

## **Coïnfecties: een serieus probleem?!**

De ziekte van Lyme is het gevolg van een tekenbeet door de *Ixodes ricinus* (de schapenteek) en de overdracht van de ziekteverwekker, de *Borrelia* bacterie. Bij de teken onderscheiden we verschillende levensstadia, eitje, larve, nimf en volwassen teek. Voor de overgang van larve naar nimf en van nimf naar teek is een bloedmaaltijd nodig. Tevens heeft het vrouwtje een bloedmaaltijd nodig voordat zij eitjes legt. Er zijn dus drie bloedmaaltijden in de levenscyclus nodig, het mannetje speelt geen rol. De larven komen meestal voor op kleine knaagdieren en vogels en de nimf en de teek op grotere dieren zoals vee, paarden, hond, kat en de mens. Het is mogelijk dat bij de bloedmaaltijd geïnfecteerd bloed van de gastheer wordt opgenomen, dat verschillende ziekteverwekkers bevat. De infectie van de teek vindt enerzijds plaats door opname van geïnfecteerd bloed van de gastheer anderzijds door transovariële (via vrouwtjesteek op de eitjes) en transstadiale (van ei op larve enz.) overdracht.

De *Borrelia* bacterie is de verwekker van de ziekte van Lyme ook wel borreliose genoemd. De groep van deze ziekteverwekkers van Lyme wordt *Borrelia burgdorferi sensu lato* genoemd en omvat verschillende soorten. De belangrijkste zijn *B. afzelii*, *B. garinii* en *B. burgdorferi sensu stricto*. In een onderzoek gedaan in Nederland door Nohlmans et al. in 1990, werd een *Borrelia* besmettingspercentage gevonden van 2,4% voor de nimf en van 14,3% voor de volwassen teek. De onderzoeksmethode beruiste op het kweken van de bacterie en donkerveld microscopisch onderzoek. De auteur kwam tot de conclusie, dat het aannemelijk is, dat het besmettingspercentage van de *I. ricinus* in Nederland echter hoger is. In een vervolgstudie in 1995 werden 63 geïnfecteerde teken onderzocht, waarbij de volgende percentages gevonden werden: 46% *B. burgdorferi s.s.*, 3% *B. afzelii*, 30% *B. garinii* en 21% onbekend.

De drie hier beschreven *Borrelia*-soorten zijn de meest voorkomende in Europa en allen voor de mens pathogeen (ziekteverwekkend). Bij recent onderzoek zijn echter nieuwe genospecies (ondersoorten) gevonden, die ook voor de mens pathogeen zijn zoals *B. valaisiana*, *B. lusitaniae* en *B. spielmanni*. De verschillende genospecies kunnen verschillende symptomen oproepen en hebben ook een verschillende gevoeligheid ten opzichte van antibiotica. Zo wordt *B. burgdorferi s.s.* vooral geassocieerd met artritis en is de enige voorkomende *Borrelia*-soort in USA. *Borrelia afzelii* veroorzaakt huidaandoeningen en *B. garinii* geeft vooral neurologische klachten. De percentages van geïnfecteerde teken is afhankelijk van het jaargetijde en de plaats waar de teken verzameld werden.

Op Ameland werden percentages gevonden van 13% tot 46% *Borrelia* in nimfen en van 20% tot 43% in volwassen teken in een verloop van 5 jaar. Het gemiddelde was 23%.

Ook in het meest recente onderzoek van Takken et al. uit 2006 werden percentage geïnfecteerde teken met *Borrelia* op 9 verschillende plaatsen in Nederland gevonden, die uiteen liepen van 0% tot 50%. Het gemiddelde was 23,6% voor nimfen en er werden locaties gevonden waar 47% van de teken geïnfecteerd waren.

Onderzoek van Misonne et al. in België laat zien dat teken in 23% van de gevallen besmet zijn en hiervan 53% met *B. garinii*, 38% met *B. burgdorferi.s.s.* en 9% met *B. afzelii*. Van de geïnfecteerde teken bevatte 40% twee genospecies en 5% waren geïnfecteerd met drie genospecies. Het mag duidelijk zijn dat dergelijke mixinfecties bij patiënten een complex aan verschillende symptomen veroorzaken, die vaak moeilijk te duiden zijn.

Bij een onderzoek in Denemarken (2007) werden *B. burgdorferi s.s.* in 15,5%, *B. afzelii* in 64,3%, *B. garinii* in 57,1% en *B. lusitaniae* in 26,8% van de teken gevonden en hiervan waren 51% geïnfecteerd met twee ziektekiemen.

De gastheren waar de teken hun bloedmaaltijd halen, kunnen ook met andere humane pathogenen (ziekteverwekkers voor de mens) besmet zijn. Door de opname van geïnfecteerd

bloed van verschillende dieren is het mogelijk dat de teek niet alleen geïnfecteerd is met meerdere *Borrelia* genospecies, maar ook met andere ziekteverwekkers. Het gevolg is dat teken daarom de overbrengers kunnen zijn van niet alleen de ziekte van Lyme maar van meerdere ziekten, alleen of in een combinatie.

Als naast een besmetting met de *Borrelia* bacterie één of meerdere andere ziekteverwekkers worden overgebracht, dan spreken we van een coïnfectie. Uit de literatuur blijkt, dat we moeten vaststellen dat teken met nogal wat verschillende bacteriën, protozoa (eencellige micro-organismen) en virussen besmet kunnen zijn. Volgens de ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) komen in Europa de volgende door teken veroorzaakte bacteriële ziekten voor, Lyme-borreliose, rickettsiose, ehrlichiose, tularaemia, tick-borne relapsing fever. Verder is het mogelijk dat de teek een infectie heeft met *Babesia*, FSME, *Bartonella*, *Coxiella*, *Leishmania*, *Wolbachia*, Mycoplasmen. Verschillende van deze infecties komen in Nederland niet voor zoals FSME (Früh Sommer Meningo-Encephalitis) of er is nog geen onderzoek naar gedaan.

Het RIVM heeft in 2004 een onderzoek gedaan naar de publieke gezondheidsrisico's van opkomende zoönosen (infecties overgedragen door dieren). Het is niet precies te zeggen met welke nieuwe ziekten we in de toekomst te maken krijgen, maar het mag duidelijk zijn dat de tekenbesmettingen nu al voor het grootste aantal door dieren overgedragen ziekten zorgen in Europa en USA. Dat nieuwe zoönosen tot grote problemen kunnen leiden hebben we gezien met het blauwtong virus, wat een grote sterfte onder schapen heeft veroorzaakt. Factoren die een mogelijke toename van deze ziekten bevorderen zijn de klimaatveranderingen, de toename van de dieren die als reservoir dienen en het gedrag van de mensen.

Een onderzoek uitgevoerd door het RIVM naar infecties bij teken in Nederland in 1999, gaf de volgende resultaten; 45% bevatte *Ehrlichia*-DNA, 13% *Borrelia* en 70% bevatte *Bartonella*-DNA. Verder bleek 60% van de teken in het duingebied besmet te zijn met *Rickettsia helvetica*. Een onderzoek uit 2007 door het Tickbusters team van de Universiteit van Utrecht naar overdraagbare pathogenen bij gezelschapsdieren in Nederland, resulteerde in de volgende besmettingspercentages van *I. ricinus*; 24,7% *Rickettsia helvetica*, 7,2% *B. burgdorferi* s.l., 2,4% *Ehrlichia*-like Schotti variant, 1,6% *Anaplasma phagocytophila*, 1,2% *Babesia* sp.(EU1), 0,4% *Babesia divergens* en 0,4% *Babesia microti*.

Uit deze studies is op te maken dat coïnfecties in teken voorkomen en dat de infectiepercentages sterk schommelen, afhankelijk van de locatie en het jaargetijde. Een tekenbeet kan dus een mixinfectie geven van *Borrelia* species of coïnfecties. Als er na een tekenbeet geen EM optreedt, dan nog is zowel de ziekte van Lyme of een andere tekenziekte niet uit te sluiten.

Dat mixinfecties een zeer divers beeld aan klinische verschijnselen geven mag duidelijk zijn. Een juiste diagnose verlangt dan ook grote expertise op het gebied van infectieziekten door teken. Daarbij komt dat coïnfecties immunosuppressief (onderdrukken het immuunsysteem) kunnen werken, waardoor laboratoriumresultaten met de nodige reserve geïnterpreteerd dienen te worden. In Nederland zijn infecties met *Bartonella*, *Rickettsia*, *Ehrlichia* en *Babesia* de tekeninfecties waarop men, naast *Borrelia*, de meeste kans heeft na een tekenbeet. Deze worden hieronder nader besproken. De virusziekte FSME ook wel TBEV (Tick-borne Encefalitis Virus) of TE teken-encefalitis genoemd komt voor in Zuid Duitsland en Oostenrijk, maar waarschijnlijk niet in Nederland en zal daarom niet besproken worden. Tegen deze virusziekte kan men zich overigens laten inenten.

## **Bartonella.**

Recente publicaties geven voldoende bewijs dat we kunnen aannemen, dat Bartonella ook via een tekenbeet kan worden overgebracht. Waarschijnlijk is het de belangrijkste en meest voorkomende coïnfectie. Vaker worden percentages van Bartonella in teken gevonden die zelfs hoger liggen dan die voor Borrelia. Zo vond Andelson in New Jersey 34.5% van de teken besmet met Bartonella en 33,6% met Borrelia.

Halos et al. onderzocht teken in Noord Frankrijk en vond 9.8% Bartonella, 3,3% Borrelia en 20,6% Babesia, waarbij in 7,6% van de teken minstens twee ziekteverwekkers werden aangetroffen.

Er zijn ongeveer 19 Bartonella-soorten waarvan zeker 9 voor de mens ziekteverwekkend zijn. De voornaamste zijn B. bacilliformis, de veroorzaker van Carrion's ziekte of Oroya koorts, overgebracht door de zandvlieg en voorkomend in Zuid Amerika. Verder de B. quintana, de veroorzaker van loopgravenkoorts, die door luizen wordt overgebracht.

Zo werd de Grande Armee van Napoleon in 1812 in Rusland verslagen, doordat een groot deel van de soldaten stierf aan loopgravenkoorts. Dit is gebleken uit opgravingen van soldatengraven in Litouwen en de bepaling van B. quintana DNA in de overblijfselen. De derde Bartonella-soort is B. henselae die voor ons van het meeste belang is en de veroorzaker is van de kattenkrabziekte (KKZ), niet te verwarren met de kattenziekte veroorzaakt door een parvovirus.

Bij B. henselae onderscheidt men twee soorten namelijk; B. henselae type I (Houston) en type II (Marseille), maar waarschijnlijk komen meerdere varianten voor.

In Nederland zijn, hoewel meestal symptoomloos, ongeveer 56% van de katten met B. henselae geïnfecteerd en de helft daarvan heeft bacteriëmie (de bacteriën in de bloedbaan). Bij de katten is de vlo de overbrenger van de ziekte. Van bepaalde diersoorten kunnen grote groepen met Bartonella geïnfecteerd zijn zoals: muizen 85%, reeën 95% en runderen 98%, allen "gastdieren" voor de teek

De KKZ wordt beschreven als een infectie met B. henselae door een krab of een beet van een kat met een incubatietijd van 3 tot 10 dagen. Er ontstaat een rode huidverkleuring met één of meer knobbeltjes van 2 tot 3 mm op de huid die overgaan in blaasjes met een korstje. Vaak wordt dit niet eens opgemerkt. Soms treden streepvormige huidstriemen op en knobbeltjes en bloedingen in de huid.(zie foto's op [www.borreliose.nl](http://www.borreliose.nl)).

Hierna treden griepverschijnselen op, algemene malaise, koorts, spier- en gewrichtspijn, misselijkheid en koude rillingen. Lymfklierzwellings vaak van één klier is een veel voorkomend verschijnsel.

B. henselae heeft twee belangrijke eigenschappen: het verstoort de angiogenese (de aanmaak van bloedvaten) en het is intraerythrocytair (ze zitten in de rode bloedcellen, erythrocyten). Ernstige symptomen kunnen zijn: ontsteking van het hersenweefsel met ernstige hoofdpijn, dementie, beroerte, coma en ontsteking van het hart, in het bijzonder de aorta hartklep. Verder ziet men lever –en miltaandoeningen en aandoeningen aan de bloedvaten door celwoekering. Elk orgaan kan ervan betroffen zijn door het circulerende karakter van de infectie. Zowel Borrelia als B. henselae werden aangetoond bij patiënten met neuroborreliose.

Dr. Galadi brengt de KKZ in verband met ernstige artropathie (gewrichtsontsteking) die vooral jonge vrouwen op middelbare leeftijd treft.

Bartonella infecties kunnen massieve emotionele symptomen geven zoals: paniek, depressie en angst.

Over de symptomen als gevolg van een coïnfectie is weinig bekend. Vaker treft men bij patiënten met deze coïnfectie symptomen van pijnlijke steken in de voetzolen en een sterk nachtelijk zweten, gepaard gaande met spier- en gewrichtspijnen, welke het hevigst zijn

meestal kort voor het opstaan. Ook ziet men patiënten met een Bartonella infectie met ernstige psychische problemen, zelfs suïcidale gevoelens.

De diagnose wordt gesteld aan de hand van de klinische verschijnselen en het aantonen van antistoffen IgM en IgG. Hiervoor gebruikt met de immunofluorescentie test (IFA) en de Elisa. Beide testen hebben een gevoeligheid die nogal wisselt. Vermeulen (2007) UMC, vergeleek een commerciële IFA test met een eigen ontwikkelde Elisa en stelde vast dat de gevoeligheid voor de commerciële IFA test voor IgM 6%!!! was en voor de eigen Elisa 53%. De gevoeligheid voor IgG was bij de commerciële IFA test 28% en voor de in-house Elisa IgG 65%. Hij concludeerde dan ook, dat een negatief testresultaat de ziekte niet uitsluit.

In het laboratorium (in vitro) blijkt de B. henselae bacterie gevoelig voor verschillende antibiotica, echter in vivo (in het lichaam) blijken enkele antibiotica minder werkzaam, wat waarschijnlijk te wijten is aan het intracellulaire voorkomen van de bacterie. Volgens Rolain et al. is alleen het antibioticum gentamicin werkzaam tegen de KKZ, terwijl andere wetenschappers claimen dat ook rifampicin en ciprofloxacin dat zijn.

Terugkerende infecties duiden volgens Rolain et al. op onvoldoende behandeling en Boulouis et al. geeft aan minimaal 6 weken te behandelen met verlenging tot 4 en 6 maanden.

Gezien de gevonden percentages van geïnfecteerde teken is het ook mogelijk dat de KKZ optreedt zonder Lyme en hiermee dient bij de diagnose rekening te worden gehouden als na een tekenbeet geen EM ontstaat, maar wel diverse klachten.

Veel is nog onduidelijk omtrent B. henselae infecties ten aanzien van de tekenbesmetting in Nederland, het voorkomen onder de bevolking, de diagnose als coinfectie van Lyme, de immunologische testen en de juiste therapie.

Wetenschappelijk onderzoek zal dan ook nog nodig zijn om op deze vragen een antwoord te vinden.

### **Ehrlichia (Anaplasma)**

Ehrlichiae zijn Rickettsia-achtige bacteriën die de witte bloedcellen infecteren, in dit geval de monocyt en de granulocyt en zo humane ehrlichiosen veroorzaken. De nieuwe naam voor deze bacterie is Anaplasma en er zijn voor de mens drie verschillende ziekteverwekkende Ehrlichia-soorten.

De eerste soort is de E. sennetsu de verwekker van de Sennetsu koorts als gevolg van het eten van rauwe vis, wat hier niet voorkomt maar voornamelijk in Japan.

De tweede soort is Ehrlichia chaffeensis die de monocyt infecteert en men noemt deze dan ook Humane Monocytair Ehrlichiose HME. Er is geen aanwijzing voor HME in Nederlandse teken.

De derde soort is de Ehrlichia phagocytophila die de granulocyt infecteert de HGE-agens. Bij coinfecties hebben we te maken met de E. phagocytophila HGE. Volgens het RIVM komt deze bij 5-20% van de teken voor en volgens een studie van Schouls et al. bevat 45% van de teken Ehrlichia DNA. Gezien de lage cijfers m.b.t. het voorkomen van ehrlichiosen in Nederland is het mogelijk, dat het hier om een minder virulente (ziektmakende) variant gaat van Ehrlichia of dat de symptomen door de artsen, vanwege onbekendheid met deze ziekte, niet herkend worden en er dus sprake is van een onderrapportage.

Nederlandse cijfers ontbreken maar in Italië heeft 5,7% van de arbeiders die met teken in contact komen antistoffen HGE. In Duitsland vond men bij Lyme patiënten in 11,4% antistoffen HGE en bij 14% van de bosarbeiders. Bij een onderzoek onder militairen in Zuid Duitsland had 21,1% gelijktijdig antilichamen tegen Borrelia en Ehrlichia. Volgens Bakken et al. varieert het voorkomen van HGE antistoffen in bloedmonsters van Lyme patiënten tussen de 7,5 en 24%.

Patiënten met ehrlichiose presenteren zich met griepachtige verschijnselen met acute niet-specifieke hoge koorts, koude rillingen, ernstige hoofdpijnen en spier -en gewrichtspijnen. Verder komt braken en hoesten voor, leverfunctie- nierfunctie en stollingsstoornissen vaak samen met trombocytopenie (verlaagd aantal bloedplaatjes), anemie (bloedarmoede), leukopenie (verminderde witte bloedcellen) en transaminaseverhoging (leverenzym). Ook kan het zenuwstelsel aangedaan zijn wat resulteert in verwardheid en 56% van deze patiënten worden opgenomen in het ziekenhuis waarvan 7% op de intensive care komt terwijl het sterftecijfer 5% is.

Witte bloedcellen worden door deze bacteriën geïnfiltrerd waardoor het immuunsysteem onderdrukt wordt, hetgeen secundaire infecties mogelijk maakt. Het vermoeden bestaat dat de meeste mensen geïnfecteerd met HGE een milde subklinische ziekte doormaken hoewel chronische vormen met terugkerende koortsaanvallen en zware algemene symptomen waargenomen zijn.

De diagnose wordt gesteld aan de hand van de symptomen en een bepaling van antistoffen, bloedparameters en het bloeditstrijkje waarin typische morulae-achtige (groepjes van cellen) structuren te zien zijn. Sommige centra's beschikken over een PCR methode voor het bepalen van HGE-agens DNA, echter ligt de gevoeligheid tussen de 67 en 87%.

Het RIVM voert een IFA serologie uit en een immunoblottest en het AMC ontwikkelde een Elisa voor HGE.

HGE-agens reageert op meerdere antibiotica waarbij doxycycline, levofloxacin en rifampicin de grootste activiteit vertoonde in vitro, het middel van de eerste keuze is doxycycline of tetracycline.

Ehrlichia komt in teken voor en seroprevalentie (voorkomen van antistoffen) in risicogroepen is hoog, echter de diagnose ehrlichiose wordt weinig gesteld. De vraag is of dit te maken heeft met de virulentie van de bacterie of wel met de immunreactie of wel met een latente aanwezigheid van de infectie? Onderzoek hieromtrent is dringend gewenst bij deze opkomende ziekte.

### **Rickettsiae**

Rickettsiosen zijn ziektes die veroorzaakt worden door een infectie met bacteriën van het genus *Rickettsia*. Deze bacteriën worden overgedragen door luizen, vlooien, mijten, vliegen en teken. *Rickettsiae* zijn obligaat intracellulaire bacteriën dat wil zeggen, dat zij zich in de cel bevinden en het cytoplasma nodig hebben om te overleven. Het zijn niet sporenvormende, gramnegatieve, veelvormige micro-organismen, die niet gekweekt kunnen worden op kunstmatige voedingsbodems, maar wel in weefsel- of embryoculturen.

*Rickettsiae* worden onderverdeeld in drie groepen;

1. Spotted fever group (SFG) (tekenbeetkoorts), met als belangrijkste species *R. rickettsii* en *R. conorii*, die door teken worden overgebracht
2. De vlektyfus groep (TG), met als bekendste species *R. typhi* de luis-gerelateerde veroorzaker van epidemische vlektyfus en *R. prowazakii* de endemische vlektyfus die vlo-gerelateerd is.
3. De scrubtyfus groep (STG) met *Rickettsia (Orientia) tsutsugamushi*, die wordt overgebracht door mijten.

De taxonomische indeling van het geslacht *Rickettsia* is de laatste 15 jaar sterk veranderd. Voor 1974 waren er wereldwijd slechts 4 species van de SFG bekend, maar sindsdien zijn er 9 nieuwe species ontdekt, waarvan 7 species na 1991 en verschillende nog onbenoemde species. Door moleculaire technieken krijgt men steeds meer inzicht in deze bacterie en waar men

dacht dat sommige species niet ziektemakend voor de mens waren, blijkt nu echter het tegendeel.

In het kader van de coïnfecties zijn alleen de SFG-species hier relevant, omdat alle met teken geassocieerde rickettsiosen behoren tot de SFG. Voor de verspreiding zijn verschillende tekensoorten verantwoordelijk. Teken kunnen door zuigen van geïnfecteerd bloed besmet raken, waarna *Rickettsia* zich in alle organen en vloeistoffen van de teek kunnen vermeerderen, in het bijzonder in de eitjes en speekselklieren. Bij teken vindt zowel transstadiale als transovariële overdracht van de bacterie plaats. Hierdoor is de teek niet alleen de vector (de overbrenger) maar ook het reservoir voor de *Rickettsia*. Sommige bacteriën kunnen door deze overdracht hun virulentie verliezen.

Teken worden al duizenden jaren herkend als humane parasieten en werden al beschreven in de Griekse oudheid. In 1905 bewees Howard T. Ricketts dat de *Dermacentor andersoni*, de houtteek, de oorzaak was van de besmetting met *R. rickettsii*, de veroorzaker van het Rocky Mountain spotted fever (RMSF). *R. rickettsii* is de voornaamste *Rickettsia* in Amerika. De verschijnselen van het RMSF zijn; koorts, ernstige hoofdpijn, misselijkheid, spierpijn, gebrek aan eetlust. Na ongeveer 5 dagen ontwikkelen zich de typische huidvlekken op de handpalmen, voetzolen en de onderarmen. In ongeveer 15% van de patiënten ontwikkelen zich geen huidvlekken. Voor de behandeling van RMSF wordt meestal voor doxycycline gekozen

Voor Europa zijn verschillende tot de SFG behorende *Rickettsia* van belang.

In 1910 werden de eerste gevallen van Mediterranean spotted fever (MSF) gerapporteerd in Tunis met als vector de hondenteek. MSF wordt ook wel fièvre boutonneuse genoemd en *R. conorii* is de veroorzaker. Deze wordt hoofdzakelijk gevonden rond het Middellandse zee gebied en wordt overgebracht door de bruine hondenteek, waarvan de beet meestal op de hoofdhuid plaats vindt.

De ziekte manifesteert zich doordat enkele dagen na de beet een zweertje op die plaats met een zwart korstje (*tache noire*) en een rode huidverkleuring ontstaat. Verdere symptomen zijn koorts, rillerig, griepachtige verschijnselen, gewrichtspijn, spierpijn, hoofdpijn, vermoeidheid en lokaal opgezette lymfklieren. De leverwaarden kunnen verhoogd zijn, alsmede een verlaagd aantal bloedplaatjes en een abnormaal leucocytenaantal. Na 5 tot 7 dagen ontstaan rode vlekjes op de handpalmen en voetzolen, die zich uitbreiden over het hele lichaam. De *Rickettsia* vermenigvuldigen zich in de endotheelcellen (bekleding binnenzijde van het bloedvat) en veroorzaken daar en in andere organen een vaatontsteking. De symptomen kunnen afhankelijk van de *Rickettsia*-species wisselen.

In 1968 werd in het voormalige Tsjecho-Slowakije voor het eerst *Rickettsia slovaca* bij een *Dermacentor marginatus* (schapenteek) gevonden. Daarna is het in vele landen zoals Frankrijk, Zwitserland, Oekraïne, Armenië, Portugal, Bulgarije, Spanje en Slovenië geïsoleerd en blijkt humaan pathogeen te zijn.

In 1979 werd *R. helvetica* voor het eerst geïsoleerd bij een *Ixodes ricinus* teek in Zwitserland. Lange tijd heeft men gedacht dat deze *Rickettsia* niet pathogeen was, maar in 1999 werd *R. helvetica* gevonden als oorzaak voor een fataal aflopende perimyocarditis in een jonge patiënt in Zweden. In dit geval bleek de vector eveneens de *Ixodes ricinus* teek te zijn. Later werd *R. helvetica* in *I. ricinus* ook gevonden in Slovenië, de hele Balkan, Frankrijk, Duitsland, Denemarken, Zweden en Nederland. In Zuid-Duitsland werd een percentage van geïnfecteerde teken met *R. helvetica* gevonden van 13,6% en bij een onderzoek onder

bosarbeiders in Oost-Frankrijk werd bij 9,2% antilichamen tegen Rickettsia aangetoond. Christova et al. rapporteren in een studie naar geïnfecteerde teken in zuidoost Europa met R. helvetica, dat 50% van de volwassen teken en 20% van de nimfen hiermee besmet zijn en dat bijna alle niet-Ixodus teken besmet waren met R. conorii.

Een Zweeds onderzoek toonde aan dat van seropositieve Lyme patiënten 4,4% Rickettsia antilichamen hadden en dat de besmetting van teken met R. helvetica tussen de 16,0 en 36,8% was.

In een recente studie (2007) in Nederland van de werkgroep Tickbusters van de Universiteit van Utrecht werden teken onderzocht die ingestuurd waren afkomstig van gezelschapsdieren. De teken afkomstig van honden en katten waren voor 93,3% een Ixodes ricinus teek. In deze teken werd in 25% van de gevallen R. helvetica aangetroffen en is hiermee volgens Tickbusters de meest voorkomende Rickettsia species in de I. ricinus teek in Nederland.

In een studie van het RIVM werden zelfs in het duingebied teken gevonden met een besmettingspercentage van 60% voor R. helvetica.

Van Overbeek et al. berichten in een pas verschenen publicatie (2008) over een nieuw type Rickettsia australis in nimfen. Het gehalte aan R. australis was het hoogst in de nimfen in de duinen nabij het waterwingebied van Amsterdam namelijk 33% en hoger dan het besmettingspercentage met Borrelia namelijk 22%. In de omgeving van Ede vond men R. australis in 6,7 en 10% en in de buurt van Veldhoven in 6,7 en 16,7% van de nimfen. Deze gegevens laten zien dat R. australis het gehalte aan R. helvetica van de Tickbusters overstijgt en voor zover bekend werd R. australis niet eerder in Europa aangetoond. R. australis werd voor het eerst in 1946 geïsoleerd in Queensland Australië als vertegenwoordiger van de SFG. De pathogeniciteit van de in Nederland gevonden R. australis is vooralsnog onduidelijk. De conclusie van de studie is, dat het opvallend is dat de meerderheid van de teken pathogenen bevatten anders dan de Borrelia en dus zo de mogelijkheid bestaat dat andere humaan pathogenen worden overgedragen.

Een infectie met R. helvetica verloopt in het algemeen met subklinische milde griepachtige verschijnselen en is zelflimiterend (gaat vanzelf over). Dit hoeft niet voor elke patiënt op te gaan, aangezien dit ook gezegd wordt van de ziekte van Lyme. Recente studies van Nilsson et al. in Zweden laten zien, dat er zich ernstige perimyocaditis (hartspier/hartzakje ontstekingen) en een ontsteking van de aortaklep kunnen voordoen. Waarschijnlijk is er een verband met de ziekte sarcoïdose, een spontane ontstekingen in verschillende organen in het lichaam, meestal in de longen ook wel Besnier-Broeck-Schaumann genoemd.

De diagnose wordt gesteld op basis van de symptomen en de geschiedenis van een tekenbeet, aangevuld door onderzoek van bloedparameters en antistoffen tegen Rickettsia en eventueel het aantonen Rickettsia-DNA met PCR.

Behandeling is meestal experimenteel met doxycycline of tetracycline. Ook de nieuwe macroliden zoals josamycin, azitromycin en claritromycin worden ingezet.

Vaak hoort men de opmerking; *'Het komt hier niet voor dus wordt het niet onderzocht'*. Misschien is hier het ene het gevolg van het andere. Het voorkomen van het grote aantal besmette teken met Rickettsia in Nederland, roept in ieder geval wel vragen op.

### **Babesiose**

Babesiosen zijn ziektes veroorzaakt door Babesia, ééncellige micro-organismen zgn. protozoa, die leven als parasieten. Zij infiltreren in de rode bloedcel, vermenigvuldigen zich en vernietigen vervolgens de erythrocyt.

Babesiosen waren lange tijd alleen een veterinaire probleem. In 1888 beschreef Victor Babes voor het eerst een parasiet in het bloed van vee met koorts en hemoglobine (rode kleur) in de

urine (Texas fever). *Babesia microti* veroorzaakt roodwaterkoorts bij schapen en runderen. Het bijbelboek Exodus bevat waarschijnlijk de eerste historische referentie naar een *Babesia* infectie bij vee. De eerste van de 10 plagen van Egypte was dat het water van de Nijl in bloed veranderde. Waarschijnlijk is dit toe te schrijven aan de steekvliegenplaag en de veepest, met als gevolg de roodwaterkoorts.

Er bestaan ongeveer 70 *Babesia* species, maar men vermoedt dat door de vormveranderingen van de verschillende species sommige waarschijnlijk dezelfde zijn. De moleculaire technieken met het aantonen van DNA zullen hier uitsluitel over kunnen geven. Lange tijd heeft men gedacht dat babesiose alleen bij dieren voorkwam. Het eerste humane geval van een *Babesia* infectie dateert van 1957 bij een boer zonder milt in Joegoslavië. Daarna hebben zich meerdere gevallen van *Babesia* infecties voorgedaan bij miltloze personen maar ook bij mensen met een milt.

Babesiosen komen wereldwijd voor. In Amerika is meestal de oorzaak van de infectie bij mensen de *B. microti*. Babesiose was in Amerika één van de eerste zoönose die definitief toegeschreven werd aan een tekenoverdracht. Ook overdracht door middel van bloedtransfusies zijn beschreven.

Voor de overdracht op de mens is de *Ixodes* teek verantwoordelijk en babesiosen komen in Amerika dan ook voor als de meest voorkomende coïnfectie van de ziekte van Lyme. Het percentage van *Borrelia* geïnfecteerde teken met een coïnfectie met *Babesia microti* varieerde van 2 tot 19%. Bij 9-26% van de patiënten met een tekeninfectie werd deze dubbelinfectie aangetoond. Interessant is de studie van Hofmeister et al. die de besmetting van de white-footed mouse (witvoetmuis) onderzochten, die als reservoir dienen voor *Borrelia* en *Babesia*. Afhankelijk van de plaats varieerde de besmetting van deze muizen met *Borrelia* van 24 tot 75%. Het voorkomen van *B. microti*, bepaald met PCR, bewoog zich tussen 5 en 30%. Opmerkelijk was dat *B. microti* alleen voorkwam in muizen die geïnfecteerd waren met *Borrelia*. De coïnfectie van *B. microti* in eveneens met *Borrelia* geïnfecteerde muizen was 20 tot 54%. Infecties alleen met *B. microti* in deze muizen werd niet aangetoond. Een infectie met *B. microti* lijkt milder te verlopen dan een infectie met *B. divergens* in Europa.

Het aantal humane babesiosen in Europa is gering, ongeveer 29 gevallen zijn bekend, die hoofdzakelijk toe te schrijven waren aan *B. divergens*. Niet tegenstaande laten nieuwe sero-epidemiologische studies zien dat het aantal *Babesia* infecties waarschijnlijk hoger is dan men vermoedt.

Gegevens over geïnfecteerde teken met *Babesia* in Europese landen zijn schaars. In een studie van L. Halos et al. werd in Noord Frankrijk *Babesia*-DNA bepaald in 20,6% van de *Ixodes* teken. In Polen blijkt 2,3% van de teken geïnfecteerd met *B. microti*. Recent werden teken onderzocht in Slovenië en 9,6% bevatte *Babesia*-DNA (*microti* en *divergens*). Een onderzoek (2007) van C. Bodaan et al. van de Tickbusters naar infecties bij teken van gezelschapsdieren leverde 3 species op en een percentage van 0,4% voor *B. divergens*, 0,4%, voor *B. microti* en 1,2% voor *B. sp. EU1*. In dit onderzoek werd *B. microti* en *B. sp. EU1* voor het eerst in Nederland aangetoond. Cijfers over *Babesia* antilichamen in Lyme patiënten of in de populatie in Nederland zijn niet bekend. In Duitsland vonden Hunfeld et al. bij Lyme patiënten met een EM in 9,5% antilichamen tegen *B. microti* en in 6,0% tegen *B. divergens*. Bij patiënten met een geschiedenis van een tekenbeet werd in 11,1% antilichamen *B. microti* IgG gevonden en in 6,2% antilichamen IgG *B. divergens*. In twee andere studies in Duitsland werden bij Lyme patiënten in 11,8% en in 11,5% antilichamen *Babesia* vastgesteld. In Zweden stelde men bij 13% van de Lyme patiënten antilichamen tegen *B. divergens* vast. De percentages van patiënten met antilichamen tegen *Babesia* is ongeveer gelijk aan het gehalte van 9,6 tot 16,3% van met *Babesia* geïnfecteerde teken in Europa.



De ziekteverschijnselen van een Babesia infectie zijn erger bij miltloze personen en bij mensen met een afweerstoornis en heftiger bij patiënten met een Borrelia coinfectie. Het sterftcijfer in Europa ligt op 42% en in de U.S. op ongeveer 5%. Er is een breed spectrum aan klachten gerelateerd aan het gehalte aan parasieten in het bloed, die door vermenigvuldiging in de erythrocyten deze vernietigen. De incubatieperiode is 1 tot 6 weken. In het ergste geval komt een malaria-achtige ziekte tot uiting. Het komt tot hoge koorts, koude rillingen, spierpijnen, bloedarmoede, bloed in de urine, nachtelijk zweten en gewichtsverlies. Leververgroting en miltzwellen komen eveneens voor.

De diagnose volgt aan de hand van de symptomen en de voorgeschiedenis van een tekenbeet of bloedtransfusie. Bij een microscopisch bloedonderzoek wordt gekeken naar erythrocyten met typische ringvorm of enkele- of dubbele peervorm en naar de rosetvorm van 4 bij elkaar liggende species. Immunologische bloedtesten naar antilichamen zijn niet te gebruiken omdat deze pas na 7 tot 10 dagen aantoonbaar zijn. Antilichamengehaltes kunnen lange tijd hoog blijven, wel 13 maanden tot 6 jaar. Echter hoge antilichamentiters kunnen ook een teken zijn van een chronische infectie.

De behandeling volgt meestal met antibiotica. Het meest gebruikt wordt een combinatie van clindamycin met kinine. In ernstige gevallen kan een transfusie plaats vinden, waarbij de erythrocyten uitgewisseld worden.

### **Conclusie,**

Uit de studies in dit artikel blijkt dat teken besmet kunnen zijn met meerdere micro-organismen. De besmetting is echter niet beperkt tot de hier beschreven micro-organismen. Klimaatverandering, grotere mobiliteit en outdoor activiteiten, zijn factoren die niet alleen de kans op een tekeninfectie zullen vergroten, maar ook het aantal infecties met andere dan Borrelia bacteriën en met exotische pathogenen zullen waarschijnlijk toenemen.

Noemenswaardige gehalten van coinfecties werden ook in Nederlandse teken gevonden. Publicaties over studies in landen om ons heen laten zien dat bij Lyme patiënten coinfecties voorkomen.

In Nederland ontbreken grotendeels gegevens hierover. Het is dan ook aan te bevelen om bij ernstig zieke Lyme patiënten en bij patiënten die niet reageren op de gebruikelijke medicatie, coinfecties mee te nemen in de diagnose.

De titel van dit artikel is met een vraagteken én een uitroepteken geschreven. De hier gepresenteerde gegevens geven een antwoord op menige vraag maar laten ook nog vele vragen open. Rekening houdend met de bovengenoemde factoren en de toename van het aantal tekenbeten in de laatste jaren, is onderzoek naar en kennisoverdracht over coinfecties niet alleen wenselijk maar ook dringend noodzakelijk. Gezien de hier gepresenteerde data, kan de titel van dit artikel dus ook gelezen worden als: Coinfecties: een serieus probleem!

Voor uitgebreide informatie over coinfecties en de geraadpleegde referenties wordt verwezen naar mijn website [www.borreliose.nl](http://www.borreliose.nl)

Robert Bolderdijk

Dit artikel is verschenen in; Laat je niet Lymen, uitgave 1+2-2008 van de Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten (NVLP).