

We bedanken de volgende experts voor hun werk aan deze update van de gids:

Tinne Lernout, Veroniek Saegeman, Camelia Rossi, Leïla Belkhir, Bénédicte Delaere, Benoît Kabamba Mukadi, Maja Kiselinova, David Tuerlinckx, Dimitri Van der Linden, Frédéric Fripiat, Melissa Depypere, Patrick Lacor, Paul de Munter, Johan Van Laethem, Lize Cuypers, Yves Van Laethem, Maya Hites, Steven Van Den Broucke

Dit werk was gebaseerd op de gids van 2016, waarvoor we bedanken:

Leïla Belkhir, Bénédicte Delaere, Geert De Loof, Paul De Munter, Frédéric Fripiat, Frédérique Jacobs, Benoît Kabamba Mukadi, Patrick Lacor, Tinne Lernout, Koen Magerman, Sophie Quoilin, Hector Rodriguez-Villalobos, Camelia Rossi, Veroniek Saegeman, Steven Van Den Broucke, Dimitri Van der Linden, Yves Van Laethem, Erika Vlieghe, Dirk Vogelaers

Deze gids is gevalideerd door:**BELGIAN SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE**

aims to foster the development, dissemination, research and education of internal medicine in Belgium.

Table of contents

1	Transmissie en epidemiologie.....	4
2	Preventie en profylaxe	10
2.1	Preventie	10
2.1.1	Vaccinatie.....	10
2.1.2	Primaire preventie	10
2.1.3	Secundaire preventie	11
3	Klinische manifestaties	13
3.1	Reacties op een tekenbeet.....	13
3.2	Vroege gelokaliseerde Lyme borreliose.....	13
3.2.1	Erythema migrans (EM).....	13
3.2.2	<i>Borrelia</i> -lymfocytoom	14
3.3	Vroege gedissemineerde Lyme borreliose	15
3.3.1	Multiple erythema migrans	15
3.3.2	Vroege neuroborreliose.....	15
3.3.3	Carditis	17
3.3.4	Oogbeschadigingen	17
3.4	Latere manifestaties van Lyme borreliose.....	17
3.4.1	Lyme-artritis.....	17
3.4.2	Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) of ziekte van Pick-Herxheimer	18
3.4.3	Late neuroborreliose	19
3.4.4	Post treatment Lyme disease syndrome (PTLDS)	20
3.4.5	Chronische Lyme borreliose	20
3.5	Specifieke situaties	21
3.6	Toevallige vondst van een positieve serologie.....	21
3.7	Persisterende of nieuwe infectie.....	22
3.8	Klinische manifestaties bij kinderen	22
4	Diagnostiek in functie van het klinisch beeld	23
4.1	Erythema migrans.....	23
4.2	<i>Borrelia</i> lymfocytoom.....	23
4.3	Vroege neuroborreliose	23
4.4	Carditis	25
4.5	Lyme-artritis	25
4.6	Late neuroborreliose.....	25
4.7	<i>Acrodermatitis chronica atrophicans</i> (ACA).....	25

5	Diagnostische testen.....	26
5.1	Serologie.....	26
5.1.1	Enzyme-immunoassay (EIA) en immunoblot.....	26
5.2	Analyse van het CSV en intrathecale productie van antistoffen	27
5.3	Kweek en rechtstreeks onderzoek	28
5.4	PCR	28
5.5	Immunologische analyses.....	29
5.5.1	Lymphocyte transformation test (LTT)	29
5.5.2	Immunologische markers	29
6	Behandeling	30
6.1	Erythema migrans.....	30
6.2	Vroege neuroborreliose	31
6.3	Late neuroborreliose.....	31
6.4	Lyme-artritis	32
6.5	Carditis	32
6.6	ACA (en perifere polyneuropathie).....	33
6.7	PTLDS.....	33
7	REFERENTIES	34

1 Transmissie en epidemiologie

De bacterie die verantwoordelijk is voor Lyme borreliose of de ziekte van Lyme, *Borrelia burgdorferi* sensu lato (s.l.) (voornamelijk *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. spielmanii*, *B. bavariensis* en *B. burgdorferi* sensu stricto, waarbij de laatste voornamelijk in de VS voorkomt), **wordt op mensen overgedragen door de beet van een besmette teek van het *Ixodes ricinus* complex** (in Europa). Mensen kunnen door een teek in elk ontwikkelingsstadium (larve, nimf, volwassene) gebeten worden. De meeste overdrachten van bacteriën lijken echter verband te houden met beten van nimfen, die talrijker zijn en gemakkelijker onopgemerkt blijven (grootte < 2 mm). **Verschillende factoren beïnvloeden het risico op overdracht, zoals de duur van de maaltijd op de gastheer** (laag risico als de teek binnen 12 tot 24 uur wordt verwijderd), **de dichtheid van teken in de omgeving, de prevalentie van *Borrelia* spp infectie in teken en het gedrag van de gastheer** (1). Aangezien de meeste buitenactiviteiten plaatsvinden tussen de lente en de herfst, en de periode van natuurlijke nimfactiviteit op zijn hoogtepunt is tussen maart en oktober, is het risico op een tekenbeet in deze periode groter.

Teken komen in het hele land voor in bossen, heidegebieden, weilanden, duinen, parken en tuinen. Harde teken zoals *I. ricinus* leven vooral op de grond, tussen dode bladeren of in de strooisellaag, of op de onderste lagen van de vegetatie, waar ze 94 tot 97% van hun leven verblijven. Bij het zoeken naar een bloedmaal ("questing") klimmen ze op hoog gras, varens en lage struiken, voornamelijk tot een hoogte van 30 tot 80 cm (2). Teken larven en nimfen voeden zich aan kleine knaagdieren en zoogdieren, volwassen teken enkel aan grote zoogdieren. Volwassen teken zitten doorgaans hoger dan nimfen, die op hun beurt hoger zitten dan larven. Wanneer een gastheer passeert zal de teek door contact met verschillende stimuli (zoals geur van de gastheer, warmte en vibraties) geactiveerd worden en kruipt ze over op de huid van deze, waarna ze een geschikte plaats zoekt om zich vast te bijten en bloed te zuigen. De twee belangrijkste determinanten voor de overleving van de teek zijn een geschikte omgeving (gebieden met matige tot hoge regenval en goede vegetatie) en de aanwezigheid van een grote variëteit aan gastheren, voor de verschillende stadia van de levenscyclus. De levenscyclus wordt grotendeels gedreven door de temperatuur en de vochtigheid. Zo worden teken actief van zodra de temperatuur boven de 7 tot 10°C komt. Tijdens het questen (wachten op een gastheer) verliest de teek vocht. Bij droog weer moet hij dus soms terugkeren naar de grondlaag om zijn vochtgehalte op peil te houden, waardoor de kans om in contact te komen met een gastheer (nodig voor de overleving) vermindert.

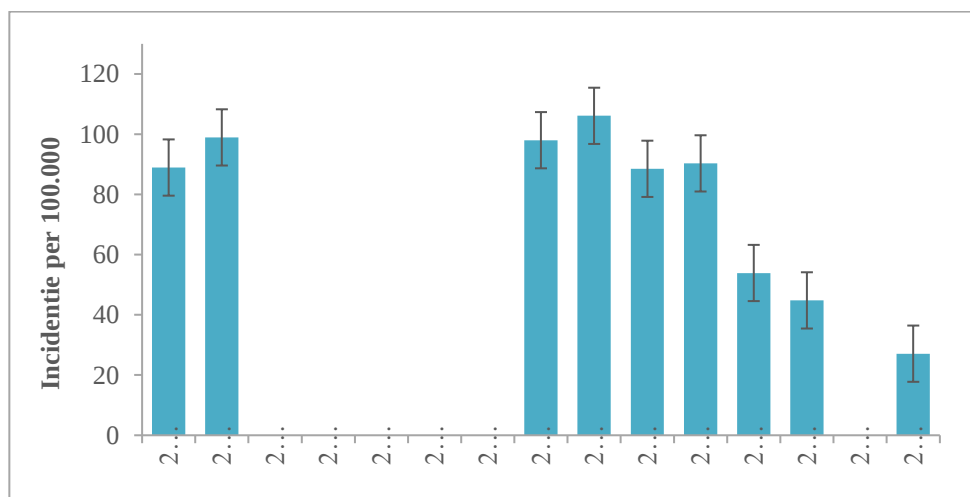
Sinds juni 2015 volgt een burgerwetenschappelijk platform, [TekenNet](#), de **blootstelling van de Belgische bevolking aan tekenbeten** op in tijd en in ruimte om geografische gebieden van het land met een hoog risico op een tekenbeet te identificeren en de "risicogebieden" beter te definiëren (3). Er worden jaarlijkse schommelingen in het aantal gerapporteerde beten waargenomen, die veroorzaakt kunnen worden door verschillende factoren, zoals weersomstandigheden die een impact hebben op de activiteit van teken, maar ook menselijke gedragsfactoren.

Via het TekenNet-netwerk werden in België teken verzameld die een mens hadden gebeten (periode 2017: N = 1.599 teken en 2021: N = 972 teken) en vervolgens geanalyseerd werden op de aanwezigheid van verschillende ziekteverwekkers, waaronder *B. burgdorferi* s.l. Deze laatste werd

gevonden in 10% van de teken verzameld in 2021, met een hogere prevalentie in volwassen teken (18%) dan in nimfen (8,5%) (4,5). Dit komt doordat volwassen teken al een extra bloedmaaltijd op een gastheer hebben gehad, waardoor ze vatbaarder zijn voor infectie. In 2019 was de prevalentie 13,9%, er is dus geen aanwijzing van een toename (3). Over het algemeen wordt het risico op het ontwikkelen van Lyme borreliose na een tekenbeet in Europa geschat op ongeveer 1 à 3% (6–8).

De **surveillance van Lyme borreliose** in België steunt op vier informatiebronnen.

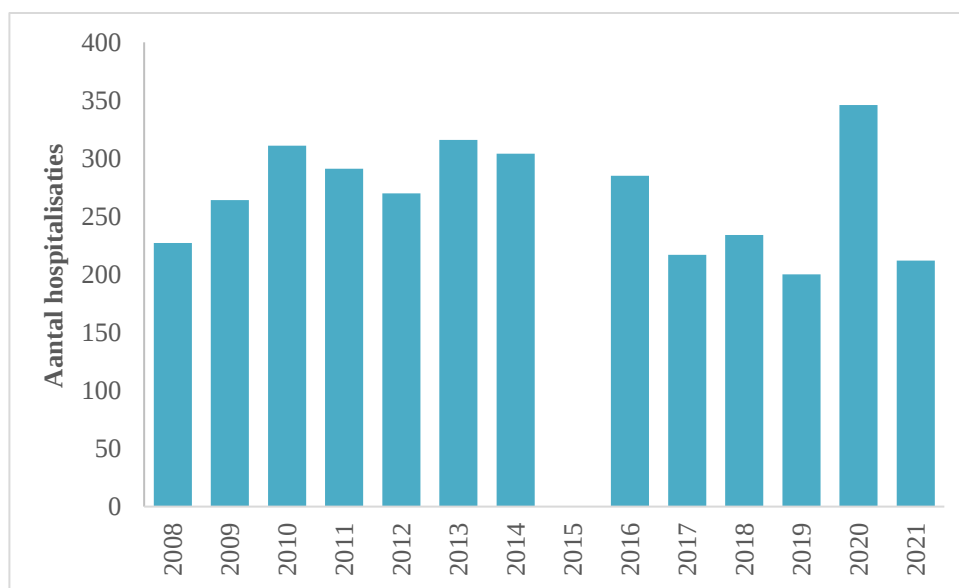
De incidentie van erythema migrans (EM), de meest frequente manifestatie van de ziekte, wordt geschat op basis van het aantal **raadplegingen voor EM bij een huisarts** (op basis van een klinische diagnose), geregistreerd door een netwerk van huisartsenpeilpraktijken (9). Uitgaande van de incidentie van EM werd door Geebelen et al de incidentie van andere manifestaties ingeschat voor de periode 2015-2017 (10). In deze jaren werd het aantal raadplegingen voor een EM geschat op 11.022 per jaar (95%UI 9267-12.768), het aantal gevallen van Lyme neuroborreliose op 270 per jaar (95%UI 164-418), het aantal gevallen van Lyme artritis op 240 (95%UI 195-289) en het aantal andere manifestaties op 145 (95%UI 120-192) (10). Het totaal aantal gevallen van Lyme borreliose in België werd in deze periode geschat op 10.000 tot 13.500 per jaar. In de afgelopen jaren is het aantal consulten voor EM sterk gedaald (Figuur 1), mogelijk in de context van de COVID-19-epidemie in 2020 en 2021, waar de bevolking mogelijk minder aandacht besteedde aan andere ziekten (wat leidde tot minder raadplegingen bij huisartsen), en huisartsen van het surveillance netwerk vermoedelijk minder goed gevallen rapporteerden door de hoge werklast. Het aantal deelnemende artsen is de laatste jaren ook gedaald, wat een invloed kan hebben gehad op de representativiteit van de gegevens (met name een hoger aantal deelnemende artsen in West- en Oost-Vlaanderen en in Brussel, waar minder tekenbeten zijn). Er worden stappen ondernomen om de representativiteit van de resultaten opnieuw te verbeteren.



Figuur 1 : Incidentie van raadplegingen voor erythema migrans (met onzekerheidsinterval), per jaar, België, 2008-2022¹
(Bron: netwerk van huisartsenpeilpraktijken, Sciensano)

¹ Geen gegevens voor de periode 2010-2014 en voor 2021, omdat dit toen niet was opgenomen in de surveillance.

Het jaarlijkse aantal mensen dat in België in een ziekenhuis wordt opgenomen voor Lyme borreliose wordt opgevolgd aan de hand van de Minimale Ziekenhuisgegevens (MZG, bron FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu). Tussen 2008 en 2021 (laatste beschikbare gegevens) werden in België jaarlijks tussen de 200 en 350 mensen gehospitaliseerd met een diagnose van Lyme borreliose (met een klinische manifestatie) (primaire diagnose, Figuur 2). Het aantal ziekenhuisopnames was het hoogst in 2020 (N = 346), ook een jaar waarin meer tekenbeten werden gemeld, mogelijk door de impact van de COVID-19-maatregelen op het gedrag van mensen (meer vrijetijdsactiviteiten in de natuur en meer vakanties in België). Deze vaststelling bevestigt de hypothese van onderdiagnose en onderrapportering van niet-ernstige gevallen in dat jaar. De meerderheid van de ziekenhuisopnames (voor diegenen waarvoor de informatie gespecificeerd werd) is omwille van een neurologische manifestatie (84% in 2021).



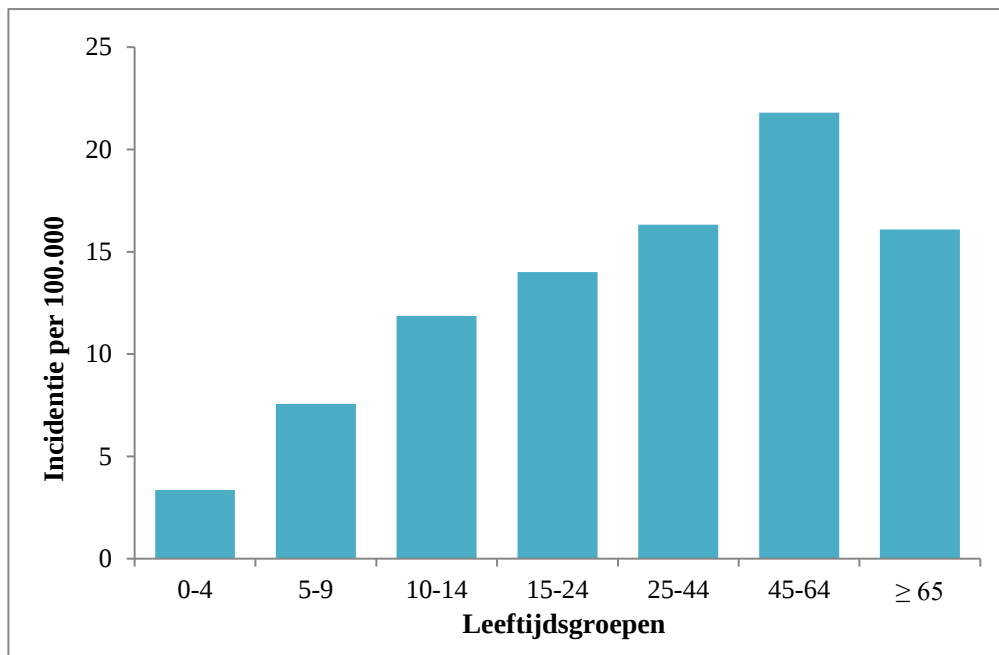
Figuur 2: Aantal hospitalisaties voor Lyme borreliose (hoofddiagnose, conventionele hospitalisatie) per jaar, België, 2008-2014 (ICD9) en 2016-2021 (ICD10)

(Bron: MZG, FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu)

De surveillance van raadplegingen voor EM en ziekenhuisopnames wordt aangevuld door laboratorium gegevens, via een netwerk van peillaboratoria en door het Nationaal Referentiecentrum (NRC: UCL - UZ Leuven), die beiden het aantal positieve laboratoriumtesten voor *Borrelia burgdorferi* s.l. rapporteren (11,12). Deze surveillance kan geen onderscheid maken tussen recente en oude infecties, maar het is een nuttige bron van informatie over de leeftijdsgroepen die getroffen zijn en de regio's van België met het hoogste aantal gevallen per inwoner. Er moet worden opgemerkt dat het aantal gerapporteerde positieve serologische resultaten sterk afhankelijk is van 1) het aantal deelnemende laboratoria en 2) het voorschrijven van testen door artsen (11).

In de literatuur is de incidentie van Lyme borreliose over het algemeen hoger bij mannen dan bij vrouwen, omdat mannen vaker betrokken zijn bij werk en vrijetijdsbesteding in de buitenlucht. In België varieert de verdeling per geslacht van jaar tot jaar, maar over het algemeen **treft de ziekte evenveel vrouwen als mannen**. De ziekte **treft ook mensen van alle leeftijden**, hoewel volwassenen, vooral die tussen 45 en 64 jaar, meer kans hebben op een positief serologisch resultaat

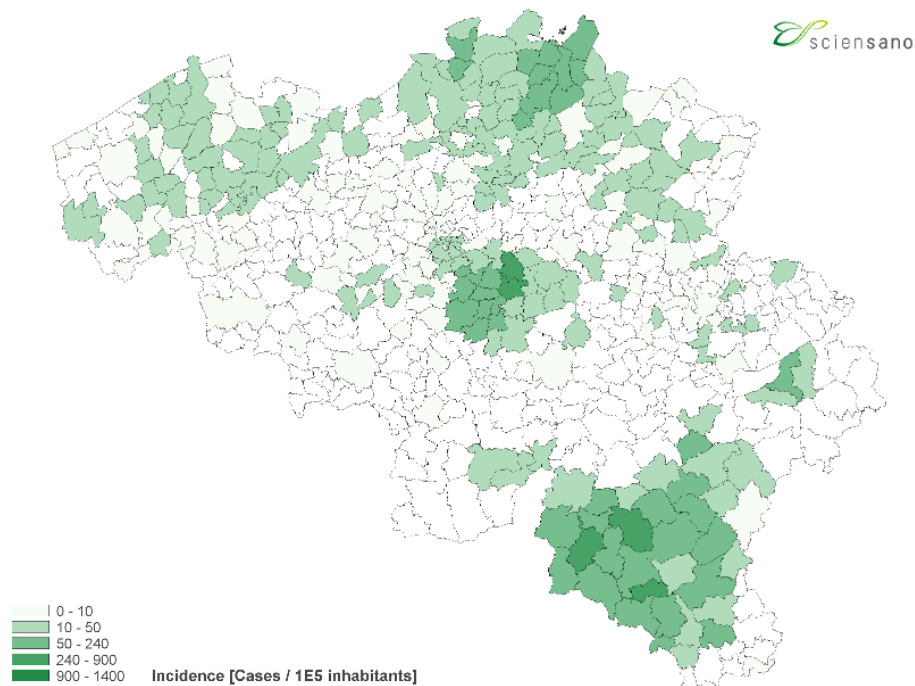
(Figuur 3). Dit komt overeen met een hoger levenslang risico op blootstelling en meer frequente buitenactiviteiten (tuinieren, wandelen) in deze leeftijdsgroep.



Figuur 3: Gerapporteerde incidentie van positieve serologische resultaten voor *B. burgdorferi* s.l per leeftijdsgroep, België, 2022

(Bron: het netwerk van peillaboratoria, Sciensano)

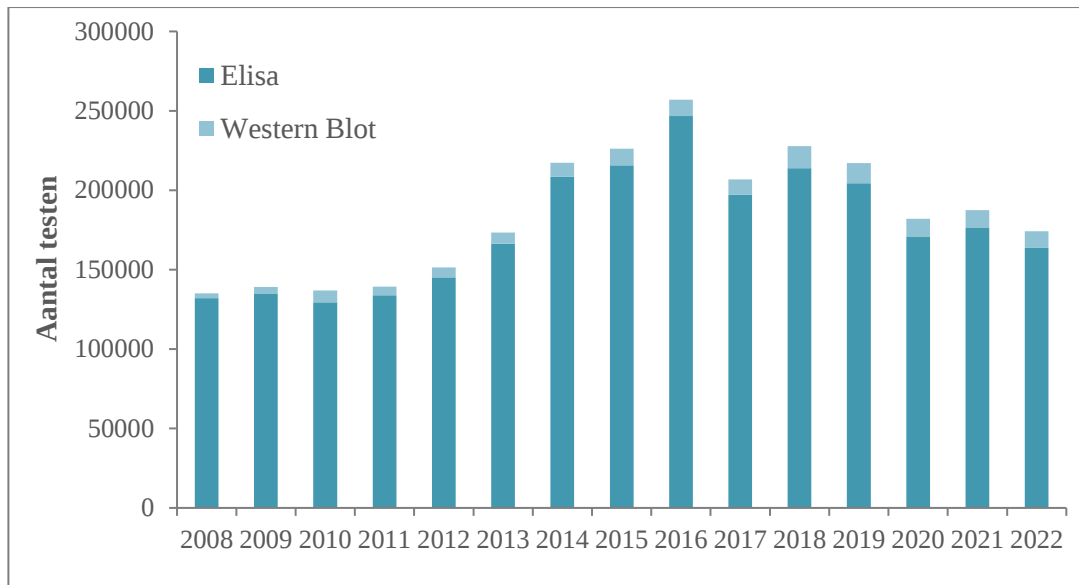
Positieve resultaten worden in het hele land gemeld, met hogere aantallen in het noordoosten, midden en zuiden van België (Figuur 4, meest recente geografisch representatieve data voor 2018). Deze observatie komt overeen met de ideale habitat voor teken, voornamelijk in bossen waar zowel kleine als grote zoogdieren leven, en in open habitats zoals ongemaaide weiden, waar de regenval hoog genoeg is en de vegetatie dicht genoeg om voldoende vocht vast te houden.



Figuur 4: Gerapporteerde incidentie van positieve serologische resultaten voor *B. burgdorferi* s.l. per gemeente, België, 2018

(Bron: het peilnetwerk van laboratoria, Sciensano)

Om de gegevens van de surveillance via laboratoria te kunnen interpreteren, worden ook gegevens verzameld over het **aantal voorgeschreven serologische testen**. Deze cijfers worden deels beïnvloed door de bekendheid van het publiek met de ziekte (en dus ook de vraag aan artsen om een test uit te voeren). Het aantal uitgevoerde testen steeg sterk vanaf 2013 en 2014 (wat correleert met de toegenomen media-aandacht voor Lyme borreliose) en bereikte een piek in 2016, met daarna een licht dalende trend (Figuur 5). Het aantal uitgevoerde serologische testen blijft echter hoog en uit NRC-gegevens blijkt dat een aanzienlijk deel van de aangevraagde testen niet overeenkomt met de indicaties in de aanbevelingen (11). Zo wordt een test vaak aangevraagd voor iemand die zich aanbiedt met een EM, ook al is de diagnose van deze manifestatie klinisch, aangezien een serologische test nog vaak (vals) negatief is in dit vroege stadium van de ziekte (zie hieronder).



Figuur 5: Aantal serologische IgG-testen uitgevoerd voor *Borrelia* (Elisa en Western Blot), België, 2008-2022

(Bron: RIZIV)

Samengevat, het aantal raadplegingen bij huisartsen voor EM en het aantal ziekenhuisopnames voor Lyme borreliose zijn de meest stabiele informatiebronnen om de ziekte in de tijd te volgen. In de afgelopen tien jaar waren er jaarlijkse variaties, die kunnen worden verklaard door klimatologische factoren die de densiteit van teken en de aanwezigheid van gastheren beïnvloeden, de blootstelling van het publiek aan tekenbeten en bewustmakingscampagnes gericht op het grote publiek en de medische beroepsgroep, met globaal een stabiele trend (13).

Naast routine surveillance systemen zijn er in België verschillende **onderzoeksprojecten** over Lyme borreliose uitgevoerd door Sciensano en verschillende universiteiten, waaronder seroprevalentiestudies en een prospectieve studie over aanhoudende klachten (Post-treatment Lyme disease syndrome, of PTLDS) (14–16).

2 Preventie en profylaxe

2.1 Preventie

De preventie van Lyme borreliose bestaat uit het vermijden van tekenbeten en het snel verwijderen van een vastgehechte teek.

2.1.1 Vaccinatie

Er is op dit moment geen humaan vaccin tegen Lyme borreliose. Er is echter wel onderzoek lopende naar verschillende vaccins, zowel tegen Lyme borreliose als tegen teken zelf. Anno 2024 is het meest gevorderde onderzoek datgene rond een kandidaat-vaccin tegen Lyme Borreliose van de firma Valneva-Pfizer (VLA15). Dit vaccin is ontworpen om mensen te beschermen tegen Noord-Amerikaanse en Europese subtypes van *Borrelia burgdorferi* sl. Het vaccin heeft als voornaamste target het Outer Surface Proteine OspA. Resultaten van de fase 3 studie worden verwacht tegen eind 2025.

2.1.2 Primaire preventie

- Vermijding: Blijf zoveel mogelijk op gemarkeerde paden en vermijd contact met struiken of hoog gras (17,18).
- Mechanische bescherming: Draag bedekkende kleding - lange broek in sokken gestopt, lange mouwen, gesloten schoenen, bij voorkeur lichte kleding zodat teken beter zichtbaar zijn. Voor jonge kinderen wordt omwille van hun grootte een hoed aanbevolen.
- Chemische bescherming: Gebruik een insectenwerend middel zoals N,N-diethyl-meta-toluamide (DEET) 20-50% (20-30% voor kinderen en zwangere vrouwen), te vernieuwen om de 2 tot 3 uur, picaridine 20-25%, IR3535 20%, citrodiol 20-25% (18,19). Breng geen insectenwerende middelen aan op het gezicht of de handen.
 - De producten op basis van DEET, picaridine en IR3535 zijn het meest effectief. Hoe hoger de concentratie, hoe langer de werking (17).
 - Producten op basis van citrodiol (citroeneucalyptusolie) bieden maar een kortdurende bescherming (17).
 - Permethrine kan worden gebruikt om kleding en andere stoffen te behandelen (17).
 - DEET-insectenwerende middelen verminderen de bescherming tegen zonnebrandmiddelen (verlaging van de zonnebrandfactor met een derde); zonnebrandmiddelen hebben geen invloed op de effectiviteit van DEET. Daarom wordt aanbevolen om een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor (SPF ≥ 30) te kiezen, deze eerst aan te brengen en pas nadat de zonnebrandcrème is opgedroogd (15-20 minuten) de DEET aan te brengen (19-21).

- Kam/borstel de vacht van huisdieren na een uitje in de natuur en/of gebruik diergeneeskundige acaricide behandelingen om niet-gehechte teken te verwijderen en te elimineren.

2.1.3 Secundaire preventie

2.1.3.1 Auto-Inspectie van het hele lichaam

- Controleer onmiddellijk na het beëindigen van activiteiten in de tuin of in de natuur systematisch het hele lichaam op de aanwezigheid van teken. Wees vooral alert op warme en vochtige plaatsen (kniekuilen, lies en okselplooien, elleboogplooien, navel), de behaarde hoofdhuid en oren en tussen de tenen (17).
- Herhaal de controle na 24 en 48 uur, aangezien teken groter worden na hun bloedmaaltijd.

2.1.3.2 Verwijderen van de teek

- Verwijder de teek zo snel mogelijk met een tekentang of pincet. Het risico op overdracht van de *Borrelia* bacterie neemt toe naarmate de teek langer aan de huid vastzit. Het risico op overdracht van *Borrelia* is zeer klein wanneer de teek binnen de 12 tot 24 uur na aanhechting verwijderd wordt (22).
- Gebruik geen stoffen zoals ether of olie, omdat deze de teek kunnen doen regurgiteren en zo het risico op overdracht van de bacterie verhoogt.
- Als de monddelen van de teek niet kunnen worden verwijderd, kunnen ze zonder risico in de huid worden achtergelaten (ze zullen vanzelf worden uitgestoten), omdat de speekselklieren die de infectieuze agentia bevatten zich in het lichaam van de teek bevinden dat is verwijderd.
- Desinfecteer de huid op de plaats van de beet met een antisepticum na het verwijderen van de teek.

Aarzel niet om het voorval te melden op de website [Tekenet](#), dit zal bijdragen tot het optimaliseren van onze kennis over de prevalentie van tekenbeten in uw regio.

2.1.3.3 Zelfmonitoring

Zelfmonitoring gedurende de 4 weken volgend op het verwijderen van de teek:

- Maak een foto van de teek, noteer de datum van de beet en noteer de lichaamsplaats waar de beet zich bevond. Deze foto kan aan uw huisarts worden getoond voor identificatie.
- Rondom de beet kan een beperkte ontstekingszone ontstaan, soms jeukend, die binnen 48 tot 72 uur kan verdwijnen. Dit is een reactie op het speeksel van de teek en mag niet worden verward met een EM (23). Zie verder 3.1.
- Houd de zone gedurende 4 weken volgend op de beet in de gaten om een EM te detecteren, wat op Lyme borreliose kan wijzen, en wees alert voor griepale symptomen (koorts, spier- of gewrichtspijn) die eveneens op Lyme borreliose kunnen wijzen. Raadpleeg in dat geval

een arts en vermeld de recente tekenbeet. **Er is geen plaats voor serologische testen of zelftesten** tijdens deze zelfmonitoringsperiode.

2.1.3.4 Medicamenteuze secundaire preventie

Na een tekenbeet is het risico op Lyme borreliose <5%, zelfs in hoog endemische gebieden (dat wil zeggen waar meer dan 20% van de teken besmet zijn) en na langdurige aanhechting (meer dan 24 uur) van de teek, waarbij ze een bloedmaaltijd heeft genuttigd (volzuigen) en bacteriën uit haar speekselklieren heeft geïnjecteerd (24,25).

Zes gerandomiseerde studies waarin antibioticabehandeling werd vergeleken met placebo na een tekenbeet **in hoog endemische gebieden**, werden beoordeeld (26). Vier van de zes studies vonden plaats in de Verenigde Staten, en twee in Europa. De behandelingen, die binnen 72 uur na het verwijderen van de teek werden toegediend, bestonden uit ofwel 10 dagen antibiotica zoals penicilline, amoxicilline, ofwel een eenmalige dosis doxycycline van 200 mg per os, ofwel een lokale toepassing van een preparaat op basis van azithromycine (crème 10%), 3x per dag gedurende 3 dagen (26–32).

In totaal werden 3766 deelnemers geïncludeerd, en alleen antibiotische profylaxe met eenmalige dosis van 200 mg doxycycline bleek effectief te zijn in de preventie van Lyme borreliose in hoog endemische gebieden. Deze effectiviteit werd niet gevonden bij de 10-daagse antibioticakuur, noch bij lokaal antibiotisch gebruik.

Opmerkingen:

- In hoog endemische gebieden wordt er geschat dat 50 patiënten moeten worden behandeld om één geval van Lyme borreliose te voorkomen.
- **Deze effectiviteit wordt niet gevonden in laag endemische gebieden zoals België, waar wordt geschat dat 10% van de teken besmet zijn (4).** Het aantal mensen dat moet worden behandeld om een voordeel te behalen, zou veel groter zijn met een ongunstige risico/batenverhouding..
- In België meldt slechts 21% van de mensen een beet door een aan de huid gehechte teek na meer dan 24 uur (16). Dit suggereert dat antibiotische profylaxe nutteloos kan zijn - en potentieel toxisch - voor de meerderheid van de mensen die door teken worden gebeten.
- In de beoordeelde studies ontwikkelde geen van de patiënten (die werden gevolgd) die een placebo kregen, latere symptomen van Lyme borreliose.
- Het blijft belangrijk om een EM goed te herkennen en goed te behandelen, omdat antibiotische behandeling zeer effectief is (95%) (33).

In België wordt momenteel dus NIET aanbevolen om profylaxe toe te dienen, ongeacht de leeftijd van de persoon die is gebeten, de hechtingsduur en de toestand van de verwijderde teek, dit omdat we niet in een hoog endemisch gebied zitten.

3 Klinische manifestaties

De kliniek van de Europese vorm van *Borrelia spp* infectie kan verschillen van die van de Amerikaanse vorm. In tegenstelling tot Europa waar de infectie voornamelijk wordt veroorzaakt door *Borrelia afzelii* en *Borrelia garinii*, is in de Verenigde Staten voornamelijk *Borrelia burgdorferi* sensu stricto verantwoordelijk voor de ziekte.

De klinische diagnostiek moet wel rekening houden met het risico op een tekenbeet (activiteiten buitenshuis, bezochte gebieden, ...) maar een tekenbeet moet daarvoor niet noodzakelijk gedocumenteerd zijn. Immers, meer dan de helft van de patiënten met klinische symptomen herinneren zich geen tekenbeet (34).

Een aanzienlijk deel van de personen die blootgesteld worden aan *Borrelia spp* zullen nooit klinische symptomen ontwikkelen (35–38). Specifieke antistoffen zullen wel gevormd worden, wat het grote aantal asymptomatische seropositieve personen verklaart.

Het relatief aandeel van de verschillende klinische vormen varieert tussen de diverse regio's van Europa. In Centraal-Europa is EM de frequentste vorm (77-85% van de klinische gevallen) omdat het meest voorkomende species in deze regio, *B. afzelii*, een tropisme heeft voor de huid (39–43).

3.1 Reacties op een tekenbeet

Het gaat om een erythemateuze reactie die binnen de twee dagen na de tekenbeet verschijnt, die kleiner is dan 5 cm in diameter, slecht afgelijnd is en vaak jeukt. Er zijn geen bijkomstige symptomen. Dit is geen manifestatie van borreliose, maar een inflammatoire reactie of overgevoeligheid aan speeksel van de teek.

Dit letsel verdwijnt spontaan binnen de twee of drie dagen. Bij twijfel is het dus aangewezen om de evolutie van het letsel op te volgen. Een vergroting van het letsel na vier of vijf dagen is verdacht voor erythema migrans. Men moet daarbij ook rekening houden met een mogelijke bacteriële surinfectie als gevolg van de tekenbeet of van de manipulaties om de teek te verwijderen.

3.2 Vroege gelokaliseerde Lyme borreliose

3.2.1 Erythema migrans (EM)

EM is de meest frequente klinische manifestatie in onze regio. Wanneer EM optreedt, verschijnt deze binnen de drie tot dertig dagen na de tekenbeet (gewoonlijk 7-14 dagen). Dit erythemateuze huidletsel met een centrale opklaring breidt zich progressief uit en meet doorgaans meer dan 5 cm in diameter maar kan meer dan 30 cm in diameter bereiken. Het midden van het letsel kan opklaren maar dit is niet altijd het geval, vooral in Europa waar de presentatie kan verschillen volgens genospecies *Borrelia* (44). In zeldzame gevallen gaat het om vesiculaire, pustuleuze of necrotische letsels of gaan deze gepaard met purpura.



Figuren 6, 7 en 8: Erythema migrans bij een patient met Lyme borreliose

(Bronnen : TekenNet (linksboven) en M. Grosber, dienst dermatologie UZ Brussel (rechtsboven) en iStock (onder))

De letsels zijn vaak asymptomatisch, maar kunnen soms gepaard gaan met lokale pijn, een branderig gevoel of matige jeuk. In 10 tot 30% van de gevallen zijn er ook algemene symptomen (spierpijn, gewrichtspijn, milde koorts, vermoeidheid, gezwollen lymfeklieren).

Het huidletsel bevindt zich vaak in een huidplooï (okselholte, knieholte, lies, perineum), op de rug of op de billen en bij kinderen frequent ook op het hoofd (nek, hoofdhuid, achter het oor). Ze komen nooit voor op handpalmen of voetzolen. Zonder behandeling verdwijnen de letsels, meestal binnen de maand.

EM komt het frequentst voor vanaf het midden van de lente tot het begin van de herfst.

3.2.2 *Borrelia*-lymfocytoom

Dit is een goedaardig en zeldzaam letsel (1-3% van de klinische gevallen) dat gewoonlijk één tot zes maand na de tekenbeet verschijnt en hetwelk gerelateerd is aan een hematogene verspreiding van de bacterie. Het gaat om een blauwrode nodule met een diameter van 1 tot 5 cm zonder andere lokale symptomen.

Bij kinderen komt deze nodule frequent voor op de oorschelp, bij volwassenen ter hoogte van de tepel of het scrotum (45–47).

Bij een twijfelachtige diagnose kan een biopsie aangewezen zijn, in het bijzonder bij andere lokalisaties dan het oor, om een lymfoom of andere neoplasie uit te sluiten.

Het letsel kan over verloop van enkele maanden spontaan afnemen. Antibioticatherapie kan dit versnellen waardoor het letsel gewoonlijk binnen de maand verdwijnt (47).



Figuur 9: *Borrelia*-geassocieerd lymfocytom
(Bron: M. Grosber, dienst dermatologie UZ Brussel)

3.3 Vroege gedissemineerde Lyme borreliose

Deze manifestaties verschijnen weken tot maanden na de tekenbeet. Ze kunnen zich voordoen zonder voorafgaande EM. Ze zijn het gevolg van de hematogene verspreiding van de spirocheet en volgende organen kunnen daarbij betrokken zijn: huid, zenuwstelsel, hart, gewrichten en uitzonderlijk ook andere organen (ogen, lever, ...).

3.3.1 Multiple erythema migrans

Het gaat om secundaire letsels die gewoonlijk kleiner zijn dan het primaire letsel en die enkele dagen tot weken na de tekenbeet optreden. De letsels verschijnen, groeien en verdwijnen spontaan op korte tijd. Ze gaan vaker gepaard met algemene symptomen (spierpijn, gewrichtspijn, milde koorts, vermoeidheid, gezwollen lymfeklieren)(48,49).

Multiple EM komt voor in 4 tot 20% van de gevallen (50).

3.3.2 Vroege neuroborreliose

In Centraal-Europa is vroege neuroborreliose verantwoordelijk voor 3 tot 15% van de klinische manifestaties van Lyme borreliose bij onbehandelde patiënten (39,40,51). *Borrelia garinii* is de eerste verwekker van neuroborreliose (52). **Vroege neuroborreliose treedt op enkele weken (of maanden) na de tekenbeet en kan dus gelijktijdig met EM optreden.** Het gaat om acute aantasting, met andere woorden minder dan zes maanden aanwezig. Verschillende manifestaties zijn

mogelijk. De klassieke triade (triade van Bannwarth) omvat: **radiculoneuritis, craniale neuropathie** (in het bijzonder de nervus facialis) **en meningitis**. Evenwel is niet noodzakelijk de volledige triade aanwezig bij elke patiënt. **Koorts kan aanwezig zijn.**

Bij kinderen komt de nervus-facialisparesie het meest voor (minstens 50% van de neurologische vormen), soms bilateraal en gaat vaak gepaard met aseptische meningitis. Het komt voornamelijk voor tussen juni en oktober. Aseptische meningitis is de tweede meest voorkomende vorm van meningitis, met symptomen die langer duren, meer misleidende symptomen (minder meningeale tekenen) en vaker betrokkenheid van de hersenzenuwen (n. VII) in vergelijking met virale meningitis (53). **Minder vaak is er aantasting van andere craniale zenuwen of een radiculitis.**

Bij volwassenen ziet men het vaakst een meningoradiculitis gekenmerkt door radiculaire pijn (meer dan 75% van de patiënten) **en/of sensorische stoornissen (hypoesthesie, paresthesiën, dysesthesiën, mogelijk afwijkende testing van de spierpeesreflexen, ongeveer 60%).** De pijn wordt typisch 's nachts erger, heeft een lokalisatie die vaak gelinkt is aan de dermatomen en kan over enkele weken evolueren. Het beantwoordt slecht aan NSAID's. De pareses kan de craniale zenuwen aantasten, vooral de n. VII met een facialisparesie, de buikwand of de onderste ledematen. Aantasting van de andere craniale zenuwen is zeldzamer: de n. III of n. VI (diplopie), de n. V (aangezichtspijn), de n. VIII (gehoorstoornissen), de n. IX of n. X (slikproblemen). Aantasting van de oogzenuw (n. II) is omstreden; als het al bestaat dan is dit blijkbaar zeer zeldzaam (54). **Hoofdpijn komt vaak voor bij neuroborreliose (>40%),** maar uitgesproken hoofdpijn zonder radiculaire pijn of pareses is zeldzaam bij volwassenen (55).

Andere vormen van perifere aantasting zijn mogelijk maar zeldzaam (plexitis, multiple mononeuropathie). Encefalitis, lymfocyttaire meningitis zonder andere symptomen, myelitis of CVA zijn zeldzame neurologische manifestaties (56,57).



Figuur 10 : Aangezichtsverlamming

(Bron: https://en.wikipedia.org/wiki/Bell%27s_palsy)

Er is geen evidentie voor een associatie tussen psychiatrische problemen of gedragsproblemen enerzijds en Lyme borreliose anderzijds, daarom wordt het afgeraden om onder deze omstandigheden een test voor Lyme borreliose te laten uitvoeren (25).

Antibiotherapie heeft weinig invloed op de evolutie van een facialisparesis, maar het merendeel van de studies tonen wel een significante verbetering dankzij behandeling (binnen enkele weken of maanden) voor de andere manifestaties. Volledig herstel is de regel, maar bij 5-10% van de patiënten die correct werden behandeld, wordt een incomplete genezing van de initiële symptomen gemeld (pijnlijk ongemak of resterende hypo-esthesie, blijvend krachtverlies) (55).

3.3.3 Carditis

Carditis is zeldzaam (1-5% van de klinische manifestaties) **en manifesteert zich als een geleidingsstoornis, doorgaans een eerste-graads-atrioventriculair-blok** (58–60). **Gewoonlijk treedt dit op enkele dagen tot weken (4 tot 6) na de (eventuele) verschijning van EM.**

Zeldzamer zijn een AV-blok van een hogere graad (vooral bij mannen jonger dan 45 jaar), myocarditis of pericarditis. **Vaak is er spontaan herstel, maar er zal toch behandeld worden met antibiotica en tijdelijke pacing kan nodig zijn.** Mits behandeling is er over het algemeen binnen de zeven dagen genezing. Een myocard biopsie is zelden gerechtvaardigd.

3.3.4 Oogbeschadigingen

Oogbeschadigingen zijn zeer zeldzaam en kunnen zich manifesteren als keratitis, uveïtis, iritis, scleritis, neuroretinitis, panophthalmitis. Ze gaan vaak gepaard met andere symptomen die wijzen op Lyme borreliose (61).

De diagnose is gebaseerd op serologie en moleculaire biologie (PCR van CSV/biopsie van het glasvocht). De voorgestelde behandeling is vergelijkbaar met die van neuroborreliose (ceftriaxon of doxycycline gedurende 2 weken), maar er zijn geen vergelijkende studies beschikbaar (casusrapporten).

3.4 Latere manifestaties van Lyme borreliose

3.4.1 Lyme-artritis

Artritis kan enkele maanden tot jaren na de tekenbeet optreden (voornamelijk met *Borrelia burgdorferi* strictu sensu). **Het betreft een inflammatoire aandoening, namelijk een synovitis met matige pijn en zwelling van het gewricht. De klachten zijn permanent aanwezig of treden op in de vorm van recurrenente opstoten. De artritis is mono- of oligoarticulair (asymmetrisch) en tast gewoonlijk de grote gewrichten aan, voornamelijk de knie.** Zonder behandeling kan de artritis maanden tot jaren aanhouden. De kans op het ontwikkelen van een Lyme artritis is het hoogst in de Verenigde Staten (incidentie van 60% na een onbehandelde EM). Hoewel deze entiteit minder vaak voorkomt in Europa (deze is dan voornamelijk geassocieerd met *Borrelia burgdorferi* strictu sensu), moet men er bij een mono-/oligoarticulaire artritis steeds aan denken (62) wanneer de andere, vaker voorkomende oorzaken uitgesloten zijn (mechanisch, artrose, microkristallijn).

Analyse van het gewrichtsvocht toont gemiddeld 25 000 WBC/mm³ (500-100 000 WBC/mm³) met een overwicht aan neutrofielen.

Deze *inflammatoire* aandoening moet onderscheiden worden van gewrichtspijn (aspecifieke gewrichtspijn zonder zwelling), spierpijn of fibromyalgie, die geen criteria zijn voor musculoskeletale aantasting bij Lyme borreliose.

De respons op behandeling is normaliter compleet, maar kan enkele maanden op zich laten wachten. Een klein aantal patiënten (<10%) krijgt af te rekenen met een persisterende synovitis die niet zal beteren door een tweede antibioticakuur. Deze zogenaamde “Lyme-artritis refractair aan antibiotica” komt vooral voor bij de Amerikaanse vormen. Het gaat om een inflammatoir fenomeen en niet om een infectie. Behandeling is mogelijk met NSAID's of intra-articulaire corticoiden (reumatologische opvolging aanbevolen).



Figuur 11: Lyme-artritis in de knie

(Bron: [Lyme arthritis | Lyme Disease | CDC](#))

3.4.2 Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) of ziekte van Pick-Herxheimer

Deze aandoening is gelinkt met *Borrelia afzelii*, **treft vooral vrouwen**, wordt bijna uitsluitend in Europa gerapporteerd **en is weinig frequent** (< 5%) (40). **Ze wordt gekenmerkt door huidletsels die eerst verschijnen op de strekzijde van de ledematen en dit tot wel 10 jaar na de tekenbeet. De letsels zijn aanvankelijk blauwrood en gezwollen, maar worden vervolgens atrofisch. De letsels zijn meestal unilateraal sporadisch bilateraal en hebben de neiging om groter te worden.**

Vaak gaat dit gepaard met een perifere neuropathie (30-60%) en hyperalgesie (50%) met normale bevindingen op LP en ook musculoskeletale aantasting is mogelijk (artritis, subluxatie van de gewrichten van de handen en de voeten, tendinitis van de achillespees, verdikkingen van het periost,...). De serologie (IgG) is altijd positief en de diagnose kan bevestigd worden door een huidbiopsie (63).



Figuur 12 : ACA, oedemateus stadium

(Bron: M. Grosber, dienst dermatologie UZ Brussel)



Figuur 13 : ACA, atrofie

(Bron: M. Grosber, dienst dermatologie UZ Brussel)

3.4.3 Late neuroborreliose

Het is een zeldzame manifestatie (< 5% van de neurologische vormen) **in de vorm van een encefalomyelitis of radiculomyelitis die langer dan 6 maanden aanwezig is** (traag progressieve myelopathie, ataxie, spastische tetraparese, gehoorverlies, neuropsychiatrische symptomen...) (64). Deze late manifestaties zijn het gevolg van een niet-behandelde vroege vorm. De serologie, de lumbaalpunctie en beeldvorming zijn *altijd* afwijkend. Vermoeidheid en diffuse pijnklachten als

enige klacht mogen niet worden beschouwd als een vorm van late neuroborreliose (64,65). Een andere klinische presentatie omvat een polyneuropathie in combinatie met het ACA.

3.4.4 Post treatment Lyme disease syndrome (PTLDS)

Sommige patiënten bij wie een diagnose van Lyme borreliose werd gesteld en die succesvol werden behandeld, vertonen na de behandeling toch nog symptomen. In heel wat gevallen gaat het om aspecifieke klachten zoals vermoeidheid, musculoskeletale pijn, concentratieproblemen, hoofdpijn en geheugenstoornissen (66–68). De entiteit “post treatment Lyme disease syndrome (PTLDS)” wordt voorgesteld voor patiënten **waarbij dergelijke klachten al minstens zes maanden aanwezig zijn in de context van een correcte initiële diagnose en een adequate behandeling** (64,69).

Deze term PTLDS moet echter met voorzichtigheid gebruikt worden. Studies uitgevoerd in de algemene bevolking tonen bij 20% vermoeidheidsklachten en verschillende soorten pijnen, en bij bijna een derde van de bevolking concentratieproblemen. Deze aspecifieke klachten zijn vergelijkbaar met deze beschreven voor andere infectieuze (of niet-infectieuze) ziektebeelden waarbij immuungemedieerde ontstekingsverschijnselen persisteren na verdwijnen van de infectie (70–72). PTLDS vertoont gelijkenissen met het Post Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC, ook wel 'long-COVID' genoemd), waarvoor tot nu toe geen duidelijke etiologie noch behandeling zijn gevonden (73,74). Verschillende mogelijke verklaringen worden opgeworpen (auto-immuniteit, verstoorde cytokines, gebrekkige weerstand, ...) echter zonder duidelijke conclusies tot op heden (69,72,75,76).

Prospectief gecontroleerde en gerandomiseerde studies evalueerden het nut van langdurige of herhaalde behandelingen met antibiotica bij bovenstaand klinische beeld. Hieruit blijkt dat het bewijs ontbreekt van het voordeel van zulke behandelingen terwijl de patiënt nodeloos wordt blootgesteld aan mogelijke toxiciteit, nevenwerkingen en waarbij ontwikkeling van resistente bacteriën kan geïnduceerd worden (77–80).

Recente studies hebben ook aangetoond dat er geen persisterende *Borrelia spp* infectie werd vastgesteld na een gerichte behandeling (81), dit in tegenstelling tot sommige suggesties op basis van case-reports waarvan de wetenschappelijke kwaliteit in twijfel wordt getrokken (82,83). In het geval van zulke klinische situaties moeten altijd andere diagnostische alternatieven worden overwogen opdat andere ziekten niet ten onrechte zouden worden toegeschreven aan de symptomen van de "nasleep" van een infectie met *Borrelia spp*.

3.4.5 Chronische Lyme borreliose

De term "chronische Lyme borreliose" mag niet meer worden gebruikt, omdat deze terminologie niet beantwoordt aan een duidelijke klinische definitie, niet geassocieerd is met de diagnose van een actieve infectie met *Borrelia spp* én omdat verschillende gerapporteerde symptomen, vernoemd bij sommige publicaties, worden toegeschreven aan talrijke andere ziekten. Deze term wordt vaak gebruikt op basis van serologische resultaten en het ontbreken van een alternatieve diagnose (84,85). Net als bij “PTLDS”, moeten steeds andere diagnostische middelen worden aangewend opdat een andere pathologie niet zou worden gemist en de symptomen niet ten onrechte zouden worden toegeschreven aan een positieve *Borrelia spp*-serologie. Niet conventionele, alternatieve of andere

door sommige voorgestelde behandelingen (inclusief gecombineerde, intermitterende en/of langdurige antibiotische behandelingen), zijn niet gebaseerd op wetenschappelijke evidentie en kunnen potentieel schadelijk (en duur) zijn (86).

3.5 Specifieke situaties

Immunodeficiëntie: Er zijn geen aanwijzingen dat immunodeficiëntie een risicofactor is voor het oplopen van een Lyme borreliose of voor een ernstiger verloop hiervan.

Zwangerschap: In tegenstelling tot wat de eerste publicaties suggereerden, bestaat er geen associatie tussen Lyme borreliose en prematuriteit, mors in utero of congenitale malformaties (87–89).

Zwangere vrouwen met klinische symptomen (en dus niet enkel een positieve serologie) moeten zoals andere patiënten behandeld worden met antibiotica. Hierbij zal men vanaf het 2^{de} trimester tetracyclines vermijden aangezien deze tegenaangewezen zijn bij zwangerschap en bij borstvoeding.

3.6 Toevallige vondst van een positieve serologie

De seroprevalentie van *Borrelia spp* kan aanzienlijk zijn in bepaalde regio's van België en bij bepaalde groepen van mensen en kan oplopen tot 30-50% bij risicogroepen (boswachter, werk of hobby's in de natuur (90)). De seroprevalentie was het hoogst in Namen en in Aarlen met respectievelijk 34,0% en 29,0% (91). Andere studies gebaseerd op IgG en IgM rapporteerden seroprevalenties tussen 18% en 52% in Zuidwest-Duitsland (92).

Een positieve serologie zonder de karakteristieke symptomen die hierboven beschreven werden, wijst daarom niet op een actieve infectie (93). Een antibiotherapie wordt dan ook nooit opgestart op basis van louter een positieve serologie maar wordt geëvalueerd op basis van de geassocieerde klinische symptomen.

Men moet dus vermijden een serologie voor *Borrelia spp* te bepalen wanneer er geen specifieke klinische tekens zijn (zoals bijvoorbeeld bij blijvende vermoeidheid, aspecifieke diffuse langdurige pijn,).

In geval van een positieve serologie met weinig specifieke symptomen zal men de patiënt enkele weken klinisch opvolgen om karakteristieke tekens snel te kunnen detecteren. Bij twijfel over een mogelijke neurologische aantasting moet een lumbaalpunctie uitgevoerd worden om de diagnose te bevestigen of uit te sluiten. Bij optreden van objectiveerbare gewrichtsklachten zijn specifieke aanvullende onderzoeken aangewezen (punctie van het gewricht of biopt van het synovium). Bij aanhoudende twijfel moet de patiënt verwezen worden naar een infectioloog.

De serologie, zowel voor IgM's als voor IgG's, blijft langdurig positief, ook in geval van een antibioticatherapie, en deze moet dus niet gecontroleerd worden na de behandeling.

Vals positieve seologie, vooral met IgM, komen vaak voor (ongeveer 5% van de bevolking (94)) en worden veroorzaakt door kruisreactiviteit, bijvoorbeeld met antilichamen tegen virussen van de herpesvirus familie (herpes simplex, cytomegalovirus, Ebstein-Barr virus), andere virussen, auto-immuunantilichamen enz (95,96).

3.7 Persisterende of nieuwe infectie

De IgG-antistoffen hebben geen neutraliserend en beschermend effect en kunnen een nieuwe infectie dus niet tegenhouden, vooral onder vorm van een EM (97,98). Bij een gekende seropositieve patiënt of een patiënt die reeds behandeld werd voor een EM kan opnieuw een EM optreden en moet dit worden behandeld zoals hierboven beschreven voor deze klinische manifestatie. Serologische monitoring kan hierbij niet helpen.

3.8 Klinische manifestaties bij kinderen

Tekenbeten komen vaker voor op het hoofd en in de nek dan bij volwassenen (Europa: 49%; USA: 2%) (40).

Bij kinderen blootgesteld aan *Borrelia* spp vertoont 90% een asymptomatische seroconversie (99,100). Wanneer toch symptomen optreden, vertegenwoordigt een EM bijna 90% van de klinische verschijnselen bij kinderen. In één derde van de gevallen met EM gaat het om een gedissemineerde vorm. Een lymfocytoom is ook een kenmerkende huidmanifestatie bij het kind.

Neurologische manifestaties omvatten voornamelijk nervus facialisparese en aseptische meningitis (vaker dan bij volwassenen). Aanhoudende hoofdpijn komt vaak voor.

De prognose is uitstekend bij behandelde kinderen (minder dan 5% behouden lichte articulaire klachten in het geval van Lyme-artritis) (101,102).

4 Diagnostiek in functie van het klinisch beeld

4.1 Erythema migrans

De diagnostiek is gebaseerd op kliniek en epidemiologie, niet op serologie. Serologie is dus niet aangewezen. De serologie kan nog negatief zijn bij een vroegtijdig letsel: de sensitiviteit van de serologie (IgM en IgG) bedraagt in dit stadium ongeveer 50%. Een controle van de serologie na minstens 4 weken verhoogt de sensitiviteit wel tot 70% maar is niet nuttig voor de aanpak. De behandeling van EM met antibiotica op het moment dat er nog geen immuunrespons is, zal in een aanzienlijk aantal gevallen de ontwikkeling van antistoffen blokkeren (103–106). Patiënten die bij het begin van de behandeling al IgM/IgG-antistoffen hebben, kunnen deze gedurende maanden of zelfs jaren behouden.

Bij twijfel (aspecifieke presentatie, geen respons op behandeling) **kan een huidbiopsie uitgevoerd worden, gezien** het anatomopathologisch beeld suggestief is. PCR op een verse huidbiopt heeft een sensitiviteit tussen 60-80% (107,108).

Tot de differentiaaldiagnose behoren: reactie op een insectenbeet, contacteczema, granuloma annulare, urticaria, folliculitis, tinea corporis, medicamenteuze rash, ...

4.2 *Borrelia* lymfocytroom

De serologie (IgM en IgG) is gewoonlijk positief aangezien dit letsel later optreedt dan EM en bovendien lange tijd aanwezig kan blijven. De sensitiviteit van serologie bedraagt ongeveer 70 tot 95%. Bij de gevallen die nog seronegatief zijn op het moment van de diagnostiek, zal er op korte termijn een seroconversie optreden. Aangezien de klinische presentatie nogal karakteristiek is, zal **een huidbiopsie enkel** overwogen worden **bij een onzekere diagnose**; het histologisch beeld is typisch. De directe diagnostiek met PCR heeft een sensitiviteit van 67% (109).

4.3 Vroege neuroborreliose

De serologie (IgM en IgG) op bloed is gewoonlijk positief behalve bij patiënten met een zeer vroegtijdige neurologische aantasting. Bij de start van de symptomen is de sensitiviteit nog laag met 21% (binnen de 3 weken) maar deze stijgt tot > 90% na 6 weken (110). Een controle minstens 4 weken na de eerste serologie op bloed verhoogt de sensitiviteit bij vroege neuroborreliose tot 98%. Het is aangewezen om de serologie na enkele weken te herhalen bij vermoeden van vroege neuroborreliose en in afwezigheid van *Borrelia* antistoffen in serum. Volgens de EU gevalsdefinitie is de diagnose enkel bevestigd indien er intrathecale productie van *Borrelia* antistoffen wordt aangetoond (111).

Een lumbaalpunctie (LP) is aangewezen bij vermoeden van een vroege neuroborreliose. **Karakteristieke bevindingen zijn pleiocytose (lymfocytose > 6 cellen/mm³) en matige stijging van het eiwit.** Ook oligoclonale banden zijn frequent aanwezig. **Door analyse op lumbaal vocht kan intrathecale synthese van *Borrelia* specifieke antistoffen opgespoord worden.** Dit kan bepaald worden door de ratio antistoffen in cerebrospinaal vocht (CSV) en antistoffen in serum te bepalen om te corrigeren voor beschadiging van de bloed-hersen-barrière. Serologie op cerebrospinaal vocht (CSV) kan positief zijn alvorens serologie op bloed positief wordt, vooral bij kinderen (112,113). Een van de uitdagingen in de kindergeneeskunde is het onderscheid maken tussen een aseptische meningitis die niet geassocieerd is met Lyme en een *Borrelia* meningitis. Er zijn criteria die wijzen op *Borrelia* meningitis: de duur van de symptomen, een recente (< 2 maanden) voorgeschiedenis van erythema migrans, de aanwezigheid van aangezichtsverlamming, een hoger eiwitgetal en een < 10% neutrofielen in liquor zijn allen criteria die wijzen op *Borrelia* meningitis. Er zijn voorspellende modellen, die kunnen geraadpleegd worden indien serologie negatief is, om in te schatten wat de kans is op seroconversie (114,115).

Indien de symptomen < 6-8 weken aanwezig zijn, heeft detectie van intrathecally *Borrelia* specifieke antistoffen een sensitiviteit van 80%, bij langere ziekteduur heeft deze antistofdetectie een sensitiviteit van 100%. PCR is van weinig nut want weinig gevoelig voor CSV (10-50%). De patiënt zal empirisch behandeld worden bij een klinisch suggestief beeld, een positieve serologie op bloed en een lymfocytair meningitis, in afwachting van de serologie op CSV (114). De diagnostiek zal herbekeken worden als de serologie op CSV toch negatief is.

In geval van geïsoleerde facialisparesis met positieve serologie bij het kind (zeker indien bilateraal) is een infectie met *Borrelia spp* de meest waarschijnlijke oorzaak en dan kan behandeling gestart worden zonder een LP uit te voeren.

Bij kinderen, in geval van geïsoleerde aangezichtsverlamming met positieve serologie (vooral bij bilaterale gevallen), is de diagnose van *Borrelia*-infectie het meest waarschijnlijk en kan behandeling worden gegeven zonder lumbaalpunctie uit te voeren. Bij kinderen jonger dan 8 jaar werd klassiek aanbevolen om een lumbaalpunctie uit te voeren bij tekenen van meningitis in combinatie met de verlamming van de VII vanwege de contra-indicatie van tetracyclines in deze leeftijdsgroep. Desalniettemin wordt momenteel algemeen aanvaard dat doxycycline kan worden voorgeschreven ongeacht de leeftijd voor een duur van minder dan 21 dagen zonder verkleuring van de tanden te veroorzaken vanwege de lage affiniteit met calcium (116). Het zoeken naar meningitis in combinatie met aangezichtsverlamming is dus twijfelachtig bij kinderen jonger dan 8 jaar als behandeling met doxycycline is toegestaan (zie hoofdstuk over behandeling).

Omdat de oorzaken van facialisparesis bij volwassenen diverser zijn en er bovendien in bepaalde regio's een aanzienlijke seroprevalentie bestaat, is een lumbaalpunctie wel aangewezen (behalve bij een zeer suggestief klinisch beeld zoals een facialisparesis tegelijkertijd met of kort na een EM).

4.4 Carditis

De serologie is gewoonlijk positief (>80% van de gevallen) met hoge IgG-titers. Bij geleidingsstoornissen (verlengd PR interval, belangrijke bradycardie) of perimyocarditis moet men eerst op zoek gaan naar andere oorzaken en een uitsluitingsdiagnose voeren. Nochtans kan men aan de diagnose denken bij een jonge mannelijke patiënt met een positieve serologie met andere klinische tekens of kans op blootstelling wanneer andere oorzaken werden uitgesloten.

4.5 Lyme-artritis

Aangezien het gaat om een laattijdige manifestatie, is de **serologie altijd positief** met hoge IgG-titers (117,118). **Punctie van het gewricht toont een inflammatoir beeld. PCR op gewrichtsvocht kan aangewezen zijn** als de klinische presentatie en de epidemiologische omstandigheden niet klassiek zijn (gevoeligheid is hoger voor een synoviumbiopsie, 60-80%).

4.6 Late neuroborreliose

De serologie op bloed is **altijd positief** en het CSV toont **altijd afwijkingen, net zoals de medische beeldvorming** (diverse letstels zijn beschreven, namelijk op MRI (119) met uitzondering van polyneuropathie geassocieerd aan ACA).

4.7 Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

De serologie is **altijd positief** met hoge IgG-titers (120). Het anatomopathologisch onderzoek van een biopsie toont karakteristieke afwijkingen en laat toe om andere diagnoses uit te sluiten (34).

5 Diagnostische testen

5.1 Serologie

Serologie geniet de voorkeur als diagnostische test.

De klinische en epidemiologische context zijn essentieel bij de diagnostiek van Lyme borreliose in de vroegetijdige fase. Zij beïnvloeden bovendien de pre-test probabiliteit. **Serologie heeft een belangrijke plaats in de latere fases van de ziekte.**

De immuunrespons op een infectie met *Borrelia spp* is zowel humoraal als cellulair. Maar in de routine worden enkel antilichamen opgespoord. Deze indirecte methode meet de immuunrespons tegen *B. burgdorferi* s.l. en niet de ziekteactiviteit. Het is belangrijk hiermee rekening te houden bij de interpretatie van de serologische resultaten.

De ontwikkeling van IgM-antistoffen loopt voor op die van IgG, met uitzondering van de IgG-antistoffen tegen het eiwit VlsE die vroegtijdig aanwezig kunnen zijn. **IgM-antistoffen kunnen maar geïnterpreteerd worden tot 6 à 8 weken na blootstelling.** Bij een niet-behandelde patiënt met uitsluitend IgM-antistoffen moeten de daaropvolgende weken IgG-antistoffen verschijnen. Zo niet, moet men rekening houden met een vals-positief resultaat voor IgM. **Bij een aanzienlijk deel van de patiënten die vroegtijdig behandeld werden, zien we een sterke daling van de antistoffen (103–106).** Antistoffen (IgG en/of IgM) kunnen gedurende jaren positief blijven. De mate van daling van de titer na behandeling heeft geen duidelijke relatie met het klinisch succes van de therapie en het opvolgen van de titer wordt dan ook niet aangeraden.

5.1.1 Enzyme-immunoassay (EIA) en immunoblot

De methodes die op de markt beschikbaar zijn moeten voldoen aan de Europese aanbevelingen (EUCALB). Het is ook aangewezen een twee-stapssysteem ‘standard two-tier testing algorithm (STTT)’ te gebruiken: te beginnen met een EIA, gevolgd door een bevestiging mbv een immunoblot in het geval van reactieve EIA. Daarnaast is het aangewezen ook een lokale validatie van de assays uit te voeren die rekening houdt met de specifieke lokale omstandigheden, zoals de hoge seroprevalentie in bepaalde regio’s. Moeilijkheden bij de interpretatie van de serologie zijn te wijten aan de lage sensitiviteit in het vroege stadium, het gebrek aan standaardisatie van de commerciële kits en het gebrek aan uniforme criteria voor de interpretatie van de immunoblot in Europa. Belangrijk om te noteren is dat deze test momenteel de enige klinisch gevalideerde test is in België voor diagnostiek voor infectie met *Borrelia spp*.

In Juli 2019, keurde de FDA verschillende assays goed om te gebruiken in een ‘**modified two-tier testing algorithm**’ (MTTT). In dit aangepast algoritme wordt de immunoblot vervangen door een tweede EIA (121). Studies over de performantie van het MTTT algoritme tonen een hogere sensitiviteit in ‘early’ Lyme borreliose (72% vs 41%). De specificiteit van beide algoritmes is vergelijkbaar.

Studies over de performantie van het MTTT algoritme werden voornamelijk uitgevoerd in de VS en Canada (122–125). Omwille van verschillen in de Amerikaanse en Europese context (oorzakelijk

species, diagnostische assays) zijn gelijkaardige studies op Europese bodem noodzakelijk alvorens een MTTT algoritme in Europa te implementeren. Momenteel is er slechts één Nederlandse studie die gelijkaardige bevindingen rapporteert (126). Een MTTT algoritme is minder complex, minder arbeidsintensief en kan door automatisatie van EIA's ook een kortere turn-around-time hebben dan een testalgoritme met immunoblot. Een belangrijk nadeel is het verlies van informatie over de specifieke antigenen waartegen antilichamen gevormd worden.

Men onderscheidt drie generaties van enzyme-immunoassays. De 1^e generatie assays bevatten een sonicaat van *Borrelia burgdorferi* s.l. en intacte bacteriën. Deze kits bevatten ook antigenen die aanwezig zijn bij andere bacteriën en spirocheten met talrijke vals-positieve reacties tot gevolg. Bij de EIA's van de 2^e generatie is de kans op aspecifieke reacties lager door de voorafgaande adsorptie van het serum met een *B. burgdorferi* s.l. verwante spirocheet (een *Treponema*-species) en/of met extracten van eiwitten of met flagelline van *B. burgdorferi*. De EIA's van de 3^e generatie bevatten specifieke recombinante antigenen van *B. burgdorferi* s.l. of het synthetische peptide C6 dat enkel *in vivo* tot expressie wordt gebracht. Dit verhoogt de specificiteit aanzienlijk. Er bestaan ook EIA's van de 2^e generatie waaraan men recombinante antigenen heeft toegevoegd om de sensitiviteit te verhogen.

De specificiteit voor IgG-antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi* s.l. van de EIA's van de 2^e generatie (met recombinante antigenen) varieert tussen 80 en 95%. De specificiteit voor IgM met deze EIA's is doorgaans lager omwille van vals-positieve reacties bij positieve reumafactor, niet-pathogene *Borrelia* spp., of andere spirocheten, acute infecties met EBV of CMV en multiple sclerose of andere auto-immuunaandoeningen.

De specificiteit van de EIA's van de 3^e generatie is hoger, maar lager dan die van de immunoblots. Bij de western blot of line blot zijn de antigenen gescheiden en vastgemaakt op een nitrocellulosemembraan. De gekozen antigenen moeten op zijn minst toelaten antistoffen te detecteren tegen de pathogene genospecies (*B. burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. spielmanii* en *B. bavariensis*). Op deze manier kan men een onderscheid maken tussen specifieke en aspecifieke reacties in de eerste stap. **De specificiteit van de immunoblot als confirmatietest is hoger dan die van de EIA's.** Een negatieve immunoblot met een positieve EIA maakt Lyme borreliose onwaarschijnlijk, maar kan een vroeg stadium ervan niet uitsluiten, aangezien de EIA's eerder positief worden dan de immunoblot. Bij sterke klinische verdenking is het dus aangewezen de immunoblot te herhalen na enkele weken.

5.2 Analyse van het CSV en intrathecale productie van antistoffen

Bij een positieve serologie of bij een negatieve serologie met sterk vermoeden van neuroborreliose is het aangewezen om een lumbaalpunctie uit te voeren en na te gaan of er intrathecale synthese is van antistoffen. Op dezelfde dag van de lumbaalpunctie neemt men ook serum af voor de bepaling van antistoffen in het bloed met het oog op het berekenen van de antistofindex.

Om neuroborreliose te bevestigen moet men aantonen dat er intrathecale synthese is van antistoffen en dat het niet gaat om een passieve diffusie van antistoffen vanuit het serum naar het

CSV of om een artefact van een traumatische punctie. Als de verhouding van anti-*Borrelia* IgG tegenover totaal serum IgG in het CSV hoger is dan de analoge verhouding in het serum, is er wel degelijk sprake van intrathecale productie. Hetzelfde principe is van toepassing op IgM. Men kan dit evalueren met een EIA of een immunoblot. In zeldzame gevallen (vroegtijdig stadium en dan vooral bij kinderen) is er sprake van intrathecale productie van antistoffen zonder antistoffen in het bloed.

De sensitiviteit van de index voor intrathecale synthese van antistoffen bedraagt 64-87% bij vroege neuroborreliose (103,127). Vooral bij neuroborreliose met symptomen van korte duur kan de intrathecale antistofproductie nog niet op gang zijn gekomen. Bij een neuroborreliose die al langer dan 6-8 weken duurt, hebben alle patiënten intrathecale productie van specifieke *Borrelia* antistoffen.

Het aantonen van intrathecale synthese van antistoffen laat niet toe een onderscheid te maken tussen actieve infectie, convalescentie of een doorgemaakte infectie. Na een succesvolle behandeling blijft intrathecale productie van IgG-antistoffen vaak aanwezig in een substantieel percentage van de neuroborreliose gevallen (128).

5.3 Kweek en rechtstreeks onderzoek

De kweek van huidbiopsieën heeft een sensitiviteit tussen 40 en 80%. Ze is niet geïndiceerd als routineonderzoek en wordt niet aanbevolen in gevallen van EM. Voor bloed en CSV is de sensitiviteit zeer laag, 1.2-13%. Het staal moet zeer snel, in feite aan het bed van de patiënt, geënt worden in BSK medium. Bovendien is de kweek niet overal beschikbaar en vraagt zij 2 à 6 weken de tijd tot een resultaat.

Het rechtstreeks onderzoek met of zonder kleuring kan de spirochetes aan het licht brengen maar is weinig gevoelig omwille van het lage aantal bacteriën in weefsels en lichaamsvocht (129).

5.4 PCR

In theorie is PCR een zeer gevoelige techniek. Maar voor de diagnostiek van Lyme borreliose zijn de resultaten van de klinische studies zeer variabel met vals-positieve resultaten als gevolg van contaminatie. Het gebruik van real time PCR verkleint het risico op contaminatie aanzienlijk.

PCR kan een hulpmiddel zijn voor de diagnostiek van cutane (zoals lymfocytoma of EM met ongunstige klinische evolutie) **en articulaire manifestaties van Lyme borreliose** (en oogbeschadigingen, maar zeer zeldzaam). Voor een huidbiopsie genomen bij twijfel over de diagnose van EM bedraagt de sensitiviteit gemiddeld 68% met een specificiteit van 100% (107). De sensitiviteit van biopsies lijkt hoger te zijn indien genomen aan de rand van het letsel, dichtbij de tekenbeet en net buiten het erytheem (130,131). De sensitiviteit voor gewrichtsvocht en synoviale biopsieën is goed (76-85%), maar het gaat om studies met een klein aantal stalen (132).

PCR heeft weinig waarde bij neurologische aantasting (sensitiviteit tussen 10 en 50% in CSV). In de meerderheid van de gevallen is het aantonen van intrathecale synthese van *Borrelia* antistoffen gevoeliger. De diagnostische waarde van PCR voor bloed, serum en plasma of urine is niet duidelijk en de test wordt voor deze staalsoorten dan ook niet aangeraden.

5.5 Immunologische analyses

5.5.1 Lymphocyte transformation test (LTT)

Deze analyse detecteert de respons van de T-lymfocyten op *B. burgdorferi* s.l. door deze te stimuleren met *Borrelia*-antigenen. De studies zijn moeilijk te vergelijken omwille van de verschillen in studiegroep, controlegroep, antigenen en methodes. Zoals serologie toont de LTT geen ziekteactiviteit aan omdat men de immuunrespons meet. De resultaten van de LTT komen in de meerderheid van de gevallen overeen met deze van de serologie. Over het algemeen wordt de LTT als minder sensitief en specifiek beschouwd dan serologie. **De LTT testen zijn niet gestandaardiseerd en gevalideerd voor *B. burgdorferi* s.l. en worden dus niet aangeraden in routine diagnostiek (133–135).**

5.5.2 Immunologische markers

De bepaling van het gehalte aan **CXCL13** in het CSV is een bijkomend diagnostisch middel bij vroege neuroborreliose. Bij vroege neuroborreliose is de sensitiviteit 89-96% met een specificiteit van 94-96% (136). Deze merker kan positief zijn alvorens *Borrelia*-specifieke antistoffen gedetecteerd worden in het CSV (136,137). Echter is deze merker niet specifiek voor een infectie met *B. burgdorferi*. Ook bij andere infectieuze en inflammatoire neurologische aandoeningen is CXCL13 verhoogd. CXCL13 lijkt snel te dalen na de behandeling van een vroege neuroborreliose. **Het is niet duidelijk of deze merker van diagnostisch nut is bij late neuroborreliose en deze test wordt in deze gevallen dus niet aangeraden.** Bij moeilijke differentiatie tussen passieve diffusie en intrathecale antistof synthese kan CXCL13 een bijkomende parameter zijn in de diagnostiek van neuroborreliose (138).

Op dit moment zijn er onvoldoende gegevens voor het gebruik van andere immunologische markers (CD57, C3a, C4a) (139).

6 Behandeling

Alle klinische manifestaties van Lyme borreliose moeten gericht behandeld worden met antibiotica. Daarentegen, een positieve serologie zonder karakteristieke symptomen is een serologisch restverschijnsel en moet niet behandeld worden, zodat men een onverantwoorde blootstelling aan antibiotica kan vermijden. Bij aspecifieke presentatie zal de patiënt in de daaropvolgende weken opnieuw geëvalueerd worden om de verschijning van typische symptomen uit te sluiten of zal hij verwezen worden naar de infectioloog.

Voor *Borrelia burgdorferi* s.l. is er tot op heden nog geen antibacteriële resistentie gerapporteerd (140,141). Bij een correcte antibiotherapie, die niet leidt tot een (complete) genezing, moet men de diagnose in vraag stellen. Het is niet aangewezen de duur van de behandeling te verlengen of antibiotica te combineren, aangezien de werkzaamheid hiervan niet werd aangetoond, dit mogelijk toxisch is en schadelijk is voor de patiënt door de nutteloze blootstelling aan antibiotica terwijl het de toename van bacteriële resistentie aan antibiotica bevordert.

6.1 Erythema migrans

Antibiotica	Dosis volwassenen	Dosis kinderen	Behandelingsduur
1 ^e keuze: Doxycycline	100 mg 2x/d	4 mg/kg/d in 2 giften (max. 100 mg/gift)	10 dagen ¹
2 ^e keuze: Amoxicilline	500 mg 3x/d	50 mg/kg/d in 3 giften (max. 500 mg/gift)	14 dagen ²
3 ^e keuze: Cefuroxim	500 mg 2x/d	30 mg/kg/d in 2 giften (max. 500 mg/gift)	14 dagen ²
4 ^e keuze: Macroliden ³	Azithromycine ⁴ 1g de eerste dag en vervolgens 500 mg/d gedurende 4 dagen of 500 mg/d gedurende 7 dagen	20 mg/kg in één gift de eerste dag, vervolgens 10 mg/kg/d in één gift gedurende 4 dagen	5 of 7 dagen
	Clarithromycine 500 mg 2x/d	15 mg/kg/d in 2 giften	14 dagen ² (104)

¹In de studies is er geen verschil tussen 7,10 of 14 dagen behandeling met doxycycline(142,143) .

²Sommige experts bevelen tot 21 dagen aan in geval van multiple EM, maar er zijn geen studies die de superioriteit ten opzichte van 14 dagen aantonen.

³Er bestaat controverse over de equivalente werkzaamheid. Bepaalde studies tonen een equivalente werkzaamheid, maar andere een grotere kans op klinisch falen (104,144–146). De methodologie van deze studies was niet dezelfde.

⁴Er bestaan twee schema's voor azithromycine maar deze werden niet vergeleken aan de hand van studies.

6.2 Vroege neuroborreliose

Recente Scandinavische studies hebben aangetoond dat doxycycline bij vroege neuroborreliose even effectief is als ceftriaxon (55,147–150). Omdat het aantal patiënten met ernstige aantasting (encefalitis, encefalomyelitis) in deze studies laag is, geven bepaalde experts bij ernstige vormen toch nog de voorkeur aan ceftriaxon in afwachting van meer robuuste gegevens.

De richtlijnen van de Infectious Diseases Society of America (IDSA) van 2020 (25) vermelden twee studies waarin behandelingen met peroraal doxycycline (200mg/dag), IV penicilline en IV ceftriaxon gedurende 14 dagen eenzelfde werkzaamheid bleken te hebben (148,151). De auteurs benadrukken de goede werkzaamheid van een behandelingsduur van 14 dagen maar geven wel aan dat er geen studies zijn die een rechtstreekse vergelijking maken tussen een behandelingsduur van 14 en 21 dagen. Ook de Duitse richtlijnen voor neuroborreliose wijzen op het ontbreken van een wetenschappelijke basis om een langere behandelingsduur dan 14 dagen aan te bevelen (152).

In geval van gezichtsparalyse als gevolg van Lyme borreliose, is er geen indicatie voor gebruik van glucocorticoiden (153).

Bij kinderen kan doxycycline worden voorgeschreven ongeacht de leeftijd (154). Om deze reden heeft de Amerikaanse Vereniging voor Kindergeneeskunde in 2020 haar richtlijnen herzien door het gebruik van doxycycline voor de behandeling van door Borrelia veroorzaakte meningitis bij kinderen van alle leeftijden toe te staan (155). Het is echter belangrijk op te merken dat studies naar de doeltreffendheid van doxycycline bij de behandeling van neuroborreliose geen kinderen onder de 8 jaar omvatten en tot er meer bewijs beschikbaar is, blijven we het gebruik van ceftriaxon als eerste keus aanbevelen, tenzij er problemen met de veneuze toegang tijdens de behandeling optreden.

Antibiotica	Dosis volwassenen	Dosis kinderen	Behandelingsduur
Doxycycline	100 mg 2x/d	4-8 mg/kg/d in 2 giften (max. 100 mg/gift)	14 dagen
Ceftriaxon	2g 1x/d	50-75 mg/kg/d in 1 gift (max.2 g/d)	14 dagen

6.3 Late neuroborreliose

Bij late neuroborreliose (met uitzondering van polyneuropathie bij ACA) is ceftriaxon nog steeds de eerste keuze. De behandelingsduur is niet duidelijk vastgelegd, maar men stelt 4 weken voor. Voor de behandeling van ACA pleiten de richtlijnen van IDSA (25) voor een perorale antibiotherapie met een kortere duur (zie 6.6).

Antibiotica	Dosis volwassenen	Dosis kinderen	Behandelingsduur
Ceftriaxon	2g 1x/d	100 mg/kg/d in 1 gift (max.2 g)	4 weken

6.4 Lyme-artritis

De respons op behandeling kan traag zijn en over meerdere maanden verlopen (156). Ceftriaxon wordt over het algemeen niet als eerste keuze gegeven. Bij een onvolledige respons na een goed uitgevoerde behandeling van 28 dagen met orale antibiotica, kan aan de patiënt worden voorgesteld om ofwel een nieuwe 28-daagse orale behandeling te volgen, ofwel een behandeling met ceftriaxon te ondergaan gedurende 14 tot 28 dagen. (127,157).

Antibiotica	Dosis volwassenen	Dosis kinderen	Behandelingsduur
Doxycycline¹	100 mg 2x/d	4,4 mg/kg/d in 2 giften (max. 100 mg/gift)	28 dagen
Amoxicilline	500 mg 3x/d	50 mg/kg/d in 3 giften (max. 500 mg/gift)	28 dagen
Ceftriaxon	2g 1x/d	100 mg/kg/d in 1gift (max.2g)	14 tot 28 dagen

¹Contra-indicatie bij zwangerschap en kinderen jonger dan 8 jaar.

Bij 'Lyme-artritis refractair aan antibiotica' (zeldzaam in Europa) - persisterend twee maanden na een volledige behandeling van 14 dagen met ceftriaxon of twee orale kuren van 28 dagen (of een volledige orale kuur en een volledige intraveneuze kuur) en negatieve PCR op gewrichtsvocht - hebben antibiotica geen plaats meer. De respons op NSAID's en intra-articulaire corticoiden is over het algemeen goed.

6.5 Carditis

Er zijn geen goede trials beschikbaar die specifiek de opties voor antibiotherapie voor patiënten met Lyme-carditis onderzocht hebben. De richtlijnen van IDSA van 2020 beschouwen een IV antibiotherapie (bijvoorbeeld met ceftriaxon) als een redelijke keuze voor patiënten die in het ziekenhuis opgenomen worden vanwege (het risico op) ernstige cardiale complicaties van Lyme. Omdat niet aangetoond is dat IV antibiotherapie beter is dan PO antibiotherapie, maar mogelijk wel meer neveneffecten heeft, wordt aanbevolen om te switchen van IV naar PO therapie wanneer er klinisch beterschap is. Bij ambulante patiënten kan dan geopteerd worden voor PO therapie (25).

Antibiotica	Dosis volwassenen	Dosis kinderen	Behandelingsduur
1st keuze bij ziekenhuisopname¹: Ceftriaxone	2gr 1x/d IV	100 mg/kg/d in 1gift (max.2g)	14-21 dagen ²
1^e keuze ambulante behandeling: Doxycycline³	100 mg 2x/d PO	4 mg/kg/d in 2 giften (max. 100 mg/gift)	14-21 dagen

2^e keuze: Amoxicilline	500 mg 3x/d PO	50 mg/kg/d in 3 giften (max. 500 mg/gift)	14-21 dagen
3^e keuze: Cefuroxim	500 mg 2x/d PO	30 mg/kg/d in 2 giften (max. 500 mg/gift)	14-21 dagen

¹Zo de patiënt opgenomen wordt vanwege (verwachte) cardiale complicaties (cardiale symptomen, atrioventriculair block).

²Overweeg switch van IV naar PO behandeling bij klinische verbetering.

³Contra-indicatie bij kinderen onder 8 jaar en bij zwangerschap vanaf behandelingsduur 21d.

6.6 ACA (en perifere polyneuropathie)

Antibiotica	Dosis volwassenen	Dosis kinderen	Behandelingsduur
Doxycycline	100 mg 2x/d	4 mg/kg/d in 2 giften (max. 100 mg/gift)	21 tot 28 dagen

¹Contra-indicatie bij zwangerschap en kinderen jonger dan 8 jaar.

6.7 PTLDS

De behandeling moet gericht zijn op de symptomen (pijn, cognitieve symptomen, vermoeidheid) teneinde de impact op het leven van elke dag te verminderen door middel van meerdere interventies (pijnbestrijding, levensstijl veranderen, low-impact oefeningen, ...). Behandeling met antibiotica is niet aangewezen.

7 REFERENTIES

1. Medlock JM, Hansford KM, Bormane A, Derdakova M, Estrada-Peña A, George JC, et al. Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Parasit Vectors*. 2013;6:1.
2. Mejlón H, Jaenson T. Questing behaviour of *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodidae). *Exp Appl Acarol*. 1997 Dec 1;21:747–54.
3. Homepage | Tekennet [Internet]. [cited 2024 Feb 26]. Available from: <https://tekennet.sciensano.be/>
4. Lernout T, Regge ND, Tersago K, Fonville M, Suin V, Sprong H. Prevalence of pathogens in ticks collected from humans through citizen science in Belgium. *Parasit Vectors* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 21];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6873681/>
5. Lernout. *sciensano.be*. 2018 [cited 2024 Feb 27]. Onderzoek naar ziektekiemen in teken - tekeninzameling 2017. Available from: <https://www.sciensano.be/nl/biblio/onderzoek-naar-ziektekiemen-teken-tekeninzameling-2017>
6. Hofhuis A, Kassteele J van de, Sprong H, Wijngaard CC van den, Harms MG, Fonville M, et al. Predicting the risk of Lyme borreliosis after a tick bite, using a structural equation model. *PLoS ONE* [Internet]. 2017 [cited 2023 Nov 21];12(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524385/>
7. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, Sjöwall J, Ahlm C, Berglund J, et al. A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008–2009). *Ticks Tick-Borne Dis*. 2016 Feb 1;7(1):71–9.
8. Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Péter O. Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Aug 1;23(8):603–8.
9. *sciensano.be* [Internet]. [cited 2024 Feb 27]. Netwerk van huisartsenpeilpraktijken. Available from: <https://www.sciensano.be/nl/netwerk-van-huisartsenpeilpraktijken>
10. Geebelen L, Van Cauteren D, Devleeschauwer B, Moreels S, Tersago K, Van Oyen H, et al. Combining primary care surveillance and a meta-analysis to estimate the incidence of the clinical manifestations of Lyme borreliosis in Belgium, 2015–2017. *Ticks Tick-Borne Dis*. 2019 Apr 1;10(3):598–605.
11. *sciensano.be* [Internet]. [cited 2024 Feb 27]. Netwerk van peillaboratoria - EPILABO. Available from: <https://www.sciensano.be/nl/netwerk-van-peillaboratoria-epilabo>
12. *sciensano.be* [Internet]. [cited 2024 Feb 27]. Nationaal Referentiecentrum (NRC) voor *Borrelia burgdorferi* (Lymeziekte). Available from: <https://www.sciensano.be/nl/nrc-nrl/nationaal-referentiecentrum-nrc-voor-borrelia-burgdorferi-lymeziekte>

13. Lernout. [sciensano.be](https://www.sciensano.be/fr/biblio/epidemiologische-surveillance-van-lyme-borreliose-2022). 2022 [cited 2024 Jan 3]. Epidemiologische surveillance van Lyme borreliose - 2022. Available from: <https://www.sciensano.be/fr/biblio/epidemiologische-surveillance-van-lyme-borreliose-2022>
14. Lernout T, Kabamba-Mukadi B, Saegeman V, Tré-Hardy M, de Laveleye M, Asikainen T, et al. The value of seroprevalence data as surveillance tool for Lyme borreliosis in the general population: the experience of Belgium. *BMC Public Health*. 2019 May 17;19(1):597.
15. De Keukeleire M, Vanwambeke SO, Cochez C, Heyman P, Fretin D, Deney V, et al. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, and *Francisella tularensis* Infections in Belgium: Results of Three Population-Based Samples. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2017 Feb;17(2):108–15.
16. Geebelen L, Lernout T, Devleeschauwer B, Kabamba-Mukadi B, Saegeman V, Belkhir L, et al. Non-specific symptoms and post-treatment Lyme disease syndrome in patients with Lyme borreliosis: a prospective cohort study in Belgium (2016–2020). *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 21];22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9518937/>
17. Maatregelen om een tekenbeet te vermijden | Tekennet [Internet]. [cited 2024 Feb 27]. Available from: <https://tekennet.sciensano.be/ticks/maatregelen-om-een-tekenbeet-te-vermijden>
18. Ticks [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 3]. Available from: <https://artsen.wanda.be/en/a-z-index/ticks>
19. BCFI: Goed gebruik van repellents (update mei 2019) [Internet]. [cited 2024 Jan 3]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/articles/query?number=F46N05E>
20. Yiin LM, Tian JN, Hung CC. Assessment of dermal absorption of DEET-containing insect repellent and oxybenzone-containing sunscreen using human urinary metabolites. *Environ Sci Pollut Res*. 2015 May;22(9):7062–70.
21. Montemarano AD, Gupta RK, Burge JR, Klein K. Insect repellents and the efficacy of sunscreens. *Lancet Infect Dis*. 1997;349.
22. Cook MJ. Lyme borreliosis: a review of data on transmission time after tick attachment. *Int J Gen Med*. 2015;8:1–8.
23. Wat zijn de ziekteverschijnselen? | Tekennet [Internet]. [cited 2024 Feb 27]. Available from: <https://tekennet.sciensano.be/diseases/what-are-signs-disease-0>
24. Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, Lemogne C, Hentgen V, Saunier A, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Médecine Mal Infect*. 2019 Aug 1;49(5):318–34.
25. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Aguero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of

- Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 23;72(1):e1–48.
26. Zhou G, Xu X, Zhang Y, Yue P, Luo S, Fan Y, et al. Antibiotic prophylaxis for prevention against Lyme disease following tick bite: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec;21(1):1141.
 27. Schwameis M, Kündig T, Huber G, Von Bidder L, Meinel L, Weisser R, et al. Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. *Lancet Infect Dis*. 2017 Mar;17(3):322–9.
 28. Harms MG, Hofhuis A, Sprong H, Bennema SC, Ferreira JA, Fonville M, et al. A single dose of doxycycline after an ixodes ricinus tick bite to prevent Lyme borreliosis: An open-label randomized controlled trial. *J Infect*. 2021 Jan;82(1):98–104.
 29. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jun 1;65(6):1137–44.
 30. Wormser GP, Daniels TJ, Bittker S, Cooper D, Wang G, Pavia CS. Failure of Topical Antibiotics to Prevent Disseminated *Borrelia burgdorferi* Infection Following a Tick Bite in C3H/HeJ Mice. *J Infect Dis*. 2012 Mar 15;205(6):991–4.
 31. Knauer J, Krupka I, Fuedner C, Lehmann J, Straubinger RK. Evaluation of the preventive capacities of a topically applied azithromycin formulation against Lyme borreliosis in a murine model. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Dec;66(12):2814–22.
 32. Piesman J, Hojgaard A, Ullmann AJ, Dolan MC. Efficacy of an Experimental Azithromycin Cream for Prophylaxis of Tick-Transmitted Lyme Disease Spirochete Infection in a Murine Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jan;58(1):348–51.
 33. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, Sigal LH, Craft JE, DeSARNA ET, et al. Treatment of the Early Manifestations of Lyme Disease. *Ann Intern Med*. 1983 Jul;99(1):22–6.
 34. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Jan;17(1):69–79.
 35. Fahrner H, van der Linden SM, Sauvain MJ, Gern L, Zhioua E, Aeschlimann A. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis*. 1991 Feb;163(2):305–10.
 36. Fahrner H, Sauvain MJ, Zhioua E, Van Hoecke C, Gern LE. Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? *Eur J Epidemiol*. 1998 Feb;14(2):117–23.
 37. Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren PE, Nyman D, Ekerfelt C, Forsberg P. Low risk of developing *Borrelia burgdorferi* infection in the south-east of Sweden after being bitten

- by a *Borrelia burgdorferi*-infected tick. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2011 Mar;15(3):e174-181.
38. Huegli D, Moret J, Rais O, Moosmann Y, Erard P, Malinverni R, et al. Prospective study on the incidence of infection by *Borrelia burgdorferi* sensu lato after a tick bite in a highly endemic area of Switzerland. *Ticks Tick-Borne Dis*. 2011 Sep;2(3):129–36.
39. Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, Vourc H G, Neteler M, Rosa R. Lyme borreliosis in Europe. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2011 Jul 7;16(27):19906.
40. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringér A, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med*. 1995 Nov 16;333(20):1319–27.
41. Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1999 Oct;18(10):697–703.
42. Letrilliart L, Ragon B, Hanslik T, Flahault A. Lyme disease in France: a primary care-based prospective study. *Epidemiol Infect*. 2005 Oct;133(5):935–42.
43. Mehnert WH, Krause G. Surveillance of Lyme borreliosis in Germany, 2002 and 2003. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2005 Apr;10(4):83–5.
44. Carlsson SA, Granlund H, Jansson C, Nyman D, Wahlberg P. Characteristics of erythema migrans in *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* infections. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(1):31–3.
45. Palmen C, Jamblin P, Florkin B, Hoyoux C. [Borrelia-associated lymphocytoma cutis]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2010 Aug;17(8):1159–61.
46. Pohl-Koppe A, Wilske B, Weiss M, Schmidt H. Borrelia lymphocytoma in childhood. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 May;17(5):423–6.
47. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzić-Sabljić E, Jurca T, Picken RN, et al. Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2002 Jul 31;114(13–14):515–23.
48. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzić-Sabljić E, Jurca T, Strle F. Cerebrospinal fluid findings in adult patients with multiple erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr*. 2002 Jul 31;114(13–14):505–9.
49. Arnez M, Pleterski-Rigler D, Ahcan J, Ruzić-Sabljić E, Strle F. Demographic features, clinical characteristics and laboratory findings in children with multiple erythema migrans in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr*. 2001 Feb 15;113(3–4):98–101.
50. Constantin C, Peter O, Cerottini J, Derighetti M, Panizzon R, Guggisberg D. [Erythema migrans with multiple lesions]. *Ann Dermatol Venereol*. 2000 May;127(5):513–6.
51. Lyme Borreliosis in Europe and North America: Epidemiology and Clinical Practice |. Sunil K. Sood. Wiley-Blackwell; 2011.

52. Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme Neuroborreliosis: Clinical Outcomes, Controversy, Pathogenesis, and Polymicrobial Infections. *Ann Neurol*. 2019 Jan;85(1):21–31.
53. Tuerlinckx D, Glupczynski Y. Lyme neuroborreliosis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 Apr 1;8(4):455–63.
54. Sibony P, Halperin J, Coyle PK, Patel K. Reactive Lyme serology in optic neuritis. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2005 Jun;25(2):71–82.
55. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol*. 2010 Jan;17(1):8–16, e1-4.
56. Halperin JJ. Lyme disease and the peripheral nervous system. *Muscle Nerve*. 2003 Aug;28(2):133–43.
57. Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Lyme neuroborreliosis. Peripheral nervous system manifestations. *Brain J Neurol*. 1990 Aug;113 (Pt 4):1207–21.
58. Forrester JD, Mead P. Third-degree heart block associated with lyme carditis: review of published cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Oct;59(7):996–1000.
59. Jm C, Me A, Km G, Ar PA, Pc L. Lyme carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course. *Pediatrics [Internet]*. 2009 May [cited 2023 Dec 14];123(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403477/>
60. Pinto DS. Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med Clin North Am*. 2002 Mar;86(2):285–96.
61. Lindström BE, Skogman BH, Lindström AK, Tallstedt L, Nilsson K. **Borrelia** Ocular Infection: A Case Report and a Systematic Review of Published Cases. *Ophthalmic Res*. 2022;65(2):121–30.
62. Marques AR, Strle F, Wormser GP. Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe. *Emerg Infect Dis*. 2021 Aug;27(8):2017–24.
63. Hansen K, Asbrink E. Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the *Borrelia burgdorferi* flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 1989 Mar;27(3):545–51.
64. Summer G, Rupprecht TA. Neurologic manifestations of Lyme Borreliosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Sep 1;175(7):417–9.
65. Radzišauskienė D, Urbonienė J, Jasionis A, Klimašauskienė A, Malickaitė R, Petrulionienė A, et al. Clinical and epidemiological features of Lyme neuroborreliosis in adults and factors associated with polyradiculitis, facial palsy and encephalitis or myelitis. *Sci Rep*. 2023 Nov 14;13:19881.
66. Aucott JN. Posttreatment Lyme Disease Syndrome. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Jun 1;29(2):309–23.

67. Cerar D, Cerar T, Ružić-Sabljić E, Wormser GP, Strle F. Subjective Symptoms after Treatment of Early Lyme Disease. *Am J Med.* 2010 Jan 1;123(1):79–86.
68. Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, Nadelman RB, Scavarda C, Nowakowski J. Long-term Assessment of Fatigue in Patients with Culture-confirmed Lyme Disease. *Am J Med.* 2015 Feb 1;128(2):181–4.
69. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemmner MS, et al. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2006 Nov 1;43(9):1089–134.
70. Feder HM, Johnson BJB, O’Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of “chronic Lyme disease.” *N Engl J Med.* 2007 Oct 4;357(14):1422–30.
71. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ.* 2006 Sep 16;333(7568):575.
72. Strle K, Stupica D, Drouin EE, Steere AC, Strle F. Elevated Levels of IL-23 in a Subset of Patients With Post-Lyme Disease Symptoms Following Erythema Migrans. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2014 Feb 1;58(3):372–80.
73. Bai NA, Richardson CS. Posttreatment Lyme disease syndrome and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review and comparison of pathogenesis. *Chronic Dis Transl Med.* 2023 Jun 11;9(3):183–90.
74. Harris E. Two New Analyses Add to Long COVID Understanding. *JAMA.* 2023 Sep 12;330(10):905–6.
75. Halperin JJ. Lyme disease: neurology, neurobiology, and behavior. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2014 May;58(9):1267–72.
76. Seligman SJ, Petzke MM, Bogunovic D. Pathogenesis of Post-Lyme Disease Symptoms. *Clin Infect Dis.* 2014 Sep 1;59(5):747–747.
77. Klemmner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med.* 2001 Jul 12;345(2):85–92.
78. Klemmner MS, Baker PJ, Shapiro ED, Marques A, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited. *Am J Med.* 2013 Aug;126(8):665–9.
79. Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med.* 2016 Mar 31;374(13):1209–20.
80. De Wilde M, Speeckaert M, Callens R, Van Biesen W. Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia as a life-threatening complication of antibiotic treatment of “chronic Lyme disease.” *Acta Clin Belg.* 2017 Apr;72(2):133–7.

81. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Failure of *Borrelia burgdorferi* to survive in the skin of patients with antibiotic-treated Lyme disease. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Jul;27(1):34–7.
82. Oliveira CR, Shapiro ED. Update on persistent symptoms associated with Lyme disease. *Curr Opin Pediatr*. 2015 Feb;27(1):100–4.
83. Nelson C, Hojvat S, Johnson B, Petersen J, Schriefer M, Beard CB, et al. Concerns regarding a new culture method for *Borrelia burgdorferi* not approved for the diagnosis of Lyme disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 Apr 18;63(15):333.
84. Lantos PM. Chronic Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Jun;29(2):325–40.
85. Markowicz M, Kivaranovic D, Stanek G. Testing patients with non-specific symptoms for antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato does not provide useful clinical information about their aetiology. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Dec;21(12):1098–103.
86. Lantos PM, Shapiro ED, Auwaerter PG, Baker PJ, Halperin JJ, McSweeney E, et al. Unorthodox alternative therapies marketed to treat Lyme disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Jun 15;60(12):1776–82.
87. Strobino B, Abid S, Gewitz M. Maternal Lyme disease and congenital heart disease: A case-control study in an endemic area. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Mar;180(3 Pt 1):711–6.
88. Strobino BA, Williams CL, Abid S, Chalson R, Spierling P. Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Aug;169(2 Pt 1):367–74.
89. Gerber MA, Zalneraitis EL. Childhood neurologic disorders and Lyme disease during pregnancy. *Pediatr Neurol*. 1994 Jul;11(1):41–3.
90. Magnavita N, Capitanelli I, Ilesanmi O, Chirico F. Occupational Lyme Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*. 2022 Jan 25;12(2):296.
91. De Keukeleire M, Robert A, Luyasu V, Kabamba B, Vanwambeke SO. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in Belgian forestry workers and associated risk factors. *Parasit Vectors*. 2018 May 2;11(1):277.
92. Oehme R, Hartelt K, Backe H, Brockmann S, Kimmig P. Foci of tick-borne diseases in southwest Germany. *Int J Med Microbiol IJMM*. 2002 Jun;291 Suppl 33:22–9.
93. Coumou J, van der Poll T, Speelman P, Hovius JWR. Tired of Lyme borreliosis. Lyme borreliosis in the Netherlands. *Neth J Med*. 2011 Mar;69(3):101–11.
94. Gocko X, Lenormand C, Lemogne C, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies. *Médecine Mal Infect*. 2019 Aug 1;49(5):296–317.

95. Magnarelli LA, Miller JN, Anderson JF, Riviere GR. Cross-reactivity of nonspecific treponemal antibody in serologic tests for Lyme disease. *J Clin Microbiol.* 1990 Jun;28(6):1276–9.
96. Wojciechowska-Koszko I, Kwiatkowski P, Sienkiewicz M, Kowalczyk M, Kowalczyk E, Dołęgowska B. Cross-Reactive Results in Serological Tests for Borreliosis in Patients with Active Viral Infections. *Pathog Basel Switz.* 2022 Feb 3;11(2):203.
97. Strle F, Nelson JA, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, et al. European Lyme borreliosis: 231 culture-confirmed cases involving patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1996 Jul;23(1):61–5.
98. Nadelman RB, Hanincová K, Mukherjee P, Liveris D, Nowakowski J, McKenna D, et al. Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease. *N Engl J Med.* 2012 Nov 15;367(20):1883–90.
99. Sood SK. Lyme disease in children. *Infect Dis Clin North Am.* 2015 Jun;29(2):281–94.
100. Steere AC, Sikand VK, Schoen RT, Nowakowski J. Asymptomatic infection with *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2003 Aug 15;37(4):528–32.
101. Skogman BH, Glimåker K, Nordwall M, Vrethem M, Ödkvist L, Forsberg P. Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood. *Pediatrics.* 2012 Aug;130(2):262–9.
102. Monaghan M, Norman S, Gierdalski M, Marques A, Bost JE, DeBiasi RL. Pediatric Lyme disease: systematic assessment of post-treatment symptoms and quality of life. *Pediatr Res.* 2024 Jan;95(1):174–81.
103. Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, Bittker S, Cooper D, Nadelman RB, Wormser GP. Evolution of the serologic response to *Borrelia burgdorferi* in treated patients with culture-confirmed erythema migrans. *J Clin Microbiol.* 1996 Jan;34(1):1–9.
104. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996 May 1;124(9):785–91.
105. Lomholt H, Lebech AM, Hansen K, Brandrup F, Halkier-Sørensen L. Long-term serological follow-up of patients treated for chronic cutaneous borreliosis or culture-positive erythema migrans. *Acta Derm Venereol.* 2000 Sep 1;80(5):362–6.
106. Rebman AW, Crowder LA, Kirkpatrick A, Aucott JN. Characteristics of seroconversion and implications for diagnosis of post-treatment Lyme disease syndrome: acute and convalescent serology among a prospective cohort of early Lyme disease patients. *Clin Rheumatol.* 2015 Mar 1;34(3):585–9.
107. Dumler JS. Molecular diagnosis of Lyme disease: review and meta-analysis. *Mol Diagn J Devoted Underst Hum Dis Clin Appl Mol Biol.* 2001 Mar;6(1):1–11.

108. Brettschneider S, Bruckbauer H, Klugbauer N, Hofmann H. Diagnostic Value of PCR for Detection of *Borrelia burgdorferi* in Skin Biopsy and Urine Samples from Patients with Skin Borreliosis. *J Clin Microbiol.* 1998 Sep;36(9):2658–65.
109. Colli C, Leinweber B, Müllegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol.* 2004 Mar;31(3):232–40.
110. Zbinden R, Goldenberger D, Lucchini GM, Altwegg M. Comparison of two methods for detecting intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific antibodies and PCR for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol.* 1994 Jul;32(7):1795–8.
111. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION (EU) 2018/ 945 - of 22 June 2018 - on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions.
112. Wilske B, Schierz G, Preac-Mursic V, von Busch K, Kühbeck R, Pfister HW, et al. Intrathecal production of specific antibodies against *Borrelia burgdorferi* in patients with lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome). *J Infect Dis.* 1986 Feb;153(2):304–14.
113. Kaiser R. False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serological assays. *J Med Microbiol.* 2000 Oct;49(10):911–5.
114. Tuerlinckx D, Bodart E, Jamart J, Glupczynski Y. Prediction of Lyme Meningitis Based on a Logistic Regression Model Using Clinical and Cerebrospinal Fluid Analysis: A European Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 May;28(5):394.
115. Avery RA, Frank G, Glutting JJ, Eppes SC. Prediction of Lyme Meningitis in Children From a Lyme Disease–Endemic Region: A Logistic-Regression Model Using History, Physical, and Laboratory Findings. *Pediatrics.* 2006 Jan 1;117(1):e1–7.
116. Committee on Infectious Diseases AA of P, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases [Internet]. American Academy of Pediatrics; 2021 [cited 2024 Apr 22]. Available from: <https://publications.aap.org/redbook/book/347/Red-Book-2021-2024-Report-of-the-Committee-on>
117. Panelius J, Lahdenne P, Heikkilä T, Peltomaa M, Oksi J, Seppälä I. Recombinant OspC from *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* and *B. garinii* in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. *J Med Microbiol.* 2002 Sep;51(9):731–9.
118. Heikkilä T, Huppertz HI, Seppälä I, Sillanpää H, Saxen H, Lahdenne P. Recombinant or peptide antigens in the serology of Lyme arthritis in children. *J Infect Dis.* 2003 Jun 15;187(12):1888–94.
119. Lindland ES, Solheim AM, Andreassen S, Quist-Paulsen E, Eikeland R, Ljøstad U, et al. Imaging in Lyme neuroborreliosis. *Insights Imaging.* 2018 Oct;9(5):833–44.

120. Brehmer-Andersson E, Hovmark A, Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. *Acta Derm Venereol.* 1998 May;78(3):207–13.
121. Mead P, Petersen J, Hinckley A. Updated CDC Recommendation for Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Aug 16;68(32):703.
122. Sabin AP, Scholze BP, Lovrich SD, Callister SM. Clinical evaluation of a Borrelia modified two-tiered testing (MTTT) shows increased early sensitivity for Borrelia burgdorferi but not other endemic Borrelia species in a high incidence region for Lyme disease in Wisconsin. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2023 Jan 1;105(1):115837.
123. Branda JA, Strle K, Nigrovic LE, Lantos PM, Lepore TJ, Damle NS, et al. Evaluation of Modified 2-Tiered Serodiagnostic Testing Algorithms for Early Lyme Disease. *Clin Infect Dis.* 2017 Apr 15;64(8):1074–80.
124. Davis IRC, McNeil SA, Allen W, MacKinnon-Cameron D, Lindsay LR, Bernat K, et al. Performance of a Modified Two-Tiered Testing Enzyme Immunoassay Algorithm for Serologic Diagnosis of Lyme Disease in Nova Scotia. Fenwick B, editor. *J Clin Microbiol.* 2020 Jun 24;58(7):e01841-19.
125. Sfeir MM, Meece JK, Theel ES, Granger D, Fritsche TR, Steere AC, et al. Multicenter Clinical Evaluation of Modified Two-Tiered Testing Algorithms for Lyme Disease Using Zeus Scientific Commercial Assays. Simner PJ, editor. *J Clin Microbiol.* 2022 May 18;60(5):e02528-21.
126. Baarsma M, Schellekens J, Meijer B, Brandenburg A, Souilljee T, Hofhuis A, et al. Diagnostic parameters of modified two-tier testing in European patients with early Lyme disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Nov;39(11):2143–52.
127. Leeflang MMG, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016 Mar 25;16:140.
128. Wormser GP, Strle F, Shapiro ED, Dattwyler RJ, Auwaerter PG. A critical appraisal of the mild axonal peripheral neuropathy of late neurologic Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017 Feb;87(2):163–7.
129. De Koning J, Bosma RB, Hoogkamp-Korstanje JAA. Demonstration of spirochaetes in patients with Lyme disease with a modified silver stain. *J Med Microbiol.* 1987;23(3):261–7.
130. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of Borrelia burgdorferi from erythema migrans lesions and perilesional skin. *J Clin Microbiol.* 1992 Feb;30(2):359–61.
131. Jurca T, Ruzić-Sabljić E, Lotric-Furlan S, Maraspin V, Cimperman J, Picken RN, et al. Comparison of peripheral and central biopsy sites for the isolation of Borrelia burgdorferi sensu lato from erythema migrans skin lesions. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1998 Sep;27(3):636–8.

132. Jaulhac B, Heller R, Limbach FX, Hansmann Y, Lipsker D, Monteil H, et al. Direct Molecular Typing of *Borrelia burgdorferi* Ssensu Lato Species in Synovial Samples from Patients with Lyme Arthritis. *J Clin Microbiol*. 2000 May;38(5):1895–900.
133. Dessau RB, Fingerle V, Gray J, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kahl O, et al. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis has currently not been shown to be clinically useful. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Oct;20(10):O786-787.
134. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [cited 2024 Jan 5]. Laboratory tests not recommended for Lyme disease | CDC. Available from: <https://www.cdc.gov/lyme/diagnosistesting/labtest/otherlab/index.html>
135. von Baehr V. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Mar;21(3):e22.
136. Rupprecht TA, Manz KM, Fingerle V, Lechner C, Klein M, Pfirrmann M, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Dec 1;24(12):1234–40.
137. Talagrand-Reboul E, Raffetin A, Zachary P, Jaulhac B, Eldin C. Immunoserological Diagnosis of Human Borrelioses: Current Knowledge and Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 May 19;10:241.
138. Borde JP, Meier S, Fingerle V, Klier C, Hübner J, Kern WV. CXCL13 may improve diagnosis in early neuroborreliosis with atypical laboratory findings. *BMC Infect Dis*. 2012 Dec 10;12:344.
139. Marques A, Brown MR, Fleisher TA. Natural Killer Cell Counts Are Not Different between Patients with Post-Lyme Disease Syndrome and Controls. *Clin Vaccine Immunol CVI*. 2009 Aug;16(8):1249–50.
140. Ružić-Sabljić E, Podreka T, Maraspin V, Strle F. Susceptibility of *Borrelia afzelii* strains to antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Jun;25(6):474–8.
141. Sicklinger M, Wienecke R, Neubert U. In vitro susceptibility testing of four antibiotics against *Borrelia burgdorferi*: a comparison of results for the three genospecies *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, and *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *J Clin Microbiol*. 2003 Apr;41(4):1791–3.
142. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003 May 6;138(9):697–704.
143. Stupica D, Collinet-Adler S, Blagus R, Gomišček A, Kišek TC, Ružić-Sabljić E, et al. Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised open-label non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2023 Mar 1;23(3):371–9.

144. Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzić-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of Borrelia culture-positive erythema migrans. *Infection*. 1996;24(1):64–8.
145. Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection*. 1993;21(2):83–8.
146. Nizič T, Velikanje E, Ružić-Sabljić E, Arnež M. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with clarithromycin and amoxicillin. *Wien Klin Wochenschr*. 2012 Jul;124(13–14):427–33.
147. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhüpl KM. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. *Arch Neurol*. 1989 Nov;46(11):1190–4.
148. Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008 Aug;7(8):690–5.
149. Bremell D, Dotevall L. Oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis with symptoms of encephalitis, myelitis, vasculitis or intracranial hypertension. *Eur J Neurol*. 2014 Sep;21(9):1162–7.
150. Halperin JJ. Nervous system lyme disease: diagnosis and treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2013 Aug;15(4):454–64.
151. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology*. 1994 Jul;44(7):1203–7.
152. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, Fingerle V, Huppertz HI, Hunfeld KP, et al. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology - Lyme neuroborreliosis. *Ger Med Sci GMS E-J*. 2020;18:Doc03.
153. Wormser GP, McKenna D, Scavarda C, Karmen C. Outcome of facial palsy from Lyme disease in prospectively followed patients who had received corticosteroids. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018 Aug 1;91(4):336–8.
154. American Academy of Pediatrics [Internet]. [cited 2024 May 14]. Red Book Online. Available from: <https://publications.aap.org/redbook>
155. Meissner HC, Steere AC. Management of Pediatric Lyme Disease: Updates From 2020 Lyme Guidelines. *Pediatrics*. 2022 Feb 9;149(3):e2021054980.
156. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Jun;37(6):878–88.
157. Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP. Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort. *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):1049–55.

