minder voor dan in de Verenigde Staten. Dat heeft te maken met de verschillende *Borrelia*-soorten die lymeziekte veroorzaken op de twee continenten (zie 1.1 en 1.2).

Restschade

Een andere reden voor aanhoudende klachten na lymeziekte is restschade. Ook als de *Borrelia*-bacterie goed is behandeld met antibiotica, kan men daar (deels) onomkeerbare weefselschade met klachten aan overhouden. Voorbeelden zijn schade aan de aangezichtszenuw na lymeneuroborreliose (lymeziekte van het zenuwstelsel) of onomkeerbare schade aan de huid en kleine zenuwen met bijvoorbeeld pijnklachten of gevoelsstoornissen na acrodermatitis chronica atrophicans. Het is goed voor te stellen dat aanvullende antibioticumkuren in voorkomende gevallen geen zin hebben. Gerichte fysiotherapie of pijnstilling kan worden overwogen en het kan zijn dat een deel van de klachten mettertijd toch vermindert (zie 5.1).

Postlymeziektesyndroom

Een deel van de lymepatiënten meldt na hun antibioticakuur klachten als vermoeidheid, spier- en gewrichtspijnen, hoofdpijn en concentratie- en geheugenproblemen. Dit wordt ook wel geduid als postlymeziektesyndroom. Er zijn geen overtuigende aanwijzingen dat de klachten berusten op een aanhoudende infectie (Zie kader 'Onderzoeken naar aanvullende antibiotica voor aanhoudende klachten' hieronder). Aanvullende behandeling met de gangbare antibiotica bleken in onderzoek dan ook geen effect te hebben.

Onderzoeken naar aanvullende antibiotica voor aanhoudende klachten

– Joppe Hovius & Hadewych ter Hofstede

Aangezien het bij mensen lastig is om een aanhoudende *Borrelia*-infectie na antibiotica aan te tonen, zijn er inmiddels meerdere gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken verricht met als onderzoeksvraag: helpen antibiotica bij mensen met een postlymeziektesyndroom? In dergelijke studies kregen deze mensen volgens het lot ('gerandomiseerd') antibiotica of een nepmedicijn ('placebo') toegewezen, zonder dat hun arts of zijzelf wisten welke van de twee dit betrof ('dubbelblind'). Een van deze onderzoeken betrof onderzoek uit Nederland (zie 5.1, kader 'PLEASE(5+)-studie: behandeling en impact langdurige klachten'). Uit geen van deze onderzoeken kwam naar voren dat de patiënten blijvend en beter reageerden op (langdurige) antibioticumkuren dan op placebobehandeling. Daarom wordt aanvullende antibiotica niet aangeraden in de medische richtlijnen. Mogelijkerwijs kan ondersteunende therapie – zoals revalidatie of het leren omgaan met klachten via cognitieve gedragstherapie – wel helpen. Dit is echter nog niet goed onderzocht.

Er is meer onderzoek nodig naar het ontstaansmechanisme van het postlymeziektesyndroom. De nationale LymeProspect-studie doet

daarom onderzoek naar het vóórkomen en de oorzaken van langdurige klachten na behandelde lymeziekte (zie 3.4, kader 'LymeProspect-studie: langdurige klachten na lymeziekte, hoe vaak en waarom?').

Chronische lyme

Chronische lyme is een paraplubegrip geworden. Als daarover wordt gesproken, kunnen alle vier bovenstaande ziektebeelden (dat wil zeggen persisterende infectie, aanhoudende ontstekingsreactie, restschade of postlymeziektesyndroom) worden bedoeld. Dit kan niet de bedoeling zijn. Immers, het betreft vier verschillende ziektebeelden die elk hun eigen behandeling behoeven. Het over één kam scheren van deze ziektebeelden staat de keuze voor de juiste behandeling van mensen met langdurige klachten in de weg. Ook bemoeilijkt dit een constructieve wetenschappelijke en medische discussie.

Het wordt nog ingewikkelder. Onder de term chronische lyme worden namelijk nog meer ziektebeelden of klachtencomplexen verstaan. Zo ook mensen met langdurige klachten zoals vermoeidheid, spier- en gewrichtspijnen, hoofdpijn en concentratie- en geheugenproblemen. Deze mensen zijn nog niet eerder behandeld met antibiotica en hun klachten worden toegeschreven aan lymeziekte, terwijl dat helemaal niet, of niet helemaal wordt ondersteund door een diagnostische test (zie 4.1).

Het is namelijk zo dat zelfs bij een positieve uitslag van een aanbevolen diagnostische test – bijvoorbeeld *Borrelia*-serologie – de kans erg klein is dat bovenstaande klachten door lymeziekte worden veroorzaakt. Dat komt onder andere doordat ook gezonde mensen positieve *Borrelia*-serologie kunnen hebben. Sterker nog, vijf tot tien procent van de Nederlandse bevolking heeft antistoffen in zijn of haar bloed tegen de *Borrelia*-bacterie zonder daar ziek van te zijn. Het is dus maar zeer de vraag wat je met die testuitslag moet bij mensen met langdurige vermoeidheid, spier- en gewrichtspijnen, hoofdpijn en concentratie- en geheugenproblemen die nog niet eerder met antibiotica zijn behandeld. In goed overleg tussen patiënt en arts kan in voorkomende gevallen worden gekozen voor een antibioticakuur. Dit wordt dan een 'proefbehandeling' genoemd. Deze lange antibioticakuur van een maand is echter niet zonder bijwerkingen (zie 5.1).

Als het vermoeden op lymeziekte in patiënten met dergelijke klachten berust op de positieve uitslag van een niet aanbevolen test, is de kans dat de klachten door lymeziekte komen nog vele malen lager; goede en uitgebreide uitleg lijkt dan belangrijker dan een lange antibioticakuur. Deze boodschap is niet altijd eenvoudig voor arts en patiënt. Er zijn verschillende niet aanbevolen tests in omloop (zie 4.1).

Hoe verder?

Als klachten bij lymeziekte langer duren, kan dat verschillende en uiteenlopende oorzaken hebben. Ondanks de beperkingen van de voorhanden zijnde diagnostische middelen is het voor zowel arts als patiënt belangrijk zo duidelijk mogelijk te krijgen wat de oorzaak van de klachten is. Dat bepaalt immers voor een groot deel de aard en het succes van de ingezette behandeling. Ook is het belangrijk voor een goede wetenschappelijke en medisch inhoudelijke discussie over nieuw uit te voeren onderzoek en eventuele toekomstige behandelingen (zie 7.1).

LymeProspect-studie: Langdurige klachten na lymeziekte, hoe vaak en waarom?

– Jeanine Ursinus, Hedwig Vrijmoeth, Leo Joosten, Joppe Hovius & Kees van den Wijngaard

Hoewel de meeste kinderen en volwassenen met lymeziekte volledig of nagenoeg volledig herstellen na een antibioticakuur, blijven sommige mensen last houden van aanhoudende klachten. Vaak bestaan deze klachten uit vermoeidheid, cognitieve beperkingen of pijn.

In voorgaande studies zijn uiteenlopende percentages gevonden van mensen met aanhoudende klachten, als gevolg van grote verschillen in de studieopzet, vragenlijsten, type lymeziekteverschijnselen en de gebruikte definitie van aanhoudende klachten. Daarnaast is vaak niet duidelijk wat de oorzaak is van aanhoudende klachten en hoe deze klachten behandeld of voorkomen hadden kunnen worden. In de LymeProspect-studie onderzoeken het RIVM, Radboudumc en Amsterdam UMC, gefi-

nancierd door ZonMw en het ministerie van VWS, hoe vaak en in welke mate aanhoudende klachten voorkomen bij volwassenen en kinderen in Nederland die behandeld worden met antibiotica voor een erythema migrans of andere uitingen van lymeziekte. Tevens wordt onderzocht wat mogelijke oorzaken zijn.

Voor dit onderzoek vulden patiënten aan het begin van hun antibioticakuur een gestandaardiseerde online vragenlijst in waarin gevraagd werd naar de aanwezigheid van vermoeidheid, cognitieve beperkingen zoals concentratie- of geheugenproblemen of pijn. Er was sprake van aanhoudende klachten wanneer ten minste één klacht binnen zes maanden na behandeling ontstond en minimaal zes maanden aanhield. De vragen werden elke drie maanden gedurende een jaar opnieuw gesteld. Meer dan duizend volwassenen en bijna honderd kinderen met lymeziekte deden tussen 2015 en 2020 mee aan dit onderzoek. De resultaten worden momenteel geanalyseerd.

Omdat dergelijke langdurige klachten ook vaak voorkomen bij mensen zonder lymeziekte, is het belangrijk te weten of aanhoudende klachten daadwerkelijk vaker voorkomen na behandeling van lymeziekte. Om die reden werden twee groepen deelnemers zonder lymeziekte op dezelfde manier bevraagd. Deze zogenoemde controlegroepen bestonden uit een groep volwassenen uit de algemene populatie en een groep volwassenen die online een tekenbeet hadden gerapporteerd, maar geen aanwijzingen hadden voor besmetting met de *Borrelia*-bacterie.

Daarnaast wordt in de LymeProspect-studie onderzocht welke factoren een verband hebben met aanhoudende klachten, of aanhoudende klachten voorspellen. Een groot scala aan factoren wordt onderzocht via vragenlijsten en bloedanalyses: factoren die te maken hebben met de patiënt (epidemiologische, genetische, gedragsmatige factoren), de lymeziekteverschijnselen en de duur en aard van de klachten (klinische factoren), de *Borrelia*-bacterie (microbiologische factoren) en het afweersysteem (immunologische factoren). Als hieruit naar voren komt welke factoren aanhoudende klachten na behandeling voor lymeziekte kunnen voorspellen, kan dat bijdragen aan verbetering van de diagnose en behandeling van deze klachten.

‘I will survive’

– Els Hoogland

Mei 1994, samen met mijn lief beklim ik in Indonesië de Bromovulkaan om de zonsopgang te bewonderen; een moeilijke, pittige wandeling!

Zomer 1997, tijdens mijn vrijgezellenfeestje word ik gevraagd voor een karaoke, ik zing en dans ‘I will survive’.

Zomer 2004, met onze twee kleintjes zijn we op vakantie in Drenthe. Op mijn been zit een soort van spinnetje vastgebeten. Ik krab het spinnetje weg en denk er niet meer aan. Na de vakantie heb ik een vuurrode ronde vlek op dat been; ‘een vieze insectensteek’ volgens de huisarts.

In 2005 beland ik tijdens mijn vakantie in Duitsland in een ziekenhuis wegens hartklachten en koorts. Gedurende tien dagen word ik volledig binnenstebuiten gekeerd. Zonder een diagnose keer ik huiswaarts. Niets gevonden betekent vervolgens ‘tussen de oren’. Ik tob de daaropvolgende jaren door met allerhande klachten.

Eind 2009 heb ik uiteindelijk dusdanige problemen, dat er aan lymeziekte wordt gedacht. Eindelijk krijgt het toenemend aantal klachten een naam: lymeziekte. Ik krijg een langdurige behandeling en knap deels op. Ik houd chronische klachten.

Chronisch ziek zijn zorgt voor een rouwproces. Het niet meer kunnen werken, het niet meer kunnen doen van favoriete bezigheden, het verlies van contacten en het ongeloof van anderen (‘Je ziet er toch goed uit?’): allemaal zaken waarmee je vervolgens moet leren dealen. De meeste steun in deze moeilijke periode haal ik uit contact met lotgenoten, zij hebben aan een half woord genoeg.

‘I will survive’ is de rode draad in mijn leven gebleven. Voor mijzelf, mijn man en vooral ook voor de kinderen. Zij kunnen zich niet meer herinneren hoe het was toen ik gezond was. Zij zijn het waard om te blijven knokken, al zal ik niet meer zo snel de Bromovulkaan beklimmen.

3.3 Ziek door een tekenbeet: meer dan lymeziekte?

– Dieuwertje Hoornstra, Hein Sprong, Kees van den Wijngaard & Joppe Hovius

In Nederland komen meerdere tekensoorten voor die ieder voor zich weer andere ziekteverwekkers aan de mens kunnen overdragen. Het bekendste en meest voorkomende duo is de schapenteek en de lymebacteriën die behoren tot de *Borrelia burgdorferi* sensu lato-groep. ‘Sensu lato’ betekent ‘in bredere zin’ en die groep omvat de eerdergenoemde *Borrelia burgdorferi* sensu stricto (‘in strikte zin’) soort die vooral in de Verenigde Staten voorkomt, maar ook de alleen in Europa voorkomende *Borrelia garinii* en *Borrelia afzelii*-soorten (zie 1.1 en 2.1). Het is onduidelijk hoe vaak een tekenbeet in Nederland tot andere door teken overdraagbare ziekten leidt. Ongeveer twee op de vijf van alle Nederlandse teken draagt een ziekteverwekker bij zich. In dit hoofdstuk zetten we uiteen welke ziekteverwekkers dat zijn en door welke tekensoorten die worden overgedragen (zie figuur 16).

Tijdens een bloedmaaltijd kunnen teken verschillende ziekteverwekkers opnemen en doorgeven aan hun natuurlijke gastheren of de mens. In Nederland komen ongeveer vijftien tekensoorten voor waarvan er vijf mensen kunnen bijten: de schapen-, egel-, vlekken-, duiven- en Middellandse Zee-teek (zie 2.3). De schapenteek neemt het grootste deel van de beten voor zijn rekening. Beten door de andere vier tekensoorten zijn betrekkelijk zeldzaam.

Schapenteek en egelteek

Schapen- en egelteken dragen nagenoeg dezelfde ziekteverwekkers met zich mee. Ongeveer een op de vijf schapenteken draagt de verwekker van lymeziekte, en ongeveer twee vijfde is besmet met andere ziekteverwekkers: de bacteriën *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia miyamotoi*, *Neoehrlichia mikurensis* of *Rickettsia*-soorten, verschillende parasitaire *Babesia*-soorten of het tekenencefalitisvirus (TBEV, tick-borne encephalitis virus). Bovenstaande ziekteverwekkers hebben met elkaar gemeen dat ze een of twee weken na de tekenbeet een griepachtig ziektebeeld met koorts kunnen veroorzaken. Soms gaat dit gepaard met algehele malaise, hoofd-, spier- of gewrichtspijn en in uitzonderlijke gevallen met klachten van het zenuwstelsel.

Hoewel de bovengenoemde andere zes teken-overdraagbare ziekteverwekkers regelmatig in teken zijn aangetoond, zijn de bijbehorende ziektebeelden in de afgelopen decennia niet, of slechts enkele malen, beschreven in Nederland. In contrast hiermee werd lymeziekte in 2017 bij ongeveer 27.000 mensen vastgesteld. Van de andere tekenbeetziekten wordt tekenencefalitis (TBE, tick-borne encephalitis) het meest gevonden. Hiervoor zijn goede diagnostische tests voorhanden. Sinds de ontdekking van TBEV in Nederlandse teken in 2016 is de ziekte tot en met 2019 bij ongeveer twee mensen per jaar beschreven. In 2020 werden er vijf ziektegevallen gerapporteerd. Daarnaast zijn er twee ziektebeschrijvingen gepubliceerd met *Borrelia miyamotoi*-ziekte, en twee patiënten gerapporteerd met anaplasmose (ziekte veroorzaakt door de bacterie *Anaplasma phagocytophilum*).

Tot op heden zijn er geen ziektebeschrijvingen van in Nederland opgelopen babesiose (veroorzaakt door de parasiet *Babesia*-soorten), rickettsiose (veroorzaakt door de bacterie *Rickettsia*-soorten) of neoehrlichiose (veroorzaakt door de bacterie *Neoehrlichia mikurensis*). Dit kan komen doordat deze ziekteverwekkers minder ziekmakend zijn dan de soorten uit andere geografische gebieden. Verschil in ziekmakende eigenschappen (pathogeniciteit) is niet ongewoon. Het kan echter ook komen doordat het niet eenvoudig is een tekenbeetziekte vast te stellen, omdat:

- *niet iedereen zich een tekenbeet kan herinneren;*
- *koorts door veel ziekten veroorzaakt kan worden;*
- *de mogelijkheid van een andere tekenbeetziekte niet vaak overwogen wordt;*
- *de diagnostiek om tekenbeetziekten vast te stellen nog in de kinderschoenen staat.*

Figuur 16. Er is meer dan lymeziekte. Overzicht van in Nederland voorkomende (mogelijke) ziekteverwekkers die door de schapenteek kunnen worden overgedragen. (Bron: RIVM en Amsterdam UMC. © Dieuwertje Hoornstra, Joppe Hovius & Jos van den Broek)

3/5 draagt geen ziekteverwekker bij zich

2/5 is wel drager

GEEN BLOOTSTELLING AAN ZIEKTEVERWEKKER

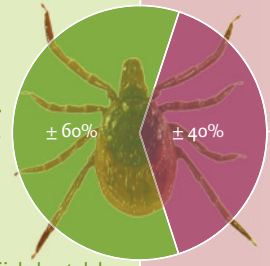
Ongeveer 60% van de Nederlandse teken* draagt geen ziekteverwekkers bij zich.

Uiteraard word je dan niet blootgesteld aan de lymebacterie of een andere teken-overdraagbare ziekteverwekker.

WEL BLOOTSTELLING AAN ZIEKTEVERWEKKER

Ongeveer 40% van de Nederlandse teken* draagt wel een ziekteverwekker bij zich. Dit kan de lymebacterie zijn al dan niet in combinatie met een andere bacterie, een virus of een parasiet.

Een beet van zo'n teek kan wél leiden tot blootstelling aan zo'n ziekteverwekker.



Bij de beetplek kan zich een lokale reactie van jeuk en roodheid op het tekenspeeksel ontwikkelen.

** Er zijn grote verschillen in besmettingsgraden per regio, seizoen en levensstadium van de teek.

- bacteriën
- virus
- parasiet

ZIEKTEVERWEKKER	% besmette schapenteken en beschreven aantal ziektegevallen in Nederland	
Borrelia burgdorferi s.l.	± 20%	27.000/jaar
Borrelia miyamotoi	± 2%	2
Anaplasma phagocytophilum	± 1%	2
Rickettsia -soorten	± 22%	geen
Neoehrlichia mikurensis	± 5%	geen
tekenencefalitisvirus	± 0,01%	5 in 2020
Babesia -soorten	± 4%	geen

INFECTIE

Voor lymeziekte is goed bekend dat 2-3% van de beten door een besmette teek leidt tot infectie en ziekte. In een kleine Nederlandse studie blijkt infectie door één van de zes andere teken-overdraagbare ziekteverwekkers na een tekenbeet op te treden in 2-3% van de mensen.
Bij een infectie kan de ziekteverwekker een afweerreactie oproepen, zonder verdere ziekte of klachten.

ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

Jaarlijks zijn er in Nederland 27.000 gevallen van lymeziekte. Het is nog onduidelijk hoe vaak een infectie met de zes andere teken-overdraagbare ziekteverwekkers in Nederland ook tot ziekte leidt. Wanneer dit gebeurt, kunnen er klachten ontstaan als koorts, malaise, vermoeidheid en pijn aan hoofd, spieren en gewrichten. Er is wel een aantal ziektegevallen beschreven.

Vlekkenteek

Een beet van de vlekkenteek kan een drietal ziekteverwekkers overdragen naar de mens: *Rickettsia raoultii*, *Rickettsia slovaca* en TBEV. Alleen de eerste is in Nederlandse vlekkenteken aangetoond, terwijl ziekte (vlekkenkoorts) veroorzaakt door een van deze *Rickettsia*-soorten in Nederland tot op heden nog niet is gerapporteerd.

Duiventeek

Hoewel de zeldzame beet van de duiventeek pijnlijk kan zijn en een allergische reactie kan uitlokken, waarbij jeuk en koorts kunnen ontstaan, brengen duiventeken voor zover bekend geen ziekteverwekkers over naar de mens.

Middellandse Zee-teek

De Middellandse Zee-teek of reuzenteek komt van nature niet voor in Nederland, maar kan in het voorjaar met trekvogels meereizen (zie 2.3). In vergelijking met schapenteken is de kans om gebeten te worden door een Middellandse Zee-teek daarom uitzonderlijk klein. In deze teek komen het besmettelijke en ebola-achtige Krim-Congovirus en de bacterie *Rickettsia aeschlimannii* voor, die respectievelijk een zogeheten hemorragisch koortssyndroom en vlekkenkoorts kunnen veroorzaken. In Nederland is alleen *Rickettsia aeschlimannii* één keer gevonden in deze tekensoort, en zijn er tot op heden geen mensen beschreven die ziekte hebben ontwikkeld.

Diagnostiek

Bij ziekteverschijnselen na een tekenbeet staat lymeziekte bovenaan de verdachtenlijst. Maar wanneer er in de weken na de tekenbeet sprake is van koorts met griepachtige verschijnselen en er geen lymeziekte-specifieke ziekteverschijnselen optreden, dan moet er *ook* aan andere tekenbeetziekten worden gedacht, met name bij mensen met een niet goed werkend afweersysteem. Uiteraard moeten we ook gangbare verklaringen voor koorts, zoals bijvoorbeeld griep of Covid-19, overwegen. Afhankelijk van de aard en duur van de klachten kan gericht onderzoek worden ingezet naar één of meerdere van deze andere tekenbeetziekten. Herkenning van de tekensoort waardoor de patiënt is gebeten, kan hierbij helpen. De huisarts zal in dit geval in de praktijk nagenoeg altijd contact opnemen met een medisch specialist of expertisecentrum.

Behandeling

Gezien het geringe aantal beschrijvingen van de andere tekenbeetziekten in Nederland volstaat een afwachtend beleid na een tekenbeet zonder klachten, met eventueel een eenmalige dosis preventieve antibiotica tegen lymeziekte volgens de landelijke CBO-richtlijn (zie 6.2). Als er een verdenking is op een andere tekenbeetziekte, en wanneer de symptomen van dien aard zijn dat de betrokken arts zou willen behandelen, dan kan er gestart worden met een meerdaagse antibioticakuur gericht tegen lymeziekte. Als dit met het antibioticum doxycycline is, worden namelijk ook de bacteriële andere door teken overdraagbare ziekteverwekkers mee behandeld. Babesiose – tot dusver nog nooit in Nederland beschreven – vraagt om een andere specifieke behandeling en voor TBE bestaat geen genezende behandeling, maar er is wel een goed beschermend vaccin.

Alhoewel in tegenstelling tot lymeziekte andere tekenbeetziekten in Nederland zeldzaam zijn, is het raadzaam om bij koorts binnen enkele weken na een tekenbeet *ook* te denken aan deze andere ziekteverwekkers als mogelijke oorzaak.

Ticking on Pandora's Box

– Dieuwertje Hoornstra, Tal Azagi, Hein Sprong, Kees van den Wijngaard & Joppe Hovius

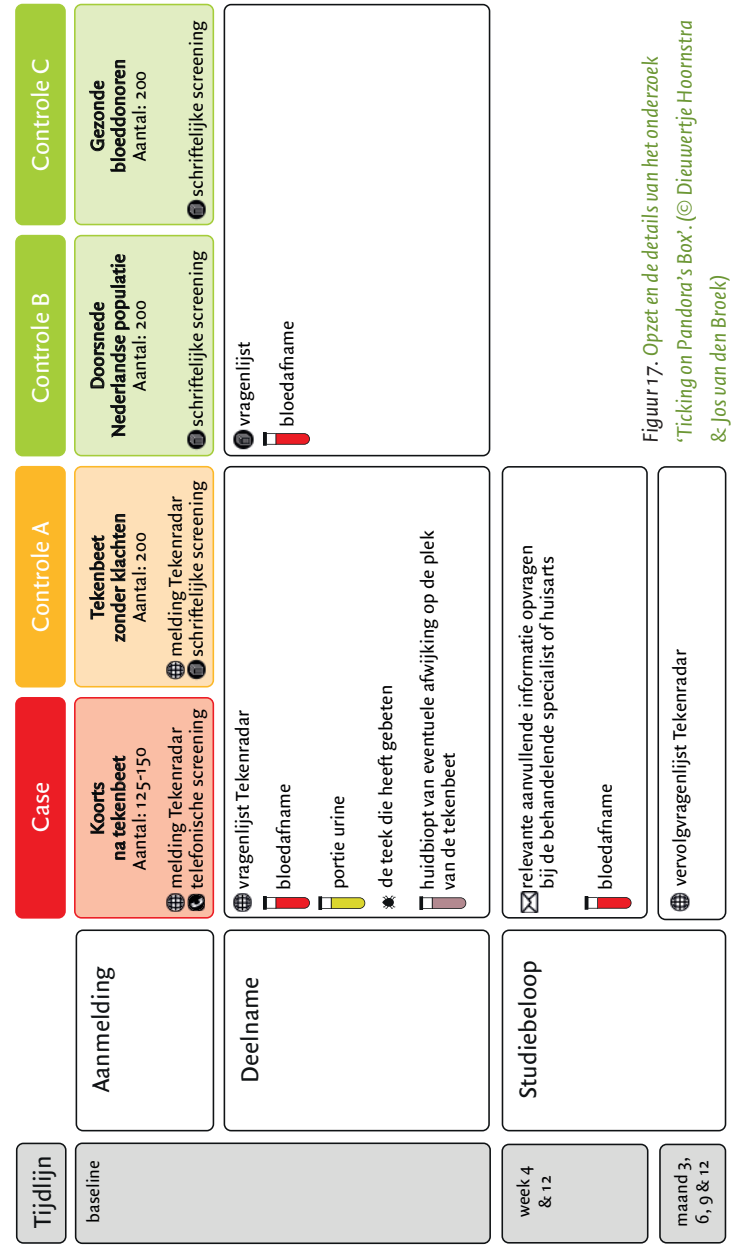
Door teken overdraagbare ziekteverwekkers anders dan de lymebacterie komen geregeld voor in *Ixodes*-teken in Nederland. Van deze ziekteverwekkers is bekend dat ze enkele weken na een tekenbeet koorts kunnen geven. Het is echter niet goed bekend hoe vaak ze in Nederland tot ziekte leiden. Daarnaast zijn de diagnostische mogelijkheden om deze ziekteverwekkers te herkennen beperkt. Dit is de aanleiding geweest voor het onderzoek *Ticking on Pandora's Box*, een samenwerkingsverband tussen het Amsterdam UMC en het RIVM, mogelijk gemaakt door ZonMw.

In dit onderzoek wordt bekeken hoe vaak andere door teken overdraagbare ziekteverwekkers in Nederland ziekte veroorzaken. Denk hierbij aan bacteriën, zoals *Borrelia miyamotoi*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Neoehrlichia mikurensis* en *Rickettsia*-bacteriën, aan *Babesia*-parasieten of het tekenencefalitisvirus (TBEV). Ook worden bestaande en nieuwe diagnostische middelen onderzocht en ontwikkeld.

Het onderzoek is opgezet als een prospectief *case-control* onderzoek (figuur 17). Daarbij worden mensen die ziek zijn geworden na een tekenbeet (de cases) vergeleken met mensen die geen ziekteverschijnselen hebben ontwikkeld (de controles). De cases zijn mensen die binnen vier weken na een tekenbeet koorts ontwikkelen, en bij wie er geen andere verklaring voor hun klachten wordt gevonden. De controles bestaan uit drie verschillende groepen deelnemers: (A) mensen met een tekenbeet zonder klachten, (B) een doorsnede van de Nederlandse bevolking en (C) gezonde bloeddonoren. Alle controlegroepen zijn wat betreft leeftijd, geslacht en woonplaats in Nederland zoveel mogelijk gelijk aan de cases. De cases en tekenbeetcontroles ondergingen drie bloedafnames en beantwoordden gedurende een jaar elke drie maanden vragenlijsten via de website Tekenradar.nl. Daarnaast leverden ze op het moment van deelname urine in, de teek die ze gebeten had (als ze die nog hadden), of lieten ze een huidmonster (biopt) afnemen van een eventuele huidafwijking op de plek van de tekenbeet. De laatste twee controlegroepen ondergingen slechts één bloedafname en beantwoordden een eenmalige vragenlijst.

De onderzoekers bestuderen hoe vaak teken-overdraagbare ziekteverwekkers in de cases met koorts na een tekenbeet in het bloed, andere lichaamsvloeistoffen of weefsels van de deelnemers voorkomen (prevalentie). Deze prevalentiecijfers worden vergeleken met die van dezelfde teken-overdraagbare ziekteverwekkers in de verschillende controlegroepen.

Verder kijken ze naar de klachten en de symptomen op de korte en langere termijn van de verschillende deelnemers in het



Figuur 17. Opzet en de details van het onderzoek 'Ticking on Pandora's Box'. (© Dieuwertje Hoornstra & Jos van den Broek)

onderzoek. Deze gegevens komen uit de vragenlijsten en worden gekoppeld aan de aanvullende informatie van de behandelend (huis)arts, laboratoriumbepalingen en de uitslagen van de tests naar de teken-overdraagbare ziekteverwekkers. Enkele deelnemers zijn ook gezien in het kader van reguliere zorg op de polikliniek van het Amsterdam UMC en van twee is op deze manier nu al vastgesteld dat ze geïnfecteerd waren met een andere teken-overdraagbare ziekteverwekker. Een persoon was ziek geworden van een infectie met de *Borrelia miyamotoi*-bacterie en een was ziek geworden van een infectie met de *Anaplasma phagocytophilum*-bacterie.

Op basis van alle uitkomsten van dit onderzoek kunnen we in de nabije toekomst schatten hoe vaak de andere teken-overdraagbare ziekteverwekkers daadwerkelijk tot ziekte leiden in Nederland en is er meer zicht op de ernst en het beloop van de klachten die ze kunnen veroorzaken. Tijdens het onderzoek wordt ook de betrouwbaarheid van bestaande diagnostische tests onderzocht, verbeterd en worden nieuwe tests ontwikkeld. Dit onderzoek is daarom ook van belang om betere diagnoses te kunnen stellen bij mensen die klachten ontwikkelen na een tekenbeet en om hen gerichter te kunnen behandelen. Het is de verwachting dat in de loop van 2021 de eerste resultaten beschikbaar zullen komen.

3.4 Tekenencefalitis

– Hein Sprong, Helen Esser & Chantal Reusken

Sinds 2016 is bekend dat de schapenteek in Nederland het tekenencefalitisvirus met zich mee kan dragen. De afkorting voor dit virus is TBEV, omdat de Engelse naam 'tick-borne encephalitis virus' veel in de wetenschappelijke literatuur wordt gebruikt (zie 3.3). Een infectie met TBEV kan bij mensen tekenencefalitis (TBE) veroorzaken, een infectie van het centrale zenuwstelsel die zich onder meer kan uiten in hersenvlies- en hersenontsteking, eventueel met een ruggenmergontsteking. De overgrote meerderheid van de mensen die geïnfecteerd worden met TBEV ontwikkelt echter géén of nauwelijks klachten.

Voor mensen die wel ziek worden, geldt dat de klachten sterk van aard kunnen verschillen en in het begin van de ziekte vaak algemeen zijn, zoals 'een grieperig gevoel met koorts of algemene malaise en hoofdpijn'. Deze periode van algehele malaise duurt gemiddeld een dag of vijf, waarna men herstelt. Voor ongeveer twee derde van de bekende ziektegevallen is dit herstel helaas van korte duur, gemiddeld een dag of zeven. Bij deze patiënten ontwikkelt zich dan een tweede fase met ernstigere klachten die horen bij een besmetting van het centrale zenuwstelsel. Ongeveer de helft van de mensen met een tweede fase van de ziekte houdt ook lang na de infectie klachten die variëren in ernst, zoals hoofdpijn, verminderd bewustzijn, slaperigheid, gedragsveranderingen, geheugenverlies, gehoorverlies, verlammingen (vaak van de armen en de romp), niet goed tegen licht kunnen, en duizeligheid.

De kans om door een geïnfecteerde teek gebeten te worden, is echter heel erg klein. Tussen 2016 en 2020 zijn er in Nederland twaalf patiënten beschreven met een diagnose van de ernstige vorm van tekenencefalitis. Ter vergelijking: jaarlijks krijgen 27.000 mensen lymeziekte.

Flavivirussen

Er bestaan verschillende varianten van TBEV, waarbij de variant die in West- en Centraal-Europa voorkomt de minst ernstige klachten geeft. Alle TBEV-varianten behoren tot het virusgeslacht van de flavivirussen (*Flaviviridae*). 'Flavus' betekent 'geel' en verwijst naar een berucht lid van dit virusgeslacht, namelijk het gelekoortsvirus. In tegenstelling tot TBEV worden de meeste flavivirussen door muggen overgedragen, zoals het denguevirus (de veroorzaker van knokkelkoorts), het zikavirus, maar ook het gelekoortsvirus. Nederlandse muggen kunnen de flavivirussen westnijlvirus en usutuvirus overdragen. Het usutuvirus heeft in 2016 en 2017 een grote sterfte onder merels veroorzaakt, en in 2020 is voor het eerst het westnijlvirus aangetroffen in vogels en muggen. Eind 2020 zijn acht lokale infecties bij mensen gemeld.

Circulatie van het tekenencefalitisvirus

Het TBEV circuleert in de Nederlandse natuur tussen muizen en teken. Een met TBEV besmette tekennimf infecteert een muis die vervolgens voedende tekenlarven besmet. Na hun bloedmaaltijd vallen de besmette larven in de vegetatie en vervellen daar tot een nimf. Deze besmette nimf is in staat om weer een andere muis te besmetten. Deze vorm van virusoverdracht is echter inefficiënt omdat muizen voor slechts een korte periode infectieus zijn voor teken en daarna immuun worden voor TBEV.

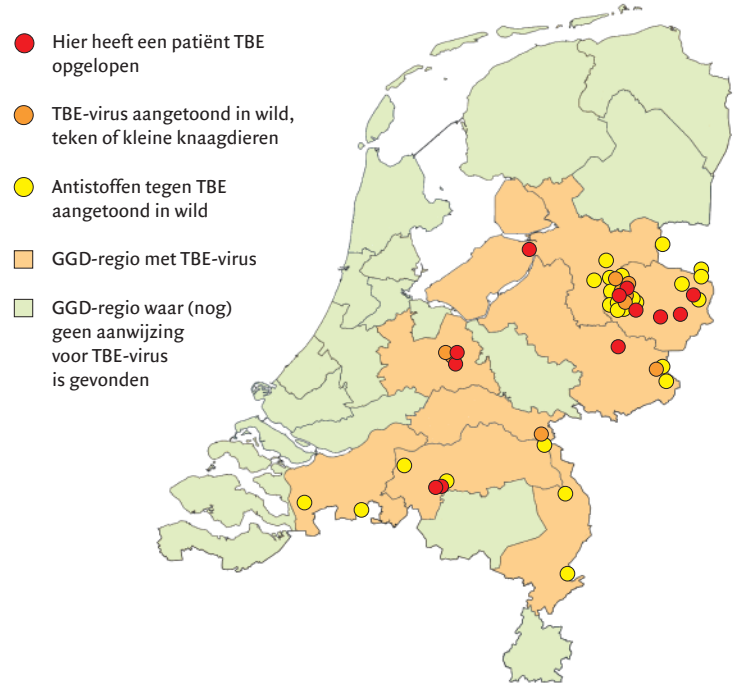
Een andere, meer efficiënte manier van virusoverdracht vindt plaats tussen teken onderling die tegelijkertijd voeden op een muis. Het virus kan, zonder dat de muis daadwerkelijk geïnfecteerd is, worden overgedragen van geïnfecteerde nimfen naar niet-geïnfecteerde larven via de huid van de muis. Daardoor spelen muizen een belangrijke rol in de overdrachtscyclus van TBEV. Grote zoogdieren zoals reeën, koeien en schapen kunnen weliswaar besmet worden met het virus, maar worden hier doorgaans niet ziek van. Ze dragen daardoor nauwelijks bij aan de verspreiding van het virus, omdat het afweersysteem van deze dieren het virus snel kan opruimen.

Mensen zijn een toevallige gastheer voor teken en kunnen dus ook gebeten worden door met TBEV besmette teken. Omdat het virus zich al in de speekselklieren van de teek bevindt, is er onmiddellijk na de beet overdracht van het virus. Dit betekent dat men onmiddellijk na het hechten van de teek besmet kan raken met het virus. Terwijl het snel verwijderen van de teek lymeziekte in veel gevallen kan voorkomen, is deze maatregel bij dit virus daarom minder effectief.

Verspreiding van het tekenencefalitisvirus in Nederland

In tegenstelling tot lymeziekte, die men overal in Nederland kan oplopen, komt TBEV voor zover tot op heden bekend alleen lokaal voor. Slechts een klein percentage (<0,01%) van de Nederlandse teken die op zoek is naar een gastheer, is besmet met het virus. Dit percentage varieert echter door de versnipperde aanwezigheid van TBEV in Nederland.

Sinds 2016 is een groot aantal reeën, wilde muizen en teken getest op de aanwezigheid van antistoffen tegen TBEV. Inmiddels weten we dat het virus circuleert op de Sallandse en Utrechtse Heuvelrug, in de regio's Twente en Achterhoek, de grensgebieden met Duitsland en België, het noorden van Limburg, en sinds kort ook in Flevoland en Noord-Brabant (figuur 18).



Figuur 18. De plekken in Nederland waar tot nu toe (2021) TBEV is aangetroffen. (Bron: RIVM)

Bescherming tegen tekenencefalitis

Er bestaat een goed werkend vaccin tegen TBEV. In Nederland is massaal vaccineren niet nodig omdat het aantal patiënten erg laag is. Voor het voorkómen van een besmetting met TBEV na een tekenbeet gelden in Nederland dezelfde maatregelen als voor andere tekenbeetziekten. Het gaat er vooral om een tekenbeet te voorkomen. Mensen met een verhoogd risico op een tekenbeet kunnen in overleg met hun werkgever of (huis)arts advies krijgen over TBE-vaccinatie.

Roodvleesallergie na een tekenbeet*

– Jos Trentelman & Hein Sprong

Behalve dat teken ziekteverwekkers kunnen overbrengen, kan een tekenbeet ook bijdragen aan een allergische reactie. Omdat die reactie verwant is aan een allergische reactie op roodvlees wordt die ook wel roodvleesallergie genoemd. Roodvleesallergie is een zeldzame reactie die naar schatting voorkomt bij ongeveer vier op de 100.000 mensen. Het allergeen waar het omgaat is galactose α-1,3-galactose, ofwel α-gal (spreek uit: alfa-gal). In tegenstelling tot de meeste andere allergenen is α-gal geen eiwit, maar een suikerstructuur.

De meeste zoogdieren hebben α-gal, maar in mensen komt het niet voor en wordt het dus als lichaamsvreemd herkend. Dat is handig, want verschillende ziekteverwekkers dragen suikerstructuren die lijken op α-gal en dat helpt het menselijke afweersysteem om deze indringers snel te herkennen en daarop te reageren. De keerzijde is dat het ook tot allergische reacties kan leiden. Sommigen mensen die door het eten van roodvlees of een tekenbeet gevoelig zijn geworden voor α-gal – of anders gezegd mensen die allergisch reageren op α-gal – kunnen dan ongeveer drie tot zes uur na het eten van roodvlees verschijnselen krijgen. Deze variëren van netelroos, galbulten, buikklachten zoals diarree en overgeven, zwellingen in gezicht en hals tot zelfs een levensbedreigende allergische reactie, een zogeheten anafylactische shock. Het is goed om te weten dat, als iemand met een roodvleesallergie geen rood vlees meer eet of geen nieuwe tekenbeten oploopt, de aandoening meestal vanzelf overgaat.

* Zie www.biomaatschappij.nl voor meer informatie over roodvleesallergie na een tekenbeet.

4. Diagnostiek

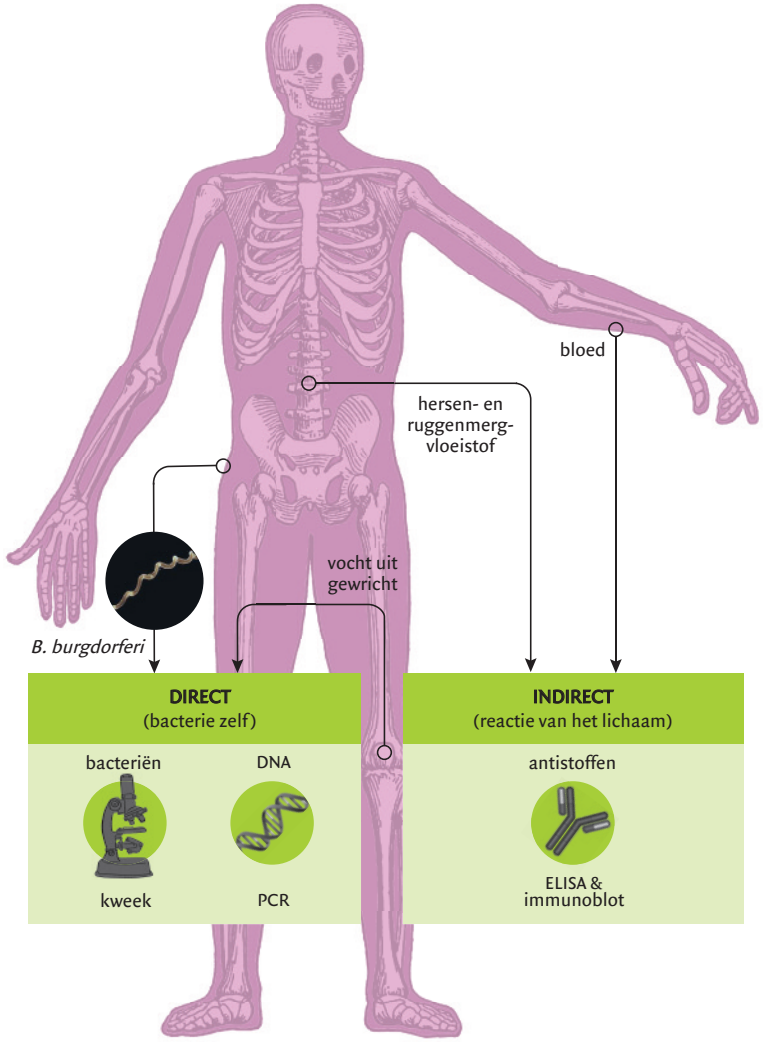
4.1 Testen op lymeziekte: matig of maatwerk?

– Alex Wagemakers & Ewoud Baarsma

Om de diagnose lymeziekte te stellen, gebruiken artsen verschillende soorten informatie. De belangrijkste daarvan zijn het verhaal van de patiënt over diens klachten (*anamnese*) en de bevindingen bij het lichamelijk onderzoek. Vaak kan een arts op basis daarvan al zeggen of lymeziekte waarschijnlijk of onwaarschijnlijk is en zijn verdere tests niet nodig. Een voorbeeld hiervan is de erythema migrans (zie 3.1). Als een arts bij iemand een erythema migrans vaststelt, zijn er geen verdere tests nodig en kan de arts beter meteen behandelen. Dat wordt ook aangeraden in de richtlijnen (zie 5.1).

Als de symptomen niet direct duidelijk zijn of langer bestaan, is het daarentegen wel vaak nodig om verder onderzoek te doen naar lymeziekte. We verdelen laboratoriumonderzoek naar lymeziekte grofweg in twee groepen: directe tests en indirecte tests. Directe tests worden gebruikt om de aanwezigheid van de *Borrelia*-bacterie zelf te onderzoeken. Indirecte tests meten de afweerreactie die de *Borrelia*-bacterie bij iemand oproept (figuur 19).

Er is regelmatig discussie over deze laboratoriumtests voor lymeziekte. Wanneer moet je testen op lymeziekte? Welke test moet je ge-



Figuur 19. *Op verschillende manieren kan worden gezocht naar tekenen van een infectie met de Borrelia-bacterie. Men kan zoeken naar de Borrelia-bacterie zelf, of naar stoffen die door het lichaam in reactie op de bacterie worden geproduceerd. Welke methode geschikt is, verschilt per patiënt en vergt een medische afweging. (© Jos van den Broek & Ewoud Baarsma)*

bruiken? Wanneer kun je de bacterie zelf aantonen? En waarom testen we eigenlijk niet of de *Borrelia*-bacterie aanwezig is in de verwijderde teek?

Directe tests

We kunnen de aanwezigheid van de *Borrelia*-bacterie op verschillende manieren met directe tests aantonen. De eerste is de bacterie kweken, de meest gebruikelijke methode om infecties met bacteriën vast te stellen. Hierbij wordt gewoonlijk lichaamsvloeistof – zoals bloed, pus, urine of opgehoest slijm – op een kweekplaat aangebracht; daarna vermenigvuldigen eventueel aanwezige bacteriën zich binnen een tot twee dagen, en worden ze zichtbaar als kleine rondjes (kolonies) op de kweekplaat.

Bij *Borrelia* doen zich meteen al een paar problemen voor. De bacterie is niet aanwezig in makkelijk verkrijgbare lichaamsvloeistoffen: voor kweek moet een stukje huid, wat gewrichtsvocht of hersenvloeistof worden gebruikt. Het tweede probleem is dat *Borrelia* niet graag als kolonie op een plaat groeit. Het liefst vermenigvuldigt *Borrelia* zich in een speciaal vloeibaar kweekmedium, en zelfs daarin groeit hij slechts langzaam. Als je *Borrelia* vanuit huid probeert op te kweken, kan het tot wel acht weken duren voordat de kweek positief wordt. Dat is zó lang dat de kweek niet de meest geschikte methode is om de diagnose lymeziekte op tijd te stellen. Tot slot is de bacterie ook in het vloeibare kweekmedium niet met het blote oog zichtbaar. Alleen met een zogenaamde donkerveldmicroscoop zijn de bacteriën zichtbaar. Het is dus nodig om wekelijks een kleine hoeveelheid van het kweekmedium onder zo'n microscoop te bekijken om vast te stellen of er sprake is van een positieve kweek. Al deze problemen zorgen ervoor dat een *Borrelia*-kweek in de praktijk (buiten het Amsterdam UMC) niet gebruikt wordt voor diagnostiek naar lymeziekte. Voor het doen van onderzoek naar lymeziekte is dit wel een belangrijke techniek, omdat het voor veel experimenten nodig is om met levende *Borrelia*-bacteriën te werken.

De tweede en meest gebruikte directe test voor lymeziekte is het aantonen van het DNA van de *Borrelia*-bacterie via een polymerasekettingreactie (PCR). Met een PCR wordt het eventueel aanwezige *Borrelia*-DNA in het patiëntmateriaal vermenigvuldigd, zodat het meetbaar wordt in speciale analyseapparatuur. Alleen als er voldoende *Borrelia*-

DNA aanwezig is, detecteert deze analyseapparatuur een signaal en is de test positief. Deze test moet onder goed gecontroleerde omstandigheden worden uitgevoerd, om besmetting met DNA vanuit de omgeving te voorkomen. Dat kan leiden tot fout-positieve testuitslagen. Dat wil zeggen dat de test positief uitvalt, maar er geen sprake is van lymeziekte.

PCR wordt over het algemeen toegepast als er twijfel is of een huidafwijking door lymeziekte komt. In die gevallen kan een stukje huid worden afgenomen; als hierin *Borrelia*-DNA wordt aangetoond, is de diagnose lymeziekte compleet. Ook wordt soms bij mensen met een gewrichtsontsteking een PCR gedaan op gewrichtsvocht. Andere lichaamsmaterialen zoals bloed en hersenvloeistof kunnen ook *Borrelia*-DNA bevatten, maar over het algemeen is het aantal bacteriën in deze vloeistoffen zo laag dat deze test meestal fout-negatief is. Dat wil zeggen: de test valt negatief uit (niet-afwijkend), terwijl er wel lymeziekte is. Daarom is het nut daarvan beperkt.

Een nieuwere techniek die dit probleem probeert op te lossen is cfDNA (*cell-free* DNA) detectie. Hiermee wordt met een soortgelijke techniek als de PCR gezocht naar kleine stukjes DNA van de *Borrelia*-bacterie. Omdat hiervoor geen intact DNA nodig is, worden ook DNA-fragmenten van *Borrelia*-bacteriën opgepikt die al in de bloedbaan uit elkaar zijn gevallen. Onlangs is gebleken dat met deze techniek de gevoeligheid in bloedmonsters inderdaad toeneemt ten opzichte van de gewone PCR. Toekomstige studies zullen moeten uitwijzen of deze techniek betrouwbaar genoeg is voor een plek in de standaarddiagnostiek van lymeziekte.

Testen van de teek zelf: zinvol of niet?

Momenteel is het advies om een verwijderde teek niet te testen op besmetting met de *Borrelia*-bacterie, anders dan in het kader van onderzoek (zie 6.2). Lang niet iedereen die door een besmette teek wordt gebeten, krijgt lymeziekte. Andersom geldt: zelfs als de teek volgens de test niet besmet was, is er geen garantie dat men geen lymeziekte krijgt. Geen enkele test is namelijk honderd procent gevoelig. Bovendien bestaat de kans dat je ongemerkt bent gebeten door andere (niet geteste) teken en daardoor onterecht gerustgesteld wordt door een negatieve testuitslag. Tot slot kan een aanzienlijk deel van de mensen die lymeziekte krijgen zich helemaal geen tekenbeet herinneren en dan valt er natuurlijk niks te testen in de teek.

Indirecte tests

De meest gebruikte indirecte testmethode is een serologische bloedtest. Hierbij wordt het bloed van de patiënt onderzocht op de aanwezigheid van antistoffen tegen de *Borrelia*-bacterie. Als het menselijk lichaam in contact komt met een ziekteverwekker – zoals een virus of een bacterie – gaan er allerlei verschillende onderdelen van het afweersysteem aan het werk om die ziekteverwekker op te ruimen. Een van deze afweerreacties is de productie van antistoffen. De antistoffen gaan als 'vlaggetjes' op de ziekteverwekker zitten, zodat de overige onderdelen van het afweersysteem deze kunnen vinden.

Om lymeziekte vast te stellen, wordt daarom onderzoek gedaan naar specifieke antistoffen tegen de *Borrelia*-bacterie in het bloed van de patiënt. Dit gebeurt eerst met een screeningstest, bijvoorbeeld een ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay). Als de uitslag van de ELISA twijfelachtig of positief is, wordt vervolgens in het laboratorium een technische bevestigingstest gedaan. Een bevestigingstest is nodig, omdat de screeningstest relatief vaak een fout-positief resultaat geeft. Pas als de tweede test de aanwezigheid van antistoffen bevestigt, kan de test als geheel positief worden afgegeven. Op dit moment wordt hiervoor vaak de zogenaamde immunoblot ('Western blot') gebruikt. Er wordt onderzoek gedaan of een *tweede* ELISA als bevestigingstest kan worden gebruikt. Dat zou veel handiger zijn, aangezien de immunoblot een enigszins bewerkelijke test is.

Helaas zijn medische tests nooit perfect. Soms zit een test ernaast: de ziekte kan worden gemist (fout-negatieve uitslag), of een gezond persoon wordt ten onrechte als ziek aangemerkt (fout-positieve uitslag). Dat geldt ook voor de *Borrelia*-antistoftest. Vroeg in het beloop van lymeziekte produceert het afweersysteem vaak nog geen antistoffen. Bij mensen met een erythema migrans heeft zelfs bijna de helft nog geen meetbare antistoffen in het bloed. Om die reden wordt zoals boven al beschreven, aangeraden om bij een erythema migrans meteen te behandelen met antibiotica en niet de resultaten van bloedonderzoek af te wachten (zie 5.1).

Wanneer de ziekte langer duurt, neemt de kans op aanwezigheid

van antistoffen sterk toe. Bij latere verschijnselen van lymeziekte is het daarom wel belangrijk om te testen. De gevoeligheid van de antistoftests is dan veel hoger en een positieve test kan dan wel degelijk helpen om de diagnose te stellen. Als iemand al enkele maanden klachten heeft, maar er zijn geen *Borrelia*-antistoffen meetbaar, dan is het naar de huidige stand van de wetenschap niet waarschijnlijk dat iemand lymeziekte heeft. Uiteraard is de aard van de klachten dan ook belangrijk en er bestaan natuurlijk uitzonderingen, waarmee artsen rekening moeten houden.

Betekent een positieve antistoftest dan altijd dat je lymeziekte hebt? Nee, gelukkig niet. Zo'n vijf tot tien procent van de Nederlandse bevolking heeft een positieve *Borrelia*-antistoftest zonder ziekteverschijnselen. Als iemand namelijk eenmaal antistoffen tegen een bepaalde ziekteverwekker heeft, blijven deze vaak langdurig aanwezig. Zo kunnen positieve antistoftests voor lymeziekte ook voorkomen bij mensen die ooit een beet van een geïnfecteerde teek hebben gehad zonder ziek te zijn geworden, bij mensen die ooit lymeziekte hebben gehad of bij mensen met zogenaamde kruis-reagerende antistoffen. Dat zijn bijvoorbeeld antistoffen tegen een andere bacterie of virus die ervoor zorgen dat de *Borrelia*-antistoftests positief uitslaan.

Bovengenoemde omstandigheden maken duidelijk dat het belangrijk is om te bedenken wanneer testen op lymeziekte zinvol is en dat de arts de uitslag moet interpreteren in relatie tot de duur en de aard van de klachten van de patiënt. Diagnostiek naar lymeziekte is dan ook vaak maatwerk.

Andere manieren van testen

Zoals gezegd schiet de huidige manier van testen soms tekort. Zo zijn tests niet voldoende betrouwbaar als de ziekte nog maar net ontstaan is. Ook kunnen de huidige tests niet goed onderscheid maken tussen iemand die in het verleden lymeziekte heeft gehad, al of niet met verschijnselen, en iemand met een langdurige *Borrelia*-infectie. Tot slot bestaat er onder sommige patiënten onrust dat tests bepaalde uitingsvormen van lymeziekte missen, alhoewel hier wetenschappelijk weinig aanwijzingen voor zijn. Mede daarom worden er andersoortige tests aangeboden door laboratoria in binnen- en buitenland. Vaak zijn die tests niet, of niet goed onderzocht en is het onduidelijk wat de testuitslag betekent. Daarom wordt er ook in Nederland volop onderzoek gedaan naar de waarde van de verschillende laboratoriumtests voor lymeziekte. Hierover is meer te lezen in het kader 'VICTORY-studie: validatie van cellulaire tests voor lymeziekte' in dit hoofdstuk.

Naast al deze vormen van tests, bestaan er ook nog tests die in de alternatieve of complementaire geneeskunde gebruikt worden. Voorbeelden hiervan zijn de VEGA-test, bioresonantie, levendbloedanalyse, CD57+-test of meer recentelijk de zogeheten fagentest. Er bestaat op dit moment geen wetenschappelijk bewijs dat deze tests betrouwbaar zijn. In sommige gevallen is de onbetrouwbaarheid zelfs wetenschappelijk aangetoond (levendbloedanalyse), of ontbreekt een aannemelijk biologisch werkingsmechanisme (bioresonantie). Dergelijke tests worden dan ook ontraden: het risico op een onbetrouwbare uitslag is te groot.

VICTORY-studie: validatie van cellulaire tests voor lymeziekte

– Freek van de Schoor, Ewoud Baarsma, Kees van den Wijngaard, Leo Joosten & Joppe Hovius

In de diagnostiek naar lymeziekte wordt de afweerreactie van de patiënt op de *Borrelia*-bacterie voornamelijk met indirecte testmethodes gemeten. Naast het meten van antistoffen in het bloed bestaan er ook 'cellulaire' tests. Bij deze tests wordt ook bloed afgenomen, maar dit wordt in het laboratorium gemengd met (stukjes van) *Borrelia*-bacteriën. Als de afweercellen in het bloed van de patiënt al *eerder* in contact zijn gekomen met de *Borrelia*-bacterie, produceren ze signaalstofjes (cytokines) en gaan ze zich delen. Afhankelijk van het precieze type test wordt een van beide processen gemeten (figuur 20).

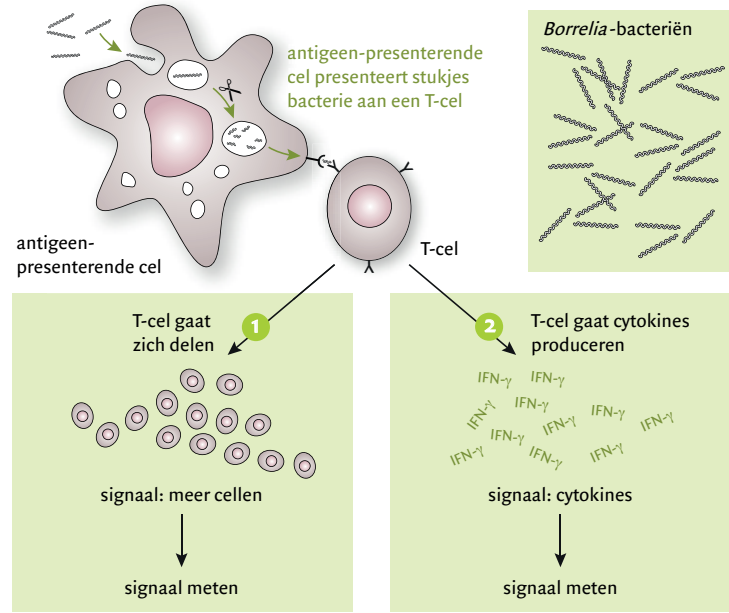
Cellulaire tests zijn niet nieuw. Bij tuberculose bijvoorbeeld wordt dit type test met succes ingezet door de cytokine interferon-gamma te meten. Hiermee kan beoordeeld worden of er nog een verborgen infectie met tuberculose-bacteriën in het lichaam aanwezig is. Cellulaire tests bij infectieziekten kunnen dus een succesverhaal zijn, maar hoe zit dat bij lymeziekte?

Het verleden: waarde testuitslag onduidelijk

Al sinds het begin van de jaren negentig zijn er experimentele studies gedaan naar de cellulaire reactie op de *Borrelia*-bacterie. De resultaten van deze studies zijn wisselend. In 2016 trok een interferon-gamma-test de aandacht, omdat die bij lymepatiënten met een erythema migrans gevoeliger was dan de antistoftest. Echter, er zijn ook goed uitgevoerde onderzoeken gedaan waarbij cellulaire tests niet gevoeliger waren. Veel van deze onderzoeken zijn uitgevoerd door de fabrikant zelf, en niet door een onafhankelijke partij die er geen belang bij heeft of de tests goed of slecht presteren. Bovendien is de kwaliteit van deze onderzoeken vaak onder de maat, vanwege kleine groepen deelnemers en niet goed omschreven criteria voor deelname aan het onderzoek. Ook zijn er studies uitgevoerd zonder de juiste controlegroepen. Desalniettemin zijn sommige van deze tests wel commercieel beschikbaar en blijven de arts én de patiënt in de spreekkamer met vragen zitten bij een uitslag van een cellulaire test. Want, als iemand een positieve cellulaire test heeft, betekent dat dan dat iemand lymeziekte heeft? En sluit een negatieve testuitslag lymeziekte echt uit?

Het heden: de tests onder de loep genomen

Om dat te onderzoeken is de VICTORY-studie gestart. Met dit onderzoek willen de onderzoekers duidelijkheid verschaffen op de vraag of cellulaire tests bijdragen aan de diagnostiek naar lymeziekte. VICTORY is een validatiestudie waarin wordt gekeken hoe vaak een test voor een bepaalde ziekte 'het bij het juiste eind' heeft. Een perfecte test wijst honderd procent van de patiënten als ziek aan en honderd procent van de gezonde mensen als gezond. Helaas bestaat er voor nagenoeg geen enkele ziekte zo'n perfecte test, en worden soms gezonde mensen onterecht als ziek aangemerkt en zieke mensen onterecht als gezond. Bij een validatiestudie wordt onderzocht hoe groot deze percentages zijn, zodat artsen weten hoe betrouwbaar de uitslag van de test is.



Figuur 20. *Twee typen cellulaire tests voor lymeziekte die worden onderzocht in de VICTORY-studie. IFN-γ = interferon-gamma. (© Freek van der Schoor, Ewoud Baarsma & Jos van den Broek)*

In de VICTORY-studie (figuur 20) worden naast de antistoftest vier cellulaire tests onderzocht. Deelnemers zijn patiënten met lymeziekte, gezonde controles en patiënten met een aandoening die potentieel een fout-positieve uitslag geeft. Deelnemers in de laatste groep worden de potentieel kruis-reagerende controles genoemd (figuur 21). Voordat patiënten met lymeziekte konden meedoen met de studie zijn ze gevraagd de diagnose te laten bevestigen. Dit vond plaats bij hun (huis)arts aan de hand van klinische en laboratoriumcriteria volgens de geldende richtlijnen. De overgrote meerderheid van de patiënten met lymeziekte had een erythema migrans, waarvan ook de foto's zijn beoordeeld. Alle deelnemers lieten bloedprikken, waarop vervol-

gens de cellulaire tests zijn uitgevoerd: twee in het laboratorium in Nederland, en twee bij laboratoria in Duitsland. Dit gebeurde geblindeerd. Dit betekent dat de uitvoerder van de test niet wist of het bloed dat hij verwerkte van een patiënt of van een gezond individu was. Zo werd uitgesloten dat de onderzoeker (mogelijk onbewust) de testuitslag vooringenomen zou beoordelen of beïnvloeden.

De toekomst: de resultaten?

Inmiddels is al het bloed verzameld en zijn alle testresultaten binnen om te analyseren. De onderzoekers hopen dat zij in de loop van 2021 de eerste resultaten bekend kunnen maken. Dit zal duidelijkheid verschaffen over de waarde van cellulaire tests bij de diagnostiek naar lymeziekte.

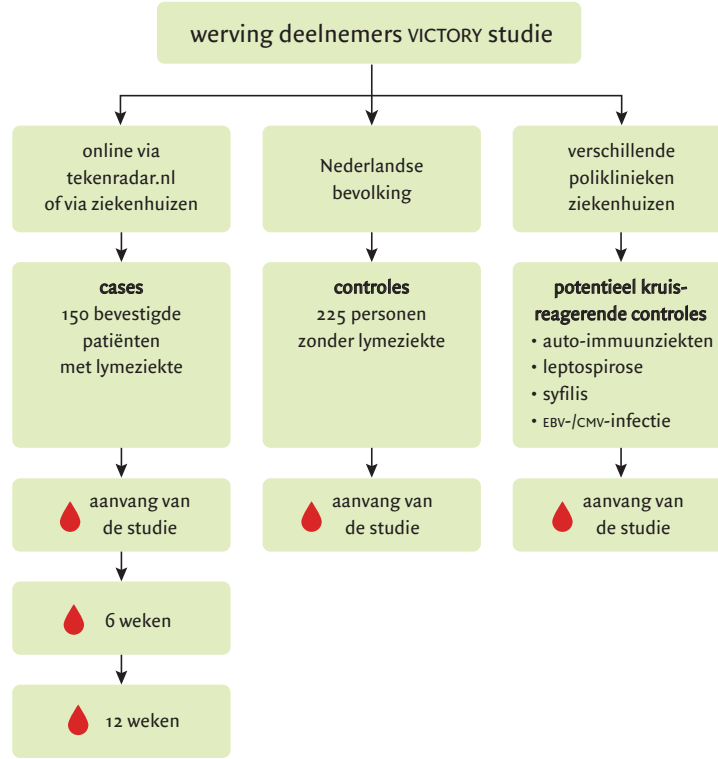
LymeEscape: onderzoek naar de afweerreactie tegen lymeziekte

Michelle Brouwer & Leo Joosten

Het Radboudumc onderzoekt met de LymeEscape-studie de afweer van de gastheer tegen de *Borrelia*-bacterie. Deze afweerreactie is belangrijk bij het opsporen en doden van de *Borrelia*-bacterie in de eerste dagen na een infectie. Deze studie kijkt speciaal naar de rol van verschillende afweercellen in de ontwikkeling van de afweer tegen de ziekteverwekker en de rol van antigeenpresentatie.

Antigeenpresentatie is een proces waarbij fragmenten van micro-organismen of eiwitten door bepaalde afweercellen op het celmembraan tot uiting komen om zo andere afweercellen te activeren. Dit proces is belangrijk voor de ontwikkeling van specifieke antistoffen en afweercellen (T-cellen) tegen de *Borrelia*-bacterie (zie 4.1).

Uit eerder laboratoriumonderzoek met bloed en cellen van de mens is gebleken dat bepaalde eiwitten die belangrijk zijn bij



Figuur 21. *Overzicht van groepen die deel uitmaken van de VICTORY-studie. Bloed wordt afgenomen om hieruit de immuuncellen te isoleren die gebruikt worden in de verschillende cellulaire tests. EBV = Epstein-Barr-virus, CMV = Cytomegalovirus. (© Freek van der Schoor, Ewoud Baarsma & Jos van den Broek)*

het proces van antigeenpresentatie – namelijk HLA-DR, CD74 en HLA-DM – onderdrukt worden door de *Borrelia*-bacterie. Dit gebeurde voornamelijk bij cellen die onderdeel uitmaken van de aangeboren afweer. Dit zijn monocyten, macrofagen en dendritische cellen; zij staan bekend als antigeen-presenterende afweercellen (figuur 20). Verder bleek dat als gevolg van het remmen van de antigeenpresentatie de reactie van T-cellen voor lan-

gere tijd werd onderdrukt. Dat zou er in sommige gevallen voor kunnen zorgen dat de afweerreactie van de mens tegen de *Borrelia*-bacterie wordt onderdrukt, waardoor er makkelijker lymeziekte kan ontstaan.

In LymeEscape wordt dit onderzocht bij patiënten, door te kijken naar de eiwitten die betrokken zijn bij de antigeenpresentatie in gezonde mensen en verschillende patiënten met lymeziekte. Hierbij gaat het om mensen met bewezen erythema migrans (de rode ring of vlek), maar ook om patiënten met latere uitingen van lymeziekte (gedissemineerde lymeziekte).

Daarnaast wordt gezocht naar mogelijkheden om de antigeen-presenterende functie in de afweercellen te herstellen en zo de afweerreactie te verbeteren. Dit wordt onderzocht door antigeen-presenterende cellen van lymepatiënten in het laboratorium te stimuleren met de *Borrelia*-bacterie, en de verschillende factoren die zijn betrokken bij de afweerreactie tegen de bacterie in kaart te brengen. Met het verkregen inzicht hopen de onderzoekers betere diagnostische en, in de verdere toekomst, mogelijk therapeutische strategieën te ontwikkelen. Het project is begonnen in 2017 en loopt tot 2022.

5. Behandeling

5.1 Behandeling van lymeziekte

– Freek van de Schoor, Hadewych ter Hofstede & Joppe Hovius

Bij een rode ring of vlek op de huid na een tekenbeet, de meest voorkomende vorm van lymeziekte, is de noodzaak van een antibioticakuur duidelijk. Daar is geen discussie over. Maar bij welke andere ziekteverschijnselen van lymeziekte wordt er nu gekozen voor een kuur van tien dagen of dertig dagen? Wat zijn de redenen om voor antibiotica via een infuus te kiezen? En welke aanpak is verstandig als er na de behandeling klachten blijven? Wat is de rol van alternatieve behandelingen in binnen- en buitenland? Kun je zelf wat doen om de klachten te verminderen? Voor antwoorden op een deel van deze vragen kunnen artsen (inter)nationale richtlijnen raadplegen. Zie voor een gesimplificeerd overzicht van de Nederlandse richtlijn figuur 22. Echter, niet iedereen valt in een hokje te plaatsen en daarom zal in veel gevallen de behandeling van klachten na een tekenbeet maatwerk zijn.

Behandeling van vroege gelokaliseerde lymeziekte

De meest voorkomende verschijningsvorm van lymeziekte is de erythema migrans, een zich uitbreidende rode ring of vlek (zie 3.1). In medische termen spreekt men dan van vroege gelokaliseerde lyme-

ziekte. Het lichaam is meestal goed in staat om de *Borrelia*-bacterie op te ruimen zonder antibiotica, maar behandeling met antibiotica snel na het verschijnen van de vlek verkort de ziekteduur en vermindert

lymeziekte-stadium	lymeziektemanifestatie + symptomen		duur anti-bioticakuur (in dagen)	toedienings-vorm
vroege (gelokali-seerde) lymeziekte	**erythema migrans** Een zich uitbreidende rode/blauw-rode vlek of ring		10	
	Borrelia-lymfocytoom Voorkeurslocaties: oor, scrotum bij kinderen en tepelhof bij volwassenen		10	
late (gedissemi-neerde) lymeziekte	**multipel erythema migrans** Meerdere uitbreidende rode/blauw-rode vlekken/ringen		21	
	acrodermatitis chronica atrophicans Paarse verkleuring op uiterste delen van de benen of voeten		30	
	lymeartritis Meestal in een of meerdere grote gewrichten (meestal de knie)		30	infuus
	lymeneuroborreliose Diverse klachten met als oorzaak infectie van het zenuw-weefsel		14/28	infuus
	lymecarditis Infectie van het hart met als gevolg aantasting van de elektrische geleiding		14-21	infuus

latere complicaties in aantal en in ernst. Daarom zal in het geval van vroege gelokaliseerde lymeziekte altijd worden overgegaan tot behandeling. Voor een erythema migrans wordt een kuur van tien dagen doxycycline aanbevolen. Bij kinderen tot negen jaar kan doxycycline de bot- en tandontwikkeling verstoren en wordt amoxicilline geadviseerd. Langere behandeling van erythema migrans met antibiotica gedurende 14 of 21 dagen geeft geen verbetering wat betreft late complicaties of falen van de behandeling.

Behandeling van gedissemineerde lymeziekte met antibiotica

De *Borrelia*-bacterie kan zich verspreiden ('dissemineren') over het lichaam. In medische termen spreekt men dan van gedissemineerde lymeziekte. De ziekteverschijnselen die daarbij horen, worden in detail besproken in 3.1. Bij klachten van gedissemineerde lymeziekte – zoals een lymeartritis (een gewrichtsontsteking) of acrodermatitis chronica atrophicans (een chronische ontsteking van de huid) – wordt een antibioticakuur van dertig dagen met doxycycline gegeven.

Bij infectie van het centrale zenuwstelsel (zoals een hersenvliesontsteking) spreekt men van lymeneuroborreliose en wordt in de Nederlandse richtlijn toediening van een ander antibioticum, namelijk ceftriaxon, per infuus aangeraden. Het idee is dat dit antibioticum beter de bloed-hersenbarrière kan passeren en daardoor de infectie kan bestrijden daar waar het moet. Toch wordt in veel Scandinavische landen bij verschijnselen van een infectie van het centrale zenuwstelsel – wat daar overigens relatief vaak voorkomt – volstaan met een kuur van doxycyclinetabletten. Dat geeft over het algemeen een even goed resultaat.

Ceftriaxon per infuus wordt tevens gebruikt bij ernstige ontsteking van de hartspier (lymecarditis) of een terugkerende gewrichtsontsteking (lymeartritis). Voor andere vroege lokale verschijningsvormen is

< Figuur 22. *Behandeling van lymeziekte met gangbare antibiotica op basis van de Nederlandse CBO-richtlijn uit 2013. De duur van de behandeling bij lymeartritis, lymeneuroborreliose en lymecarditis heeft betrekking op de eerste toedieningsvorm, bijvoorbeeld bij lymeartritis dertig dagen tabletten antibiotica. De keuze voor de toedieningsvorm (pillen of infuus) kan op basis van klinische overwegingen afwijken van de tabel. (© Freek van de Schoor & Jos van den Broek). Bronnen foto's: zie figuur 14*

behandeling met antibiotica via infuus niet beter gebleken dan antibiotica in tabletvorm. Bovendien brengt behandeling met een infuus meer risico's met zich mee. Dat kunnen ernstige complicaties zijn zoals bloedvergiftiging door infectie met huidbacteriën van het infuus. Dat zijn twee belangrijke redenen waarom ceftriaxon per infuus gereserveerd wordt voor de ernstigere vormen van lymeziekte.

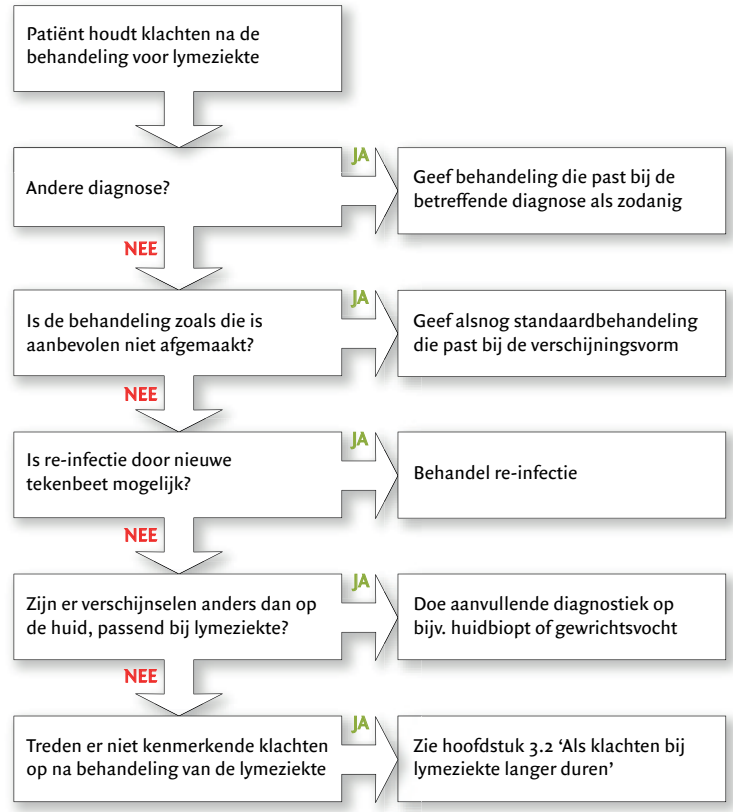
Als behandeling met antibiotica niet meteen helpt

Een deel van de patiënten met lymeziekte kan klachten houden na behandeling met antibiotica. Zo kan een erythema migrans zichtbaar blijven of kan er opnieuw gewrichtsontsteking ontstaan. De behandelaar moet dan bepalen of dit berust op een aanhoudende infectie door de *Borrelia*-bacterie, een aanhoudende afweerreactie van het lichaam ondanks het doden van alle *Borrelia*-bacteriën, of door bijvoorbeeld blijvende schade aan de weefsels. Dit is niet altijd eenvoudig. De oorzaken van aanhoudende klachten na antibiotisch behandelde lymeziekte worden in detail besproken in 3.2.

In de praktijk zal de arts vaak nagaan of de eerste behandeling wel de aanbevolen behandeling was, en of deze op de juiste manier werd ingenomen. Zo niet, dan zal de arts overwegen een nieuwe volledige behandeling voor te schrijven. De aanwezigheid van antistoffen in het bloed geeft helaas geen informatie of de *Borrelia*-infectie voldoende behandeld is. Deze antistoffen kunnen namelijk jaren of zelfs levenslang aanwezig blijven, ook als er geen *Borrelia*-infectie meer is en er geen klachten meer zijn (zie 4.1).

In het geval van een zichtbare afwijking aan de huid of een aanhoudende zwelling van het gewricht kan er (opnieuw) huid of gewrichtsvocht onderzocht worden op de aan- of afwezigheid van erfelijk materiaal van de *Borrelia*-bacterie. Aanwezigheid van erfelijk materiaal is een aanwijzing voor een actieve *Borrelia*-infectie, maar dit kunnen ook stukjes van de dode *Borrelia*-bacterie zijn (zie 3.2, kader 'Persisterende infectie en xenodiagnose'). Kweken van de *Borrelia*-bacterie is daarom de gouden standaard, maar dit is helaas in de praktijk in veel centra niet goed uitvoerbaar (zie 4.1).

Als de aanbevolen behandeling niet goed aanslaat en de kenmerkende symptomen van lymeziekte blijven bestaan, zal de antibioticakuur meestal worden herhaald. Er hoeft niet meteen voor een ander



Figuur 23. Aanpak bij aanhoudende klachten na eerdere antibioticakuur voor lymeziekte. (© Jos van den Broek, gebaseerd op figuur 4.2 van de Nederlandse CBO-richtlijn lymeziekte uit 2013)

antibioticum gekozen te worden, omdat resistentievorming van de *Borrelia*-bacterie tegen de gangbare antibiotica geen bekend fenomeen is. Van lymeartritis is bekend dat relatief vaak in het aangedane gewricht opnieuw ontstekingsverschijnselen kunnen optreden met zwelling en roodheid. Dit hoeft niet een aanhoudende infectie te zijn, maar berust vaak op een aanhoudende ontstekingsreactie. Daarom zijn in voorkomende gevallen ontstekingsremmende middelen de juiste behandeling. In de praktijk zal de arts, voor aanvang van het ge-

bruik van ontstekingsremmers, in veel gevallen een tweede antibioticumkuur voorschrijven om er helemaal zeker van te zijn dat er geen infectie meer speelt.

Als er initieel verbetering of genezing is opgetreden en er later opnieuw tekenen van lymeziekte optreden, bijvoorbeeld een nieuw erythema migrans of een lymeneuroborreliose, kan dat ook worden veroorzaakt door een nieuwe infectie door een nieuwe tekenbeet. Een eerdere besmetting geeft bij lymeziekte namelijk geen bescherming tegen nieuwe *Borrelia*-infecties. Bij een re-infectie door een nieuwe tekenbeet kan er op dezelfde manier behandeld worden als bij de eerste infectie. Zie figuur 23 voor een overzicht van de eventuele oorzaken, en een beslisboom gebaseerd op de huidige Nederlandse richtlijn.

Een deel van de lymeziektepatiënten houdt echter na de behandeling langdurige klachten. Vaak zijn de oorspronkelijke symptomen verdwenen, maar blijven er langdurige pijnklachten, vermoeidheid of cognitieve problemen zoals concentratieproblemen, geheugenproblemen, woordvindstoornissen en overprikkeling bestaan. De mogelijke oorzaken van deze aanhoudende klachten worden besproken in 3.2.

Internationale richtlijnen

Heel recentelijk, in 2020, werd de lymeziekte-richtlijn van de toonaangevende IDSA (Infectious Disease Society of America) herzien. Alhoewel er per continent voorkeuren bestaan, komen de meeste Europese en Amerikaanse richtlijnen voor lymeziekte sterk met elkaar overeen. Deze richtlijnen baseren zich allemaal op dezelfde wetenschappelijke onderzoeken.

De ILADS (International Lyme and Associated Diseases Society) geeft echter andere adviezen zonder deze volgens de gangbare normen wetenschappelijk te onderbouwen. Dit betreft langdurige en gecombineerde antibioticakuren bij bekende lymeziekte-uitingen, maar ook bij patiënten met minder kenmerkende klachten (zie 3.2). Er is volgens de meeste artsen geen bewijs van voldoende kwaliteit dat deze adviezen ondersteunt.

Deze afwijkende richtlijnen kunnen echter wel voor onduidelijkheid bij patiënten zorgen. Het is namelijk begrijpelijk dat mensen met langdurige aan lymeziekte toegeschreven klachten op zoek gaan naar een oplossing voor hun klachten. Zij zullen wellicht denken: baat langdurige behandeling niet, dan schaadt het niet. Helaas gaat dat niet op. Een langdurige en gecombineerde antibioticakuur is niet zonder bijwerkingen. Het is daarom belangrijk dat zij goede uitleg krijgen, dat er onderzoek wordt gedaan naar andere oorzaken en naar de beste behandeling van hun klachten en dat ze gehoord worden.

Als er sprake is van langdurige aan lymeziekte toegeschreven klachten, zonder andere duidelijke verklaring maar met 'aanwijzingen' voor lymeziekte in de zin van bijvoorbeeld een positieve antistoftest, adviseert de Nederlandse richtlijn de behandelend arts om het gesprek aan te gaan over de voors en tegens van een antibioticakuur, om daar vervolgens samen met de patiënt een beslissing over te nemen (zie 3.2). Als er wordt besloten tot behandeling, wordt in de praktijk vaak een maand doxycycline voorgeschreven. Of deze aanpak werkt is nog nooit goed onderzocht (zie 7.1).

Lyme met een lelijk staartje

– Tjalling Niks

'Deze specialist zegt dat hij niks bijzonders vindt, TN' geeft de huisarts aan. Tenminste, niet op zijn terrein. Hij noemt het functionele klachten. Hmm, de derde al. Alleen de huidarts vindt het duidelijk lymeziekte, de medisch specialisten gaan niet met hem mee. Vragend kijkt de huisarts mij aan: 'Wat vind jij hier nou zelf van, TN?'

In die tijd was het vertrouwd om mijn initialen als naam te horen. Mijn flamboyante huisarts sprak mij zo aan tijdens zijn spreekuren, nu elf jaar geleden. Het voelde goed voor mij. Alsof ik een belangrijke 'bovenbaas' was die serieus genomen werd. Terwijl ik aarzelde over een weerwoord op de oordelen van de specialisten, gaf hij zijn ironische samenvatting van mijn toenmalige situatie, drie jaar na de tekenbeet in mijn nek.

'Je loopt als een vermoeide zeeman met een borrel op. Hebt rare rood-blauwe handen met de oude mannetjeshuid van een tachtigjarige. En je zit hier in zomerkleren terwijl het buiten

vriest. Bij de spreekuren zie ik rode koortsbloswangen en op je armen kleine spiertrekkingen. Twee jaar geleden kreeg je zomaar een dikke linkerknie terwijl je niks met voetballen hebt. En als arts werk je niet meer volledig want je tempo is van een slak. Oké, een slimme slak weliswaar. Mijn collega heeft je een korte antibioticakuur gegeven, enkele maanden na je tekenbeet. Dit kan zo niet doorgaan, TN. Dokters behandelen patiënten om goede klinische redenen en niet alleen op basis van lab-uitslagen. Ik zal je nog een langere kuur geven. Doe volgende week maar een voorstel. Je hebt vast al het nodige opgezocht. Kijk ik of het wat voorstelt. Akkoord?'

Terwijl ik hem overrompeld aanstaarde, vergat ik mijn weerwoord en raakte van slag. Ach, zo kan het ook en opgetogen verliet ik even later de spreekkamer en liep in gedachten verzonken langs de balie. 'Vergeet je niet een afspraak te maken. Volgende week doen we zaken!' klonk het luid en bezorgd door de drukke wachtkamer.

Alternatieve behandelingen

Vanwege de onzekerheid en de ernst van de beperkingen die lymeziekte en langdurige aan lymeziekte toegeschreven klachten met zich mee kunnen brengen, zijn sommige mensen begrijpelijkerwijs naarstig op zoek naar een oplossing. Uit medisch oogpunt is het allerbelangrijkste om bij mensen met langdurige aan lymeziekte toegeschreven klachten de oorzaken ervan vast te stellen (zie 3.2). Dit bepaalt namelijk de diagnose en dus ook de behandeling. Helaas is dit zelden eenvoudig, kan het gepaard gaan met veel onzekerheden en zal het niet altijd een duidelijke oorzaak blootleggen. Bepaalde bedrijven en alternatieve genezers lijken hierop in te spelen. Dat kan met de beste bedoelingen zijn, maar ook economische overwegingen kunnen een rol spelen.

Op de poliklinieken zien wij als behandelaars soms patiënten die tienduizenden euro's aan alternatieve behandelingen hebben uitgegeven in binnen- en buitenland. Vele van deze behandelingen zijn niet wetenschappelijk onderbouwd, ofwel er is nooit aangetoond dat ze werken of er is geen enkele biologische verklaring voor de werking. Wel kunnen sommige van deze behandelingen ernstige lichamelijke schade veroorzaken. Dit geldt bijvoorbeeld voor jarenlang en gecombineerd gebruik van verschillende antibiotica. Los van eventuele allergische reacties, verstoort langdurig gebruik van antibiotica onder andere het evenwicht van het microbioom in de darm. Dit omvat biljoenen darmbacteriën die helpen met de spijsvertering maar bijvoorbeeld ook het functioneren van het afweersysteem beïnvloeden. Artsen die deze kuren voorschrijven, proberen dit te ondervangen door probiotica voor te schrijven, maar daarvan is de werking eveneens onzeker.

Een andere dure en potentieel zeer gevaarlijke alternatieve behandeling van lymeziekte is stamceltransplantatie. Bij deze methode worden stamcellen – verkregen uit buikvet, bloed of beenmerg – buiten het lichaam van de patiënt vermeerderd. Daarna krijgt men deze cellen weer toegediend. Het idee erachter is dat er een afweerreactie tegen de *Borrelia*-bacterie op gang komt. Ook deze behandeling is niet wetenschappelijk onderzocht op veiligheid en effectiviteit. Er is dus geen enkel bewijs dat deze effectief is. Het risico hierbij is dat het afweersysteem zich ook tegen de eigen lichaamscellen van de patiënt keert, wat potentieel ernstige gevolgen heeft zoals auto-immuunziekten en afweerstoornissen. Deze vorm van behandeling van aan lymeziekte toegeschreven klachten wordt dan ook sterk ontraden.

Meer recentelijk is er bij een kleine groep artsen interesse ontstaan om chronische lyme te behandelen met disulfiram, een geneesmiddel dat wordt ingezet bij de behandeling van alcoholverslaving. Los van de discussie over wat nou precies onder de term chronische lyme wordt verstaan (zie 3.2), is ook hiervan niet aangetoond dat het werkt. Wel wordt hier nog verder onderzoek naar gedaan. Met het oog op recente beschrijvingen van ernstige (en soms langdurige) bijwerkingen van patiënten die dit middel gebruiken ter verlichting van hun klachten, lijkt het verstandig de resultaten van dergelijk onderzoek af te wachten alvorens dit in de praktijk toe te passen.

Supplementen of homeopathie

Een heel andere categorie is het gebruik van supplementen en medicinale kruiden *ter vervanging van* antibiotica voor de behandeling van

goed omschreven lymeziekte-uitingen. Dit is niet minder onwenselijk. We hebben namelijk vaak geen idee of deze supplementen en medicinale kruiden werken en doordat er geen antibiotica worden gebruikt kan het ziektebeeld heftiger verlopen, langer duren of kunnen er complicaties optreden.

Tot slot, het kan zo zijn dat alternatieve geneeskunde voor sommigen een houvast biedt. Hierbij doelen wij op homeopathische middelen *naast* bijvoorbeeld antibiotica voor actieve lymeziekte, of juist naast revalidatietherapie voor restklachten of postinfectieuze klachten. Van deze homeopathische middelen is niet bewezen dat ze werken. Sterker nog, het is onwaarschijnlijk dat ze enige werkzame stof bevatten, maar ze lijken in ieder geval niet schadelijk te zijn. Regulier opgeleide artsen zullen dergelijke middelen niet actief aanraden. Maar als het individuele patiënten steun geeft of hun klachten dragelijker maakt, hebben ze er waarschijnlijk ook geen grote bezwaren tegen. Mits deze middelen de reguliere geneeskunde niet in de weg staan uiteraard.

Andere reguliere behandelingen bij lymeziekte en langdurige aan lymeziekte toegeschreven klachten

Met name bij gedissemineerde lymeziekte kunnen pijnklachten optreden, zoals bij een acrodermatitis chronica atrophicans, lymeneuroborreliose of lymeartritis. Ook dan is de inzet van antibiotica het belangrijkst, gericht op het uitschakelen van de *Borrelia*-bacterie en het verlichten van de klachten. Daarnaast kunnen pijnstillers helpen, of kan in specifieke gevallen – zoals na een ontsteking van een zenuwwortel – een pijnbehandelteam in een ziekenhuis de pijnbestrijding ondersteunen. Bij zenuwpijnen en overprikkeling kunnen specifieke pijnstillers zoals pregabaline, amitriptyline of zelfs een zenuwblokkade worden toegepast.

Bij langdurige vermoeidheid, concentratieproblemen, beperkte energie, conditieverlies en aanhoudende spier- en gewrichtspijnen – allemaal langdurige klachten na, bij of toegeschreven aan lymeziekte – zijn behandelprogramma's via een revalidatiekliniek te overwegen. Alhoewel voor deze specifieke indicatie medisch bewijs ontbreekt, is een revalidatietraject een gangbare behandeling voor mensen met onbegrepen (en vergelijkbare) lichamelijke klachten. De medische term voor dergelijke onbegrepen lichamelijke klachten is SOLK (somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten). Bij de behandeling daarvan draait het niet zo zeer om het vinden van de oorzaak van de klachten, maar om de klachten dragelijker te maken voor de patiënt. Op de academische lymeziektepoliklinieken van het Radboudumc en Amsterdam UMC wordt dit – wanneer een actieve *Borrelia*-infectie onwaarschijnlijk wordt geacht of is gemaakt – geregeld en met goede ervaringen toegepast. Het is wel belangrijk dat het effect van dergelijke benaderingen wetenschappelijk nader wordt onderzocht (zie 7.1).

Langdurige klachten na, bij of toegeschreven aan lymeziekte hebben vaak ook hun weerslag op het functioneren van mensen op hun werk. Aanpassing van werk in overleg met de bedrijfsarts bij klachten die iemand beperken in het dagelijkse functioneren, kan dan een belangrijke opstap zijn naar herstel. Ook dit is nog niet systematisch onderzocht, maar op de academische lymeziektepoliklinieken van het Radboudumc en Amsterdam UMC is recent een onderzoek gestart om dit beter in kaart te brengen.

PLEASE(5+)-studie: behandeling en impact langdurige klachten – *Hedwig Vrijmoeth & Hadewych ter Hofstede*

In 2010 startte de PLEASE-studie, wat staat voor Persistent Lyme Empiric Antibiotic Study Europe. Dit is een onderzoek naar het effect van langere behandeling met antibiotica bij langdurige klachten door lymeziekte. Dit was een zogenoemd gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek: 280 mensen met langdurige klachten werden verdeeld over drie verschillende behandelingsstrategieën. Die verdeling werd door het lot bepaald (gerandomiseerd) en zowel deelnemers als artsen wisten niet welke deelnemer in welke groep zat (dubbelblind).

Allereerst ontvingen alle deelnemers twee weken antibiotica (ceftriaxon) via het infuus, zodat iedereen in ieder geval één en dezelfde behandeling had gehad. Gedurende de drie maanden daarna werden ze verder behandeld met antibiotica (twee groe-

pen, allebei een ander soort antibioticum) of met een placebo (de controlegroep). Een placebo is een geneesmiddel zonder werkzame stoffen, zodat kan worden gecontroleerd of de antibiotica effect hebben of niet.

De deelnemers werden gevolgd tot één jaar na de start van deze behandeling, onder andere door het afnemen van vragenlijsten over de ernst en het beloop van de klachten en de kwaliteit van leven. Hoewel patiënten in alle groepen in de loop van de tijd enige verbetering rapporteerden, was er geen verschil tussen de met antibiotica of placebo behandelde groepen. Er werd geconcludeerd dat een langdurige antibioticakuur geen voordeel opleverde bij lymepatiënten met langdurige klachten. In 2016 publiceerden de onderzoekers van het Radboudumc de uitkomsten in het vooraanstaande wetenschappelijke tijdschrift *New England Journal of Medicine*.

Vervolgonderzoek PLEASE(5+)

Hiermee is het onderzoek naar langdurige klachten door lymeziekte natuurlijk niet afgerond. Want nog steeds zijn er veel mensen die hulp zoeken vanwege langdurige lymeziekte-gerelateerde of aan lymeziekte toegeschreven klachten, bijvoorbeeld bij de Lymepoliklinieken van het Amsterdam UMC en het Radboudumc. In 2020 is daarom een vervolgonderzoek onder alle PLEASE-deelnemers gestart. Dit onderzoek, dat de naam PLEASE(5+) heeft gekregen, is op het moment dat dit boek uitkomt nog in volle gang. Uniek is dat dit onderzoek is geïnitieerd en uitgevoerd wordt door patiënt-onderzoekers ('ervaringsdeskundigen') in samenwerking met artsen en onderzoekers van het Radboudumc, de Universiteit Leiden en het Amsterdam UMC.

Het doel van PLEASE(5+) is in kaart te brengen hoe het nu, zo'n vijf tot tien jaar na deelname aan het originele PLEASE-onderzoek, gaat met alle deelnemers op het gebied van klachten en kwaliteit van leven, en daarmee inzicht te krijgen in het beloop van hun klachten op de lange termijn. Ook wordt aan alle deelnemers gevraagd of zij in de tussenliggende jaren andere behandelingen of interventies hebben gehad vanwege hun klachten en wat hun ervaringen daarmee zijn. Daarnaast wordt onderzocht wat de impact is van de klachten op werk en arbeidsgeschiktheid. Deelnemers vullen hiervoor eenmalig een uitgebreide vragenlijst in die grotendeels overeenkomt met de vragenlijsten die ze voor hun PLEASE-deelname hebben ingevuld, zodat de resultaten goed vergeleken kunnen worden. Met een aantal deelnemers wordt in interviews en groepsgesprekken verder gesproken over hun ervaringen in de afgelopen jaren op het gebied van behandelingen en zorg, arbeid, mantelzorg en zelfmanagement in relatie tot hun langdurige klachten.

De opslag van bloed- en urinemonsters van deze patiëntengroep maakt het daarnaast mogelijk om te kijken naar eventuele immunologische of metabole processen die een rol zouden kunnen spelen bij langdurige klachten. De onderzoekers verwachten hiermee waardevolle informatie te verzamelen die kan bijdragen aan zorg op maat voor mensen met lymeziekte-gerelateerde klachten.

Oprichting van het Nederlands Lymeziekte-expertisecentrum – *Hans Lobach*

In de meeste landen waar lymeziekte voorkomt, voeren artsen, onderzoekers en patiënten discussie over de diagnostiek en behandeling van de ziekte. Zij hebben soms verschillende zienswijze over de diagnostiek en behandeling van lymeziekte; en in het bijzonder over de oorzaken van langdurige klachten die kunnen blijven bestaan na antibiotische behandeling.

Ook in Nederland voelt een groep patiënten met langdurige aan lymeziekte toegeschreven gezondheidsklachten zich niet gehoord door zorgverleners en onderzoekers. Er is onduidelijkheid over de oorzaak van hun klachten. Deze discussie laaide in

Nederland onder andere op toen de Nederlandse CBO-richtlijn lymeziekte in 2013 werd herzien en sindsdien staan de verschillende partijen soms recht tegenover elkaar.

In 2009 stelde de toenmalige Nederlandse Vereniging voor Lymepatiënten (NVLP, nu Lymevereniging) een document op met hun visie en standpunten. Dat document werd ondertekend door 70.000 mensen en aangeboden aan de Tweede Kamer. Het initiatief resulteerde in een advies van de Gezondheidsraad in 2013 om meer onderzoek te doen naar diagnostiek en naar factoren die het beloop van de ziekte beïnvloeden. Ook zouden artsen bijgeschoold moeten worden over lymeziekte, en de informatie naar het publiek moest eenduidig zijn. De Gezondheidsraad was van mening dat samenwerking tussen verschillende in lymeziekte gespecialiseerde ziekenhuizen de aanpak van de ziekte zou verbeteren. In 2014 werd in de Tweede Kamer het besluit genomen om een landelijk onderzoeks- en behandelcentrum op te richten.

In Nederland wordt al sinds de jaren tachtig onderzoek gedaan naar teken en naar voorkomen, diagnostiek en behandeling van lymeziekte. Na het initiatief van de Lymevereniging en het advies van de Gezondheidsraad besloten het RIVM, Amsterdam UMC en Radboudumc te starten met verdiepend onderzoek naar een aantal onderwerpen die waren benoemd door de Lymevereniging en de Gezondheidsraad, waaronder de langetermijngevolgen van lymeziekte (zie 3.2, kader 'LymeProspect-studie: langdurige klachten na lymeziekte, hoe vaak en waarom?').

In september 2017 leidde bovengenoemde ontwikkelingen tot het oprichten van het Nederlands Lymeziekte-expertisecentrum (NLe); een samenwerking tussen Amsterdam UMC, RIVM, Radboudumc en uitdrukkelijk ook de Lymevereniging. Het doel: terugdringen van het aantal lymeziektepatiënten, sneller en beter diagnosticeren en behandelen van lymeziektepatiënten en patiënten met andere tekenbeetziekten, en verminderen van de ziektelast van patiënten met langdurige aan lymeziekte toegeschreven klachten.

Het patiëntperspectief

Binnen deze samenwerking is ook een prominente rol voor patiënten voorzien. Daardoor zouden zij van meet af aan meer betrokken zijn bij opzet en uitvoering van wetenschappelijk onderzoek. Dit zou er dan toe moeten leiden dat onderzoekers en behandelaars meer aandacht krijgen voor het patiëntperspectief. Bij de start van het NLe werd in een beperkt aantal projecten bekeken of samenwerking in deze projecten een brug zou kunnen slaan tussen patiënten en hun behandelaars.

In de praktijk bleek de samenwerking soms stroef te verlopen, en kostte het veel tijd om tot een gezamenlijke strategie te komen. De brug is dus nog 'onder constructie' en er moet nog wel wat water onderdoor om nader tot elkaar te komen. Wel zijn sinds de oprichting van het NLe nascholingen voor (huis)artsen verzorgd, symposia georganiseerd voor patiënten, een nationale biobank en patiëntenregistratie opgezet en heeft afstemming en uitwisseling van zorg plaatsgevonden tussen het Amsterdam UMC en Radboudumc. Daarnaast is nieuw onderzoek gestart, in meer detail beschreven in verschillende kaders in dit boek. Zo wordt de waarde van nieuwe diagnostische tests onderzocht (zie blz 83 e.v.), worden naast de langetermijngevolgen van lymeziekte voor volwassenen nu ook de gevolgen voor kinderen onderzocht (zie blz 61), en doet men onderzoek naar andere ziekteverwekkers die ook door teken kunnen worden overgedragen (zie blz 69).

Verder liggen er vergevorderde plannen klaar voor de verbetering, innovatie en uitbreiding van de zorgcapaciteit en zijn er – gelukkig ook weer in nadrukkelijk overleg met vertegenwoordigers van de patiëntenvereniging – nieuwe onderzoeksvoorstellen in voorbereiding.

6. Preventie

6.1 Hoe ontdek, herken en verwijder je een teek?

– Fedor Gassner, Jannes van Everdingen & Arnold van Vliet

Hoe ziet een teek eruit?

Een teek is rond of ovaal en plat, en eenmaal volgezogen bijna bolvormig (figuur 24A). Het ontwikkelingsstadium en de soort bepalen de grootte van een teek. Larven (eerste levensfase van een teek) zijn 0,5 tot 1 millimeter groot en hebben zes poten. Nimfen en volwassen teken zijn respectievelijk 2 tot 3,5 millimeter en 7 tot 15 millimeter groot en hebben acht poten (figuur 24B).

Teken zitten vaak op grassen of bladeren van struiken en wachten daar tot een beest of mens langsloopt. Zij 'stappen' dan razendsnel over. Eenmaal op het lichaam kruipt een teek verder, zonder dat men dat voelt, op zoek naar een geschikte plaats om zich vast te hechten. Hun favoriete plekken zijn liezen, knieholtes, oksels, bilspleet, de huid onder randen van het ondergoed en achter de oren. Bij kinderen komen teken ook vaak voor in hun nek en op het hoofd, waarschijnlijk omdat kinderen kleiner zijn (zie 3.1).

Een teek die nog geen bloed heeft gezogen is erg klein: niet groter dan een plat maanzaadje of sesamzaadje. Hij is dan makkelijk over het hoofd te zien. Als een teek lang (enkele dagen) op de huid zit en al die tijd bloed opzuigt, kan hij opzwellen tot een bruin of grijs bolletje ter

Figuur 24A. *Een platte, half volgezogen en een volgezogen volwassen vrouwtjes Ixodes ricinus-teek. (© Anneke Oei & Joppe Hovius).* Figuur 24B. *Verschillende actieve levensstadia van Ixodes ricinus-teken. (Bron: RIVM)*

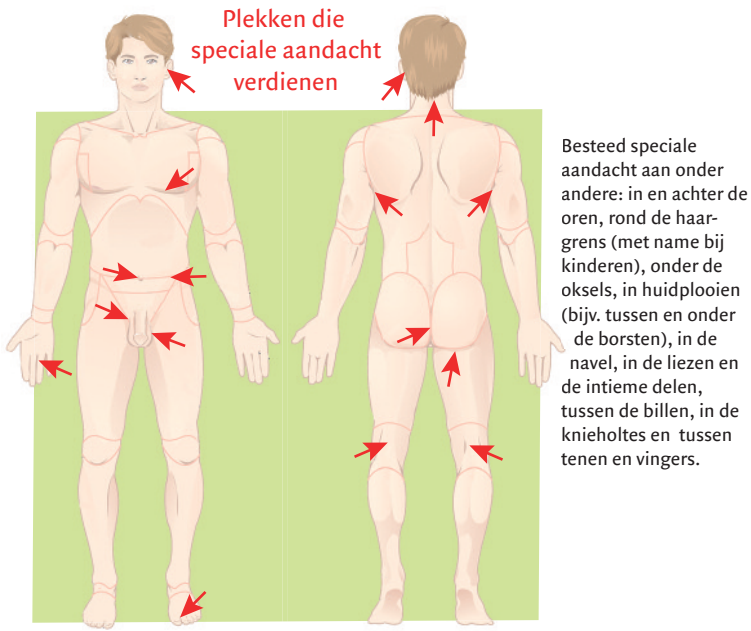
grootte van een erwt (figuur 24A). Bij mensen komt het meestal niet zo ver, maar honden- en kattenbezitters halen dergelijke grotere teken vaak uit de vacht van hun huisdier.

Check je lijf

Teken komen het hele jaar voor, maar ze zijn vooral actief tussen maart en oktober, als het buiten minstens zeven graden Celsius is. In mei, juni en juli worden de meeste mensen door teken gebeten, omdat het dan warmer weer is en er ook meer mensen de natuur in trekken.

Een tekenbeet is pijnloos, omdat in het speeksel van de teek dat in de huid van de mens wordt gespuugd ook een soort verdovingsstoffen en stofjes die de afweer onderdrukken zitten. Je voelt een teek dus niet bijten. Als je in een gebied woont of verblijft waar teken zitten, moet je de huid (inclusief lichaamsplooien) van top tot teen nakijken op teken. Doe dit zo snel mogelijk, en in elk geval nog op dezelfde dag, nadat je een plek met mogelijke teken hebt bezocht.

Kom je dagelijks in gebieden met teken, maak er dan een gewoonte van om jezelf of anderen altijd op een vast moment te controleren, bijvoorbeeld 's avonds na het douchen (figuur 25). Op die manier



Besteed speciale aandacht aan onder andere: in en achter de oren, rond de haargrens (met name bij kinderen), onder de oksels, in huidplooien (bijv. tussen en onder de borsten), in de navel, in de liezen en de intieme delen, tussen de billen, in de knieholtes en tussen tenen en vingers.

Figuur 25. *Plekken die speciale aandacht verdienen bij de tekencheck. (© Jos van den Broek; Bron: thewikireader.com; CC-BY-SA)*

wordt het controleren een routine, net zoals tandenpoetsen. Omdat je de achterkant van je lichaam niet zelf kunt inspecteren, kun je dat iemand anders laten doen of een spiegel gebruiken. Het liefst op een plek met goed licht.

Als een teek net heeft gebeten, lijkt het of er een plat zwart puntje op je huid vastzit. Het lijkt soms ook op een sproetje of moedervlekje. De teek geeft echter een beetje mee en lijkt soms te kantelen. Soms is de huid daaromheen een beetje rood en is er sprake van lichte jeuk. Mensen die vaak door teken worden gebeten, herkennen die jeuk wel, maar toch worden ook zij verrast door teken die ze niet eerder hebben opgemerkt. Dus ook voor hen geldt: 'Na een bezoek aan het groen een tekencheck doen'.

Daarnaast verstoppen teken zich na bezoek aan het groen graag een paar dagen in kleren of schoenen. Als je in oude kleren in de tuin hebt gewerkt, kun je een paar dagen later alsnog een teek oplopen als je die kleren weer aantrekt, ook als je daarna verder niet tussen de planten zit. Wees ook altijd bedacht op meerdere teken. Ze zijn namelijk met veel en er is geen enkele reden te veronderstellen dat slechts één teek je heeft gebeten. Eenmaal in huis gaan teken gelukkig binnen een dag of vijf dood door uitdroging. Een goede manier om teken uit kleding te krijgen is om deze op ten minste zestig graden te wassen, nog droge kleding tien minuten bij zestig graden in de wasdroger te stoppen of de kleding enkele dagen droog weg te hangen.

Waarom zit die teek zo ontzettend vast?

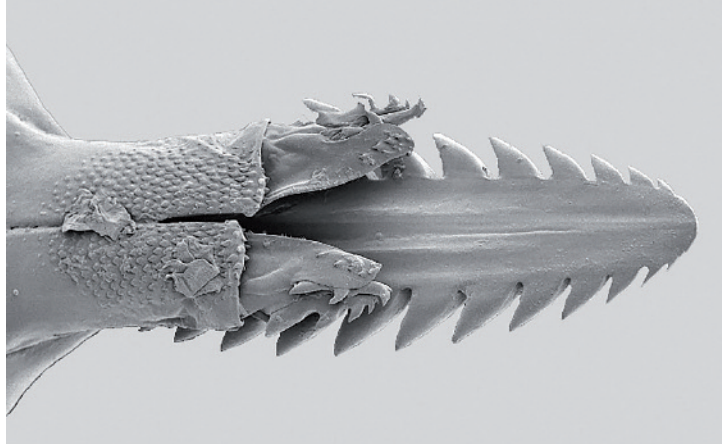
Als ze net in de huid zitten, zijn teken vaak erg klein. Toch kan zo'n teek al flink vastzitten. Een teek drinkt drie tot soms meer dan tien dagen achtereen bloed. In die tijd spuugt het beestje allerlei stofjes de huid in. Van een van die stofjes maakt de teek rond de steeksnuit een soort cement. Dat is zó sterk, dat bij het verwijderen van een teek soms zelfs huid en haar meekomen.

Het beestje is niet voor niets al succesvol sinds de dinosauriërs: de steeksnuit is perfect voor het binnendringen en vooral verankeren in de huid (figuur 26). Aan de tekenkop zit een puntig orgaan: het hypostoom. Daarmee zet de teek zich vast met tientallen weerhaken. Boven op het hypostoom liggen nog twee snijdende kaakdelen: de cheliceren. Deze bewegen op en neer en bij het puntje van het hypostoom zelfs wat opzij. De teek zet zich ook extra schrap met deze kaakdelen. Zelfs als je de teek op de best mogelijke manier verwijdert, blijven er soms wat stukjes van de monddelen achter. Dit zweert vanzelf weer uit de huid en geeft geen verhoogde kans op lymeziekte.

De do's en don'ts van het verwijderen van een teek

Een eenmaal vastgebeten teek kan de lymebacterie of andere ziekteverwekkers overdragen. Een in de huid vastgebeten teek moet je daarom zo snel mogelijk verwijderen. Bij een gemiddelde tekenbeet is de kans op het oplopen van lymeziekte twee tot drie procent, maar hoe langer je wacht, hoe groter die kans wordt.

Omdat de kop van de teek het stevigst is en de meeste *Borrelia*-bacteriën in het lijf van de teek zitten, is het verstandig de teek zo dicht mogelijk bij de huid en daarmee zo goed mogelijk bij de kop beet te pakken. Onderzoek naar het verwijderen van teken is schaars en vaak



Figuur 26. *De steeksnuit van de teek. Het zaagblad in het midden (hypostoom) wordt door de snijdende beweging van de twee gekartelde haakjes (de cheliceren) aan weerszijden langzaam in de huid gestoken. (© Adriaan van Aelst)*

specifiek voor bepaalde tekenverwijderaars. De meeste onderzoeken laten zien dat het verwijderen van de teek met een spits pincet het beste werkt (figuur 27). De teek wordt zo dicht mogelijk op de huid beetgepakt en rechtop met een rustig trekkende beweging verwijderd. Met een puntig pincet kun je ook op lastige plekjes komen, bijvoorbeeld in huidplooien, de navel en achter de oren. Bij een teek die al langer in de huid zit, zwelt de huid soms wat op rond de prikplek. Met een puntig pincet kun je dan toch nog goed bij het kopje. Toch zijn er ook nadelen: het is een nauwkeurig klusje de teek – vaak niet groter dan een sesamzaadje – goed beet te pakken. Bovendien is een pincet met een scherpe punt wat lastiger mee te nemen. Tip: steek het pincet in een kurk van een wijnfles.

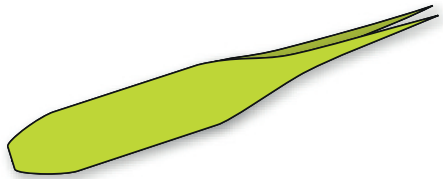
Andere tekenverwijderaars: draaien, slepen of trekken?

Ook verschillende andere typen tekenverwijderaars kunnen handig zijn, zolang de teek maar zo dicht mogelijk bij de huid vastgeklemd wordt. Andere tekenverwijderaars zijn vaak producten met een inkeping (kaartjes, haakjes, lepeltjes), een tang of een lasso (figuur 28). Bij producten met een inkeping wordt de teek in een fijn toelopend sleufje geklemd en vervolgens uit de huid geduwd. Het voordeel hierbij is dat de teek dicht op de huid bij de kop wordt vastgeklemd, en het achterlijf grotendeels onaangetast blijft. Dergelijke producten zijn makkelijk mee te nemen, bijvoorbeeld in een portemonnee, en zijn overal verkrijgbaar.

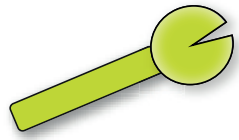
Nadelen zijn dat het sleufje soms te wijd is voor de kleine teken (larven en nimfen), vooral als ze in een huidplooi zitten, en het plastic soms wat kan vervormen. Producten met een tang of lasso zijn bedoeld om de teek loodrecht zo dicht mogelijk op de huid beet te pakken, en deze draaiend te verwijderen. Vooral bij de kleine teken is het lastig de kop beet te houden zonder ze te pletten en te voorkomen dat de teek tussen de tang of lasso uitglipt. Dit soort tangen zijn wel eenvoudig in gebruik, makkelijk mee te nemen en verkrijgbaar in winkels. Teken die nog maar net vastgebeten zitten, zijn soms ook nog prima met scherpe nagels te verwijderen.

Welke tekenverwijderaar je ook gebruikt: het belangrijkste blijft dat een teek zo snel mogelijk verwijderd wordt. Gebruik in ieder geval geen dingen die de teek irriteren, zoals alcohol, zeep, vaseline of vuur. Dit kan ervoor zorgen dat de teek moet overgeven (regurgite-

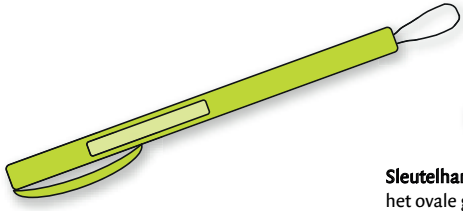
Figuur 27. *Een tekennimf wordt uit de huid verwijderd met een spits pincet. (© Fedor Gassner)*



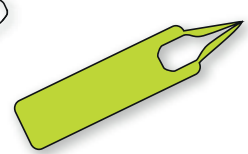
Spits pincet met rechte of kromme punt: Pincet langs de huid houden, teek zo dicht mogelijk op de huid beetpakken en recht uittrekken.



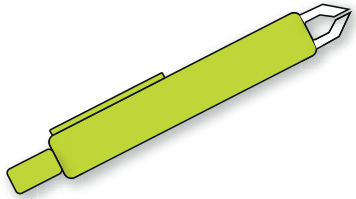
Tekenlepel: Lepel met het sleufje zo dicht mogelijk op de huid onder de teek schuiven en deze in een schuivende beweging verwijderen.



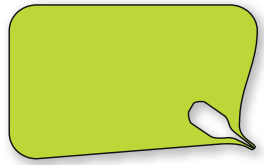
Tekenlasso: Lasso uit de pen drukken, om de teek plaatsen, vastsnoeren en de teek met een draaiende beweging verwijderen.



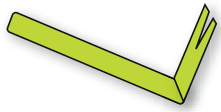
Sleutelhanger-tangetje: Het tangetje met het ovale gat over de teek plaatsen, zo dicht mogelijk op de huid. De tang achteruit trekken tot de teek vastklemt, en verder schuiven totdat de teek uit de huid is.



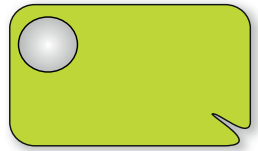
Tekentang: De tang rechtop over de teek plaatsen, de teek met een draaiende en trekkende beweging verwijderen.



Tekenkaartje (trekken): Het kaartje zo dicht mogelijk op de huid plaatsen, met het gat over de teek heen. Vervolgens de teek in het sleufje klemmen, en trekkend schuiven totdat de teek uit de huid is.



Tekenhaakje: Het haakje met het sleufje zo dicht mogelijk op de huid om de teek schuiven. Bij bepaalde modellen moet er alleen een schuivende beweging gemaakt worden; bij andere modellen een draaiende beweging.



Tekenkaartje (duwen): Soms ook uitgevoerd met vergrootglaasje. Het kaartje zo dicht mogelijk op de huid plaatsen. Met het sleufje de teek vastklemmen. Vervolgens duwend schuiven totdat de teek uit de huid is.

ren) en daarmee zijn darminhoud, met daarin vele *Borrelia*-bacteriën, in de huid brengt.

6.2 Preventieve antibiotica na een tekenbeet

– Margriet Harms & Kees van den Wijngaard

Na een tekenbeet wordt meestal geen antibiotica voorgeschreven als er (nog) geen gezondheidsklachten zijn. Een onderzoek in de Verenigde Staten uit 2001 liet echter zien dat één preventieve dosis antibiotica – 200 mg doxycycline – het risico op lymeziekte na een tekenbeet vermindert. In de Nederlandse CBO-richtlijn voor lymeziekte uit 2013 wordt deze preventieve dosis antibiotica genoemd als een behandeloptie na een tekenbeet.

Het gebruik wordt echter nog niet actief aangemoedigd. Het was namelijk niet zeker of de resultaten van dit Amerikaanse onderzoek ook voor Europa zouden gelden. Enerzijds omdat hier andere teken lymeziekte overbrengen en anderzijds omdat de belangrijkste ondersoorten van de lymebacterie hier anders zijn. Ook was niet duidelijk hoe hoog het *Number Needed to Treat* (NNT) zou zijn. Het NNT is het aantal mensen met een tekenbeet dat preventief behandeld moet worden om één geval van lymeziekte te voorkomen. Daarom is onderzocht of preventieve behandeling met antibiotica na een tekenbeet ook effectief is in Nederland. Dit onderzoek is uitgevoerd door het RIVM en gefinancierd door ZonMw.

Onderzoek naar de effectiviteit van preventieve antibiotica

Iedereen met een recente tekenbeet werd via www.tekenradar.nl opgeroepen zich aan te melden en de teek op te sturen naar het RIVM. Door loting werd aan ongeveer de helft van deze groep deelnemers gevraagd om een enkele dosis van 200 mg doxycycline in te nemen binnen 72 uur na het verwijderen van de aangehechte teek. De andere helft werd gevraagd niks te doen. De belangrijkste onderzoeksvraag was of de groep die preventieve antibiotica kreeg minder vaak ver-

< *Figuur 28. Elke tekenverwijderaar heeft zijn eigen gebruiksinstructie: volg de gebruiksaanwijzing. (© Fedor Gassner en Jos van den Broek)*

schijnselen van lymeziekte kreeg na de tekenbeet dan de groep die niets had genomen. Alle deelnemers werden gevolgd via online vragenlijsten om erachter te komen of ze na de tekenbeet wel of geen lymeziekte ontwikkelden. Als deelnemers meldden dat ze mogelijk lymeziekte kregen, dan werd contact gelegd met de huisarts voor bevestiging.

Resultaten: minder gevallen van lymeziekte na preventieve antibiotica

De groep die gevraagd was preventieve antibiotica te nemen na een tekenbeet bestond uit 1041 deelnemers. In deze groep werden tien gevallen van lymeziekte gemeld (0,96%). De groep die gevraagd was om na een tekenbeet niets te nemen, bestond uit 648 deelnemers. Deze groep telde negentien gevallen van lymeziekte (2,9%). Daarmee voorkomt preventieve antibiotica 67% van de lymeziektegevallen na een tekenbeet, maar is de NNT met 51 hoog. Dit betekent namelijk dat je één geval van lymeziekte kunt voorkomen als 51 mensen na een tekenbeet preventieve antibiotica krijgen. Effectiviteit en NNT zijn daarmee vergelijkbaar met die in de Verenigde Staten, ondanks de verschillen in teken- en lymebacteriesoorten. Preventieve antibiotica na een tekenbeet lijkt dus terecht ook in Nederland een behandeloptie.

De NNT ligt echter wel zó hoog dat het niet aan te raden is om na iedere tekenbeet preventief antibiotica te geven; daar hebben we er elk jaar namelijk anderhalf miljoen van. Ook omdat er belangrijke nadelen aan antibioticagebruik kleven, zoals bijwerkingen of resistentieontwikkeling van darm-, keel- of huidbacteriën; nog afgezien van het enorme aantal huisartsbezoeken dat dit met zich mee zou brengen.

Number Needed to Treat lager na hoog-risico tekenbeet

In het onderzoek is ook gekeken of de NNT omlaag kan worden gebracht door alleen preventieve antibiotica te geven na een hoog-risico tekenbeet. Slechts een op de vijf teken is immers besmet met de lymebacterie en teken zitten vaak maar kort vast. De kans op overdracht blijft daardoor laag. Daarom zijn alle teken van deelnemers aan het onderzoek getest op de lymebacterie en is gekeken hoe volgezogen de teek was. Daaruit bleek het risico op lymeziekte sterk verhoogd bij een flink volgezogen teek die besmet was met de lymebacterie. In deze groep was de NNT slechts zes verstrekkingen van preventieve antibiotica om één geval van lymeziekte te voorkomen. Implementatie in de praktijk van deze resultaten is lastig: mensen kunnen vaak moeilijk vaststellen hoe lang de teek heeft vastgezeten en hoe vol deze is gezogen. Ook zijn er wel voorbeelden geweest van zelftests om te bepalen of de teek geïnfecteerd was, maar die bleken onbetrouwbaar.

In de toekomst is het wellicht wel mogelijk om snelle betrouwbare tekentests te ontwikkelen (point-of-care tests). Die kunnen dan gebruikt worden om te bepalen of er sprake is van infectie met de lymebacterie en om te bepalen hoe volgezogen de teek is. Op die manier zou alleen na hoog-risico tekenbeten preventieve antibiotica kunnen worden gegeven. In de landelijke CBO-richtlijn wordt momenteel aangegeven om alleen preventieve antibiotica te overwegen na een tekenbeet met meer dan 24 uur aanhechtingstijd, omdat dat ook een indicator is voor het risico op lymeziekte, alleen is dat helaas minder nauwkeurig.

6.3 Welke middelen zijn tekenwerend?

– Fedor Gassner

Een van de manieren om te voorkomen dat je een tekenbeet oploopt en niet ziek wordt, is jezelf onaantrekkelijk maken voor teken.

Hoe werken antitekenmiddelen?

Een eerste barrière tegen teken is het dragen van dekkende kleding, liefst met de broekspijpen in de sokken gepropt. Aanvullend kun je huid of kleding inspuiten met antitekenmiddel of kleding dragen die tijdens fabricage tegen teken is behandeld. Sommige middelen zorgen ervoor dat de teek niet meer goed kan ruiken, andere middelen zijn irriterend of dodelijk voor de teek. De teek grijpt zich dan niet meer vast vanuit zijn hinderlaag in de vegetatie of laat snel los als hij over een behandeld oppervlak loopt.

Zijn antitekenmiddelen veilig?

Antitekenmiddelen zijn biociden. Voordat in Nederland een product als biocide verkocht mag worden, wordt eerst gekeken of het vei-

lig is voor mens, dier en milieu, én of het product werkt. Er zijn in Nederland veel verschillende merken op de markt. De meeste biociden werken ook tegen muggen en steekvliegen. Per product kan geschiktheid voor zwangeren en kinderen verschillen. Onjuist gebruik kan schadelijk zijn voor de gezondheid, of kunststoffen beschadigen. Het is dus belangrijk altijd de gebruiksaanwijzing goed te lezen.

Verschillende werkzame stoffen

Antitekenmiddelen worden in spuitflacons verkocht, maar soms ook als lotion of als stick. Meestal is één van de in Nederland toegestane werkzame stoffen gebruikt waaronder het bekende DEET of IR3535, Citriodiol, Eucalyptus of Icaridine*. De meeste producten bevatten ook andere bestanddelen, zoals alcohol. Soms is voor de geur citronella of lavendelolie toegevoegd, maar deze stoffen hebben zelf geen sterke werking tegen teken. Ook zijn er producten waarin zonnebrandcrème en antitekenmiddel zijn gecombineerd. Bij gebruik van middelen op basis van DEET wordt geadviseerd eerst zonnebrandcrème aan te brengen, en ongeveer een half uur later het middel met DEET.

Hoe goed werken antitekenmiddelen?

De verschillen tussen de producten zijn niet groot en vergelijken is lastig omdat er geen standaardtestmethodes zijn. Nadat het middel is opgebracht geeft het – afhankelijk van onder andere de concentratie werkzame stof – enkele uren bescherming op de plek waar het is aangebracht. Teken kunnen dus om de behandelde plekken heenlopen. Ook kunnen regen, natte vegetatie of zweten de werkzaamheidsduur verkorten. Antitekenmiddelen moeten vooral worden gezien als ondersteuning van de bescherming, en moeten worden gecombineerd met bijvoorbeeld het grondig controleren van het lichaam en de kleding op teken.

Prijs, beschikbaarheid, ervaring, geur, mogelijke huidirritaties en leeftijd kunnen een rol spelen bij de keuze voor een product. Middelen op basis van DEET zijn al jaren het meest verkocht. DEET is echter ongeschikt voor kleine kinderen en tast kunststoffen aan. Andere middelen zijn milder en geschikter voor jongere kinderen.

Beschermende kleding tegen tekenbeten

Er is ook kleding die fabrieksmatig behandeld is met de werkzame stof permethrin. Dergelijke kleding is uitgebreid getest door militairen in Duitsland en biedt, indien dekkend gedragen, bijna volledige bescherming tegen tekenbeten. Permethrin wordt ook gebruikt in luizenshampoo, klamboes en zalf tegen schurft. De stof doodt teken en treedt langzaam uit het textiel, waardoor bepaalde producten na tientallen wasbeurten nog steeds werkzaam zijn. Er wordt gewerkt aan Europese kwaliteitseisen voor dergelijke kleding. Het is namelijk bij huidige producten niet altijd duidelijk welke permethringehaltes (of andere middelen) worden gebruikt en of producten ook daadwerkelijk werken én veilig zijn voor de gezondheid.

Nuttige informatie over antitekenmiddelen is te lezen op de website www.waarzitwatin.nl.

6.4 Ontembare teken

– Marieta Braks & Hein Sprong

Voorkomen is beter dan genezen: dat geldt ook voor lymeziekte. Op dit moment zijn persoonlijke beschermingsmaatregelen, het snel verwijderen van de teek en een eventuele profylactische korte antibioticakuur (zie 6.1-6.3) nog de voornaamste manier om lymeziekte te voorkomen. Waarschijnlijk kan in de (nabije) toekomst een lymevaccin aan deze maatregelen worden toegevoegd (zie 6.6).

In tegenstelling tot de Verenigde Staten wordt in Europa nog weinig gedaan om de teek zelf te bestrijden. Terwijl er wel degelijk maatregelen mogelijk zijn om de dichtheid van teken in een gebied te verminderen en daardoor de mate van contact van mensen met teken te verlagen. De meest voor de hand liggende plekken om dergelijke maatregelen te treffen zijn zogenaamde 'hotspots'. Dat zijn plekken waar veel mensen én veel teken zijn, zoals natuurkampeerterreinen en po-

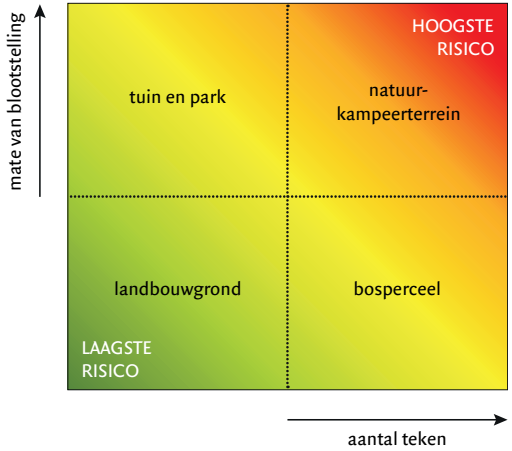
* DEET (N,N-d-ethyl-meta-tolueenamide), IR3535 (EBAAP of ethyl-N-acetyl-N-butyl-β-alaninaat), Citriodiol (PMD of p-menthaan-3,8-diol of (Corymbia) Eucalyptus citriodora olie), Icaridine (picaridine, KBR 3023 of hydroxyethyl-isobutyl-piperidine-carboxylaat).

pulaire natuurrecreatiegebieden (figuur 29). Op plekken waar betrekkelijk weinig mensen komen, maar wel veel teken zitten zoals in bospercelen, hebben persoonlijke beschermingsmaatregelen de voorkeur.

Beheersing van plaagdieren, zoals de teek, is mogelijk door in te grijpen in hun belangrijkste levensbehoeftes. Die bestaan over het algemeen uit de aanwezigheid van voldoende voedsel en water, beschutting en de mogelijkheid om zich voort te kunnen planten. Als we dit principe op de schapenteek toepassen dan herkennen we vier aangrijpingspunten voor maatregelen (figuur 30).

Beschutting en water

Schapenteken brengen het overgrote deel van hun leven inactief in de omgeving door. Naast twee of drie bloedmaaltijden drinken ze verder niet, ze nemen vocht op (en verliezen het weer) door hun poriën. Ook kunnen ze niet graven of springen. Daarom is de aanwezigheid van een strooisellaag onmisbaar voor zowel het behoud van een juis-



Figuur 29. *Een schematische representatie van het risico op tekenbeten, opgebouwd uit het aantal teken (X-as) en de blootstelling (Y-as). In de verschillende kwadranten (inclusief voorbeeld) zijn verschillende maatregelen denkbaar om lymeziekte te voorkomen. In de rode gebieden is de inzet van maatregelen om teken te bestrijden het meest efficiënt. (Bron: Marieta Braks)*

LEVENS-BEHOEFTES	RAND-VOORWAARDEN	STIMULERENDE FACTOREN	LIMITERENDE FACTOREN
voedsel	gewervelde dieren	goede leefomgeving voor wilde dieren	verstoring
water	luchtvochtigheid > 80%	schaduw	directe zon
beschutting	strooisellaag	struiken en planten	harde ondergrond (zand, asfalt)
partners	mannetjes én vrouwtjes teken	hertachtigen	afwezigheid van hertachtigen

Figuur 30. *Overzicht van levensbehoeftes van de schapenteek. (Bron: Marieta Braks & Hein Sprong; © Jos van den Broek)*

te waterbalans als bescherming tegen vijanden. De strooisellaag is dat deel van de bodem waar dode, gevallen bladeren nog herkenbaar aanwezig zijn en verteringsprocessen van organisch materiaal gaande zijn. Daarnaast is de lengte van de periode dat de schapenteek zich kan ophouden in de vegetatie om daar te wachten op een gastheer, sterk afhankelijk van de heersende luchtvochtigheid. Die periode is langer bij een grotere luchtvochtigheid, bijvoorbeeld op schaduwrijke plekken. Dat maakt zijn kansen op een succesvolle ontmoeting met een gastheer een stuk hoger. Om deze reden worden teken nauwelijks gevonden op een gazon, maar wel in de borders en bosschages van parken en tuinen. Uit onderzoek is helaas gebleken dat verwijderen van de strooisellaag niet erg effectief is. Daarnaast is er een sterke behoefte om stedelijk groen te laten verwilderen en dus juist minder in te grijpen, omdat dat gunstig is voor de diversiteit van planten, insecten en andere stadse dieren (zie 1.2).

Voedsel en partners

De schapenteek is voor voedsel volledig afhankelijk van de aanwezigheid van gewervelde dieren die als gastheer dienen voor het opnemen van bloed: de enige voedselbron van de teek. In Nederland is al veel onderzoek gedaan naar de invloed van verschillende gastheren op de dynamiek van tekenpopulaties. Het blijkt dat met name hertachtigen zoals reeën een grote invloed hebben op de tekenpopulaties, omdat ze tamelijk exclusief gastheer zijn voor de voortplantende

vrouwtjes. Door het experimenteel uitsluiten van reeën in stukjes bos verminderde de tekendichtheid aanzienlijk. Uit soortgelijk buitenlands onderzoek komen dezelfde resultaten naar voren. Er loopt op dit moment een experiment waarbij twee natuurkampeerterreinen, waar ook veel mensen komen, zijn omheind om reeën te weren, in de hoop dat er straks veel minder teken zullen zijn. Of die omheining zorgt voor minder tekenbeten op natuurkampeerterreinen zal de toekomst uitwijzen. Een omgekeerde aanpak is de inzet van zogeheten lokschapen. Het idee daarachter is om de teken te laten voeden op de schapen en dan de schapen met de teken snel uit het gebied te verwijderen. Deze aanpak werkt op kleine schaal maar de praktische toepassing is lastig en moet nog worden onderzocht.

Bestrijdingsmiddelen en -manieren

Op kleine schaal wordt onderzoek gedaan naar het beheersen van tekenpopulaties met chemische of biologische bestrijdingsmiddelen. Door de bijzondere levensstijl van teken – inactief levend in strooiselaag en terend op een monotoon dieet (bloed) – bleek het lastig om chemische bestrijdingsmiddelen in te zetten waarbij alleen teken gedood worden en andere (bodem)organismen onaangetast blijven. In de Verenigde Staten is het gelukt het aantal *Ixodes scapularis*-teken – een naast-familielid van onze schapenteek – te verminderen met biociden op de vacht van de belangrijkste gastheer – het witstaarthert. Deze vorm van tekenbeheer is in Nederland echter niet haalbaar en wenselijk: enerzijds vanwege het gedrag van reeën en anderzijds vanwege de invoelbare weerstand tegen gebruik van chemische middelen in de natuur. Ook aan het mengen van lymevaccins door het voedsel van wilde muizen om zo het aantal met *Borrelia*-geïnfecteerde teken te verminderen, kleven praktische en ecologische bezwaren. De voorkeur gaat daarom uit naar biologische bestrijding van teken met natuurlijke vijanden zoals sluipwespen, schimmels en aaltjes. Echte successen met deze aanpakken zijn tot op heden helaas uitgebleven. In de toekomst zou bestrijding van teken met antitekenvaccins in combinatie met lokschapen of andere gedomesticeerde grazers een mogelijkheid kunnen bieden (zie 6.5).

Helaas moeten we voor nu concluderen dat het – ondanks de decennialange inzet van onderzoekers in zowel Europa als de Verenigde Staten – nog niet gelukt is om tekenpopulaties drastisch terug te dringen, zonder de natuur geweld aan te doen. De tendens is daarom om meer in te zetten op interventies op lokale hotspots in plaats van ingrijpende maatregelen op grote schaal.

6.5 Een vaccin tegen teken

– Jos Trentelman & Joppe Hovius

De teek heeft een vergaande wisselwerking met zijn gastheer. Dit heeft een specifieke reden: als de teek zich heeft vastgebeten in de huid moet deze – anders dan bijvoorbeeld een mug – meerdere dagen vastzitten om voldoende bloed te kunnen zuigen. De teek spuugt daarom speekseleiwitten in de huid van de gastheer. Die tekenspeekseleiwitten remmen onder andere de bloedstolling en beïnvloeden het afweersysteem van de gastheer (zie 2.2). Zo blijft het bloed dun genoeg voor de teek om op te 'drinken' en probeert de teek te voorkómen dat hij, zoals een splinter, uit de huid zweert. Dit is natuurlijk heel ingenieus van de teek. Maar deze tekenspeekseleiwitten zijn mogelijk toch ook de achilleshiel van de teek, omdat het afweersysteem nou eenmaal erg goed lichaamsvreemde stofjes kan herkennen.

Hoewel de tekenspeekseleiwitten in eerste instantie het afweersysteem kunnen remmen, leert het afweersysteem na meerdere tekenbeten deze eiwitten wel degelijk te herkennen en aan te vallen. Dat zorgt voor een sterke lokale ontstekingsreactie op de plek van de tekenbeet. Deze opgebouwde afweer, ofwel immuniteit, tegen tekenbeten werd al in 1939 beschreven bij cavia's en konijnen en wordt tekenimmuniteit genoemd. Door deze tekenimmuniteit wordt de teek afgestoten; de teek kan zich minder goed vastbijten en zich ook niet volzuigen. Over de jaren is veel bekend geworden over tekenimmuniteit, maar nog niet hoe het precies werkt. Daarvoor is meer onderzoek nodig. Tot nu toe is tekenimmuniteit alleen beschreven in dieren en ondanks dat het erop lijkt dat mensen ook een vorm van tekenimmuniteit kunnen ontwikkelen, is dit nog niet experimenteel bewezen.

Tekenimmuniteit bij mensen
– Joppe Hovius

Door het onderzoeken van tekenspeeksel en de afweerreactie van mensen tegen teken, kan een vaccin worden ontwikkeld tegen de teek om zo lymeziekte, en potentieel ook andere tekenbeetziekten, te voorkomen. In het kader van dit onderzoek wordt een menselijk teken-challenge model opgezet. Hierbij worden vrijwilligers meerdere malen blootgesteld aan niet-besmette in het laboratorium gekweekte teken. Hiermee kan worden bewezen dat mensen tekenimmuun kunnen worden. Minstens net zo belangrijk: de materialen (waaronder bloed) van deze vrijwilligers kunnen niet alleen worden gebruikt om te leren hoe tekenimmuniteit precies werkt, maar ook om tekeneiwitten te ontdekken die gebruikt kunnen worden voor een succesvol vaccin tegen de teek. Dit onderzoek start in de loop van 2021 en wordt mogelijk gemaakt door een VIDI-beurs van ZonMw.

Het is natuurlijk mooi om immuun te zijn tegen teken, maar teken zelf zijn niet het grote probleem; dat zijn de ziekteverwekkers die ze overbrengen. Laboratoriumexperimenten hebben laten zien dat tekenimmuniteit ook de overdracht van de *Borrelia*-bacterie voorkómt. Het idee is om met een vaccin tegen teken deze immuniteit tegen tekenbeten na te bootsen. Een dergelijk antitekenvaccin zou dan ook beschermen tegen door teken overdraagbare aandoeningen, waaronder lymeziekte. Er is al een antitekenvaccin beschikbaar voor koeien; dit vaccin is specifiek tegen een tropische koeienteek en is succesvol in het bestrijden van deze teken en de ziekteverwekkers die ze overbrengen. Helaas werkt dit vaccin niet tegen onze eigen schapenteek *Ixodes ricinus* en dus niet tegen de *Borrelia*-bacterie.

Daarom wordt er hard gezocht naar een vaccin tegen *Ixodes ricinus* en andere *Ixodes*-tekensoorten. In die zoektocht naar een vaccin wordt onder andere gekeken welke tekenspeekseleiwitten worden herkend door het afweersysteem van dieren die tekenimmuniteit hebben ontwikkeld. Als zo'n dier antistoffen heeft tegen een bepaald tekenspeekseleiwit, dan zou vaccinatie met dit tekenspeekseleiwit dit fenomeen namelijk kunnen nabootsen. Er zijn, zoals beschreven in hoofdstuk 2.2, al meerdere tekenspeekseleiwitten ontdekt, onder andere de eiwitten genaamd Salp15, tHRF en TSLPI. Deze eiwitten zijn getest als vaccin in dierexperimenteel onderzoek en het bleek dat de antistoffen gemaakt tegen deze tekenspeekseleiwitten, de functie van de tekenspeekseleiwitten blokkeerden en een lokale afweerreactie op de plek van de tekenbeet veroorzaakten. Hierdoor kon de overdracht van de *Borrelia*-bacterie van de teek naar de gastheer deels worden voorkomen. Dit is hoopvol, maar we hebben andere en sterkere vaccinkandidaten nodig die de overdracht van de *Borrelia*-bacterie nog beter kunnen tegengaan. Een mogelijkheid zou zijn een combinatievaccin dat zich zowel tegen de teek als de *Borrelia*-bacterie richt.

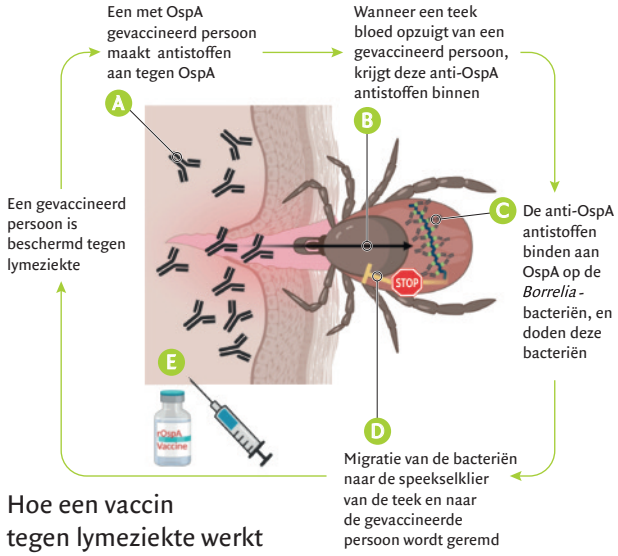
Als er eenmaal een veilig en effectief vaccin is tegen de teek, kan dit mogelijk worden ingezet om de mens te beschermen tegen lymeziekte en eventueel zelfs ook andere door teken overdraagbare infectieziekten. Een andere aanpak is belangrijke gastheren van de teek te vaccineren met een antitekenvaccin om zo het aantal teken in de Nederlandse natuur te verminderen (zie 6.4).

6.6 Een vaccin tegen lymeziekte

– Abhijeet Nayak, Alexis Burnham, Michelle Klouwens & Joppe Hovius

Een vaccin tegen lymeziekte voor mensen is er niet, maar daar is na decennia hard werken, inmiddels wel zicht op. De groeiende wereldwijde ziektelast en het grote aantal verschillende soorten *Borrelia*-bacteriën vragen om een vaccin dat bescherming biedt tegen verschillende *Borrelia*-bacteriën.

De eerste pogingen om een vaccin te ontwikkelen dateren van kort na de ontdekking van de *Borrelia*-bacterie in de jaren tachtig van de vorige eeuw. Aanvankelijk werd een vaccin van gedode bacteriën bereid en uitgetest in dierstudies. Een paar jaar later ontdekte men een eiwit op het buitenoppervlak van de *Borrelia*-bacterie, het *outer surface protein* A (OspA), dat via genetische modificatie op grote schaal kon worden nagemaakt. Hiermee werd een vaccin ontwikkeld dat bij dieren bescherming bood tegen lymeziekte. Het OspA-eiwit zit op het opper-



Figuur 31. Werkingsmechanisme van het vaccin dat is gebaseerd op het eiwit OspA op het buitenoppervlak van de Borrelia-bacterie. (© Abhijeet Nayak; aanpassingen Jos van den Broek)

vlak van *Borrelia*-bacteriën die zich in de darm van de teken bevinden. Maar, wanneer de teek aan een bloedmaaltijd begint, verdwijnt het eiwit van het oppervlak. De *Borrelia*-bacteriën maken op het moment dat ze van de teek naar de mens worden overgedragen een ander oppervlakte-eiwit aan, namelijk het outer surface protein C (OspC).

Hoe kan het OspA-vaccin dan eigenlijk werken? Dat kan door een uniek transmissie-blokkeringsmechanisme. Dat werkt als volgt: als een teek zich voedt op iemand die is gevaccineerd met het OspA-vaccin, dan worden OspA-antistoffen door de teek opgenomen tijdens de bloedmaaltijd. Deze OspA-antistoffen binden zich vervolgens aan het OspA-eiwit op de *Borrelia*-bacterie en doden de bacterie in de darm van de teek, nog voordat deze überhaupt kan worden overgedragen naar de mens (figuur 31).

Twee farmaceutische bedrijven – SmithKline Beecham (nu GSK) en Pasteur Mérieux Connaught (nu SanofiPasteur) – ontwikkelden in het verleden een OspA-vaccin voor lymeziekte bij de mens, respectievelijk LYMErix en ImmuLyme. Beide vaccins bleken in klinische studies in mensen na drie inentingen effectief: 76 procent voor LYMErix en zelfs 92 procent voor ImmuLyme). Na klinische studies was LYMErix beschikbaar voor menselijk gebruik in de Verenigde Staten van 1998-2002. Kort nadat het vaccin op de markt kwam, kwamen er echter meldingen van vaccin-gerelateerde gewrichtsontstekingen. Vervolgens werd gespeculeerd dat vaccinatie met OspA kon leiden tot een autoimmuunreactie, omdat een deel van het OspA-eiwit van de *Borrelia*-bacterie gelijkenis vertoonde met een menselijk eiwit. Door de vaccinatie zou het afweersysteem zich gaan richten tegen eigen weefsel en zo een ontstekingsreactie veroorzaken. Dat leidde tot verschillende schadeclaims.

Hoewel het 'Amerikaanse RIVM' (Center for Disease Control, CDC) deze claims van de hand wees, leidde het wel tot grote rechtszaken tegen SmithKline Beecham. Door de negatieve publieke beeldvorming daalde ook de verkoop van LYMErix zodanig dat de firma in 2002 zich genoodzaakt voelde het vaccin van de markt te halen. ImmuLyme werd hierdoor überhaupt nooit geregistreerd voor commercieel gebruik.

Meer recentelijk zijn er tweedegeneratie OspA-vaccins ontwikkeld. In deze vaccins is het deel van het OspA-eiwit dat zou leiden tot autoimmuunreacties zekerheidshalve verwijderd. Bovendien, in tegenstelling tot de oude OspA-vaccins, bevatten deze vaccins meerdere OspA-varianten van verschillende *Borrelia*-soorten die verantwoordelijk zijn voor lymeziekte in de Verenigde Staten en Europa. Baxter Biosciences ontwikkelde een vaccin met in totaal zes OspA-varianten van vier *Borrelia*-soorten. Van dit vaccin is in gezonde vrijwilligers aangetoond dat het veilig was en welke dosering de gewenste afweerrespons opwekte. Een grootschalig klinisch onderzoek in mensen dat had moeten aantonen dat het vaccin ook voldoende effectief was tegen lymeziekte is, om onbekende redenen, nooit uitgevoerd. Biotechnologiebedrijf Valneva ontwikkelde het zogenaamde VLA15-vaccin, bestaande uit fragmenten van het OspA-eiwit die samen zes OspA-varianten vertegenwoordigen. Ook dit vaccin is in mensen getest op veiligheid en de juiste dosering. Recentelijk is Valneva een samenwerking aangegaan met Pfizer om het vaccin verder te ontwikkelen. Een vaccin tegen lymeziekte komt dus met de dag dichterbij.

7. Nawoord

7.1 Wat we (nog niet) weten over teken en tekenbeetziekten

– Joppe Hovius

Na de nauwgezette ontdekking en beschrijving van lymeziekte in de Verenigde Staten door professor Allen Steere – de auteur van hoofdstuk 1.1 – ruim vier decennia geleden, is de bekendheid van lymeziekte enorm toegenomen. Ook zijn er meer teken en komt lymeziekte steeds vaker voor (zie 1.2 en 1.3). Hierdoor is het onderzoek naar deze ziekte in een stroomversnelling gekomen. In dit boek hebben wij laten zien wat we in de afgelopen jaren te weten zijn gekomen over teken, lymeziekte en andere tekenbeetziekten. Dat is best veel. Uiteraard is er ook nog veel wat we nog niet weten, mede getuige de verschillende lopende onderzoeken die in dit boek aan de orde zijn gekomen. Er zitten dus nog belangrijke hiaten in onze kennis.

Preventie

Voorlichting, aanbrengen van tekenwerende middelen, tijdige tekenchecks, snel verwijderen van teken en preventieve antibiotica zijn de huidige wapens in ons arsenaal om lymeziekte te voorkomen. Alle zijn in 6.1, 6.2 en 6.3 aan bod gekomen, maar er is winst te behalen. Beter inzicht in de complexe levenscycli van teken en de verschillende ziekteverwekkers, en het identificeren van de belangrijkste factoren die bijdragen aan de toename van het aantal teken, kunnen aanknopingspunten geven om gericht in te grijpen in de natuur om het aantal teken te verminderen. Denk daarbij aan het plaatsen van hekken op bepaalde hotspots om reeën te weren. Reeën en andere herten zijn belangrijke gastheren voor volwassen vrouwtjesteken, die van deze dieren afhankelijk zijn voor hun bloedmaaltijd, die ze nodig hebben om eitjes te leggen. Wanneer er geen geschikte gastheren zijn, kunnen de volwassen vrouwtjesteken geen eitjes leggen en daarmee verminder je dus het aantal teken. Dat geeft dan op haar beurt weer een lager risico op lymeziekte (of andere tekenbeetziekten) voor de mens. Bij deze en vergelijkbare interventies stonden wij uitgebreider stil in 6.4.

Ook meer kennis van de moleculaire interacties tussen de *Borrelia*-bacterie, teken en hun gastheren kan bijdragen aan nieuwe preventieve middelen. Dat biedt bijvoorbeeld de mogelijkheid om vaccins te ontwikkelen tegen bestanddelen van de teek. Dergelijke tekenvaccins zorgen ervoor dat teken zich niet goed kunnen voeden (zie 6.5). Zulke vaccins kunnen bijvoorbeeld ingezet worden om wilde dieren te vaccineren om zo het aantal teken in de natuur te verminderen. Tekenvaccins die ook de overdracht van ziekteverwekkers van de teek naar de gastheer kunnen voorkomen, zouden zelfs kunnen worden toegepast in mensen. Hiermee zouden lymeziekte, en in theorie ook andere tekenbeetziekten, kunnen worden voorkomen. Dit onderzoek staat nog in de kinderschoenen en dergelijke vaccins zijn nog niet op mensen getest.

Onderzoek naar een vaccin gericht tegen de *Borrelia*-bacterie is al veel verder. In het verleden is er een vaccin op de markt gebracht dat mensen in de Verenigde Staten beschermde tegen lymeziekte. Dat vaccin is, onder andere vanwege vermeende bijwerkingen, na vier jaar gebruik in 2002 weer van de markt gehaald. Een nieuw ontwikkeld vaccin is zo aangepast dat dit 'probleem' wordt omzeild. Ook biedt het nieuwe vaccin bescherming tegen de belangrijkste *Borrelia*-bacteriesoorten in de Verenigde Staten en Europa. Dit vaccin is al in mensen getest op veiligheid en de juiste dosering. Er worden zelfs al voorbereidingen getroffen om de effectiviteit van het vaccin te onderzoeken in een grote zogeheten fase 3-studie met tienduizenden deelne-

mers. Een vaccin tegen lymeziekte zou een krachtig wapen zijn om de opmars van deze ziekte te voorkomen (zie 6.6).

Diagnostiek

Het aantonen van antistoffen tegen de *Borrelia*-bacterie in het bloed zal ook in de toekomst een belangrijke plaats blijven houden in de diagnostiek naar lymeziekte. De belangrijkste beperkingen van de huidige indirecte antistoftests zijn de beperkte gevoeligheid in het vroege stadium van de ziekte en het onvermogen om goed onderscheid te maken tussen een oude genezen en een actieve *Borrelia*-bacterie-infectie (zie 4.1). Onderzoek naar betere tests staat dan ook hoog op de (inter)nationale onderzoeksagenda. Nieuwe diagnostische indirecte tests zijn in ontwikkeling en meerdere onderzoeksgroepen zoeken naar nieuwe tests, testalgoritmes en testplatforms (zie onder andere ook het kader over de VICTORY-studie in hoofdstuk 4). Het is niet waarschijnlijk dat dit voldoende zal zijn om de beperkingen van de huidige indirecte tests volledig ongedaan te maken.

Daarom wordt er ook onderzoek gedaan naar nieuwe tests die de *Borrelia*-bacterie zelf kunnen aantonen. Dit zullen vooral varianten zijn van de huidige moleculaire tests die de aanwezigheid van genetisch materiaal van de *Borrelia*-bacterie aantonen (zie 4.1). Er zijn al enkele van dit soort nieuwe-generatietests in omloop, maar daarvan is de toegevoegde waarde vooralsnog nog niet duidelijk of zelfs twijfelachtig. Meer en gedegen onderzoek is nodig. In vergelijking met de diagnostiek naar lymeziekte staat die naar andere tekenbeetziekten nog helemaal in de kinderschoenen. Dit vereist dus zeker verder onderzoek (zie 3.3).

Behandeling

De verschillende stadia van lymeziekte laten zich over het algemeen goed behandelen met antibiotica (zie 5.1). Wel kunnen er langdurige klachten optreden, ook na een volledige antibioticakuur (zie 3.2). Een aanhoudende *Borrelia*-infectie lijkt relatief zeldzaam en standaard aanvullende behandeling met gangbare antibiotica voor aanhoudende klachten blijken niet effectief. Andere factoren lijken hierin een rol te spelen. Welke dat zijn, is niet goed bekend, en wordt momenteel onderzocht (zie 3.2, kader 'LymeProspect-studie: langdurige klachten na lymeziekte, hoe vaak en waarom?'). Het is belangrijk om deze factoren te identificeren, opdat gerichte behandelingen kunnen worden ontwikkeld. De maatschappelijke vraag hiernaar is groot en de roep hierom is luid. Totdat deze gerichte therapieën voorhanden zijn, zou algemene ondersteunende therapie, zoals bijvoorbeeld fysiotherapie of revalidatie, wellicht een uitweg kunnen bieden. Maar ook dat is nog niet goed onderzocht. En ook al is standaard aanvullende antibiotica voor iedereen met langdurige klachten niet de oplossing gebleken, misschien is er een subgroep te ontdekken die wel degelijk baat heeft bij een aanvullende antibioticakuur. Of dit dan de gebruikelijke antibiotica zouden moeten zijn of andere en nieuwere antibiotica is nog een vraag die boven de markt hangt.

Voor heel specifieke uitingen van lymeziekte, bijvoorbeeld aanhoudende ontsteking van het kniegewricht, is bekend dat in plaats van aanvullende antibiotica beter middelen die de afweer onderdrukken kunnen worden gegeven (zie 3.2 en 5.1). De behandeling hiervan berust momenteel hoofdzakelijk op de ervaring en aanbevelingen van experts. Ook dit vergt nader onderzoek. Aangezien dit een in Europa relatief zeldzame uiting is van lymeziekte, is internationale samenwerking een vereiste. Wellicht dat dergelijk onderzoek ook belangrijke inzichten kan geven over de ontstaanswijze of behandeling van andere uitingen van lymeziekte.

Zoals hierboven en elders in dit boek beschreven, is bij patiënten met aan lymeziekte toegeschreven klachten en een positieve antistoftest, niet altijd duidelijk of er sprake is van actieve lymeziekte of dat het een 'litteken in het bloed' betreft van een eerdere en genezen *Borrelia*-infectie die geen behandeling behoeft. Nieuwe tests die dit onderscheid wel kunnen maken zijn zeer wenselijk. Totdat die er zijn, geeft de nationale richtlijn aan dat de arts in voorkomende gevallen kan overwegen een zogeheten 'proefbehandeling' met antibiotica voor te schrijven (zie 5.1). Maar welke patiënten hebben baat bij een dergelijke behandeling en welke niet? En hoe zou die proefbehandeling er het beste uit kunnen zien? Dat is nog onduidelijk. Nederland heeft bij uitstek de infrastructuur om dergelijk onderzoek op te zetten. Al was het maar vanwege het bestaan van het Nederlands Lymeziekte-expertise centrum met een nationale biobank, een actieve en betrokken onderzoeksgemeenschap en patiëntenvereniging, en het online

platform www.tekenradar.nl waar potentiële deelnemers zich kunnen aanmelden (zie 5.1, kader 'Oprichting van het Nederlands Lymeziekte-expertisecentrum').

Tot slot, ook andere tekenbeetziekten worden genoemd als oorzaak van de klachten in patiënten met langdurig aan lymeziekte toegeschreven klachten of aanhoudende klachten na antibiotische behandeling voor lymeziekte. Maar hoe vaak andere bacteriën, virussen en parasieten in Nederlandse teken daadwerkelijk tot ziekte leiden en of ze een rol spelen in het optreden van langdurige klachten na een antibioticakuur voor lymeziekte is niet bekend. Dit wordt momenteel onderzocht (zie 3.3 kader 'Ticking on Pandora Box' en 3.2 kader 'LymeProspect-studie: langdurige klachten na lymeziekte, hoe vaak en waarom?'). Deze kennis is nodig om te bepalen of hier in de behandeling van dergelijke klachten rekening mee kan – of zou moeten – worden gehouden.

AUTEURS

Drs. T. Azagi, onderzoeker RIVM Centrum Infectieziektebestrijding
Drs. M. E. Baarsma, arts-onderzoeker VICTORY-studie, Amsterdam UMC, locatie AMC
Drs. J.W. Bakker, promovendus laboratorium voor Entomologie, WUR
Dr. M.A.H. Braks, medisch entomoloog, RIVM Centrum Infectieziektebestrijding
Drs. M.A.E. Brouwer, onderzoeker Lyme-expertisecentrum Radboudumc
Drs. R.A. Bruinsma, kinderarts Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn
Drs. A.C. Burnham, onderzoeker, Amsterdams Multidisciplinair Lymeziekte Centrum, Amsterdam UMC, locatie AMC
Prof. dr. J.T. van Dissel, directeur RIVM Centrum Infectieziektebestrijding
Dr. L.A.G. van Duijvendijk, Toegepaste Biologie, HAS Hogeschool
Dr. H.J. Esser, assistent professor Wildlife Ecology & Conservation groep en TBEV-COMEIN onderzoeker, WUR
Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog en voorzitter stichting BWM
Dr. F. Gassner, tekendeskundige, zelfstandig adviseur Gassner Biologisch Risico Advies
Dr. ir. A. van de Graaf, wetenschapsjournalist
M.G. Harms MSc, onderzoeker infectieziekten epidemiologie, RIVM Centrum Infectieziektebestrijding
Prof. D. Heylen, hoofddocent, Eco-Epidemiologie groep, Departement Biomedische Wetenschappen, Instituut voor Tropische Geneeskunde, Antwerpen, België
Dr. T.R. Hofmeester, ecoloog, onderzoeker afdeling Wildlife, Fish en Environmental studies, SLU
Dr. H.J.M. ter Hofstede, internist infectioloog Lyme-expertisecentrum Radboudumc
E. Hoogland, ervaringsdeskundige
Drs. D. Hoornstra, arts-onderzoeker 'Ticking on Pandora's box', Amsterdam UMC, locatie AMC
Prof. dr. J.W. Hovius, hoogleraar inwendige geneeskunde, internist-infectioloog, Amsterdam UMC, locatie AMC. Oprichter van het Amsterdams Multidisciplinair Lymeziekte Centrum, betrokken bij het Europese INTERREG project NorthTick en partner van het Nederlands Lymeziekte-expertisecentrum

Dr. K.E. Hovius, bioloog en veterinair onderzoeker
Dr. A. Ibáñez-Justicia, entomoloog, Centrum Monitoring Vectoren, Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA)
Dr.ir. P.A. Jansen, universitair hoofddocent WUR
Prof. dr. L.A.B. Joosten, hoogleraar mechanismen van ontstekingsziekten, Radboudumc
Drs. M.J. Klouwens, arts-onderzoeker, Amsterdams Multidisciplinair Lymeziekte Centrum, Amsterdam UMC, locatie AMC
Dr. H. Lobach, Landelijke coördinatie Infectieziektebestrijding, RIVM Centrum Infectieziektebestrijding
Prof. E. Matthysen, hoogleraar Evolutionaire Ecologie en deelnemer aan het Europese INTERREG project NorthTick, Departement Biologie, Universiteit Antwerpen, België
Dr. Abhijeet Nayak, postdoctorale onderzoeker, Amsterdams Multidisciplinair Lymeziekte Centrum, Amsterdam UMC, locatie AMC
Drs. T. Niks, bedrijfsarts niet praktiserend en ervaringsdeskundige
Dr.ir. C. Reusken, viroloog RIVM Centrum Infectieziektebestrijding
Drs. F.R. van de Schoor, arts-onderzoeker Lyme-expertisecentrum Radboudumc
Dr. H. Sprong, moleculair bioloog, onderzoeker, betrokken bij het Europese INTERREG project NorthTick, RIVM Centrum Infectieziektebestrijding
Prof. A. Steere, hoogleraar reumatologie en de 'ontdekker van lymeziekte', Harvard University, School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA
Ir. J.J.A. Trentelman, onderzoeker antitekenvaccins, Amsterdams Multidisciplinair Lymeziekte Centrum, Amsterdam UMC, momenteel werkzaam bij GSK
Drs. J. Ursinus, arts-onderzoeker LymeProspect studie, Amsterdam UMC, locatie AMC
Dr. ir. A.J.H. van Vliet, Leerstoelgroep Milieusysteemanalyse, Wageningen University & Research
Drs. H.D. Vrijmoeth, arts-onderzoeker LymeProspect-studie, Radboudumc
Dr. A. Wagemakers, arts-microbioloog, Streeklab Haarlem, Laboratorium voor medische microbiologie
Dr. C.C. van den Wijngaard, onderzoeker infectieziekten epidemiologie, RIVM Centrum Infectieziektebestrijding

Infographics

Prof. dr. J.M. van den Broek, emeritus hoogleraar (biomedische) wetenschapscommunicatie, Universiteit Leiden en LUMC, en lid van de raad van advies van stichting BWM

REGISTER

aangeboren afweersysteem 47
aanhoudende
  infecties 56, 57, 59, 92, 93, 126
  klachten 21, 30, 55-59, 61-62, 92-94, 98, 126, 128
  ontstekingsreacties 58, 60, 92, 93
acrodermatitis chronica atrophicans 18, 33, 50, 53, 58, 90
afweer-
  cellen 36, 83, 86, 88
  reacties 86-88
  systeem 35-36, 47, 57, 81, 119
alternatieve geneeskunde 83, 89, 96-97
amoxicilline 91
Amsterdam UMC 11, 61, 66, 74, 75, 79, 99, 100, 102, 103
Anaplasma phagocytophilum 65, 67, 74, 75
antibiotica 13, 18, 56-60, 62, 91-93, 95-97, 99-100, 126-127
  aanvullende 57-59, 126-127
  gecombineerde kuur 94-95
  langdurige kuur 59, 94-95, 97, 99, 100
  preventieve 69, 111-113, 124
antigeenpresentatie 86-88
antistoffen 47, 48, 60, 74, 81-82, 83, 86, 92, 120, 122, 126
  kruis-reagerende 82,85
  specifieke 81,86
antistoftest 81, 82, 85, 95, 126
antitekenmiddelen 113-114
antitekenvaccins 118, 120, 121
Argas 38
  reflexus 38, 40
  vespertilionis 38
artritis *zie* lymeartritis
auto-immuunreacties 123
auto-immuunziekten 87, 97

Babesia-parasieten 39, 42, 65, 67, 74
babesiose 65, 69
Bannwarth, syndroom van 19, 22, 23
Barbour, Alan 21
behandeling 21, 55, 56, 58-61, 69, 89-103, 126-128
beschermende kleding 115
bestrijdingsmiddelen 118
bevestigingstest 81, 85
biodiversiteit 26, 117
bioresonantie 83
bloedmaaltijd 24-25, 26, 31-35, 36, 37
bloedonderzoek 74-75, 81, 86-87, 100-101
boomholteteek 44, 45
borders 117
Borrelia (bacteriën) 21-23, 25, 32-37, 44-48, 56-58, 77-83, 120-123, 125-126
  afzelii 22-23, 33, 64
  bavariensis 23, 33
  burgdorferi 21, 22-23, 78
  burgdorferi sensu lato 64, 67
  burgdorferi sensu stricto 33, 48, 64
  garinii 22-23, 33, 44-45, 48, 64
  miyamotoi 65, 67, 74, 75
  turdi 44-46
  valaisiana 33, 44, 45

Borrelia-antistoftest 81, 82
Borrelia-geïnfecteerde teken 37, 118
Borrelia-infectie 31, 22, 46, 47, 48, 52, 82, 92, 94, 99, 126
Borrelia-lymfocytoom 50, 51, 54, 90
bosmuizen 24, 43
bosschages 117
Burgdorfer, Willy 21

CBO-richtlijn 66, 91, 93, 102, 111, 113
CD57-test 83
cell-free DNA detectie 80
cellulaire tests 83-86
Centrum Monitoring Vectoren 42
chronische lyme 18, 53, 60-61, 63, 96
chronische aan lymeziekte toegeschreven klachten 11, 14, 28, 60, 95, 96, 97-98, 100, 127
complementaire geneeskunde 83
concentratieproblemen 60, 62, 94, 97
cytokines 37, 83, 85

damherten 24, 38, 44
DEET 114
Dermacentor reticulatus 39, 40
diagnostiek 27, 29-30, 54, 68, 77-88, 93, 101-103, 126
directe tests 77, 79-80
DNA-test 79-80
doxycycline 66, 91, 95, 111
dubbelblind 59, 99
duiventeek 40, 68

edelherten 24, 38, 43, 44
egels 25-26, 33, 41, 46, 64
eitjes 24, 31-32, 125
ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) 78, 81
epidemiologische gegevens 62
erythema (chronicum) migrans 18-21, 22, 27-30, 33, 49-51, 77, 81, 91

facialisparese 52
fagentest 83
febris recurrens 21
flavivirussen 73
fout-negatieve testuitslag 80, 81
fout-positieve testuitslag 80, 81, 85

gastheer 14, 34-41, 43-46, 64, 74, 117, 119
gecombineerde antibioticakuur 94-95
gedissemineerde
lymeziekte 28, 30, 51-53, 55, 57, 88, 90, 91, 98
ziekteverschijnselen 49
gelokaliseerde ziekteverschijnselen 49, 50-51, 89-91
gewrichtsontstekingen 46, 48, 50, 52, 58, 60, 80, 92, 93
gewrichtsvocht 79, 80, 92, 93
Gezondheidsraad 102

Haemaphysalis punctata 39, 41
hartklachten 54, 63
hartritmestoornis 54
herkennen van een teek 29, 68, 76, 104-105
hersenvliesontsteking 19, 20, 52, 54, 72, 91
hersenzenuwontsteking 19, 52, 54, 72
hertachtigen 24, 25, 26, 38, 43, 117
herten 24, 38, 43, 44, 118, 125
homeopathie 97-98
honden 31, 39, 46-48, 105
hondenteek 39, 41, 46-48
huidafwijkingen *zie* erythema migrans en acrodermatitis chronica atrophicans
huidbiopt 18, 71, 75, 93
huisartsconsulten 27, 29-30, 68, 73, 98, 112

huisdieren 31, 38, 105
human tick challenge model 120
Hyalomma marginatum 11, 39, 41
Hyalommateek 11, 39, 41
hypostoom 107, 108
immuniteit 62, 74, 100, 119-120, 122
immunoblot 78, 81
incidentie 29
indirecte tests 81-82, 83, 126
interacties 14, 34, 37-38, 125
interferon-gamma-test 84, 85
Ixodes 38, 69, 120
arboricola 44
frontalis 45, 46
lividus 44, 45
pacificus 21
ricinus 13, 14, 23, 38, 40, 44, 67, 105, 120
scapularis 20-21, 38, 118

jeugdreuma 19, 54

klachten *zie* aanhoudende; chronische aan lyme toegeschreven; hart-; langdurige; onverklaarde lichamelijke; postinfectieuze; *en* restklachten
kleding 106-107, 113, 115
klimaatverandering 26
knaagdier 34, 75
Krim-Congovirus 42, 68
kruis-reagerende antistoffen 82, 85
kweek 79, 120
kweekmedium 79

laboratoriumonderzoek 72, 77, 81, 82-83, 85, 86, 88, 120
langdurige
antibioticakuur 59, 94-95, 96, 97, 100
klachten 13, 15, 21, 28, 30, 55-61, 70-72, 92-96, 98-102, 126-128
vermoeidheid 60, 70, 94, 98
larven 14, 20, 24-25, 31-35, 41, 43, 74, 104, 109
late ziekteverschijnselen 49, 53, 55, 82, 88, 90, 91
lederteek 38-39
levendbloedanalyse 83
levenscyclus 14, 24, 31-33, 125
levensstadia 14, 31, 105
lokschapen 118
luchtvochtigheid 26, 117
lymeartritis 19-21, 23, 33, 50, 54, 58, 90, 91-92, 93, 98
lymecarditis 50, 90, 91, 92
LymeEscape-studie 86, 88
lymeneuroborreliose 33, 44, 50, 52, 54, 58, 90, 91, 94
LymeProspect-studie 28, 59-60, 61-62, 102, 126
Lymevereniging 102
lymeziekte
vaccin 48, 115, 121-123, 125-126
zie ook chronische; gedissemineerde; persisterende; *en* vaccinatie tegen

mannetjesteek 14, 24, 31, 33, 39, 40, 44, 117
medicinale kruiden 98
meningitis 52, 54
Middellandse Zee-teek 39-41, 68
muizen 24-25, 32, 33, 37, 43, 57, 74

natuurkampeerterreinen 115, 116, 118
Nederlands Lymeziekte-expertisecentrum (NLe) 102-103
Nederlandse Vereniging voor Lymepatiënten (NVLP) 102
Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) 42
negatieve testuitslag 80, 81, 84
Neoehrlichia mikurensis 65, 67, 74

nervus facialis 52, 54
neuritis cranialis 52
nieuwe gevallen 28
nimf 14, 25, 31, 32, 34, 38, 41-42, 67, 74, 104, 109
NorthTick project 129, 130
Number Needed to Treat (NNT) 111, 112-113

oeverzwaluwteek 44, 45
onomkeerbare weefselschade 58, 92
ontembare teken 115-119
ontstekingsremmers 58, 94
ontstekingsverschijnselen 19, 20, 52, 53, 58, 60, 93-94, 119
onverklaarde lichamelijke klachten 99
outer surface protein A (OspA) 121
overdrachtscyclus 37, 74

patiëntperspectief 103
penicilline 18, 19, 21
permethrin 115
persisterende infectie 56-57, 60, 92
persisterende lymeziekte 55-58
pijnbestrijding 98
pincet 108, 109, 110
PLEASE-studie 59, 99-101
polymerasekettingreactie (PCR) 79
positieve testuitslag 60-61, 79, 82, 84, 95, 127
postinfectieuze klachten 98
postlymeziektesyndroom 59-60
preventie 15, 48, 69, 111-113, 124-125
preventieve antibiotica 69, 111-113, 124
publieksvoorlichting 29, 102

Radboudumc 11, 70, 86, 99, 100, 102, 103
radiculitis 19, 52
reeën 24, 25, 26, 33, 38, 42, 74, 117-118, 125
regurgitatie 109-111
restklachten 98
restschade 56, 58, 60
reuzenteek 11, 39-42
revalidatietherapie 59, 98, 127
Rhipicephalus sanguineus 39, 41
Rickettsia aeschlimannii 42, 68
Rickettsia-bacteriën 39, 65, 67, 68, 70
rickettsiose 65
RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu) 10, 11, 27, 28, 30, 42, 66, 70, 74, 75, 102, 105, 111
rode ring 18, 51, 53, 88, 89, 90
rode schapenteek 39, 41
roodvleesallergie 76
rosse woelmuizen 43

schapenteek 14, 24, 25, 31, 38-40, 43-46, 64-65, 116-118
schildteek 38
SCID-muizen 57
screeningstest 71, 81
signaalstofjes 83
specifieke antistoffen 81, 86
speeksel *zie* tekenspeeksel
spirocheten 19, 21, 23
steeksnuit 107, 108
Steere, Allen 10, 17, 124
stollingssysteem 35
strooisellaag 24, 116-117, 118
struikgewas 26, 31, 54, 104, 117
supplementen 97-98
syfilis 21, 87
syndroom van Bannwarth 19, 22, 23

TBEV 11, 65, 67, 72-75
teken-
  beetziekten 13-15, 64-69, 124-125, 126, 128
  check 105-106, 124
  dichtheid 24, 25, 43, 115, 118
  duiven- 40, 68
  encefalitis (TBE) 65, 72-75
  herkenning 29, 68, 76, 104-105
  honden- 39, 41, 46-48
  Hyalomma- 11, 39, 41
  immuniteit 119-120
  leder- 38-39
  mannetjes- *zie* mannetjesteek
  Middellandse Zee- 39-41, 68
  oeverzwaluw- 44, 45
  overdraagbare ziekteverwekkers 70, 72
  populatie 43-44, 117, 118, 119
  rode schapen- 39, 41
  schapen- 14, 24, 25, 31, 38-40, 43-46, 64-65, 116-118
  schild- 38
  seizoen 46, 48, 66
  speeksel 35, 36-37, 66, 74, 105, 119-121, 122
  speekseleiwitten 35, 36-37, 119, 120-121
  verwijderaars 108-111
  verwijderen 29, 74, 105-111, 115, 124
  vleermuizen- 9, 38
  vlekken- 39, 40, 68
  volwassen 31, 32, 33, 38, 40, 67, 105, 125
  vrouwtjes- *zie* vrouwtjesteek
  werende middelen 48, 113, 124
tests 60-61, 77-86, 112-113, 125-126, 127
  cellulaire 83-86
  directe 77, 79-80
  DNA- 79-80
  indirecte 81-82, 83, 126
  interferon-gamma-test 84, 85
testuitslagen
  fout-negatieve 80, 81
  fout-positieve 80, 81, 85
  negatieve 80, 81, 84
  positieve 60-61, 79, 82, 84, 95, 127
therapiefalen 56, 57
tick-borne encephalitis virus *zie* TBEV
Ticking on Pandora's Box 69, 70, 128
Tweede Kamer 102

vaccinatie tegen
  lymeziekte 48, 115, 121-123, 125-126
  teken 48, 69, 75, 118, 119-121, 125
vector 10, 11, 42
vector-overdraagbare infectieziekten 10, 23, 42
VEGA-test 83
vegetatie 26, 33, 44, 74, 113, 114, 117
verlamming 52, 55, 57
verlammingsverschijnselen 19, 52
vervelling 32, 33, 41, 42, 74
verwijderen van een teek 29, 74, 105-111, 115, 124
VICTORY-studie 83-85, 87, 126
vleermuizenteek 9, 38
vlekkenteek 39, 40, 68
vogels 25-26, 28, 32, 33, 36, 41-42, 44-45, 73
volwassen teek 31-34, 38, 40, 67, 105, 125
vrouwtjesteek 24, 31-32, 40, 44, 67, 105, 125

Wageningen Bioveterinary Research (WBVR) 42
weefselschade *zie* onomkeerbare weefselschade
wilde dieren 24, 26, 33, 43-44, 75, 117, 118, 125
woelmuizen 37, 43

xenodiagnose 56-57, 92

zangvogels 44, 45
ziekteverschijnselen 47-48, 49, 52, 57, 62, 67, 68, 69, 70
gedissemineerde 49
gelokaliseerde 49, 50-51, 89-91
late 49, 53, 55, 82, 88, 90, 91
vroeg gedissemineerde 49, 50, 51-53, 54, 90, 91-92
vroeg gelokaliseerde 49, 50-51, 89-91
ZonMw 62, 69, 111, 120
zoogdieren 24, 35, 41, 43, 44, 74, 76
zoönose 10, 11
zwangerschap 55, 114