

Lyme

Sinds kort heeft het MCH nieuwe screeningstesten voor Lyme-borreliose. Het betreft de Vidas[®] Lyme IgM en Vidas[®] Lyme IgG assays. Deze testen zijn gebaseerd op recombinante eiwit technologie en hebben als voordeel dat er beduidend minder vals positieve resultaten zijn in vergelijking met de vorige kit.

KLINIEK

De klinische manifestaties van Lyme worden onderverdeeld in drie stadia (5). Deze stadia moeten niet noodzakelijk allemaal doorlopen worden.

- Vroeg gelokaliseerd: erythema migrans (EM) met of zonder constitutionele S/ (meestal binnen 1 maand na de tekenbeet)
- Vroeg gedissemineerd: multipele EM letsels (dagen-weken na de infectie) en/of neurologische en/of cardiale S/ (weken tot maanden na de infectie)
- Laat: intermitterende of persisterende arthritis van 1 of enkele grote gewrichten, vnl. de knie; en/of bepaalde zeldzame neurologische symptomen zoals een subtiele encephalopathie of polyneuropathie (maanden tot enkele jaren na de initiële infectie).

WIE TESTEN?

Serologische testen zijn enkel aanbevolen bij patiënten die aan al de volgende criteria voldoen (5):

- Een recent verblijf in of reis naar een Lyme endemisch gebied
- Een risico-factor voor blootstelling aan teken
- S/ consistent met vroege gedissemineerde of late Lyme disease

Serologische testen zijn niet aanbevolen (5):

- Bij patiënten met een EM-beeld (therapie op basis van de kliniek)
- Voor screening van asymptomatische personen die in een endemisch gebied verblijven
- Voor patiënten met enkel niet-specifieke S/ (bv. vermoeidheid, myalgie/arthralgie,...).

Zeer belangrijk bij het gebruik van serologische testen, is dus hun toepassing bij de gepaste patiënt-populaties. Serologie mag enkel gezien worden als een hulpmiddel bij de klinische diagnose en kan op zich de diagnose van Lyme disease noch bevestigen noch uitsluiten. Een positief of negatief testresultaat verandert enkel de probabiteit dat de patiënt geïnfecteerd is met *Borrelia burgdorferi* (5).

Slechts 20-40% van de patiënten met vroege gelokaliseerde Lyme disease (EM) hebben detecteerbare antistoffen op het moment van presentatie (5). Bij patiënten met EM zijn serologische testen dan ook niet aanbevolen en moet de diagnose gesteld worden op basis van het klinisch beeld. EM is bovendien de enige manifestatie van Lyme disease die louter op basis van kliniek kan gediagnosticeerd worden (8). In die gevallen waar er toch diagnostische onzekerheid bestaat, kan men overwegen om twee stalen af te nemen: acute fase en convalescentie (8). Tijdens de convalescentie-fase (2 tot 4 weken later) heeft 65% tot 75% van de patiënten positieve antistoffen, zelfs na antibiotische therapie (9).

Tegen de tijd dat patiënten symptomen vertonen van vroege gedissemineerde Lyme disease, zijn serologisch testen meestal positief voor zowel IgM als IgG antistoffen. Bij patiënten met late Lyme disease (bv. Lyme arthritis), zouden IgG antistoffen positief moeten zijn.

Patiënten met neuro-Lyme hebben meestal positieve antistoffen in het serum, tenzij in het zeldzame geval waar de neurologische symptomen zeer vroeg optreden tijdens het verloop van de ziekte (de eerste 4-6 weken) (6). Bij patiënten verdacht voor neuroborreliosis (Lyme meningitis of Lyme encephalitis), is gelijktijdig testen van serum en lumbaal vocht (aantonen van intrathecale antistof-productie) nuttig, doch niet sluitend, voor de diagnose-stelling (6).

Testen van lumbaal vocht is niet zinvol indien enkel het perifeer zenuwstelsel is aangetast (6). Craniale neuropathie treedt op bij ongeveer 10% van de gevallen van vroege gedissemineerde Lyme disease en omvat meestal de nervus facialis. Intrathecale antistof-productie is bij een zuivere craniale neuropathie niet altijd aantoonbaar, en een lumbaal punctie wordt in deze gevallen dan ook niet aanbevolen (10-11).

Hoewel antistof-titers tegen *B. burgdorferi* geleidelijk aan dalen na succesvolle AB-therapie, kunnen deze titers (zowel IgM als IgG) nog jarenlang positief blijven (5,9). Dit betekent ook dat een positieve IgM niet kan geïnterpreteerd worden als een recente infectie of herinfectie, tenzij in aanwezigheid van een gepast klinisch beeld (9).

Routine follow-up serologische testen worden niet aanbevolen (5). Het aantonen van therapeutisch succes moet in eerste instantie gebeuren op basis van het klinisch beeld (4).

De meeste gevallen van her-infectie worden gediagnosticeerd als een nieuwe EM bij een patiënt met een voorgeschiedenis van Lyme. In een zeldzaam geval waar de daling van de antistof-titer serologisch werd opgevolgd, is een daaropvolgende toename van minstens 3x de antistof-titer, in combinatie met een verdacht klinisch beeld, suggestief voor een herinfectie.

Herhaaldelijk testen om een daling van de antistof-titer aan te tonen, wordt echter niet aanbevolen (5).

TECHNIEKEN

Extra-cutane Lyme disease vereist een bevestiging door het labo. Beschikbare technieken zijn enerzijds directe (PCR en kweek) en anderzijds indirecte methodes (serologie).

Directe technieken

Cultuur is in de meeste laboratoria niet beschikbaar.

PCR kan in bepaalde gevallen een bevestiging zijn bij seropositieve patiënten. Vals positieve resultaten zijn mogelijk. Zelfs een 'echt' positief resultaat is geen bewijs van een actieve infectie aangezien het spirocheten-DNA lange tijd nadat de spirocheten gedood werden aanwezig kan blijven. Een negatieve PCR kan neuroborreliosis of Lyme arthritis niet uitsluiten (5). Zeker in het geval van neuroborreliosis is de sensitiviteit van PCR laag (4, 6). PCR wordt dan ook niet aanbevolen als routine-test voor de diagnostiek van neuroborreliosis (6).

Indirecte technieken

CDC beveelt een twee-staps strategie aan voor de serologische diagnostiek van Lyme: een enzyme immuno-assay als eerste stap, gevolgd door een immunoblot indien positief. Deze twee-staps strategie werd ingevoerd omdat de eerste generatie ELISA's vaak een lage specificiteit hadden. De confirmatie met een immunoblot zou het aantal vals positieve resultaten, bekomen met ELISA, moeten beperken (3).

Tot voor kort maakte het MCH gebruik van de Vidas[®] LYT kit. Deze kit spoorde totale antistoffen op (IgM + IgG) en was gebaseerd op het natieve antigen (bacterieel lysaat). Sinds kort zijn wij echter overgeschakeld op de nieuwe Vidas[®] LYM test (spoorde IgM antistoffen op) en Vidas[®] LYG test (spoorde IgG antistoffen op). Deze testen zijn gebaseerd op recombinante eiwit technologie. Uit een studie, uitgevoerd in het MCH, bleek dat er met de nieuwe test beduidend minder vals positieve resultaten zijn. De gevoeligheid is vergelijkbaar met de oude test (ongepubliceerde data, ingediend voor ECCMID 2012).

Uit een studie van Ang *et al.* waarin 5 verschillende immunoblots vergeleken werden, blijkt dat ook immunoblots (die momenteel beschouwd worden als confirmatietesten) hun beperkingen hebben:

- opvallend in deze studie was de lage inter-blot agreement, het meest uitgesproken voor de IgM immunoblots
- in de vroege fase van de ziekte kunnen ELISA-testen soms sneller positief kunnen worden dan immunoblots

Gezien de hogere specificiteit van de recente ELISA's, wordt het misschien tijd om de twee-staps strategie, zoals aanbevolen door de CDC, te herevalueren (3).

THERAPIE (11)

EM	14 (10-21) dagen met doxycycline 14 (tot 21) dagen met amoxicilline/cefuroxime-axetil
Arthritis	28 dagen met doxycycline/amoxicilline
Carditis	14 dagen met ceftriaxone /penicilline G (HD) 21-28 dagen met doxycycline/amoxicilline
Encephalitis	14-28 dagen ceftriaxone/penicilline G (HD)
Faciale zenuw paralyse	14-21 dagen doxycycline/amoxicilline/ceftriaxone
Meningitis, craniale neuritis, (poly) radiculitis	14-21 dagen doxycycline/ ceftriaxone

Referenties:

1. Bijsluiter VIDAS Lyme IgM – VIDAS Lyme IgG (bioMérieux) 2010/11.
2. Poster P2086. Evaluation of two automated tests on the VIDAS system to detect anti-Lyme disease antibodies IgG and IgM in human serum, plasma and CSF. Bouchard G. *et al.* ECCMID 2010.
3. Ang CW, Notermans DW, Hommes M, Simoons-Smit AM, Herremans T. Large differences between test strategies for the detection of anti-Borrelia antibodies are revealed by comparing eight ELISAs and five immunoblots. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30: 1027-32.
4. *Borrelia.* In Manual of Clinical Microbiology, 10th edition. Versalovic et al. (electronic edition).
5. Uptodate 19.2. Diagnosis of Lyme disease. www.utdol.com
6. Uptodate 19.2. Nervous system Lyme disease. www.utdol.com
7. <http://www.cdc.gov/lyme/diagnostictreatment/LabTest/>
8. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemperer MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 1089-134.
9. *Borrelia burgdorferi* (Lyme Disease, Lyme Borreliosis). In Principles and practice of infectious diseases, 7th ed. Mandell *et al.* p 3071-3081.
10. Tveitnes D, Øymar K, Natås O. Laboratory data in children with Lyme neuroborreliosis, relation to clinical presentation and duration of symptoms. *Scand J Infect Dis.* 2009; 41: 355-62.
11. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 2010-2011.

B. Van Meensel, H. Castryck, M. Lontie

De labomailings kunnen ook op internet worden teruggevonden: <http://www.mcharts.be> (kies 'labo' en vervolgens 'labomailing')