

## Antibiotica na tekenbeet: het voordeel van de twijfel?

Het is weer teken tijd. Vooral in het voor- en najaar lopen duizenden mensen een tekenbeet op. In 1994 bezochten in Nederland 191 op de 100.000 patiënten hun huisarts in verband met een tekenbeet; in 2009 was dit aantal bijna verdrievoudigd tot 564 per 100.000. De werkelijke incidentie van tekenbeten ligt waarschijnlijk een factor 15 hoger.<sup>1</sup> De incidentie van erythema migrans, een vorm van vroege gelokaliseerde Lymeziekte, werd in de genoemde jaren geschat op respectievelijk 39 en 134 per 100.000 patiënten.<sup>2,3</sup> Een aanmerkelijke stijging, hoewel het risico op het ontstaan van een gedissemineerde Lymeziekte na een tekenbeet nog altijd klein is. Bij een groep patiënten op Ameland bij wie de teek in de meerderheid (84%) binnen 24 uur werd verwijderd, was dit risico 0,6% (95%-BI van 0,03 tot 2,92%).<sup>4</sup> Het infectierisico is daarbij niet alleen gebonden aan het seizoen, maar ook aan de regio. Gebieden met een verhoogd risico zijn Zuid-Friesland, de Achterhoek, Drenthe, de Veluwe, de Utrechtse Heuvelrug en de duingebieden, inclusief de Waddeneilanden.<sup>1,3</sup>

### VERSCHIL VAN INZICHT

Het beleid bij (vermoeden van) Lymeziekte leidt door verschil van inzicht al jarenlang tot heftige discussies. Mede in het licht van het toenemende aantal besmettingen met het verantwoordelijke micro-organisme voor Lymeziekte, de spirocheet *Borrelia*, werd vier jaar geleden besloten de multidisciplinaire richtlijn Lymeborreliose te herzien. De nieuwe richtlijn zou breed gedragen moeten worden en daarom was de Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten een van de mandaterende verenigingen.

Inmiddels is het concept van de nieuwe richtlijn (<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Infectieziekten/?p=240>) al enkele maanden gereed. De definitieve autorisatie laat echter op zich wachten, omdat nog niet alle deelnemende partijen zich achter de concepttekst kunnen scharen. Het discussiepunt lijkt vooral het beleid bij patiënten met aanhoudende klachten (al dan niet na antibiotische behandeling), maar zonder aantoonbare organische afwijkingen. Daarover neemt de conceptrichtlijn een duidelijk standpunt in: wanneer bij chronische Lymegeassocieerde klachten geen organische afwijkingen aantoonbaar zijn, is (langdurige) behandeling met antibiotica niet geïndiceerd. Het advies is dan om na te gaan of het aanpakken van psychologische en sociale factoren de klachten niet kan verlichten. Het voorgestelde nieuwe preventieve beleid lijkt echter niet ter discussie te staan.

### NIEUW PREVENTIEF BELEID VOOR DE HUISARTS

De conceptrichtlijn noemt nadrukkelijk de optie om preventief antibiotica voor te schrijven na een tekenbeet. Aanbevolen wordt om de voor- en nadelen hiervan met de patiënt te bespreken. Bij niet-zwangeren van 8 jaar of ouder kan de huisarts een eenmalige preventieve gift van 200 mg doxycycline overwegen, indien de teek langer dan 24 uur op de huid heeft gezeten én deze profylaxe binnen 72 uur na het verwijderen van de teek kan worden gestart. Aan zwangeren of kinderen tussen 6 maanden en 8 jaar zou een eenmalige dosis van azitromycine van 500 mg (of, bij kinderen, 10 mg/kg) gegeven kunnen worden. Deze voor de praktijk ver strekkende aanbeveling is gebaseerd op slechts één RCT.<sup>5</sup> In dit dubbelblinde placebocontroleerde onderzoek onder 482 personen die in de voorafgaande 72 uur een teek hadden verwijderd bleek inname van een eenmalige dosis van 200 mg doxycycline te resulteren in een incidentie van erythema migrans van 0,4% tegen 3,2% in de placebogroep. Daarmee is de effectiviteit 87% en het betekent dat men 36 mensen moet behandelen om één geval van vroege gelokaliseerde Lymeziekte te voorkomen. Van de met doxycycline behandelde personen had 30% bijwerkingen versus 11% in de controlegroep.

Weliswaar betreft dit een goed opgezet onderzoek, maar wel in een Amerikaanse setting met een andere dan in Nederland voorkomende teek (*Ixodes scapularis* in de Verenigde Staten versus *Ixodes ricinus* in Nederland) en, wellicht belangrijker, ook een andere soort *Borrelia* (*B. burgdorferi* s.s. in de Verenigde Staten versus voornamelijk *B. afzelii* in Nederland). Dit roept de vraag op of de resultaten van dit onderzoek wel te extrapoleren zijn naar de Nederlandse situatie. Bovendien is het risico op het ontwikkelen van erythema migrans in Nederland lager dan in het Amerikaanse onderzoek (2,6% versus 3,2%).<sup>6</sup> Bovenstaande gegevens maken het waarschijnlijk dat bij toepassing van het voorgestelde beleid in Nederland het *number needed to treat* (NNT) hoger zal liggen dan in het Amerikaanse onderzoek vastgesteld werd. Het NNT ter voorkoming van gedissemineerde Lymeziekte zal nog veel hoger kunnen liggen: weliswaar zal de antibiotische profylaxe waarschijnlijk ook beschermen tegen een gedissemineerde ziekte die niet wordt voorafgegaan door een erythema migrans, maar een niet of onvoldoende behandeld erythema migrans zal lang niet altijd gevolgd worden door late complicaties.<sup>7</sup>

Daarnaast kan de implementatie van het voorgestelde beleid in de huisartsenpraktijk lastig zijn. Het moment waarop de teek is verwijderd zal een patiënt zich meestal goed kunnen herinneren, maar het moment van de tekenbeet niet. Geconfronteerd met het in de richtlijn geformuleerde beleid zullen patiënten snel geneigd zijn om de contacttijd met de teek ruim (langer dan 24 uur) in te schatten, met een grote toename van het antibioticagebruik tot gevolg.

De nieuwe richtlijn noemt dan ook nadrukkelijk een ver-

Nederlands Huisartsen Genootschap, afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht: dr. W. Opstelten, huisarts, Medisch Centrum Molenzoom, Houten; dr. A.N. Goudswaard, huisarts; Berent Averkamp Praktijk, Kampen: dr. S. Zwart, huisarts • Correspondentie: w.opstelten@nhg.org • Mogelijke belangenverstrengeling: de auteurs gaven commentaar op een eerdere conceptversie van de CBO-richtlijn Lymeziekte. Financiële ondersteuning: niets aangegeven.

antwoord alternatief: de huisarts kan in overleg met de patiënt afwachten en de patiënt instrueren bij ziekteverschijnselen terug te komen voor behandeling. Een valkuil hierbij is dat deze, vaak griepachtige, ziekteverschijnselen weinig specifiek kunnen zijn en een erythema migrans niet altijd optreedt.

Over het effect van antibiotische behandeling wanneer meer dan 72 uur verstreken zijn na het verwijderen van de teek is niets bekend. De conceprichtlijn beveelt niet aan om te onderzoeken of de verwijderde teek geïnfecteerd is met *Borrelia*.

De antibiotische behandeling van vroege lokale Lymeziekte (zoals erythema migrans of *Borrelia*-lymfocytroom) lijkt overigens niet te veranderen: 10 dagen doxycycline (2 maal daags 100 mg) of, bij kinderen of contra-indicaties, 14 dagen amoxicilline of 5 dagen azitromycine.

#### TERUGHOUDEND MET SEROLOGISCH ONDERZOEK

Na een *Borrelia*-infectie kan de specifieke serologische respons wekenlang achterwege blijven. Daardoor bedraagt de sensitiviteit van serologisch onderzoek bij een vroege lokale Lymeziekte ongeveer 50% en sluit seronegativiteit de diagnose dus niet uit. Ook blijft na een antibiotische behandeling van een seronegatief erythema migrans een antistofrespons vaak uit. Om deze redenen is er geen indicatie voor serologisch onderzoek bij een (vermoeden van) erythema migrans of de evaluatie van een ingestelde antibiotische behandeling daarvan. Alleen bij vermoeden van een vroege gedissemineerde Lymeziekte (zoals lymecarditis, Lyme-artritis, perifere facialisparesis of multipel erythema migrans) kan (eventueel herhaalde) bepaling van *Borrelia*-antistoffen bijdragen aan het stellen van de diagnose. Overigens is de aanwezigheid van deze antistoffen geen zeker kenmerk van een actuele of recente infectie. Ze kunnen ook een overblijfsel zijn van een eerder doorgemaakte (al dan niet symptomatische) en inmiddels niet meer actieve *Borrelia*-infectie. De uitslag van serologisch onderzoek zal dan ook altijd geïnterpreteerd moeten worden in het licht van de inschatting van de voorafkans op een actieve Lymeziekte.

#### NIEUW NEDERLANDS ONDERZOEK

Het is dus nog onduidelijk of de voordelen van een profylactische behandeling met antibiotica (minder Lymeziekte) groter zijn dan de nadelen (mogelijke bijwerkingen, overbehandeling). Om deze reden is het RIVM, met medewerking van de afdelingen huisartsgeneeskunde van de Universiteit van Amsterdam en de Radboud Universiteit Nijmegen, onlangs ge-

start met het door ZonMw gefinancierde *Tick Test & Prophylaxis Proof* onderzoek.<sup>8</sup> Onderdeel hiervan is een RCT onder 2500 patiënten met een tekenbeet, waarin de effectiviteit van de genoemde antibiotische profylaxe bepaald wordt. De werving geschiedt via de website Tekenradar.nl, waarop patiënten zich kunnen aanmelden binnen drie dagen na het verwijderen van de teek. Alleen indien de patiënt loot voor de antibiotische profylaxe, die in dit onderzoek overigens ook na korter huidcontact dan 24 uur gegeven wordt, zal deze de huisarts hiervan benaderen. Op deze manier zullen huisartsenpraktijken zo min mogelijk worden belast.

#### CONCLUSIE

Hoewel de multidisciplinaire conceprichtlijn Lymeziekte nog niet door alle deelnemende partijen is geautoriseerd, heeft een belangrijke wijziging voor het beleid in de huisartsenpraktijk zich inmiddels afgetekend. Na een tekenbeet kan de huisarts in overleg met de patiënt kiezen voor *watchful waiting* of preventief een eenmalige dosis antibiotica voorschrijven. Nader Nederlands onderzoek zal moeten uitwijzen of dit antibiotische beleid ook werkelijk zo effectief is als op basis van buitenlands onderzoek wordt verondersteld. ■

#### LITERATUUR

- 1 Den Boon S, Schellekens JF, Schouls LM, Suijkerbuijk AWM, Docters van Leeuwen B, Van Pelt W. Verdubbeling van het aantal consulten voor tekenbeten en Lyme-borreliose in de huisartsenpraktijk in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:665-70.
- 2 Hofhuis A, Van der Giessen JW, Borgsteede FH, Wielenga PR, Notermans DW, Van Pelt W. Lyme borreliosis in the Netherlands: strong increase in GP consultations and hospital admissions in past 10 years. *Euro Surveill* 2006;11:E060622.2.
- 3 Hofhuis A, Harms MG, Van der Giessen JW, Spong H, Notermans DW, Van Pelt W. Ziekte van Lyme in Nederland 1994-2009: aantal huisartsconsulten blijft toenemen. Is voorlichting en curatief beleid genoeg? *Infectieziekten Bull* 2010;212:84-7.
- 4 Jacobs JJ, Noordhoek CT, Brouwers JM, Wielenga PR, Jacobs JPAM, Brandenburg AH. Kleine kans op Lymeborreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2022-6.
- 5 Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med* 2001;345:79-84.
- 6 Hofhuis A, Herremans T, Notermans DW, Sprong H, Fonville M, Van der Giessen JWB, Van Pelt W. A prospective study among patients presenting at the general practitioner with a tick bite or erythema migrans in the Netherlands. *Plos One* 2013 (in druk).
- 7 O'Connell S, Granstrom M, Gray JS, Stanek G. Epidemiology of European Lyme borreliose. *Zentralbl Bakteriol* 1998;287:229-40.
- 8 <http://www.zonmw.nl/nl/projecten/project-detail/tick-test-prophylaxis-proof/samenvatting>.