

Het 16e Internationale Congres over Lyme Borreliose en andere tekenbeetziekten (ICLB) in Amsterdam (4 tot 7 september 2022): een uitgebreid verslag

DOOR JOKE FRANSEN

Van 4 tot en met 7 september werd in een mooie zaal van het Koninklijk Instituut voor de Tropen in Amsterdam het '16e Internationale Congres over Lyme Borreliose en andere tekenbeetziekten' gehouden. Congressen vonden eerder plaats in onder meer Boston (2013), Wenen (2015) en Atlanta (2018). De organisatie was in handen van het AMC en het RIVM, met Joppe Hovius en Hein Sprong als conferentievoorzitters. Er waren 360 deelnemers, waaronder in meerderheid Europese deelnemers en 100 uit de Verenigde Staten. In totaal 35 lezingen werden gepresenteerd door uitgenodigde sprekers en sprekers die geselecteerd waren uit de ongeveer 175 ingestuurde onderzoekssamenvattingen. De betreffende onderzoeksresultaten werden gepresenteerd op meer dan 150 posters. Veel van dit onderzoek is in de periode 2020-2022 gepubliceerd of zal in de nabije toekomst gepubliceerd worden. De deelnemers waren afkomstig uit diverse vakgebieden; er waren bijvoorbeeld microbiologen, moleculair biologen, entomologen (insectenonderzoekers), immunologen en artsen. In dit verslag worden de belangrijkste ontwikkelingen en onderzoeksresultaten uit de abstracts en presentaties weergegeven zonder dat de auteur hier conclusies aan verbindt.

Opening

Op zondag werd na het welkom van Hovius een presentatie gegeven door Ewoud Baarsma (AMC) en Kees Niks (patiëntenvertegenwoordiger Victory-studie) met een korte samenvatting van het patiëntensymposium dat eerder die dag had plaatsgevonden in het AMC (zie verslag van de Lymevereniging over het patiëntensymposium). Er volgde een algemene toelichting op het - voor het publiek - nieuwe concept van patiëntenvertegenwoordiging bij onderzoeken. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek en stimuleert in haar projecten de deelname door patiëntenvertegenwoordigers. Daarna gaf Linden Hu een kort overzicht van wat er dit congres aan onderwerpen voorbij zou komen en vervolgens gaf Jaap van Dissel een analyse van de ervaringen gedurende de covid-pandemie.

Diagnostische testen

Testen zijn niet volledig betrouwbaar in de periode net na een tekenbeet omdat het immuunsysteem dan nog niet voldoende detecteerbare antistoffen (IgM en IgG) heeft aangemaakt tegen de eiwitten van de bacterie (antigenen). Naast bloedserum of -plasma kan ook ruggenmergvloeistof of synoviale (gewrichts)vloeistof getest worden. Een onderzoeksresultaat was dat een tweestaptest (EIA + Immunoblot) gericht op kinderen (1-21 jaar) met een erithema migrans (EM) een lage gevoeligheid had. Daarnaast kunnen testen gebaseerd op IgM en IgG moeilijk een langdurige infectie onderscheiden van een doorgemaakte infectie en kan het succes van een antibioticabehandeling niet goed worden vastgesteld. Er wordt gezocht naar andere antigenen waardoor testen een hogere betrouwbaarheid krijgen. Een van die antigenen is VlsE1/pepC10 - een stukje van een veel voorkomend oppervlakte-eiwit in *Borrelia*'s. Ook worden IgA- en IgE-antistoffen onderzocht. Opvallend is dat er veel verschillende EIA- en Immunoblottesten op de markt zijn. De vaak in Nederland toegepaste C6 Elisa zal vervangen worden door andere testen vanwege nieuwe Europese wetgeving. In de Elisa- en EIA (Enzyme Immuno Assay)-testen wordt de aanwezigheid van antistoffen boven een bepaalde waarde aangegeven. Daarnaast worden immunoblots gebruikt die specifiek ook de voornaamste soorten *Borrelia* (*B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* en mogelijk in de toekomst ook *B. miyamotoi*) kunnen onderscheiden en daarnaast co-infecties zoals *Anaplasma*. Microarray-technieken geven de mogelijkheid vele antigenen te testen. Deze testen worden verder ontwikkeld om door de huisarts zelf te kunnen worden uitgevoerd. Daarnaast worden heel andere technieken onderzocht waarbij in bloed niet de door het lichaam aangemaakte antistoffen worden gemeten, maar specifieke stoffen die door de bacteriën worden geproduceerd, of genetisch materiaal van de bacterie (proteomics, metabolomics,

metagenomics). Tevens kunnen veranderingen in de gehalten van stoffen die aangemaakt worden door het immuunsysteem zoals cytokines, wijzen op een infectie. Een verhoging van het gehalte aan cytokine CXCL13 in ruggenmergvocht is een indicatie voor neuroborreliose volgens een Reascan-test. De monsters moeten meteen worden bewerkt voor de testen, want opslag in koelkast of vriezer beïnvloedt het resultaat. De Reascan + C6-lyme-IgG-test bleek wel gevoeliger dan de CXCL13-test.

Cellulaire testen kwamen als niet betrouwbaar uit Nederlands onderzoek naar voren (zie voor details het verslag van het patiëntensymposium).

Bij PCR-testen worden stukjes van het genetisch materiaal van de bacterie aangetoond. PCR-testen van bloedserum en -plasma zijn vaak niet betrouwbaar, maar kunnen wel gebruikt worden om de bacterie aan te tonen in synoviale (gewrichts)vloeistof, weefsels, voor een biopsie van geïnfecteerde huid of voor het aantonen van bacteriën in teken. PCR-methoden worden verder ontwikkeld voor het verkrijgen van betere resultaten.

Opvallend was dat er zeer weinig onderzoek werd gepresenteerd naar testontwikkeling van andere tekenbeetziekten. Wel werd een belangrijke testontwikkeling vermeld waarbij met behulp van 16S-rRNA-metagenomics inclusief sequencing een hele serie co-infecties kan worden gedetecteerd in een enkele testopzet. De gevoeligheid van deze testen bleek groter dan de huidige PCR-methoden die voor desbetreffende bacteriesoorten individueel moeten worden uitgevoerd.

Momenteel wordt *Babesia* gedetecteerd met behulp van een indirecte fluorescent antibodytest maar dit zijn vaak testen voor *Babesia microti* en niet voor andere Babesiasoorten. Schots onderzoek naar specifieke *Babesia*-antigenen werd gemeld voor de ontwikkeling van een bredere ELISA test. Ook voor *Borrelia miyamotoi* zijn nog geen routinetesten op de markt, maar er worden wel PCR-testen uitgevoerd in specifieke labs.

Aanwezigheid van Borrelia in gastheer en vector

Er worden steeds meer verschillende soorten *Borrelia*-bacteriën ontdekt. Over de wereld worden tot nu toe 23 soorten *Borrelia* gevonden met een mogelijk verband met ziekteverschijnselen zoals lyme. Deze bacteriën worden door harde (schild)teken (vectoren) overgedragen van de ene gastheer op de andere. De schapenteek *Ixodus ricinus* en de vlekentek *Dermacentor* zijn harde tekensoorten in Nederland die bekend staan als vectoren van *Borrelia*. Inventarisaties van teken in stadsparken van Berlijn hebben 14 harde tekensoorten opgeleverd, waarvan 10 soorten mogelijk mensen kunnen bijten, maar of al deze teken ook *Borrelia* overbrengen, is onbekend. Bij een inventarisatie van parken in Praag werden op schapentekken 7 verschillende soorten *Borrelia* aangetroffen en was gemiddeld 28% van de teken besmet. De aantallen teken worden beïnvloed door het klimaat, het soort landschap en het voorkomen van gastheren. Voor teken gunstige weersomstandigheden zijn wat warmere temperaturen en vochtige omstandigheden. Zij kunnen langere tijd (jaren) zonder bloedmaaltijd overleven in de strooisellaag en ook de *Borrelia*-bacterie in de teek overleeft. De teek heeft een bloedmaaltijd nodig om te kunnen vervellen naar een volgend stadium en om eieren te kunnen leggen. Hiervoor heeft de teek interferongamma nodig uit het bloed van de gastheer.

Algemeen wordt de ziekte van Lyme in verband gebracht met een groep van *Borrelia*-bacteriën aangeduid als *Borrelia (B.) burgdorferi s.l.* (senso lato) De bacteriën die tot deze groep behoren zijn de meest bekende in Europa voorkomende *B.burgdorferi s.s.* (senso stricto), *B. afzelii* en *B. garinii*, maar ook *B. spielmanii* en *B. bavariensis* en momenteel nog 18 andere soorten in totaal. In de VS wordt *B. mayonii* op patiënten aangetroffen. Niet van al die 18 soorten is bekend of en hoe erg mensen er ziek van worden. Binnen *Borrelia*-soorten blijken zeer verschillende stammen aanwezig te zijn, die binnen eenzelfde gebied aangetroffen worden. De ene stam geeft veel meer bacteriën in de gastheer dan de andere stam en heeft dan ook meer kans om door een teek te worden opgepikt. Ook kunnen meerdere soorten *Borrelia* voorkomen in een enkele teek.

Borrelia's worden gevonden in vogels (o.a. merels en mezen), knaagdiersoorten, in hagedissen en andere gastheren. Honden kunnen tekenbeetziekten bij zich dragen en kunnen ook ziek worden van *Borrelia*. Zij vertonen dan kreupelheid en koortssymptomen. Sommige honderrassen zijn gevoeliger dan andere. Bij onderzoek naar antistoffen tegen *Borrelia* in Duitsland bij 30.018

honden en 4.436 paarden bleek 20% van de honden en 29% van de paarden positief te testen. In Mexico werd bij 50 van 84 honden (59,5%) *B. burgdorferi* aangetroffen.

B. miyamotoi is een buitenbeentje, want dit is een wisselkoorts (relapsing fever) veroorzakende Borrelia die gevonden wordt in harde teken in Europa, Azië en Noord-Amerika. In de VS wordt *B. miyamotoi* gevonden in onder andere de witvoetmuis en de chipmunk. Wisselkoorts-Borrelia's worden beschouwd als een aparte groep en komen voornamelijk voor in zachte (leder)teken. Toch zijn onlangs nog twee andere wisselkoorts Borrelia's in harde teken ontdekt, *B. lonestari* in Noord Amerika en *B. theileri* op het zuidelijk halfrond. Op het congres werd melding gemaakt van de vondst van *B. turcica*, een andere wisselkoorts-Borrelia, in harde teken in Marokko.

Andere tekenbeetziekten

Andere micro-organismen die tekenbeetziekten veroorzaken, en die allemaal gevonden worden in Ixodus- en Dermacentorteken, zijn bacteriesoorten behorend tot Anaplasma, (Neo)Ehrlichia, Rickettsia, de protozoa Babesia, en het virus dat tekenkoorts/tekenencefalitis (Tick borne encephalitis -TBE) veroorzaakt.

In teken die door mensen waren ingezonden naar Tekennet in België werden in 2017 1.500 teken geïdentificeerd en bekeken op tekenbeetziekten. 99% van de teken waren schapenteken voornamelijk in het nymfestadium. In totaal bevatte 14 % van de teken *B. burgdorferi s.l.*, 1,5 % Babesiasoorten en 6,8% *Rickettsia helvetica*.

Bij onderzoek naar antistoffen tegen Anaplasma in Duitsland bij 90.376 honden en 3.488 paarden bleek zowel 27% van de honden alsook 27% van de paarden een positieve testuitslag te hebben. Voor onderzoek naar Babesia in Noord-Italië werden in een verzameling van 1.229 teken 7 soorten teken gevonden. Het grootste gedeelte bestond uit schapenteken (46%). Babesia werd aangetroffen in 17% van de teken. Er werden 9 soorten Babesia gevonden. Twee soorten werden gevonden die mensen kunnen infecteren: *Babesia divergens* en *Babesia venatorum*. Reeën, herten, vossen en dassen zijn gastheren, maar ook paarden, schapen, koeien en honden. *Babesia microti*, die ook mensen ziek kan maken, werd bij deze inventarisatie niet gevonden. Bartonella wordt niet vermeld behalve op een poster waar Bartonella in 9% van de geteste teken werd gevonden via een bepaalde testprocedure.

Francisella tularensis is een bacterie die hazenpest (tularemie) veroorzaakt en kan worden overgedragen door harde teken. In Nederland komt deze ziekte een enkele keer voor bij hazen. Deze bacterie kan mensen ernstig ziek maken.

In Spanje en Corsica wordt het Krim-Congokoortsvirus sinds kort gesignaleerd. Dit virus kan ook door harde teken worden overgedragen.

In het Mediterrane gebied komt een nieuw soort virus voor, het Jingmen tekenvirus (JMTV). Bij monitoring onderzoek op Corsica werd deze aangetroffen in Zuid-Europese harde teken *Rhipicephalus bursa* en *Hyalomma marginatum* afkomstig van runderen en schapen.

Borrelia-bijzonderheden

Borrelia-bacteriën zijn prokaryoten, dat betekent dat zij geen celkern hebben maar dat het genetisch materiaal los in de cel aanwezig is. De genen zijn te vinden op een chromosoom en ongeveer 21 plasmiden. Het aantal plasmiden kan variëren tussen soorten en zelfs tussen stammen van dezelfde soort. Dit aantal plasmiden is het hoogst van alle bekende bacteriën, wat Borrelia's tot de meest gecompliceerde groep bacteriën maakt. Het ontrafelen van de genetische code (sequenzen) is moeilijk en tot nu toe nog niet bij alle soorten uitgevoerd. Een studie vermeldt het sequenzen van 299 isolaten van *Borrelia burgdorferi sensu stricto* afkomstig van patiënten uit Noord-Oost VS, Mid-West VS en Slovenië. *Borrelia burgdorferi ss* van deze herkomsten omvatte 795 genen die voor meer dan 95% overeenkwamen. Er kon een afstammingslijn worden opgesteld waarbij een mogelijke verplaatsing tussen Slovenië/Europa en de VS heeft plaatsgevonden en een verplaatsing tussen de twee locaties in de VS. Het genetisch materiaal dat codeert voor oppervlakte-eiwitten van de bacterie bleek zeer variabel tussen de isolaten.

Borrelia burgdorferi maakt minstens 130 verschillende lipoproteïnen. Dat zijn eiwitten die verbonden zijn met vetten in de buitenkant van de celwand van de bacterie, ook wel aangeduid met 'outer space protein' (Osp). Deze eiwitten hebben bepaalde driedimensionale vormen die bepalend zijn voor de functie van deze eiwitten en spelen een belangrijke rol bij de infectie van hun gastheer. Een van die functies wordt in verband gebracht met de vorming van biofilms. Naast een hele trits aan Osp-eiwitten maakt *Borrelia* nog andere eiwitten aan die regulerend werken onder invloed van externe invloeden van gastheer en vector, onder andere temperatuur en aanwezigheid van suikers. Zo bestaat er een groep van 'Erp'-eiwitten (exported repeated protein). Deze soort eiwitten werden voor het eerst ontdekt in *Mycobacterium*-bacteriën (TBC en Lepra). Sommige *Borrelia*-specifieke Osp's (bijvoorbeeld OspC) en Erp's die nodig zijn voor infectie van de gastheer, komen pas in actie bij het opnemen van de bloedmaaltijd door de teek. Hierbij vindt groei en vermeerdering van de bacterie plaats en verplaatst hij zich vanuit de darm van de teek naar de speekselklier en komt via het speeksel in de gastheer terecht. In de gastheer worden weer andere Osp's geactiveerd om bijvoorbeeld te kunnen overleven in die gastheer. Bij de omgekeerde situatie van opname van spirocheten uit de gastheer tijdens een bloedmaaltijd van de teek verandert wederom de activiteit van de Osp- en Erp-eiwitten en gaat de bacterie in een metabole rustfase binnen in de teek, die maanden kan duren.

Een stam van *Borrelia burgdorferi* kan vaker in de ene soort gastheer bijvoorbeeld vogels gevonden worden dan in een andere, bijvoorbeeld muizen. Tijdens de bloedmaaltijd en na binnendringing van de gastheer moet de bacterie de afweer in het bloed en het weefsel van de gastheer omzeilen. Uit onderzoek blijkt dat dit te maken heeft met kleine aanpassingen aan bepaalde oppervlakteeiwitten en hun driedimensionale structuur zodat de bacterie beter de afweer in die ene soort gastheer weet te omzeilen.

Borrelia's hebben een dubbele celwand waarbinnen 7 tot 11 flagellae (zweephaartjes) aanwezig zijn die dienen voor de voortbeweging. De bacterie kan zich op verschillende manieren zeer snel voortbewegen. Kenmerkend is de spiraalbeweging, maar hij kan ook achteruit zwemmen. Hij beweegt gericht ergens naartoe en kan zich - opzienbarende ontdekking - in de gastheer gericht naar de plek verplaatsen waar teken aan het zuigen zijn. Hij wordt actief aangetrokken door stoffen in het tekenspeeksel en zo zorgt hij ervoor dat hij weer in een teek terechtkomt. Dit heet chemotaxis. Een onderwerp van onderzoek is om stoffen te vinden die deze chemotaxis oproepen om zo de bacterie uit biofilm en cystefase te halen en beter te kunnen bestrijden. Andersom wordt de spirocheet vanuit het tekenspeeksel in de huid van de gastheer ingebracht. Daarna kan hij zich tussen de cellen door naar het bloedvat bewegen en vanuit het bloedvat gericht verder doordringen in bepaalde weefsels. Bij aanbrengen van spirocheten in de huid van een muizenrug bleek dat binnen een week de bacterie terug te vinden was in huidweefsel van het muizenoor en in weefsel van de blaas en binnen twee weken in de gewrichten. In een andere proef werden spirocheten aangebracht in de huid van (mannelijke?) muizen en werd er op verschillende tijdstippen bloed, urine en huidbiopten (oor) afgenomen. Tevens werd twee weken na infectie speeksel afgenomen. Ook werden weefsels van gedode muizen onderzocht op aanwezigheid van *Borrelia*. Voor detectie werden PCR en kweek toegepast. DNA werd aangetroffen in bloed, urine en speeksel. Testen van organen (inclusief speekselklieren) gaven aanwezigheid van *Borrelia* aan behalve in de hersenschors. Uit biopten van hersenvliezen konden spirocheten gekweekt worden. In een ander onderzoek werd *Borrelia* meer aangetroffen in blaas, hart en huid van mannelijke dieren in vergelijking met deze organen van vrouwelijke dieren. Voortplantingsorganen werden bij dit onderzoek niet bekeken. In muizenproeven werden afwijkingen in stofwisselingsproducten gevonden na infectie met *Borrelia afzelii*, met name in de glycolise. Dat is de suikerhuishouding waarbij ATP (nodig voor de energieuishouding) gevormd wordt. *Borrelia* heeft eiwitten en suikers van met name zijn gastheer nodig voor zijn stofwisseling. Anders is hij niet levensvatbaar. Dit is uniek voor deze bacteriën. Er wordt gezocht naar methoden van ontregeling van deze opname als mogelijke toepassing daarvan in een medicijn.

Een belangrijke ontdekking is de vondst van specifieke peptidoglycanen. Dit zijn verbindingen van eiwitten met suikers die bij *Borrelia* voorkomen tussen de twee membranen. Deze stoffen komen algemeen bij bacteriën voor maar die van *Borrelia* wijken af van die van alle andere

bacteriesoorten. De functie is het op spanning houden van de cel in de spiraalvorm. Opmerkelijk is dat in deze peptidoglycanen een chitinecomponent zit die afkomstig is van de teek. Peptidoglycanen worden in de omgeving 'gelekt' en de gelekte stoffen kunnen ontstekingsreacties (arthritis) veroorzaken; dit blijft nog aanhouden als de bacterie zelf er al niet meer is. Verder onderzoek wordt gedaan naar een methode om te testen op deze stoffen als biomarkers van infectie en naar mogelijkheden om de werking van deze stoffen te ontregelen en zo *Borrelia* onschadelijk te maken.

De mogelijkheid dat *Borrelia* een antibioticumbehandeling kan overleven werd onderbouwd door de resultaten van proeven met muizen en makaken (zie voor details het verslag van het patiëntensymposium). Blootstelling aan antibiotica in de gastheer kan leiden tot een soort 'slaapstand' bij de bacterie. Op deze manier kan hij de aanval van antibiotica omzeilen. De bacterie kan mogelijk na de kuur weer 'tot leven' komen en zich vermeerderen. Dit kan een verklaring zijn voor het na verloop van tijd opnieuw krijgen van klachten ondanks een antibioticabehandeling, of het houden van chronische symptomen. Het is tot nu toe moeilijk om aan te tonen dat de bacterie nog tot vermeerdering in staat is ('viable but not culturable'). Een andere verklaring van de blijvende klachten kan zijn dat deze veroorzaakt worden door ontstekingsreacties als gevolg van resten van de bacterie of door auto-immunreacties terwijl de veroorzaker afwezig is.

Epidemiologie

Analyses van data van ziektekostenverzekeringen worden uitgevoerd in meerdere landen. In Duitsland waren in 2019 241 op de 100.000 inwoners geregistreerd met lyme inclusief EM. Het geschatte totaal aantal met LB/EM in dat jaar bedroeg 176.181, met lyme neuroborreliose 6.860 en met lyme-arthritis 4.509. De zorgkosten voor deze drie categorieën werden geschat op respectievelijk 26 miljoen euro, 23 miljoen euro en 8 miljoen euro. Men merkt bij dit onderzoek op dat dit een onderschatting is en dat de maatschappelijke/sociale kosten hier niet bij inbegrepen zijn.

Analyse van door huisartsen ingevulde vragenlijsten resulteerde in Nederland voor 2021 in een geschatte incidentie¹ van 474 bezoeken aan huisartsen vanwege tekenbeten per 100.000 inwoners en 154 erythema migrans (EM)-diagnoses per 100.000.

In Frankrijk kwam men bij een inventarisatie van verschillende databasesystemen tot een incidentie van 74,6 tot 83,0 per 100.000 inwoners in de periode van 2017-2019. Met name de leeftijdsgroepen van kinderen van 0-4 (65,3/100.000 kinderen) en 5-9 (45,8/100.000 kinderen) waren vertegenwoordigd, alsmede ouderen van 60-69 (127-156/100.000 ouderen). De meeste gevallen kwamen voor in de Limousin en in de Elzas. Er waren 1,57-1,80 ziekenhuisopnames ten gevolge van lyme/100.000 inwoners.

Amerikaans onderzoek van databasesystemen van publieke gezondheid in 26 Europese landen (2005-2020) kwam met geschatte incidentieaantallen variërend van <20 tot >100. Men vond de hoogste incidentie van >100 lymegeïnfecteerden per 100.000 inwoners per jaar in Estland, Letland, Slovenië en Zwitserland. Nederland en Duitsland werden niet genoemd in dit onderzoek. Maar in onderzoek van een ander databasesysteem worden ook voor Nederland, België en Finland de hoogste incidenties gevonden van >100 per 100.000 inwoners per jaar. De incidentie kan sterk variëren per regio binnen een land. In de meeste Mediterrane landen wordt geen monitoring uitgevoerd. Analyses van verschillende databasesystemen leveren geheel andere incidentiewaarden op. Men pleit voor een standaardisatie van monitoringmethoden en omschrijving van lymepatiënten.

Dezelfde onderzoeksgroep onderzocht ook informatie over het voorkomen van lyme in andere landen. Hier waren veelal geen incidentiedata beschikbaar. Lyme-infecties worden gemeld uit Rusland, Turkije, Mexico, Mongolië en Iran. In diverse andere landen, zoals India en Brazilië, werden antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi s.l.* bij mensen gemeld. In een inventarisatie van studies naar *Borrelia burgdorferi*-antistoffen werd bij 20% van Finnen een positieve waarde vastgesteld, en bij 2,7% van Noren. Voor Nederland wordt dit geschat op 5-10%. Het percentage van een bevolking met antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi* kan sterk verschillen per regio en

¹incidentie=het relatieve aantal nieuwe gevallen van die aandoening in een bepaalde tijdsperiode

per (beroeps)groep. Zo bleek 72% van jagers van de leeftijd 60-69 in Oostenrijk antistoffen in het bloed te hebben.

Aan de hand van literatuuronderzoek over het vóórkomen van lyme in China kwam men op een schatting van 9,1% van de bevolking gebaseerd op EIA-testen van IgG-antistoffen. In het Noordoosten en het westen van China komen de meeste besmettingen voor.

Ook in Japan en Korea komen gevallen van lyme voor, weliswaar werden maar 160 gevallen gemeld in Korea over de periode (2011-2020) en 151 gevallen in Japan, waarvan de meeste op het noordelijke eiland Hokkaido. Lyme wordt algemeen beschouwd als een opkomende wereldwijde zoönose, poneert men volgens dit onderzoek.

Lyme is een beroepsziekte voor boswachters, bosarbeiders, hoveniers etc. In Nederland is in 2021 bij 187 (5%) van 3.759 deelnemers in een survey van deze beroepsgroepen een nieuwe infectie vastgesteld via Elisa en Immunoblot. Deze personen werden verwezen naar een arts voor behandeling. Bij 12% waren antistoffen in het bloed aanwezig van een eerdere blootstelling. 83% had geen antistoffen. Bij Franse bosarbeiders werd bij 16% antistoffen tegen lyme aangetroffen. Ook defensiemedewerkers lopen een risico om tekenbeten en infecties op te lopen. Amerikaans onderzoek naar de infectie van defensiemedewerkers (*B. burgdorferi*, *B. mayoni* en *B. miyamotoi*) gaf aan dat er bij militairen een 9 tot 115 keer hoger risico is op infectie dan bij burgers in hoog risico gebieden.

In de VS werd een data-analyse uitgevoerd van ziektekostenclaims met betrekking tot lymediagnose en -behandeling. Gegevens van antibioticabehandelingen binnen 30 dagen na een lymediagnose werden in de analyse gebruikt. Er werd nagegaan welke behandeling gegeven werd. Onderscheid tussen aanbevolen (a) en niet aanbevolen behandelingen (b) was als volgt: a) 30 dagen kuur, maximaal 2x in een jaar en maximaal 4 x in 4 jaar, (b) alle behandelingen die daar niet aan voldeden (dus langer/vaker/andere dan de voorgeschreven antibiotica). In totaal werden 107.472 recepten voorgeschreven aan 58.056 patiënten. Iets meer dan de helft (54%) van de recepten was voor doxycycline, 14% voor amoxicilline en 10% voor azithromcine. 88% van de patiënten werd volgens (a) behandeld. De rest (12%) had vaker antibiotica gekregen (8%) en/of niet voorgeschreven antibiotica zoals minocycline (7%) en/of langere kuren (2%). Vrouwen van 19-45 jaar kwamen significant naar voren in de categorie (b). Ook werd een behandeling (b) meer voorgeschreven buiten de regio's waar lyme doorgaans voorkomt en buiten het tekenseizoen. Men concludeerde 'kort door de bocht' dat er daarbij sprake was van misdiagnose en overbehandeling.

In de VS werd een studie uitgevoerd naar data in ziektekostenverzekeringen om te kijken naar een verband tussen zwangere vrouwen die met antibiotica werden behandeld tegen lyme (voor of tijdens zwangerschap is onbekend) en het effect op hun zwangerschap. De incidentie van zwangerschap en lyme werd geschat op 16 per 100.000 zwangerschappen per jaar. In een andere studie kwam een incidentie van 30 -50 per 100.000 zwangerschappen naar voren. Uit de data kwam geen verschil in het aantal miskramen en doodgeboorten tussen zwangeren met behandelde lyme en gezonde zwangeren naar voren. Wel kwam er een significant lager geboortegewicht voor bij kinderen van de vrouwen die behandeld waren tegen lyme.

Bij de enquête door de Nederlandse Lymevereniging uitgevoerd in 2019, werden 58 gevallen van congenitale lyme gemeld. Het ontbreekt aan een monitoringsysteem van zwangeren en pas geboren kinderen. Hierdoor is het onbekend hoeveel besmettingen optreden. Tevens is de invloed van lyme op de ontwikkeling van de kinderen onbekend.

Congenitale effecten werden onderzocht bij *B. miyamotoi*-infectie van moedermuizen. Er was een duidelijk effect in muizen met een bepaalde verlaagde afweer, niet in 'wild type' muizen. Er werd in de samenvatting aangegeven dat congenitale effecten algemeen bekend zijn bij infecties met wisselkoorts-Borrelia's.

Op een Fins eiland komt specifiek veel tekenencefalitis voor veroorzaakt door het TBE-virus. In een studie over de periode 2006-2020 werd het aantal TBE-gerelateerde patiënten geschat op 23 (7-40) per 100.000 per jaar. Vanaf 2006 kun je tegen TBE worden gevaccineerd. 15% van de ziektegevallen waren gevaccineerd, 55% was ongevaccineerd en 27% onvolledig gevaccineerd.

Voor vaccinatie heb je elke 3 tot 5 jaar onderhoudsdoseringen nodig. 83% van de patiënten moest worden opgenomen in het ziekenhuis.

Klinische studies van Borrelia-infecties

In een Franse prospectieve studie van 569 patiënten werd een nauwkeurig overzicht gegeven van de diverse klinische symptomen. Er was een onderverdeling gemaakt in door test of EM bevestigde lymepatiënten, een groep vermoedelijke lyme, een groep PTLDS en een groep andere diagnoses. Na 12 maanden zorg (onduidelijk wat dit inhield behalve dat 26% van de patiënten drie tot vier weken antibiotica had gehad) was van alle groepen in totaal 38% volledig en 43% gedeeltelijk hersteld. 12% vertoonde geen herstel (waarvan 1% verslechtering). Van de lyme/EM-groep was 71% volledig hersteld en 21% gedeeltelijk en 3% niet hersteld. Bij de PTLDS-groep was 33% volledig en 57% gedeeltelijk hersteld en 7% juist verslechterd. Hoe langer de tijd tussen besmetting en behandeling, hoe lager de kans op volledig herstel, is een conclusie. Een multidisciplinaire aanpak wordt aanbevolen om een betere diagnose te krijgen en een betere patientgerichte behandeling.

In de VS werden 901 mensen gevolgd die bij de arts een diagnose van lyme kregen. Maandelijkse enquêtes werden afgenomen en het onderzoek stopte als de betreffende deelnemer geen zorgkosten meer maakte. Gemiddeld was de tijdsduur vanaf het begin van symptomen tot diagnose 30 dagen (met een bereik van 0 tot 323 dagen). De tijd vanaf het eerste doktersconsult tot aan de diagnose was gemiddeld 12 dagen met een bereik van 0 tot 304 dagen. De gemiddelde tijdsduur tussen het verschijnen van symptomen en verbetering was 137 dagen met een bereik van 10 tot 664 dagen. Bij het begin waren de symptomen vermoeidheid, gewrichtsklachten, EM, spierpijn, koorts en hoofdpijn. Symptomen waren aanwezig bij 98% van de deelnemers bij het begin van de klachten en na behandeling waren er nog klachten bij 4% van de deelnemers. De meest voorkomende klachten waren bij die groep dezelfde als bij het begin, maar ook nekstijfheid, rillingen/zweeten en andere symptomen werden genoemd bij 1-2%.

In Noors onderzoek werd de uitkomst van twee en zes weken doxycycline (200mg/dag) vergeleken bij respectievelijk 53 en 52 patiënten met neuroborreliose. De meeste patiënten hadden gemiddeld drie weken last van bepaalde neuroborreliosesympptomen (veelal radiculitis, aangezichtsverlamming) voordat ze behandeld werden en hadden een tekenbeet opgelopen binnen een tijdsbestek van 6 maanden. Er werd geconcludeerd dat er geen verschil was tussen het resultaat van de behandelingen. Iedereen herstelde goed, maar wel had 77% een of meer klachten na 12 maanden. De zeer controversiële conclusie was dat twee weken antibiotica voldoende was.

In Deens onderzoek wordt de diagnosestelling en behandeling van drie patiënten met lyme arthritis beschreven. Twee hadden een tekenbeet gehad en geen van hen had een EM gehad. Lyme arthritis was niet meegenomen als mogelijke veroorzaker van de klachten (onder andere wisselende kniegewrichtsklachten). De diagnose werd gesteld door positieve IgG-antistoffen in serum en Borrelia-DNA via PCR van synoviale (=gewrichts) vloeistof. Er volgde een behandeling met cefuroxim gedurende 28 dagen. Een patiënt herstelde volledig. De tweede patiënt werd nogmaals behandeld nadat wederom in een ander gewricht zwelling en ontsteking optraden en de PCR-test positief was. De tweede en derde patient gebruikten methotrexaat. De artsen pleiten voor meer aandacht voor (late stadium) lyme als oorzaak voor arthritis en andere klachten.

Vervolgens werd in Deens onderzoek gekeken naar blijvende klachten na antibiotica behandeling van 88 lyme-neuroborreliosepatiënten. Er werd specifiek gekeken naar vermoeidheid en cognitieve problematiek. Een jaar na behandeling had 14,3% van de patiënten nog problemen met cognitieve functies en 38,8% met vermoeidheid. Patiënten die langer dan 14 dagen na verschijnen van de neuroborreliose waren behandeld hadden een significant hogere score aan vermoeidheid dan diegenen die binnen 14 dagen waren behandeld. Belangrijke aspecten zijn aandacht voor de ziekte, bijtijdse herkenning en tijdige behandeling.

Ook in Nederlands onderzoek kwam naar voren dat patiënten met een acute infectie en heviger symptomen meer kans maken op blijvende klachten. De klachten die na behandeling naar voren komen, zijn generieke klachten, die niet verschillen van klachten die algemeen in de samenleving bij mensen zonder lymebehandeling voorkomen. De persisterende symptomen hadden zonder twijfel een beperking van de fysieke en mentale levenskwaliteit tot gevolg.

In Sloveens onderzoek wordt gesteld dat bepaalde neurologische klachten (Bannwarth syndrome) minder goed worden herkend. Er werd vastgesteld dat een minder goed herstel vaker voorkomt bij een heftige neuroborreliose, bij vrouwen en bij jonge patiënten.

Tevens werd in Sloveens onderzoek gekeken naar het resultaat van behandelingen en het verwachtingspatroon van de patiënt. De klachten na behandeling werden als subjectieve post-lyme symptomen betiteld. Deze kwamen meer voor bij vrouwen en patiënten met duidelijk lymeklachten dan bij patiënten met alleen een EM voor aanvang van de behandeling. Het verwachtingspatroon met betrekking tot behandelingssucces bij de patiënt voor aanvang van de behandeling had geen invloed op het resultaat van de behandeling (nocebo-effect).
Tevens werd in Sloveens onderzoek de uitkomst van een zevendaagse doxycyclinekuur vergeleken met een 14-daagse kuur voor EM-patiënten. Er was geen verschil in uitkomst en na 12 maanden kwamen onspecifieke klachten net zo vaak voor in de EM-groep als in de controlegroep. Dus wordt geconcludeerd dat 7 dagen doxy genoeg is.

In Schots onderzoek werd aangegeven dat neuroborreliose ook een diagnose kan zijn bij patiënten zonder een EM of zonder de waarneming van een tekenbeet. De meest voorkomende symptomen waren zenuwontstekingen (radiculopathie), spierzwakte, gezichtsverlamming en paraesthesieën. Daarnaast kwamen nog hoofdpijn, vermoeidheid en gewrichtspijnen voor.

Bij Europees onderzoek naar neuroborreliose en EM werd gevonden dat patiënten met neuroborreliose-Bannwarth syndroom (zenuwwortelontsteking) specifiek vaker *B. garinii* hadden terwijl patiënten zonder neurologische klachten vaker *B. afzelii* hadden. De EM in Bannwarth-patiënten had specifieke kenmerken. Vroege (dat wil zeggen kort na infectie) neuroborreliose werd onderverdeeld in patiënten met zenuwwortelpijn/meningoradiculitis (Bannwarth-syndroom), en met hersenzenuwproblematiek (cranial neuritis) zoals aangezichtsverlammingen en een categorie overige neurologische symptomen, waaronder hersenvliesontsteking. Daarnaast veel voorkomende klachten zijn zenuwpijnen, slaapstoornissen, hoofdpijn, vermoeidheid, malaise en soms tremor (trillen). Deze patiënten werden behandeld met 14 dagen ceftriaxon of doxycycline en 12 maanden na behandeling was het resultaat 'favourable' bij 94,7% van de patiënten.

Onderzoek naar oogaandoeningen in Servië gaf aan dat bij sommige oogziektepatiënten een relatie werd gevonden met een *B. garinii*- en *B. afzelii*-infectie. Het leggen van een verband tussen oogaandoeningen en lyme-infectie is moeilijk aangezien de periode tussen EM en manifestatie van de aandoening kan variëren van enkele dagen tot jaren. Oogklachten veroorzaakt door lyme beslaan een heel spectrum aan aandoeningen: conjunctivitis, (epi)scleritis, keratitis, alle vormen van uveitis en indirecte effecten door ontstekingen van oogspieren of oogzenuwen.

In neuropsychologisch onderzoek van PTLDS-patiënten (VS) in vergelijking met een controlegroep scoorden de patiënten significant slechter in informatieverwerking en ook slechter - maar niet significant - in concentratie, geheugenfuncties en uitvoering van bepaalde opdrachten. De testen werden uitgevoerd via de computer zonder betrokkenheid van onderzoekers. In neuropsychologische studies met ondervragers werden vaker problemen met het geheugen waargenomen.

In een Nederlandse studie werd chronische lymepatiënten gevraagd naar hun ervaring met de zorg. De patiënten geven volgens de auteurs van de studie aan dat zij significante ziekteverschijnselen ervaren waarvoor ze zelden een goede behandeling krijgen bij reguliere doktoren. De gevolgen voor dagelijks leven, werk, relaties, en deelname in de maatschappij zijn groot. Gevoelens van in de steek te zijn gelaten, onbegrip bij medici en van verlies van hun

gezondheid worden benoemd. De resultaten van de studie geven handvatten voor verbetering van de communicatie tussen arts en patiënt.

Een literatuurstudie vergeleek de immuunparameters en klinische symptomen in patiënten met Post Treatment Lyme Disease (PTLD) en post-covid 19 syndromes (PCS). Voor beide aandoeningen bestaan geen specifieke diagnostische testen. Verhoogde niveau's van amyloid A-eiwitten werd bij beide aandoeningen aangetroffen. Tevens werden dezelfde hoge specifieke autoantistoffen niveau's gevonden. Klinische symptomen kwamen overeen: vermoeidheid, verlaagde cognitie, slaapstoornissen, depressie, spierpijnen en gewrichtspijnen en Pots². Vrouwen waren sterker vertegenwoordigd.

Klinische studies van co-infecties

In een opzienbarende Amerikaanse studie werd gerapporteerd over de problematiek rond diagnose van tekeninfectieziekten, en management en behandeling van symptomen in de VS. In totaal 434 volwassenen met een diagnose van een tekenoverdraagbare ziekte deden mee. Zij hadden tenminste 1 van 18 tekenbeetziekten opgelopen op 3 continenten, 5 landen, 34 Amerikaanse staten of Washington DC. Een derde van de groep had meer dan een tekenbeetziekte. Tweederde van de groep was tenminste eenmaal fout gediagnosticeerd. Misdiagnoses waren fibromyalgie, chronisch vermoeidheidsyndroom, mentale problematiek en reumatische artritis. Er zijn 15 aanbevelingen opgesteld voor een betere gezondheidszorg.

In de VS is een gebrek aan aandacht voor werkgerelateerde gevolgen van tekenbeetziekten. Werkgevers en arbo-organisaties moeten hier meer aandacht aan besteden. Van de ondervraagde deelnemers die een tekenbeetziekte hadden opgelopen, had 60% problemen met het uitvoeren van werk. Sommigen werden ontslagen of hadden ontslag moeten nemen. Ook het veranderen van beroep vanwege de ernst van hun symptomen of door het krijgen van alpha-galallergie, werd genoemd.

In Nederland wordt onderzoek gedaan bij patiënten naar de aanwezigheid van Anaplasma, Babesia, *Borrelia miyamotoi*, *Neoehrlichia mikurensis*, Rickettsia-soorten, en TBEV. Het onderzoek heeft de naam 'Ticking on Pandora's box'. Tot nu toe worden nog maar enkele gevallen van deze ziekten in Nederland gemeld.

In Zweden werden bloedplasmamonsters onderzocht op co-infecties. Het plasma was afgenomen in de periode 2011-2014 bij kinderen met neuroborreliose. PCR-testen werden uitgevoerd voor Anaplasma, Rickettsiae, Neoehrlichia en Babesia. Ze konden geen co-infecties aantonen, maar benadrukken dat het belangrijk is om in de diagnose rekening te houden met co-infecties, aangezien deze in toenemende mate worden gezien. Daarentegen werden in Amerikaans onderzoek bij kinderen met lyme in beperkte mate wel co-infecties gevonden, met name Babesia en Anaplasma. Deze infecties vereisen andere antibiotica dan die doorgaans tegen Borrelia worden ingezet.

In regio's waar tekenkoorts (TBEV) voorkomt, moet men rekening houden met eventuele gelijktijdige infectie met Borrelia en TBEV, was de conclusie uit Noord-Italiaans onderzoek. Op grond van de symptomen kan men niet met zekerheid vaststellen of het maar om een enkel pathogeen gaat. De symptomen kunnen voor beide infecties overeenkomen. CRP-waarden waren niet verhoogd. IgG- en IgM-waarden voor Borrelia waren negatief in het begin, en de diagnose werd bij twee patiënten gesteld op grond van EM en bij een ander op grond van DNA in ruggenmergvloeistof. Ook de test op TBEV was in het begin negatief, later was deze wel positief. Het is onbekend hoe deze dubbelinfectie het verloop van de ziekte in de patiënt beïnvloedt. In Deens onderzoek werd een casus beschreven van een patiënt met verlamningsverschijnselen in zijn linkerbeen, sinus tachycardie, zenuwwortelpijn en afwijkende bloedwaarden.

² Posturaal Orthostatisch Tachycardie Syndroom. Extreme hartslagstijging bij overeind zijn.

Ruggenmergvloeistof was positief voor IgG-antistoffen tegen *B. burgdorferi*. Hij kreeg 21 dagen antibiotica, voornamelijk doxycycline. Tevens werd er ook *Neoehrlichia mikurensis* aangetroffen via PCR-test. Nachtzweeten, bloedarmoede, verhoogde ontstekingswaarden en spierpijn zijn ook symptomen die bij deze infectie horen. De doxycycline was ook tegen deze bacterie werkzaam. De patiënt hield neuropathische pijn, maar alle bloedwaarden waren weer normaal. Ook hier wordt aangegeven dat meer informatie beschikbaar moet komen over de gevolgen van gelijktijdige infectie met meerdere tekenbeetziekten.

Uit Amerikaans onderzoek kwam dat (acute) infectie met *Babesia* soms ernstige hartklachten kan veroorzaken. Een patiënt met immuundeficiëntie (lage afweer) had een moeilijk bestrijdbare infectie met de protozo *Babesia microti*. Hij kon na vele kuren met onder andere atovaquone plus azithromycine, genezen door het gebruik van tafenoquine, een ander malariamiddel. In Schots onderzoek gaf men aan dat meer onderzoek gewenst is naar het voorkomen van *Babesia* en eventuele verergering van klachten in combinatie met andere tekenbeetinfecties.

Immunologie

Het aangeboren immuunsysteem komt als eerste in actie wanneer de *Borrelia*-bacterie via een tekenbeet in de huid terechtkomt. Deze afweerreactie, bijvoorbeeld door macrofagen, treedt op bij het begin van de infectie. Een eerste bewijs is gevonden dat een in het lab geteste stam van de *Borrelia*-bacterie een oppervlakte-eiwit activeert dat een specifieke menselijke eiwitverbinding nadoet ('mimics'), namelijk CD47. Dit eiwit geeft aan de macrofaag het signaal dat de betreffende cel lichaamseigen is en de macrofaag zal niet aanvallen ('don't eat me'). Sommige tumorcellen hebben dit eiwit ook en kunnen dan niet opgeruimd worden door het immuunsysteem. Recentelijk zijn hiertegen antistoffen ontwikkeld die nog in de experimentele fase zitten voor toepassing van kankerimmunotherapie.

Er wordt in het abstract gesteld dat dit een mogelijke verklaring ervoor kan zin dat een kuur met bacteriostatische antibiotica (macroliden en tetracyclines) zoals doxycycline niet altijd een persisterende infectie kan opruimen.

Een mogelijk leeftijdsafhankelijk verschil aan immunoreactie bij infectie met *Borrelia* werd bekeken. In 96 EM-patiënten onderverdeeld in twee leeftijdsgroepen (48 personen <50 en 48 personen >50 jaar) werd het gehalte aan 15 verschillende cytokinen en chemokinen in het bloedserum gemeten. Deze stoffen worden geproduceerd door het aangeboren immuunsysteem tijdens het vroege stadium van immunafweer. De gemiddelde cytokine- en chemokinegehalten waren laag. Geen verschillen tussen de leeftijdsgroepen werden gevonden, behalve een klein verschil in niveau van Interleukine-23, dat bij de jongere leeftijdsgroep iets hoger lag. Er was ook geen verschil in gehalten cyto- en chemokine tussen de groep met en de groep zonder symptomen.

In Amerikaans onderzoek van patiënten met neuroborreliose kwam naar voren dat in ruggenmergvloeistof duidelijk verhoogde gehalten aan ontstekingsstoffen (cytokines) te vinden zijn. Na behandeling met antibiotica waren deze waarden niet meer verhoogd. Wel werd een positief verband gevonden tussen gehalten aan IFN α in serum en de ernst van de resterende klachten. Deze klachten na behandeling kwamen meer voor bij vrouwen en bij patiënten met ernstige symptomen tijdens de infectie. IFN α wordt in verband gebracht met diverse auto-immuunaandoeningen zoals lupus, reuma, MS en myositis (ontstoken spieren). Post-neuroborrelioseklachten kunnen mogelijk behandeld worden met medicatie die bij auto-immuunaandoeningen wordt toegepast.

Uit onderzoek naar cytokinen in bloedserum en ruggenmergvloeistof bij neuroborreliose kwam naar voren dat bepaalde ontstekingsstoffen eigenlijk alleen in ruggenmergvloeistof verhoogd waren (CXCL9, CXCL10, CXCL12, CXCL13) en niet in serum. De waarden waren het hoogst bij patiënten met het Bannwarth-syndroom.

Onderzoek werd uitgevoerd bij EM-patiënten naar antistoffen geproduceerd in B-cellen (humorale afweer) voor en tot een jaar na behandeling met antibiotica. Bepalingen werden gedaan via een nieuwe methode van volledig bloedonderzoek op 'Medium Enriched for Newly Synthesized Antibodies' (MENSA). Deze methode bepaalt specifiek de momentane productie van humorale antistoffen in bepaalde afweercellen. Er bleken drie patiëntengroepen te zijn met verschillende patronen in antistoffen. Dit zijn andere antistoffen dan de IgG- en IgM-antistoffen in serologische testen. In een groep werden antistoffen aangemaakt na infectie en deze gehalten namen af nadat de infectie was bestreden. Een tweede groep maakte geheel geen antistoffen aan (non-responders). Een derde groep maakte antistoffen aan en hoewel hun 'primary' symptomen verdwenen, bleven zij nog antistoffen produceren, met name IgM. Er wordt verder onderzoek gedaan naar het verband tussen deze antistoffenproductie en symptomen van lyme na antibioticabehandeling.

Deze methode kan: 1) een infectie sneller detecteren dan bij meting van serumantistoffen, 2) kan biomarkers opleveren voor de bepaling van een bestreden infectie 3) mogelijk gebruikt worden voor de diagnose van een opleving van een infectie (recurrent) en 4) patiënten identificeren die juist géén opleving van een infectie krijgen.

Een bepaalde groep lymepatiënten met acute of persisterende symptomen produceert hoge concentraties IgE-antistoffen specifiek tegen *B. burgdorferi*. Dit IgE lijkt te reageren op de specifieke stoffen (peptidoglycanen) die de bacterie naar buiten lekt. IgE-reacties staan in verband met allergische reacties waarbij uit mastcellen histamine vrijkomt. Dit geeft lichamelijke klachten zoals asthma, sinusontstekingen (sinusitis), neusslijmvliesontstekingen (rhinitis), huidontstekingen (urticaria), etc. In muizen met lyme arthritis werd in de gewrichten hogere mastcelactiviteit gevonden in vergelijking met ongeïnfecteerde muizen. Men concludeert dat de IgE-reactie moet worden meegenomen in diagnostische testen en in onderzoek naar de immunerespons.

Alpha-galallergie is een allergie (IgE) veroorzaakt door blootstelling aan tekenspeeksel waarbij een specifieke allergie zich ontwikkelt voor rood vlees. De allergie kan een lichte vorm hebben maar ook uiterst gevaarlijk zijn. Dit beïnvloedt het leven van de patiënten aanzienlijk.

In Nederlands onderzoek werd gekeken naar het vóórkomen van IgA-antistoffen in patiënten met EM. In 24 % van de patiënten werd IgA tegen *B. burgdorferi*, *B. afzelli* of *B. garinii* aangetroffen. Ook waren specifiek gehalten aan cytokines Interleukine-1B en interleukine-6 verhoogd. De IgA-antistoffen verzorgen afweer in de oppervlakten die in contact staan met de buitenwereld, zoals slijmvliezen van neus, mond, darmen en longen. Verhoging van IgA komt voor bij chronische ontstekingen en sommige auto-immuunaandoeningen.

De huid speelt een belangrijke rol in de verschillende stadia van lyme. Bij contact van de teek met de huid spelen tekenspeeksel, *Borrelia* en het immuunsysteem een rol. De rol van andere aanwezige huidbacteriën op de huid is niet bekend. Keratinocyten en fibroblasten in de huid spelen hierbij een rol. *Borrelia* en algemeen voorkomende huidbacteriën beïnvloeden de productie van cytokines en antimicrobiële eiwitten door deze specifieke huidcellen. Zo verhoogt *Borrelia* de productie van Interleukine-8 door fibroblasten.

Een studie werd uitgevoerd bij muizen naar mechanismen van door infectie opgewekte auto-immunreacties. Vele eiwitten van *Borrelia* komen overeen met eiwitten waarop een auto-immunreactie kan voorkomen (collagenen, lamininen, fibronectin). De muizen vertoonden dezelfde schade in synoviaal weefsel als bij mensen voorkomt in lyme arthritis. Opvallend bij deze proeven was dat maar 6 specifieke peptiden van *Borrelia*-proteïnen als zodanig een reactie in de muizen gaven. De peptiden waren afkomstig van eiwitten op het binnenste membraan (cytosol) van de bacterie en niet van de buitenkant (de Osp's).

Na behandeling van lyme arthritis kunnen patiënten nog maanden of zelfs jaren last hebben van synovitis (een ontsteking van de binnenbekleding (synovia) van het gewrichtskapsel of peesschede) die wordt aangeduid als post lyme arthritis. Bij het herstel van deze ontstekingschade en immuunafweer hebben speciale cellen, fibroblast-synoviocyten, een functie. Als herstel niet optreedt, kan dit te maken hebben met productie van ontstekingsstoffen

die de fibroblasten afremmen in hun functie en schade aan bloedvaten en vorming van littekenweefsel veroorzaken.

Genetische variatie in de mens kan een rol spelen bij de gevoeligheid voor lyme. In onderzoek van epidemiologische en genetische data van de Finse bevolking en Finse lymepatiënten werd een bepaalde genetische codering gevonden die mogelijk de gevoeligheid voor lyme beïnvloedt. Deze genen coderen voor de aanmaak van een (secretoglobin) eiwit in de huid. Bij de ene variant genen wordt een eiwit aangemaakt dat de groei van *Borrelia burgdorferi* twee keer beter remt dan het eiwit geproduceerd bij een andere variant. Dit eiwit biedt misschien mogelijkheden voor therapeutische en preventieve toepassingen.

TBE-infectie kan bij patiënten tot langdurige klachten leiden. Tegen TBE-infectie zijn geen geneesmiddelen voorhanden. De mogelijkheid wordt bestudeerd om antistoffen te isoleren die gebruikt kunnen worden bij een beginnende TBE-infectie. Er werden 4 antistoffen gevonden van specifieke donoren met doorgemaakte TBE. Deze antistoffen bleken het binnendringen van cellen door het virus te verhinderen. In muizenproeven waren bij toediening deze antistoffen succesvol om een vroege TBE-infectie in muizen te bestrijden.

In een samenwerking van Nederlandse, Tsjechische en Spaanse onderzoekers wordt gezocht naar antigenen van de *Borrelia* en van tekenspeeksel als mogelijke kandidaten voor de ontwikkeling van vaccins. Mogelijk zelfs van een cocktail om bescherming te geven tegen *Borrelia* en andere tekenbeetziekten.

Preventie, voorlichting en overige zaken

De websites Tekennet in België en Tekenradar in Nederland zijn een belangrijk instrument om een indruk te krijgen van het aantal gemelde tekenbeten per jaar in bepaalde gebieden en bepaalde tijden van het jaar. Zodoende kan een activiteit of een gebied of weersomstandigheid worden geanalyseerd met verhoogd risico op tekenbeten.

In de VS werd een teken-app ontwikkeld waarbij men een logboek kon bijhouden over outdoor activiteiten en gebruikte preventiemethoden; het uitwisselen van informatie over het oplopen van teken(beten) en identificatie van de teek en melding van aanmaningen om te controleren op teken. De gebruikers melden het controleren op teken als belangrijkste preventiemaatregel.

De frequentie van bezoeken aan de CDC-website in de VS over het verwijderen van teken werd geanalyseerd. Ook tijdstip van websitebezoek en de herkomst van de bezoekers (IP-adres) gaf veel informatie over de verbanden tussen menselijke activiteit en regio's, weersomstandigheden en activiteit van specifieke soorten teken. Modellen om tekenbeetrisico's te voorspellen worden verder ontwikkeld.

In Frankrijk gaf 74% van de populatie aan dat men op de hoogte was van het risico van tekenbeten. Voorlichting werd vooral gevonden op het internet, zoals websites van patiëntenorganisaties en instituten. De informatie van patiëntenorganisaties was beter toegankelijk en bevatte voorlichting gericht op bepaalde risicogroepen zoals tuiniers, wandelaars, huisdierbezitters en mensen met een beroepsrisico. Het wordt aanbevolen om de voorlichting gemeenschappelijk op te stellen en gemakkelijker bereikbaar voor alle doelgroepen te maken.

Mensen zorgen niet altijd goed voor zichzelf bij het nemen van maatregelen ter voorkoming van tekenbeetziekten. Van 800 ondervraagden in de VS vergat 55% op teken te controleren. Van 1303 ondervraagden naar het gebruik van teken repellents (afwerend middel) had 28% dat vergeten te doen, 18% vond dat niet gezond en 14% vond het te veel moeite. De maatregelen waarnaar gevraagd werd, waren onder andere het behandelen van huisdieren tegen teken, het dragen van

met permethrine behandelde kleding en het behandelen van grasvelden met (natuurlijke) pesticiden

In de VS behoren kinderen in de leeftijd van 5 tot 14 jaar tot een van de voornaamste groepen om een tekenbeet op te lopen. 's Zomers gaat deze groep op kamp en loopt zo risico. Voorlichting van de kampleiding over tekenherkenning, risico's van tekenbeetziekten, het voorkómen van tekenbeten en verwijdering van teken is belangrijk. Voorlichting van 5-7 minuten met als hulpmiddel teken in hars ingebed, was heel effectief om kinderen te motiveren en teken later te herkennen.

De herkenning van teken is belangrijk om een tekenbeetinfectie te voorkomen. Inwoners van de staat Wisconsin werden getest op hun vaardigheid om teken van insecten te kunnen onderscheiden. Hiervoor werden 8 harsblokjes gebruikt met elk een van vier verschillende soorten insecten en vier met elk een van verschillende soorten teken. 64 van de 130 deelnemers kozen alle teken, maar een gedeelte van deze groep koos daarbij ook nog insecten. Jongere mensen (18-44) scoorden beter dan de groep van >45 jaar.

In Noord-Italië in de regio Trento komt TBE-infectie bij mensen voor. Risico op het oplopen van TBE is afhankelijk van de hoeveelheid knaagdieren als reservoïrgastheer voor teken. Met name de grote bosmuis is een belangrijke factor. De aanwezigheid van deze muis is afhankelijk van het beschikbaar zijn van voedsel, zoals pollen van bomen. Een correlatie werd gevonden tussen de hoge productie van pollen van vooral de Europese hopbeuk, *Ostrya carpinifolia*, en eiken in een bepaald jaar en het twee jaar later toenemen van het aantal TBE-infecties bij mensen in het gebied.

In de VS werden proeven gedaan met het selectieve antibioticum Hygromycine A om *Borrelia* in *Peromyscus*-muizen te bestrijden. Het werkte uitstekend. Het doel van het onderzoek was of de antibiotica werkzaam zijn en om antibiotica in de natuur toe te voegen aan lokaas om *Borrelia* in muizen populaties te verminderen. Zo'n toepassing is in Europa bij wet absoluut verboden!