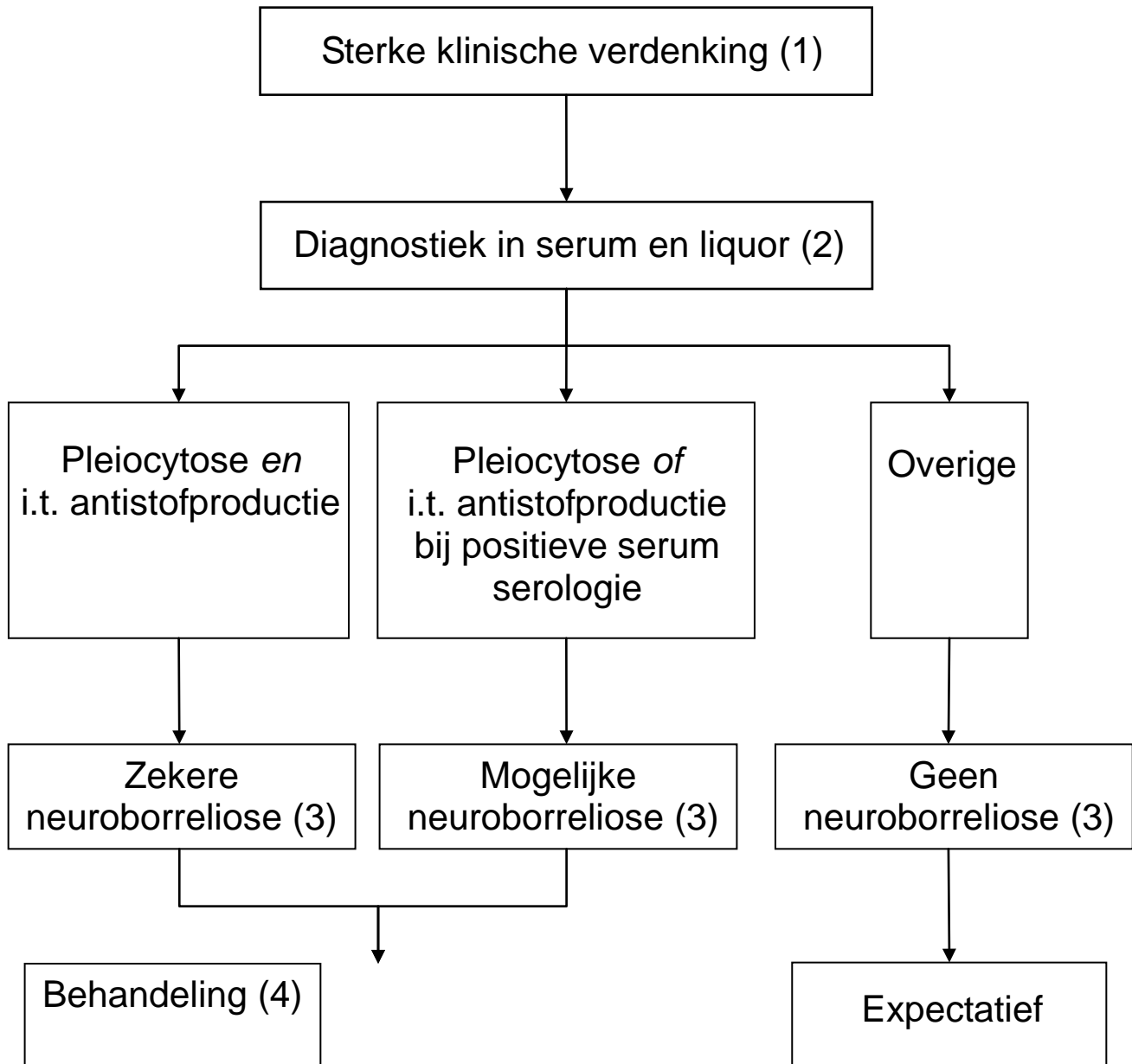


Richtlijn Neuroborreliose

NB: apart stroomdiagram voor kinderen met perifere facialisparesse

(01.10.2008 – houdbaar tot 2018)

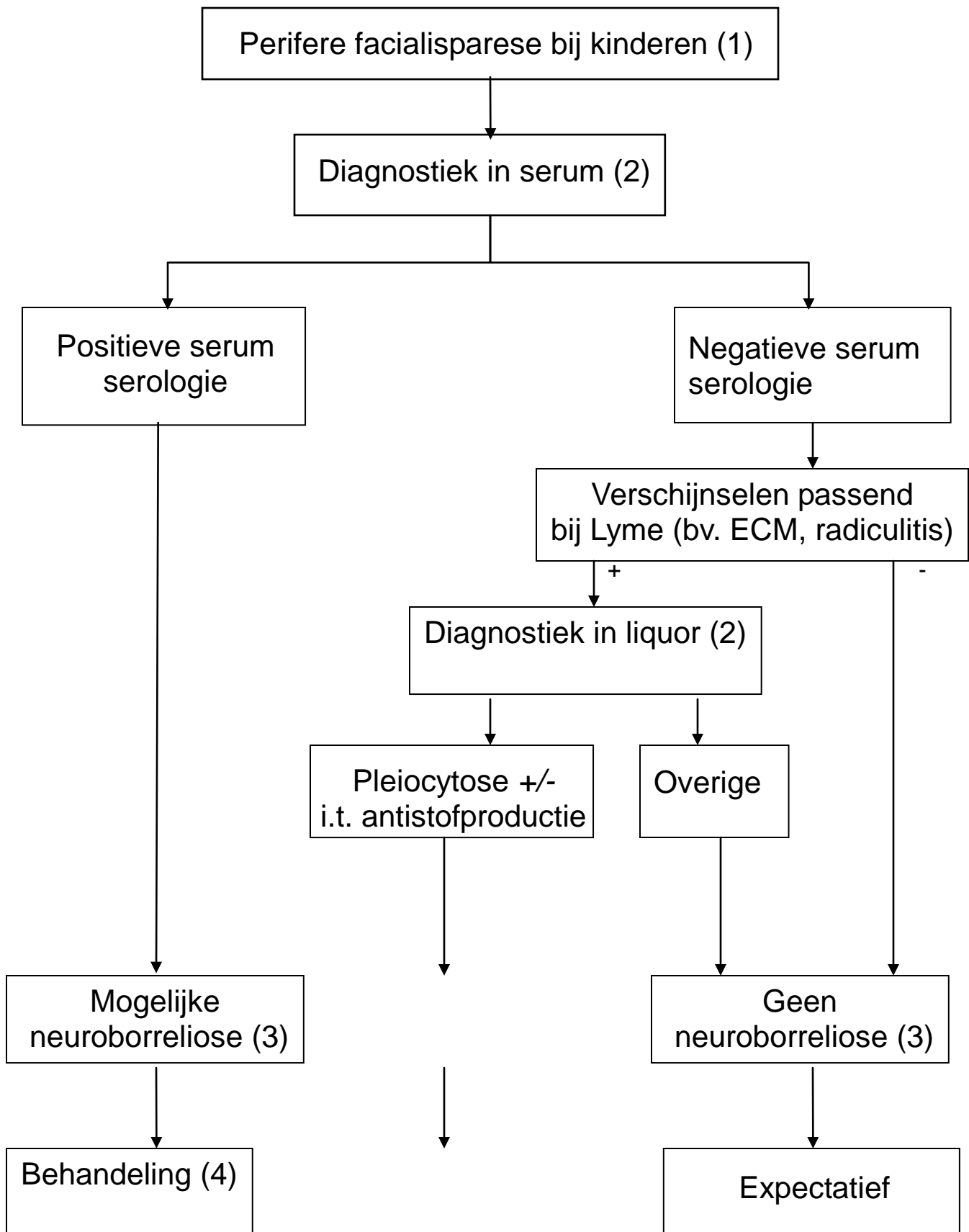
S.I. van Nes, L.B.S. Gelinck, M.C.Y. de Wit, B.C. Jacobs



Disclaimer

1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentie op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.



Verantwoording

Dit protocol is opgesteld in samenwerking met de afdeling medische microbiologie en is grotendeels gebaseerd op de CBO-richtlijn Neuroborreliose van 2004. Deze CBO-richtlijn volgt de aanbevelingen van de European Union Concerted Action Lyme Borreliosis (EUCALB). Deze richtlijn verschilt van de Amerikaanse Center of Disease Control (CDC). De reden hiervoor is dat er een andere verwekker is voor Lyme-borreliose in de V.S. (*Borrelia burgdorferi*) dan in Europa (*B. garinii* of *B. afzelii*). Daardoor verschilt de kliniek, diagnostiek en behandeling. Het protocol verschilt ook in een aantal opzichten van de CBO-richtlijn.

Ad. 1. Sterke klinische verdenking

De diagnose 'neuroborreliose' is lastig gezien het ontbreken van pathognomonische klinische verschijnselen en de zeer lage sensitiviteit van de borrelia-kweek. De diagnose wordt gesteld door de aanwezigheid van een sterke klinische verdenking in combinatie met het aantonen van antistoffen tegen borrelia (serum en liquor) en van pleiocytose (liquor). De aanwezigheid van een sterke klinische verdenking is essentieel gezien de hoge prevalentie van antistoffen in het serum bij asymptomatische personen. In Nederland varieerde deze prevalentie in 1991 per regio tussen de 4 en 8%. De diagnose neuroborreliose kan daardoor ten onrechte worden gesteld indien men uitgaat van een positieve serologie. Aspecifieke klachten van gewrichtspijn, spierpijn, stijfheid en vermoeidheid zonder klinische aanwijzingen voor borrelia zoals erythema migrans of objectieve neurologische afwijkingen zijn geen indicaties voor verdere diagnostiek, ook niet bij een tekenbeet in de anamnese. De *a priori* kans op Lyme-borreliose bij deze groep is namelijk zeer laag, zelfs bij een positieve serologie is de kans op Lyme-borreliose nog < 1%.

De klinische presentatie van neuroborreliose is divers, maar zoals bleek uit onderzoek, niet zo divers als vaak wordt verondersteld. Diagnostiek naar neuroborreliose dient daarom alleen verricht te worden bij een sterke klinische verdenking, zoals bij:

- Pijnlijke radiculopathie (radiculitis) zonder bekende oorzaak en met een positieve anamnese voor een tekenbeet of erythema migrans
- Radiculopathie in combinatie met hersenzenuwuitval
- Perifere facialisparesie bij volwassenen indien positieve anamnese voor erythema migrans, koorts, radiculopathie of artritis
- Dubbelzijdige perifere facialisparesie bij volwassenen
- Onverklaarde encefalitis, encefalomyelitis, meningo-encephalitis of radiculomyelitis
- Onverklaarde, lymfocyttaire meningo-encephalitis bij kinderen
- Perifere facialisparesie bij kinderen (zie apart stroomdiagram)

Bij een dergelijk klinisch beeld en een tekenbeet in de anamnese is de *a priori* kans ongeveer 20%, wanneer er ook erythema migrans gezien is stijgt de *a priori* kans.

Zie bijlage 1 voor classificatie van verschillende verschijningsvormen van de ziekte van Lyme.

Ad. 2. Diagnostiek serum en liquor (Erasmus MC)

Voor het stellen van de diagnose neuroborreliose is serum- en liquoronderzoek geïndiceerd. Uitzondering is situatie bij kinderen met een geïsoleerde perifere facialisparesis; dan starten met alleen serumonderzoek.

Serumdiagnostiek:

- eerst wordt een screening gedaan op serum IgM en IgG antistoffen m.b.v. ELISA, welke indien positief moet worden bevestigd in een Western blot.
- bij verdenking op neuroborreliose en symptomen < 6-8 weken is de sensitiviteit van de serologie slechts 80%; een negatieve testuitslag sluit de diagnose dan niet uit zodat geadviseerd wordt om in het geval van een sterke klinische verdenking de serologie na 2-4 weken te herhalen
- bij verdenking op neuroborreliose en symptomen >6-8 weken is de sensitiviteit bijna 100%; bij een negatieve testuitslag is de diagnose vrijwel uitgesloten
- de specificiteit van de ELISA is ongeveer 80-95%
- Western blot is specifiek en wordt verricht om een onderscheid te maken tussen een werkelijke Borrelia-infectie en foutpositiviteit zoals bij CMV, EBV, syfilis, reumafactoren

Liquordiagnostiek:

- voor de diagnostiek zijn van belang de aanwezigheid van pleiocytose en van intrathecale (i.t.) productie van anti-borrelia antistoffen. Dit is obligaat voor het stellen van de diagnose 'zekere neuroborreliose'
- bij pleiocytose is er een verhoogd celgetal in liquor ($> 5 \times 10^6/l$, overeenkomend met 15/3 cellen), meestal lymfocytair
- bij i.t. productie van Borrelia-antistoffen is de concentratie antistoffen in de liquor 2x zo groot is als in het serum (=antistof index): serum en liquor moeten dus gelijktijdig worden afgenomen. Wij krijgen naast absolute getallen ook de interpretatie van microbioloog.
- in dat geval is de sensitiviteit 75% en de specificiteit 97% voor de diagnose neuroborreliose
- tot voor kort werden in het Erasmus MC meestal geen antistoffen in de liquor bepaald bij een negatieve serum serologie. In overleg met de microbiologen werd besloten om tot juni 2010 op proef altijd antistofbepalingen in zowel serum als liquor in te zetten (uitgaande van een sterke klinische verdenking bij het aanvragen van deze bepalingen). Bij kinderen wordt eerst alleen serumdiagnostiek gedaan. bij patiënten met neuroborreliose wordt in de liquor soms ook een verhoogd eiwit en oligoclonale banden gevonden, al zijn deze niet nodig om de diagnose te kunnen stellen

Ad. 3 Diagnose neuroborreliose

Definities voor diagnose

- 'zekere neuroborreliose' is gedefinieerd als de aanwezigheid van de combinatie van pleiocytose en intrathecale antistofproductie
- 'mogelijke neuroborreliose' is gedefinieerd als de aanwezigheid van een positieve serum serologie in combinatie met pleiocytose of intrathecale antistofproductie
- bij kinderen met een perifere facialisparese en positieve serum serologie is reeds sprake van een 'mogelijke neuroborreliose' zonder liquoronderzoek. Bij een negatieve serum uitslag en verdenking Lyme wordt gesproken van een 'mogelijke neuroborreliose' bij een pleiocytose al dan niet in combinatie met i.t. antistofproductie.
- bij een lange ziekte duur, antibioticagebruik of bij remissie van de ziekte kan er ook zonder pleiocytose i.t. antistofproductie worden aangetoond
- in geval van een second opinion met een sterke klinische verdenking wordt aanbevolen diagnostiek (serum en liquor) te herhalen

Ad. 4 Behandeling

'Zekere neuroborreliose' dient behandeld te worden volgens onderstaande adviezen. Uitgaande van een sterke klinische verdenking dient mogelijke neuroborreliose ook behandeld te worden.

Behandeling van vroege neuroborreliose (< 1 jaar na infectie of erythema migrans):

Volwassenen:

- 1e keus: Ceftriaxon 1 dd 2 gram i.v., 14 dg
- 2e keus: (bij contra-indicaties voor ceftriaxon) Penicilline G 6 dd 3 ME, 14 dg
- 3e keus: (bij allergie betalactam-antibiotica): Doxycycline 2 dd 200 mg per os, 21 dg

Kinderen (<9 jaar):

1e keus: Ceftriaxon 100 mg/kg/dg in 1 dosis (max 1 dd 2 gram) i.v., 14 dg

2e keus: bij contra-indicaties voor Ceftriaxon Penicilline G 200.000-400.000 E/kg/dg in 6 doses (max 6 dd 2-3 ME), 14 dg

Behandeling van chronische neuroborreliose (> 1 jaar na infectie of erythema migrans):

- 1e keus: Ceftriaxon 1 dd 2 gram i.v., 30 dagen

Behandeling van post-infectieze klachten:

Soms blijven de klachten van patiënten met een aangetoonde Lyme-borreliose bestaan, ondanks adequate antibacteriële behandeling. In dat geval is een nieuwe antibacteriële behandeling niet geïndiceerd.

Herhaling diagnostiek na behandeling niet zinvol; ook na succesvolle behandeling kunnen serologie en antilichamen in liquor nog jarenlang aanwezig zijn.

01 oktober 2008

S.I. van Nes, AIOS neurologie

L.B.S. Gelinck, internist-infectioloog

M.C.Y. de Wit, fellow kinderneurologie

Dr. B.C. Jacobs, neuroloog-immunoloog

Revisie: januari 2018

Bijlage 1.

Classificatie Lyme-borreliose volgens CBO-richtlijn 2004:

- Vroege Lyme-borreliose:
 - Erythema migrans (EM)
 - Borrelia-lymfocytom
- Vroeg gedissemineerd Lyme-borreliose:
 - multipel erythema migrans
 - vroege neuroborreliose:
 - meningo-radiculitis
 - meningitis
 - perifere facialisparesse
 - uitval van andere hersenzenuwen
 - Lyme-artritis
 - Lyme-carditis
 - Overig: uveitis, panophthalmitis, hepatitis, myositis, orchitis
- Late Lyme-borreliose:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)
 - chronische neuroborreliose
 - chronische artritis
- Post-infectieuze klachten en symptomen: klachten en symptomen die blijven bestaan na adequate eradicatie van een aangetoonde Lyme-borreliose

Referenties

Berglund *et al.* An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N Eng J Med 1995; 333 (20):1319-27

Blanc *et al* Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. Neurology 2007; sep 4, 69(10): 949-50

CBO-richtlijn 2004

Dam van. Diagnostiek van Lyme borreliose Ned Tijdschr Dermatol Vener 2001; 11:291-3

Dressler *et al.* Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. J Infect dis 1993; 167: 392-400

EUCALB: www.eucalb.com

Feder *et al* A critical appraisal of Chronic Lyme Disease N Eng J Med 2007; 357:1422-30

Halperin *et al* Prolonged Lyme disease treatment; enough is enough Neurology 2008; 70: 986-87

Hansen *et al* The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliose in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia Burgdorferi specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 15:399-423

Kuiper *et al.* Klinisch spectrum en incidentie van neuroborreliose in Nederland NTvG 2004; 148 (14): 670-73

Ljostad *et al.* Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis Eur J of Neurol 2007; 14:873-76

Pachner *et al.* Lyme neuroborreliosis: infection, immunity and inflammation. Lancet Neurol 2007; 6:544-52

SOP Erasmus MC: Neuroborreliose serologie

Steere *et al* Lyme disease N Eng J Med 2001; 345 (2):115-25

Tumani *et al* Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. Neurology 1995; 45: 1663-70

Tveitnes *et al* Acute Facial nerve palsy in children: how often is it Lyme borreliosis? Scand J Infect Dis 2007; 39 (5): 425-31