

## Feiten over de diagnostiek naar Borreliose

### Diagnostische peilers van de Borrelia diagnostiek:

Recent werd er in de pers aandacht besteed aan de diagnostiek rond *Borrelia* (ziekte van Lyme). Het aantonen van antistoffen tegen *Borrelia* blijft de belangrijkste pijler in de diagnostiek. Maar volgens diverse nationale richtlijnen in Europa, waaronder die uit Nederland, kan een goede interpretatie van de serologie alleen plaatsvinden in samenhang met andere, waaronder klinische, gegevens. Serologie dient altijd een klinische diagnose te ondersteunen. Het aantonen van de bacterie zelf m.b.v. PCR of kweek is het meest specifiek maar de sensitiviteit van deze testen is variabel.

### Betrouwbaarheid van de ELISA-test voor het aantonen van een Borrelia-infectie

De gevoeligheid van IgG-antistoffen voor Lyme is met moderne tests >90%. De lagere gevoeligheid (zoals ook vermeld in het programma TROS-Radar waarin wordt gesteld dat de Nederlandse tests 30-60% betrouwbaar zijn) betreft vooral de vroege fase van de infectie (bijv. EM, waarbij de serologie normaliter negatief is), of het gebruik van oudere testen (zoals de IFA, een immunofluorescentie test). In de literatuur zijn publicaties bekend waarin ook latere stadia van de infectie gemist werden met immunofluorescentie testen. Bij gebruik van moderne ELISA's komt foutnegatieve serologie zelden voor, alleen nog bij immuungecompromitteerde patiënten of bij testen in een te vroege fase van de infectie.

Indien in de vroege fase van de infectie al antibiotica gegeven worden kan het langer duren voordat een detecteerbare immuunrespons optreedt. Het argument dat patiënten met de ziekte van Lyme geen antistoffen kunnen maken wordt niet ondersteund door het feit dat er altijd wel antistoffen tegen andere verwekkers worden aangetroffen in het bloed van deze patiënten en dat er geen aantoonbare immuundeficiencies worden aangetoond.

De in de Gelderse Vallei in gebruik zijnde ELISA behoort tot de meest gevoelige testen die in productie zijn. Deze test is ook in gebruik bij referentie-instituten in het buitenland (waaronder Duitsland). De toegevoegde waarde van een ELISA die antistoffen tegen het zgn. C6 peptide detecteert bleek in een eerdere evaluatie geen duidelijke meerwaarde op te leveren boven de al in gebruik zijnde ELISA. Solitaire IgM detectie kan optreden in de hele vroege fase van EM, maar kan ook een aspecifieke reactie betreffen. Dit laatste fenomeen is iets dat vaker wordt aangetroffen bij bacteriële serologie. Een evaluatie van o.a. een ELISA uit een Duits laboratorium toonde met name foutpositieve IgM testen aan.

### De waarde van de western blot test.

De moderne ELISA's zijn inmiddels zo gevoelig dat ze de gevoeligheid van de western blot (WB) overtreffen. In een evaluatie werden de resultaten van beide testen naast elkaar gelegd. De combinatie van een negatieve ELISA en een positieve WB kwam daarin niet voor. Andersom (positieve ELISA en negatieve WB) kwam wel voor. Het gaat hier om zowel een native blot (gemaakt uit de *Borrelia* bacterie) als om moderne recombinant WB. De western blots zijn wel specifiek dan de moderne ELISA's maar zijn nooit 100%. Interpretatie van de WB kan beïnvloed worden door technische problemen en het aflezen is ook vaak subjectief (ondanks door de fabrikant vastgestelde criteria).

### Wat is de zin van een PCR voor de diagnostiek van een Borrelia-infectie / de ziekte van Lyme?

Het nut van PCR is beperkt tot het aantonen van de bacterie in gewrichtspunctaten (biopten van synovium of gewrichtsvloeistof), huidbiopten van de plaats van de tekenbeet en liquor. PCR is vandaag de dag zeer specifiek. Men mag er van uitgaan dat een positieve uitslag de infectie aantoont. Bij een positieve PCR is de serologie in alle gevallen ook positief gebleken. Omgekeerd kan een negatieve PCR de infectie niet uitsluiten, omdat de klinische sensitiviteit variabel is (afhankelijk van de fase van de infectie, de plaats van afname van het biopt e.d.). De diagnose is uiteindelijk gebaseerd op een combinatie van gegevens waaronder die van de testen door een medisch microbiologisch laboratorium.

### Nut van de PCR op urine of serum

De gegevens over de PCR op urine of serum zijn wisselend. In de vroege fase (eerste weken) van de infectie kan het voorkomen dat de PCR positief is bij (nog) negatieve serologie. Positieve testresultaten in afwezigheid van serologie en/of specifieke symptomen moeten gewantrouwd worden; deze positieve resultaten zijn niet altijd reproduceerbaar gebleken in de verschillende laboratoria. Daarom wordt het afgeraden om PCR te doen op serum. Daarnaast zijn er geen gestandaardiseerde methoden om urine te testen waardoor dit als routine diagnostiek niet zinvol is.

### De relatie tussen chronische klachten en borreliose

Er zijn meerdere studies gedaan maar een verband tussen bijvoorbeeld het chronische vermoeidheidssyndroom en Borreliose heeft men tot nu toe niet kunnen aantonen. Wel worden klachten als vermoeidheid vaak beschreven na een Borreliose, met name indien het een later stadium van de infectie betreft (zoals bijvoorbeeld neuroborreliose). Studies naar het langdurig (enkele maanden) toedienen van antibiotica heeft tot nu toe geen positieve resultaten opgeleverd op het verminderen van de vermoeidheid.

### Voor de praktijk

In de vroege fase van de infectie, bij een klassiek beeld (EM) hoeft geen serologie gedaan te worden. Bij latere stadia van de infectie of langer bestaande klachten (vanaf enkele maanden) is serologie zinvol. De negatief voorspellende waarde van de ELISA is in deze situatie hoog. Helaas is de serologie niet geschikt om een onderscheid te maken tussen een actieve of een doorgemaakte infectie. Dus een positieve IgG Borrelia hoeft geen actuele infectie te zijn maar kan alleen een "serologisch litteken" weerspiegelen. Daarnaast kan Borreliadiagnostiek uitgevoerd worden op liquor (neuroborreliose, door middel van antistofbepaling) of synoviavocht/biopt (lymeartritis, door middel van PCR)

### Samenvatting en overzicht in een tabel:

Sensitiviteit Borrelia Elisa >90%. Bij negatieve Elisa is blot niet nodig. PCR Borrelia kan zinvol zijn op synovium/synoviaal vocht, liquor of huidbiopt. Interpretatie uitslagen moet altijd in combinatie met klinisch beeld gebeuren. Een verband tussen chronische vermoeidheid en Borrelia is nooit aangetoond.

	EM	Kortdurend klachten (niet EM)	Chronische klachten
Serologie doen?	nee	ja	ja
IgM borrelia		evt positief	kan lang positief blijven, meestal negatief.
IgG borrelia		evt positief	positief
Vervolg actie		Serologie na > 3 weken herhalen (seroconversie IgG?)	evt PCR: liquor (voorkeur antistofbepaling), synovium, huid bij acrodermatitis.

### Meer informatie?

Mocht u in concrete gevallen twijfels houden over het verdere beleid bij een patiënt dan kunt u uiteraard contact opnemen met de dienstdoende arts-microbioloog van de Gelderse Vallei, telefoonnummer 0318-435617.

Namens de Maatschap Medische Microbiologie en Medische Immunologie Gelderland,  
mw. Thuy-Nga Le