



Stichting  
Tekenbeetziekten

## Zwangerschap en de Ziekte van Lyme

*Analyse van de literatuur en richtlijnen*



WWW.TEKENBEETZIEKTEN.NL

## **Colofon**

Februari 2018

Auteur: dr. ir. D.E. Uitdenboger

Met dank aan Robert Bolderdijk, Els Duba, Niek Haak, Koen van Kempen, Huib Kraaijeveld, Robert Mast, Marja Visser en Max Westen voor hun bijdragen in het tot stand komen van dit document.

## Samenvatting Zwangerschap en de ziekte van Lyme

Stichting Tekenbeetziekten krijgt regelmatig vragen over de risico's en wat te doen bij een zwangerschap wanneer de moeder de ziekte van Lyme heeft, en horen we regelmatig ervaringen van overdracht bij de zwangerschap. We zijn daarom nagegaan wat er nu eigenlijk over terug te vinden is in de wetenschappelijke literatuur en welke artikelen van belang zijn en welke niet. We wilden ook voor onszelf de vraag beantwoord krijgen waarom het risico zo onderschat wordt met alle gevolgen van dien. We hebben de meeste artikelen in pdf ter beschikking en in zijn geheel nagelezen.

De in de CBO beschreven 'kleine kans' is gebaseerd op een beperkt aantal bronnen: autopsie onderzoek van doodgeboren of vlak na de geboorte overleden baby's of miskramen (Schlesinger 1985, Gardner 2000, Shirts 1983, MacDonald 1987, Weber 1988) en een viertal populatiestudies waarvan twee prospectieve studies (Maraspin 1996, Lakos 2010) en twee retrospectieve studies (Gerber 1994, Strobino 1999). Opmerkelijk is dat in de CBO-richtlijn van 2013 de volgende prospectieve onderzoeken niet zijn meegenomen (Markowitz 1986, Nadal 1989, Strobino 1993, Williams 1995). De eerste conclusie ten aanzien van de CBO-richtlijn luidt dat de populatiestudies die hierin meegenomen zijn, niet toereikend zijn (vaak om statistische redenen) dan wel niet toepasbaar zijn op de Nederlandse situatie (1).

Ook wordt er in de CBO-richtlijn geen rechtstreeks en duidelijk behandeladvies voor zwangeren met Lyme gegeven (alleen over profylaxe). Er hebben dan ook geen gynaecologen aan meegewerkt. De RIVM-site geeft ook geen duidelijkheid. We weten ook niet wat er in de praktijk daadwerkelijk gebeurt. Voor behandeling wordt in de CBO-richtlijn van 2013 gesteld dat behandelen het risico op overdracht nog verder beperkt, maar de literatuur daarover gaat over IV (!) behandeling bij een EM (!! ) en laat juist zien dat orale behandeling met bijvoorbeeld Amoxicilline zoals voor niet-zwangeren 500 mg 3x per dag gedurende 14-30 dagen niet voldoende is (2). De ervaring is ook dat dit niet voldoende is. De 'pharmacokinetics' wordt verschillend beïnvloed door zwangerschap. Een Amerikaanse kinderarts meldt dat bij twee soorten orale antibiotica nagenoeg geen overdracht plaatsvindt.

In de CBO-richtlijn van 2013 wordt gesteld op basis van vier 'casestudies' (Shirts 1983, Schlesinger 1985, MacDonald 1987, Weber 1988) dat er "*slechts zelden spirochetes worden aangetoond*". Echter, in de jaren 90 zijn er nog maar 5 casestudies te vinden. Ondanks de beperkte literatuur zijn een aantal casestudies niet meegenomen in de CBO-richtlijn (Ónk 2005, MacDonald 1986, Lavoie 1987). Na analyse van de beperkte beschikbare literatuur over cases, lijkt ons eerder dat er '*slechts zelden bij overleden baby's naar spirochetes gezocht wordt*' (3).

Om als voorbeeld aan te geven dat ook andere borrelia-soorten dan *B. burgdorferi* voor ziekte bij de foetus kunnen zorgen, zijn zonder compleet te willen zijn een aantal publicaties over overdracht van *B. hermsii* en *B. duttonii* kort beschreven. Ook uit dieronderzoek waarbij ook foetussen gedood worden voor het onderzoek (met name PCR) is congenitale Lyme beschreven.

Overdracht kan plaatsvinden via de placenta, via het vruchtwater en de baarmoederwand.

Er zijn diverse onderzoeken waarin spirochetes in de placenta en/of de foetus gevonden zijn dan wel een statistisch verband met klinisch vastgestelde Lymeziekte en een slechte uitkomst zonder dat of de moeder of de foetus seropositief is. Ook lijkt het erop dat besmetting in de baarmoeder dan wel via de placenta tot weinig weefselontsteking leidt. Ter vergelijking, er is ook seronegativiteit bij ongeveer 20% van de baby's met congenitale syfilis. Ook is er een neiging tot seronegativiteit bij de moeder in de zwangerschap (immunotolerantie/immunosuppressie). Wanneer de moeder IgG positief is, is de baby dat tot een maand of zes-zeven oud eveneens. Dit zijn antistoffen van de moeder die de placenta passeren. De enige manier om vast te stellen of de pasgeboren baby Lyme heeft, is met onderzoek van beschikbaar weefsel zoals de placenta. Ten onrechte wordt gedacht dat besmette baby's bij de geboorte IgM positief zouden zijn. Herhaalde blots geven meer informatie over een actieve infectie. Om een indicatie te krijgen of er overdracht heeft plaatsgevonden, kunnen de placenta en het navelstrengbloed, bloed en urine van de baby onderzocht worden met diverse soorten testen.

Hoeveel schade verticale overdracht tijdens de zwangerschap geeft, is afhankelijk van het trimester van de zwangerschap waarin de overdracht plaatsvindt. Er zijn aanwijzingen dat langer bestaande Lyme bij de zwangere niet vaker tot problemen leidt dan acute Lymeziekte in de zwangerschap. Meerdere auteurs stellen dat er geen 'specifiek syndroom' te onderscheiden is. Baby's met congenitale Lyme kunnen al vroeg stoornissen laten zien, maar ook symptomen hebben die pas later opvallen.

Een gewone bevalling is natuurlijk altijd te prefereren in plaats van een keizersnee. STZ denkt dat overdracht via bloed een mogelijk risico is en sluit zich in de donor-discussie aan bij de WHO (zie <https://www.tekenbeetziekten.nl/donor-en-Lyme/>).

In een artikel wordt gemeld dat er in melk van borstvoeding met PCR spirochetes gevonden zijn. Om het risico van overdracht te verminderen kan geschikte antibiotica tijdens de borstvoeding gebruikt worden (L1 en L2).

Doordat er in richtlijnen geconcludeerd wordt dat congenitale Lyme zeldzaam is in plaats van 'zelden onderzocht' komt er een vreemde 'evidence-based' cirkelredenering op gang, omdat daardoor congenitale Lymegevallen door de medische sector niet opgemerkt, niet gemonitord en niet gedocumenteerd worden, en ouders niet geloofd worden. Echter de discussie over de *kans* op overdracht wordt beïnvloed door tal van medisch-wetenschappelijke factoren.

Om het risico beter te kunnen schatten, zijn enerzijds grote prospectieve studies nodig. Om risicosubgroepen te kunnen vergelijken is een prospectieve studie van minimaal 20.000 risicozwangerschappen en geboortes nodig. Anderzijds is onderzoek nodig naar onbehandelde Lymezwangerschappen. Naar schatting kunnen dat er in Nederland ongeveer 250 per jaar zijn.

## Inhoud

Samenvatting Zwangerschap en de ziekte van Lyme .....	3
1. Introductie .....	6
2. Wat is er terug te vinden in de literatuur? .....	6
2.1 CBO-richtlijn van 2013 .....	6
2.2 Andere borrelia soorten: B. hermsii en B. dutonni .....	12
2.3 Dieren .....	12
2.4 Besmettingsroutes .....	13
2.5 Seronegativiteit.....	13
2.6 Schade?.....	13
3. Wat te doen bij een zwangerschap met Lymeziekte? .....	14
3.1 Behandeling met antibiotica tijdens de zwangerschap? .....	14
3.2 Bevallende of 'veilige' keizersnee? .....	15
3.3 Borstvoeding?.....	15
4. Hoe weet ik of overdracht heeft plaatsgevonden? .....	15
4.1 Placenta en navelstreng .....	15
4.2 Bloed .....	15
4.3 Baby urine .....	16
5. Conclusies en Discussie .....	16
6. Overwegingen en aanbevelingen .....	17
7. Verder lezen .....	18
Referenties* .....	19
Literatuur Dieren .....	19
Literatuur Placenta, Vochtwater, Borstmelk.....	19
Medicijnen in de zwangerschap en bij borstvoeding .....	19
Literatuur Populatiestudies.....	19
Literatuur Cases.....	20

## 1. Introductie

Stichting Tekenbeetziekten krijgt regelmatig vragen over de risico's en wat te doen bij een zwangerschap wanneer de moeder de ziekte van Lyme heeft. Ook horen we regelmatig ervaringen van overdracht bij de zwangerschap, zowel van volwassenen in alle leeftijdscategorieën die zeggen het van hun moeder gekregen te hebben, als over kinderen die recent met congenitale Lyme geboren zijn.

We zijn daarom nagegaan wat er nu eigenlijk over terug te vinden is in de wetenschappelijke literatuur en welke artikelen van belang zijn en welke niet. We wilden ook voor onszelf de vraag beantwoord krijgen waarom het risico zo onderschat wordt met alle gevolgen van dien. We hebben de meeste artikelen in pdf ter beschikking en in zijn geheel nagelezen.

Het eerste deel van de volgende tekst gaat in op de literatuur die gebruikt wordt in de CBO-richtlijn van 2013. Ook literatuur die niet in de richtlijn werd meegenomen is gelezen. Daarbij hebben we alle review artikelen, of bij lezing een review bleken te zijn, terzijde gelegd en gefocust op de populatiestudies (waarin grote groepen patiënten gevolgd worden of achteraf onderzocht of ondervraagd) en casestudies (waarin enkele zwangerschappen en de uitkomst beschreven worden).

Het tweede deel gaat in op wat te doen bij een zwangerschap met Lyme. Het derde deel gaat over mogelijk onderzoek om na de bevalling na te gaan of de baby besmet is. In het laatste deel worden de conclusies samengevat en overwegingen, zowel voor het praktisch beperken van de risico's als voor nader wetenschappelijk onderzoek, besproken.

## 2. Wat is er terug te vinden in de literatuur?

### 2.1 CBO-richtlijn van 2013

Ondanks dat de huidige CBO-richtlijn uit verschillende buitenlandse wetenschappelijke artikelen concludeert dat de kans op verticale overdracht zeldzaam is, zijn er ons diverse niet-gedocumenteerde ervaringen in Nederland bekend. De in de CBO beschreven 'kleine kans' is gebaseerd op een beperkt aantal bronnen: autopsie onderzoek van doodgeboren of vlak na de geboorte overleden baby's of miskramen (Schlesinger 1985, Gardner 2000, Shirts 1983, MacDonald 1987, Weber 1988) en een viertal populatiestudies (Maraspin 1996, Gerber 1994, Strobino 1999, Lakos 2010), waarvan twee prospectieve studies. We hebben de literatuur opnieuw gelezen.

#### **Populatiestudies in de CBO-richtlijn**

- In de studie van Maraspin (1996) kon geen of geen duidelijk verband worden vastgesteld tussen de ziekte van Lyme bij de moeder en de afwijkingen bij de baby (bijvoorbeeld omdat Lyme later in de zwangerschap - na de aanleg van organen - optrad). Het ging om hier om 58 Erythema Migrans gevallen, waarvan de meesten (53) bovendien met een relatief agressieve behandeling van 14 dagen IV Ceftriaxon

behandeld waren. Deze behandeling wordt bij een EM in Nederland niet gegeven. De uitkomsten van deze studie betekenen dus niet veel voor de Nederlandse situatie.

- De studie van Gerber (1994) betrof een retrospectief onderzoek onder 162 kinderneurologen en neurologen voor volwassenen of zij kinderen met congenitale Lyme gezien hebben, maar geen hadden ooit een kind gezien wiens moeder in de zwangerschap Lyme had gehad. Deze bevinding is op zich al enigszins vreemd; verklaarbaar met het feit dat neurologen in het algemeen weinig oog voor de ziekte van Lyme hebben.
- De retrospectieve studie van Strobino (1999) zocht middels een survey of er bij de moeders van 796 kinderen met een hartafwijking vaker een tekenbeet of Lymeziekte 3 maanden voor conceptie of tijdens de zwangerschap is voorgekomen dan bij 704 kinderen zonder hartafwijking. Daar werd geen verschil gevonden. De controlegroep waren kinderen zonder fysieke hartafwijking, maar wel met hartruis, ritmestoornissen en 'noncardiac' pijn op de borst die ook door de hartspecialisten gezien werden. Bij de moeders met een gerapporteerde Lyme diagnose (n=112), had in de groep met kinderen met een hartafwijking 54% een positieve test, bij de moeders van de controlegroep 39%. Ook dit werd als geen statistisch verschil bestempeld, maar dat kan komen doordat beide percentages hoog waren en de controlegroep geen echte controlegroep zonder klachten was. Alleen gevallen van moeders met Lyme disease die waren gediagnosticeerd en behandeld deden in de analyse mee. De risico's van ongediagnosticeerde en onbehandelde Lyme zijn daarom niet mee genomen in deze studie.
- Lakos (2010) beschrijft hoe over een periode van 22 jaar 95 zwangeren voor Lyme werden gezien. Onbehandeld waren er bij 30% (3/10) spontane abortussen ten opzichte 5% in de behandelde groep (4/85). In totaal waren 'adverse outcomes' bij 60% (6/10) bij de onbehandelden en 16% (14/85) bij de behandelde. Er werd geen verband vastgesteld tussen de lengte van infectieduur, serologisch testresultaat van de moeder en herinnering van een tekenbeet enerzijds en 'adverse pregnancy outcome' anderzijds (patiënten waren op basis van een EM, ACA of facial palsy tijdens de zwangerschap geïnccludeerd). De conclusie van deze schrijvers is dat in vergelijking met antibiotica behandelde patiënten, onbehandelde vrouwen een significant hoger risico op een verkeerde uitkomst van de zwangerschap hebben, waarbij verlies van de foetus het meest voorkwam, en andere complicaties heterogeen (geen 'specifiek congenitaal Lyme syndroom') waren. Er was geen gelegenheid om spirocheten in de foetussen of placenta's te kunnen aantonen omdat patiënten vanuit heel Hongarije naar de betreffende kliniek kwamen. Pasgeboren baby's lieten alleen de IgG antistoffen van moeders zien.

In een poster van Lakos (2010, niet meegenomen als bron in de CBO-richtlijn van 2013) liet de schrijver de resultaten van dezelfde groep patiënten zien, inmiddels toegenomen tot 124 patiënten hetgeen de statistiek sterker maakt. In deze poster werd bovendien onderscheid gemaakt tussen IV (ceftriaxon of penicilline) en orale behandeling met Amoxicilline. *"Adverse outcomes were seen in 7/87 (8%), 9/25 (36%), 8/12 (67%), of the parenterally, orally treated and untreated women, respectively."* *"There was a higher risk of pregnancy loss if the infection was shortly before or after the conception, while other complications were more frequent when the infection happened during later in the pregnancy"*. *"Pregnancy loss was significantly more frequent amongst untreated patients than among the parenterally treated women in our study population."* *"Our present data are definitively support the superiority of high dose iv. penicillin or parenterally*

*administered ceftriaxone over the oral antibiotic treatment.*” De kans op een verkeerde uitkomst van de zwangerschap bij onbehandelde en oraal behandelde patiënten was 21x resp. 6x groter dan bij IV behandelde.

Opmerkelijk is dat in de CBO-richtlijn van 2013 de volgende prospectieve onderzoeken niet zijn meegenomen:

- Markowitz (1986) beschrijft hoe 19 zwangere vrouwen met Lyme gevolgd zijn, waarbij 13 behandeld werden met antibiotica. Vijf zwangerschappen (een relatief hoog percentage) hadden een ‘adverse outcome’ van de zwangerschap, met syndactyly (vingers of tenen verbonden), cortical blindheid (blindheid door een defect in de hersenen), dood van de foetus, premature baby en ‘rash’ bij de pasgeborene.
- Nadal et al (1989) onderzochten 1416 moeders en hun 1434 kinderen bij de geboorte op de aanwezigheid van borrelia antistoffen (0,85%). In totaal waren er bij 7 kinderen van 12 vrouwen met verhoogde titers afwijkingen gevonden (ook een relatief hoog percentage). Klinisch actieve Lyme werd gevonden bij 1 vrouw en haar kind had een ‘ventricular septal defect’. Elf andere vrouwen hadden verhoogde titers. Van zes van hun kinderen hadden er twee hyperbilirubinemie, één musculair hypotonie, één had ondergewicht, één macrocefalie, en één had supraventriculaire extrasystolen. Deze afwijkingen konden niet worden toegekend aan Borrelia door gebrek aan serologisch bewijs (IgM) van intra-uteriene infectie. Zie echter de discussie bij ‘Serologie’.
- Strobino, 1993: Van 1988 tot 1990 werden in een ziekenhuis in Westchester County 2000 zwangerschappen gevolgd (vroeg miskramen < 2 maanden waren uitgesloten maar daarbij merken de auteurs op dat deze voornamelijk door chromosomale afwijkingen veroorzaakt worden). Met een vragenlijst bij de intake en nog na 6 maanden na de geboorte zijn de moeders gevraagd naar risicofactoren voor Lyme en ‘abnormaliteiten’ bij de baby. Ook bloed van de moeder op verschillende momenten en navelstrengbloed, alsook de medische rapporten bij geboorte en na zes maanden, zijn meegenomen in de data-analyse. In de risicogroepen (tekenbeet binnen 3 jaar voor de zwangerschap; Lyme voor de zwangerschap (met name 1 jaar voor de zwangerschap) is een verhoogde factor op abnormaliteiten (1,5-3x) te zien, maar deze zijn niet significant doordat de subgroepen te klein zijn.

*‘If reported maternal history at any time before delivery is the relevant measure of risk, a smaller odds ratio of 1.9 should have been statistically significant in these data. However, if B. burgdorferi is specific in its effects with regard to affected organs or type of malformation, if there is modest risk, or if the effects are influenced by the type of treatment received or the timing of the exposure during pregnancy, larger numbers are needed for study.’*

Ze concluderen dat de risico’s klein zijn en dat de belangrijkste zorg niet-behandelde Lyme tijdens de zwangerschap is, maar dat dat (gezien de <1 op de 1000 seroconversie tijdens de zwangerschap in hun studie-populatie; naast de 7 op de 1000 die wel met Lyme tijdens de zwangerschap gediagnosticeerd worden) ook weer heel weinig voorkomt.

- Williams, 1995: In deze studie werden 5011 baby’s onderzocht die gedurende 2.5 jaar in 1986-1988 in twee ziekenhuizen geboren werden, in een endemisch gebied (Westchester County) en in Rockland County waar tot dan toe nog geen endemische



gevallen waren geweest. Naast een vragenlijst over blootstelling en Lymeziekte werd er bloed bij de moeders, navelstrengbloed bij de baby's afgenomen en werden de baby's bij zes maanden nog een keer gezien. In de endemische groep waren er meer Lymeziektegevallen voor en tekenbeten tijdens de zwangerschap en vaker positief navelstrengbloed (Lymeziekte tijdens de zwangerschap geen verschil) dan in de controlegroep. 'Cardiac malformations' kwamen 2.4x zo vaak voor in de endemische groep. Wanneer in de endemische groep, de groepen met tekenbeet voor en tijdens de zwangerschap en Lyme voor en tijdens de zwangerschap, vergeleken werden met de totale endemische groep zagen ze geen verschillen, maar deze kunnen door diverse redenen niet zichtbaar zijn (statistische en diagnostische). Zelf zeggen de onderzoekers hierover dat er in de endemische groep als geheel, Lyme 'undetected' kan zijn (waar ze groot gelijk in hebben) en ze noemen hiervoor verschillende redenen. Daarnaast zijn de subgroepen te klein om een statistisch significant verschil te kunnen vaststellen (n=6 – 67). Tot slot merken ze op dat de follow up van een half jaar te kort is, en dat problemen in de ontwikkeling pas na het eerste levensjaar naar voren kunnen komen. Ze concluderen dat het risico met een doorgemaakte infectie gering is, maar onbekend bij een infectie tijdens conceptie of de zwangerschap.

**Conclusie 1: De populatiestudies die meegenomen zijn in de CBO-richtlijn zijn qua opzet niet toereikend voor dan wel niet toepasbaar op de Nederlandse situatie.**

#### **Aanbevolen behandeling in de CBO-richtlijn**

Opmerkelijk genoeg wordt er in de CBO-richtlijn geen rechtstreeks en duidelijk behandeladvies voor zwangeren met Lyme gegeven (alleen over profylaxe). Er hebben dan ook geen gynaecologen aan meegewerkt. Ook de RIVM-site geeft geen duidelijkheid. We weten ook niet wat er in de praktijk daadwerkelijk gebeurt. Het ligt voor de hand zwangeren zoals in de CBO-richtlijn voor niet-zwangeren met bijvoorbeeld 3x per dag 500 mg gedurende 14-30 dagen Amoxicilline te behandelen, maar de literatuur laat zien dat dat niet voldoende is.

**Conclusie 2: Voor behandeling wordt in de CBO-richtlijn van 2013 gesteld dat behandelen het risico op overdracht nog verder beperkt, maar de literatuur daarover gaat over IV behandeling bij een EM en laat juist zien dat orale behandeling met bijvoorbeeld Amoxicilline 500 mg 3x per dag gedurende 14-30 dagen – zoals in de CBO richtlijn voor niet-zwangeren - niet voldoende is.**

#### **Casestudies in de CBO-richtlijn**

In de CBO-richtlijn van 2013 wordt gesteld op basis van vier 'casestudies' - waarbij de zwangere Lyme in het eerste trimester van de zwangerschap kreeg, de baby's doodgeboren waren of overleden binnen 39 uur na de geboorte, er afwijkingen in hart en hersenen gevonden werden en waarbij spirochetes in de baby's gevonden werden (Shirts 1983, Schlesinger 1985, MacDonald 1987, Weber 1988) dat er "*slechts zelden spirochetes worden aangetoond*". Echter, de patholoog MacDonald alleen al beschrijft reeds in zijn review-artikel uit 1989 14 gevallen van congenitale Lyme waarbij spirochetes gevonden zijn in foetaal weefsel, sommigen met negatieve serologie bij de moeder en/of de baby.

Het lijkt ons eerder dat er *'slechts zelden naar spirochetes gezocht wordt'* bij overleden baby's. In de jaren 90 zijn er nog maar 5 casestudies terug te vinden. Ondanks de beperkte literatuur zijn een aantal casestudies niet meegenomen in de CBO-richtlijn:

- Ōnk (2005): beschrijft een geval waarin de moeder specifieke IgG antistoffen heeft, zonder een tekenbeet tijdens de zwangerschap of klinisch ziek te zijn en dus geen antibiotica kreeg, en de baby een waterhoofd ontwikkelt (triventricular hydrocephalus and aqueductus cerebri stenosis, transepandymal cerebrospinal-fluid leakage) en niet-specifieke IgM antistoffen. Andere infectiologische oorzaken waren na screening uitgesloten. Geconcludeerd werd dat dit LB congenitale hydrocephalus was.
- MacDonald (1986) beschrijft vier doodgeboren kindjes (15-19-23 weken zwangerschap en een 'at term'). Tijdens de zwangerschappen waren er geen infecties gediagnosticeerd. Spirochetes werden gecultiveerd van de foetus-levers in Kelly's medium, variërend van 10 dagen tot 6 maanden. Drie lieten congenitale malformaties zien van het hart of de aorta. Zwangerschapsvergiftiging in twee gevallen. Identificatie van *Borrelia* gebeurde met indirect immunofluorescente microscopie, Warthin Starry silver stain, door poolen met human antiborrelia burgdorferi serum immunofluorescent methode en de IFA methode. De IFA methode zou volgens de schrijver in retrospectieve en prospectieve studies naar de mogelijke rol van *Borrelia Burgdorferi* in 'fetal demise of uncertain cause, congenital heart defects and miscarriage following maternal toxemia of pregnancy' gebruikt kunnen worden.
- Lavoie (1987) beschrijven de dood van een jongetje op dag 8 na een keizersnee vanwege 'fetal distress'. Hij leek eerst normaal maar kwam na 8 dagen terug met lethargie dat uiteindelijk leidde tot 'unresponsiveness' en de dood. *Borrelia* werd gecultiveerd van zijn 'frontal cerebral cortex'. Silver stain van hersenen en hart confirmeerden tissue infectie. De moeder had gekampeerd aan de oostkust van de VS, had paardenvlieg- en muggenbeten gehad en had sindsdien malaise en migrerende arthralgias. De familie was seronegatief voor LB met Elisa.

Een bijkomend probleem bij verticale transmissie is dat er sprake kan zijn van B. miyamotoi en niet van Bbsl. Bij oudere onderzoeken is dit onmogelijk na te gaan, omdat de testen soms wel en soms niet B. miyamotoi detecteren en men pas sinds kort enigszins alert is op deze mogelijkheid. Voor onderscheid moet je een geschikte DNA test of Western Blot gebruiken, maar met de gangbare testen weet je meestal niet om welke het gaat. Onderzoek naar spirochetes gebeurt dus zelden en is ook technisch lastig, maar tegenwoordig zou DNA onderzoek op biopten geen probleem meer mogen zijn.

Al is het niet in een peer-reviewed journal gepubliceerd - het verslag van dr. C.R. Jones (2005) vanwege zijn ervaring niet genegeerd moeten worden. Gedurende zijn loopbaan heeft hij meer dan 44.000 Lyme patiëntjes van over de hele wereld behandeld. Hij beschrijft 102 casestudies van kinderen met moeders met 'gestational Lyme' (=Lyme tijdens de zwangerschap). De diagnose bij de kinderen was klinisch, gebaseerd op geschiedenis en de fysieke symptomen, met ondersteunende lab resultaten. Diagnose vond plaats tussen de leeftijd van 1 en 5 jaar. Alle moeders in de studie hadden **onbehandelde of onvoldoende behandelde Lyme** voorafgaand aan de zwangerschap, met meestal een diagnose voorafgaand aan de diagnose van hun kinderen wanneer de kinderen tussen de 1 en 5 jaar waren; 16% was voorafgaand aan de zwangerschap

behandeld. Retrospectief bezien waren de klachten al aanwezig op jonge leeftijd, maar werden over het hoofd gezien tot ze langzaam toenamen in frequentie en ernst en uiteindelijk bij diagnose '*completely stricken with a deeply entrenched and chronic Borrelial neurological infection*'. Sommige gevallen hadden weinig symptomen wat waarschijnlijk representatief was voor een lage infectieload en een gezond immuunsysteem. De meesten hadden een multisysteem-ziektebeeld. Hij zegt hierover dat '*Some abnormalities alone might appear trivial and even unrelated, however, it is the combination of symptoms on many systems that develops a pattern*' (...). *All children in the study improved with prolonged antibiotic therapy*'. Uit het onderzoek van Jones blijkt ook weer dat het grote risico tijdens de zwangerschap bij onbehandelde of onvoldoende behandelde Lyme zit.

In de CBO-richtlijn is ook de grondige review van Gardner bekeken. Vanaf de derde editie van de kinderinfectedologen'bijbel' "*Infectious Diseases of the fetus and newborn infant*" heeft er een hoofdstuk over Lymeziekte in gestaan. In de 5<sup>e</sup> editie van 2001, de laatste waar Gardner haar uitgebreide review nog heeft ingestaan, meldt zij over 263 Lymezwangerschappen, verwijzend naar (slechts) 21 referenties, waarvan 66 met een 'adverse outcome' (25%). Hiervan relatief veel abortussen (totaal 20) in het tweede trimester van de zwangerschap en weinig relatie met serologie zelfs als er spirocheten gevonden worden. 15/66 (23%) hadden cardiologische en 10/66 (15%) neurologische afwijkingen. Naast 'fetal death/miscarriages' wordt onderscheid gemaakt naar 1. vroege ernstige congenitale Lyme, duidelijk in de eerste week (met sepsis), 2. vroege milde congenitale Lyme (binnen de eerste maand), en 3. late subacute congenitale Lyme wat in de eerste twee levensjaren naar voren komt. Het trimester waarin de infectie optreedt heeft invloed (1<sup>e</sup> 32%, 2<sup>e</sup> 25%, 3<sup>e</sup> 16%, overall 25%), hoe vroeger hoe vaker een slechte afloop. Het gebruik van antibiotica verlaagt het risico van 67% naar 15%.

Ook Gardner merkt op dat er relatief weinig casussen van congenitale Lyme pathologisch onderzocht zijn. Ze meldt ook dat de meeste studies de uitkomst van de zwangerschap evalueren vanaf het eerste ziekenhuisbezoek in de zwangerschap, of vanaf de geboorte. Daarmee zou vroege fetal mortality onderschat kunnen worden. Om het werkelijke risico te kunnen schatten zijn volgens Gardner grote prospectieve studies van alle Lyme-zwangerschappen nodig, met long-term follow up van levendgeborenen en verbeterde diagnostiek in 'affected fetuses, placentas and infants'.

Opvallend genoeg trekt de CBO-richtlijn op basis van dezelfde Gardner, een andere conclusie, namelijk dat "Bewezen transmissies zijn zeldzaam. Bij onderzoek van placenta's en obductiemateriaal van overleden pasgeborenen van vrouwen met Lymeziekte werden slechts zelden spirocheten aangetoond". Met uiteindelijk de conclusie: "Een congenitale Lymeziekte is, zelfs in endemische gebieden, zeldzaam en het verband tussen incidenteel beschreven afwijkingen en een in de zwangerschap doorgemaakte Lymeziekte is vaak niet duidelijk" (Gardner 2002).

**Conclusie 3: Er wordt in de CBO-richtlijn gesteld dat '*slechts zelden spirocheten worden aangetoond*'. Na analyse van de beperkte beschikbare literatuur over cases, lijkt ons eerder dat er '*slechts zelden bij overleden baby's naar spirocheten gezocht wordt*'.**

## 2.2 Andere borrelia soorten: B. hermsii en B. dutonii

Van syfilis (eveneens een spirocheet) is bekend dat deze congenitale afwijkingen en ziekte bij de pasgeborene kan geven, maar de ziekteverwekker is geen borrelia-soort. Om als voorbeeld aan te geven dat ook andere borrelia-soorten dan B. burgdorferi voor ziekte bij de foetus kunnen zorgen, zijn een aantal publicaties hier genoemd. Het niet bedoeld als compleet overzicht, er is niet specifiek naar gezocht maar we kwamen dit tegen bij het checken van de Lyme-en-zwangerschap-literatuur.

Prospectieve studie:

- Jongen et al. (1997) beschrijven de impact van tick-borne relapsing fever op de uitkomst van 137 zwangerschappen, tussen 1985-95 in rurale kliniek in Tanzania. Het risico op te vroege bevalling was 58%, met de dood als gevolg bij iets minder dan de helft (43.6%). Een te vroege bevalling was vooral gerelateerd aan hogere dichtheid van spirocheten tijdens een aanval en langere zwangerschapsduur. De hogere dichtheid van spirocheten in zwangere vrouwen (in vergelijking met niet-zwangere TBRF patiënten) wordt toegeschreven aan de verminderde afweer tijdens zwangerschap. Total pregnancy loss, inclusief abortus, was 47.5%. Bij zwangere vrouwen en niet-zwangere vrouwen was het risico op overlijden 1.5 en 1.6%.

Case studie in muizen:

- Larsson et al. (2006) laten in muizen zien dat een infectie met relapsing fever tot infectie en schade bij de ongeboren muizen kan leiden. Relapsing-fever borrelioses door B. dutonii is een bekende oorzaak van complicaties bij de zwangerschap, miskramen en neonatale dood in sub-Sahara Afrika.

Case studies in mensen:

- Dittman (2000) beschrijft een geval van congenitale 'relapsing fever' veroorzaakt door Borrelia hermsii. Met 35 weken een keizersnee vanwege 'fetal distress'. Het kind werd behandeld met antibiotica maar overleed op dag 9.
- van Holten J, Tiems J, Jongen VH (1997) Neonatal Borrelia duttoni infection: a report of three cases. Trop Doct 27(2), 115-6.
- CDC, Morb Mortal Wkly Rep 2012 Mar 16:61(10):174-6. Tickborne relapsing fever in a mother and newborn child – Colorado, 2011.

Relapsing Fever Borrelia's komen in Nederland niet of nauwelijks voor: het zijn soorten uit warmere gebieden zoals Afrika of het Midden-Oosten. Het is dus met name een risico voor vakantiegangers en bij asielzoekers. De risico's voor zwangerschap zijn groter o.a. omdat deze spirocheten in veel grotere aantallen in de bloedbaan voorkomen. Een speciaal geval is B. miyamotoi die hier wél voorkomt en soms bij de RF Borrelia gerekend wordt. Anderzijds lijkt die relatief weinig slachtoffers te maken, maar dit beeld zou kunnen komen door het negeren van allerlei verdachte gevallen en de vaak negatieve Elisa testen bij B. miyamotoi.

## 2.3 Dieren

Ook uit dieronderzoek waarbij ook foetussen gedood worden voor het onderzoek (met name PCR) is congenitale Lyme beschreven, om precies te zijn bij coyotes, diverse soorten muizen, ratten, honden en koeien (zie referenties 1-8). Zo uitgebreid gebeurt dit

uiteraard niet bij levende baby's. Er wordt bovendien niet standaard gezocht naar mogelijke congenitale (i.e. Lyme overgedragen bij de zwangerschap) overdracht.

## 2.4 Besmettingsroutes

Overdracht kan plaatsvinden via de placenta, via het vruchtwater en de baarmoederwand. Er zijn spirocheten gevonden in placenta's en vruchtwater. Gezien de mobiele aard van *Borrelia* is het te verwachten dat, wanneer de baby groter is en tegen de baarmoederwand ligt zonder vruchtwater tussen moeder en baby, overdracht ook rechtstreeks kan plaatsvinden. Zie verder de discussie onder 'Bevalling of 'veilige' keizersnee?'

## 2.5 Seronegativiteit

Ten onrechte wordt gedacht dat besmette baby's bij de geboorte IgM positief zouden zijn. Er zijn diverse onderzoeken waarin spirocheten in de placenta en/of de foetus gevonden zijn (Schlesinger et al, 1985; MacDonald et al., 1987, MacDonald 1989), dan wel een statistisch verband met klinisch vastgestelde Lymeziekte en een slechte uitkomst (Williams, 1995; Lakos 2010), zonder dat of de moeder of de foetus seropositief is. Ook lijkt het erop of besmetting in de baarmoeder dan wel via de placenta tot weinig weefselontsteking leidt (MacDonald 1989). Duray & Steere (1988) zeggen hierover: 'Inflammatory changes of fetal or neonatal changes are not as pronounced as in the adult (...) it is possible that an immature immune system plays a role. Ter vergelijking, er is ook seronegativiteit bij ongeveer 20% van de baby's met congenitale syfilis (MacDonald, 1989). Williams et al. (1995) beschrijven dit vanuit hun eigen observaties: *"In both this study and our earlier investigation, a positive serology and a positive clinical history were **not often** present in the same individual. This could be because early treatment can blunt the antibody response; hence, a positive clinical history in the absence of a positive titre. Similarly, cases can be undiagnosed because the early symptoms, in the absence of the characteristic rash, resemble a flu-like illness; hence, a positive titre in the absence of a clinical diagnosis."* Ook is er een neiging tot seronegativiteit bij de moeder in de zwangerschap (immunotolerantie/immunosuppressie).

Wanneer de moeder IgG positief is, is de baby dat tot een maand of zes-zeven oud eveneens. Dit zijn antistoffen van de moeder die de placenta passeren. De enige manier om vast te stellen of de pasgeborene baby Lyme heeft is met onderzoek van beschikbaar weefsel zoals de placenta.

**Conclusie 4: Onterecht wordt gedacht dat besmette baby's vanaf de geboorte IgM positief moeten zijn. Herhaalde blots en directe testen zijn nodig om te kunnen vaststellen of de pasgeborene Lymeziekte heeft.**

## 2.6 Schade?

Hoeveel schade verticale overdracht tijdens de zwangerschap geeft, is afhankelijk van het trimester van de zwangerschap waarin de overdracht plaatsvindt. In het eerste en tweede trimester zijn spontane abortussen, doodgeborenen kinderen en afwijkingen in de

aanleg mogelijk. Er zijn aanwijzingen, bij zowel muizen als mensen, dat langer bestaande Lyme bij de zwangere niet vaker tot problemen leidt dan acute Lymeziekte in de zwangerschap (Silver et al., 1995, Lakos 2010).

Meerdere auteurs stellen dat er geen 'specifiek syndroom' te onderscheiden is. Kinderarts Tessa Gardner schrijft hierover in het boek 'Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn Infant' (1995, 2000) maar ook MacDonald (1989), Markowitz (1986) en Lakos (2010). Dit wordt soms als een soort bewijs aangevoerd dat congenitale Lyme niet zou bestaan, wat vreemd is omdat congenitale syfilis eveneens een breed spectrum aan symptomen kent.

Hierboven zijn al enkele aandoeningen genoemd. Baby's met congenitale Lyme kunnen al vroeg stoornissen laten zien (een belangrijke is hypotonia, weinig spanning in de spieren), maar ook symptomen hebben die pas later opvallen, zoals cognitieve ontwikkelingsstoornissen, verstoorde spraakontwikkeling, ADHD achtige klachten, vermoeidheid, diverse soorten buikpijn, persisterende irritatie met impulsiviteit, geluid/huid/lichtgevoeligheid en stemmingsproblemen. Zie voor meer informatie de presentaties van Jones en Corson op de website van STZ.

Het aantonen van het verband tussen schade en de aanwezigheid van een actieve *Borrelia* dan wel een afweer ertegen in het eerste deel van de zwangerschap die ook schade kan veroorzaken, is echter niet eenvoudig.

### 3. Wat te doen bij een zwangerschap met Lymeziekte?

#### 3.1 Behandeling met antibiotica tijdens de zwangerschap?

Diverse bronnen concluderen dat antibioticagebruik tijdens de zwangerschap de kans op verticale overdracht (nog verder) verkleint. Alhoewel niet duidelijk vermeld voor zwangerschappen, lijkt het erop dat er in de CBO-richtlijn wordt uitgegaan van een normale kortdurende orale behandeling (Amoxicilline 15-30 dagen 500 mg 3x per dag). Lakos (2010) laat echter duidelijk zien dat er een verschil is tussen IV (ceftriaxon en penicilline) en oraal met amoxy behandelde zwangeren. Zij zeggen hierover: "*During pregnancy, amoxicillin has lower plasma concentrations and more rapid elimination than in the postpartum or non-pregnant situation. The pharmacokinetics of ceftriaxone, however, is not significantly influenced by pregnancy.*" "*Our present data are definitively support the superiority of high dose iv. penicillin or parenterally administered ceftriaxone over the oral antibiotic treatment*".

De Deutsche Borreliose Gesellschaft en ILADS-artsen in de V.S. die relatief veel zwangeren en jonge kinderen met Lyme zien, gaan uit van een hoge orale dosering *gedurende de gehele zwangerschap*; waarbij de meningen over het type antibiotica verschillen (Amoxicilline en/of Azitromycine). De DBG-richtlijn houdt 3-6 g/dag amoxicilline aan. De ILADS-richtlijn heeft geen adviezen voor zwangerschap.

Een Amerikaanse kinderarts meldt dat hij in zijn praktijk ondervonden heeft dat bij één soort antibiotica gedurende de zwangerschap dat de kans op overdracht 50/50 is, en bij twee soorten antibiotica nagenoeg geen overdracht plaatsvindt (Jones 2011).

Van Amoxicilline is bekend dat deze in de placenta en bij de ongeboren vrucht komt zonder schade, van Azitromycine is onbekend of deze ook in de placenta en bij de ongeboren vrucht komt. Zie <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/> en zoek op Amoxicilline of Azitromycine. Van Amoxicilline is echter ook bekend dat deze in de zwangerschap minder goed werkzaam is.

Om de zwangerschap goed te volgen zou na de 20 weken echo nog 1 of 2 extra echo's gevraagd kunnen worden om bijvoorbeeld groeistoornissen bijtijds te signaleren.

### 3.2 Bevallen of 'veilige' keizersnee?

We hebben geen zicht of overdracht tijdens de bevalling mogelijk is, of bevallingen eerder of moeilijker op gang komen of moeilijker verlopen wanneer de moeder de ziekte van Lyme heeft. Een gewone bevalling is natuurlijk altijd te prefereren in plaats van een keizersnee. STZ denkt dat overdracht via bloed een mogelijk risico is en sluit zich in de donor-discussie aan bij de WHO (zie <https://www.tekenbeetziekten.nl/donor-en-Lyme/>).

### 3.3 Borstvoeding?

In melk van borstvoeding zijn met PCR spirochetes gevonden (Schmidt et al 1995). Om het risico van overdracht te verminderen kan geschikte antibiotica tijdens de borstvoeding Amoxicilline (L1), Azitromycine (L2) en Plaquenil (L2) gebruikt worden. De codes L1 (meest veilig) – L5 (minst veilig) staan voor de veiligheid van medicijnen bij lactatie (zie [borstvoeding.com/problemen/medicijnen](http://borstvoeding.com/problemen/medicijnen)). L1 staat voor veiligst, L2 voor veilig.

## 4. Hoe weet ik of overdracht heeft plaatsgevonden?

### 4.1 Placenta en navelstreng

Om een **indicatie** te krijgen of er overdracht heeft plaatsgevonden, kunnen de placenta en het navelstrengbloed onderzocht worden: de placenta met PCR en microscopie; het navelstrengbloed eveneens met PCR en daarnaast een Western Blot en een LTT test\*. Negatieve uitslagen sluiten echter niet uit dat overdracht niet heeft plaatsgevonden.

\*De LTT test wordt niet in Nederland aangeboden in het reguliere circuit. U kunt dit laten doen op eigen kosten. Het vergt voorbereiding en afstemming met de artsen om dat op navelstrengbloed te kunnen laten doen, zodat ze wat bloed afnemen dat u vervolgens zelf kunt opsturen. In overleg met de artsen kunnen de andere testen wel degelijk uitgevoerd worden in het reguliere circuit.

### 4.2 Bloed

Serologische testen hebben in de eerste periode niet zoveel nut want de antistoffen van de moeder zijn zichtbaar in het bloed van de baby tot en met ongeveer zes - negen maanden. Ook IgM antistoffen zijn niet te verwachten omdat het immuunsysteem van de

baby zich nog moet ontwikkelen. Herhaalde Western Blot testen bij de baby kan meer informatie geven. Mogelijk laten de blots bij de baby na verloop van tijd nieuwe of andere banden zien dan bij de moeder, hetgeen bewijs voor actieve infectie is. Hiervoor is uiteraard wel toestemming en medewerking van een huisarts of kinderarts nodig.

### 4.3 Baby urine

Bij de apotheek zijn voor weinig geld kleine zakjes te koop ( $\pm$  80 eurocent per stuk), waarmee de urine van baby's opgevangen kan worden. Dit zou een eenvoudige methode kunnen zijn om vlak na de bevalling en bijvoorbeeld eens per maand te kunnen controleren met PCR op borrelia. Borrelia PCR urine testen worden buiten de reguliere (dier) sector in Nederland niet gedaan. Overige opties, op eigen kosten, zijn 1. Prohealth in Weert, zij sturen urine op naar de VS; en 2. Innatoss in Oss is bezig met de introductie van de urine nanotrap test (feb. 2018).

## 5. Conclusies en Discussie

Na het herlezen van de bronnen die in de CBO-richtlijn zijn meegenomen, en bronnen die er niet in meegenomen zijn, concluderen we dat de populatie studies die in de CBO-richtlijn zijn meegenomen, qua opzet niet toereikend dan wel niet toepasbaar zijn op de Nederlandse situatie. Ook missen er casestudies en het lijkt ons dat er niet zozeer 'slechts zelden spirochetes worden aangetoond' maar dat er 'slechts zelden bij overleden baby's van Lyme patiënten naar spirochetes gezocht wordt'.

Daarnaast is het opmerkelijk dat de CBO-richtlijn behandelingsadvies voor zwangeren met Lyme omzeilt. Het lijkt ons een groot gemis dat er geen gynaecologen aan de CBO-richtlijn hebben meegedaan. Voor behandeling wordt in de CBO-richtlijn van 2013 gesteld dat behandelen het risico op overdracht nog verder beperkt, maar de literatuur daarover gaat over IV-behandeling bij een EM en laat juist zien dat orale behandeling met bijvoorbeeld Amoxicilline 500 mg 3x per dag gedurende 14-30 dagen – zoals in de CBO-richtlijn voor niet-zwangeren - niet voldoende is.

Het is opvallend dat er diverse casestudies beschreven worden in de tweede helft van de jaren 80; dat er in de jaren 90 er nog maar 5 zijn en dat de berichtgeving daarna stopt. Net als de CBO-richtlijn geeft ook de ILADS-richtlijn geen bijzondere aandacht aan zwangerschap. De Amerikaanse IDSA-richtlijn stelt zonder nadere onderbouwing dat met uitzondering van Doxycycline zwangeren op dezelfde manier behandeld dienen te worden als niet-zwangeren.

De conclusies die in deze richtlijnen getrokken worden, leiden er echter toe dat er een vreemde 'evidence-based' cirkelredenering op gang komt. Doordat er geconcludeerd wordt dat congenitale gevallen zeldzaam zouden zijn (i.p.v. 'zelden onderzocht') worden congenitale Lyme gevallen door de medische sector niet opgemerkt, niet gemonitord, niet gedocumenteerd en worden ouders niet geloofd. Ook onze eigen ervaring is dat gevallen van overdracht bij zwangerschap niet onderzocht en gedocumenteerd worden, omdat de reguliere zorg er niet in gelooft en er dus geen onderzoek naar gedaan wordt. Wij weten *uit ervaring* dat Borrelia overgedragen kan worden bij zwangerschap.



Echter, de discussie over de **kans** op overdracht wordt beïnvloed door tal van onzekere factoren – de vraag of een ongebooren baby zelf IgM antistoffen tegen *Borrelia* aanmaakt en/of dat na de geboorte alsnog gaat doen, immunotolerantie bij de moeder waardoor Lyme in de zwangerschap gemist wordt, de diverse samenstelling van antistof testen, onderdrukking van de antigenpresentatie van *Borrelia*, weinig onderzoek van placenta's op de aanwezigheid van *Borrelia*, of in geval van verlies van de zwangerschap weinig tot geen onderzoek van de foetus op de aanwezigheid van *Borrelia* en verschillen in antibiotische behandeling in de onderzoekspopulaties.

Ook zijn de onderzoeken niet vergelijkbaar, zo is men in retrospectieve populatie studies die bovendien voornamelijk op *rapportages* van gediagnosticeerde Lyme gebaseerd zijn, op zoek naar een kans bij een specialisme (neurologie of cardiologie bijvoorbeeld) terwijl wanneer zwangerschappen prospectief gevolgd worden, blijkt dat er geen specifiek syndroom gevonden wordt. Ook zijn controlegroepen vaak geen echte controlegroepen. Bij prospectieve studies is vaak het aantal risicozwangerschappen te klein ten opzichte van de rest van de steekproef om statistisch onderbouwde uitspraken te kunnen doen.

## 6. Overwegingen en aanbevelingen

Afgaande op Lakos (2010) en Jones (2005) leidt oraal behandelen met één soort antibiotica alsnog tot 36-50% overdracht. Er zou beter met IV-penicilline of ceftriaxon, of met twee soorten antibiotica gedurende de hele (verdere) zwangerschap behandeld moeten worden.

Strobino (1993) meldt een percentage onopgemerkte Lyme zwangerschappen, die naar voren kwamen doordat er seroconversie blijkt te zijn opgetreden tijdens de zwangerschappen zonder diagnose en behandeling (<1 op 1000). Met gemiddeld 250.000 geboortes per jaar, zouden er in Nederland per jaar 250 zwangerschappen kunnen zijn met onontdekte Lyme ziekte.

Om het risico beter te kunnen schatten, zijn enerzijds grote prospectieve studies nodig van Lyme zwangerschappen, met een lange follow up van levendgeborenen en beter diagnostisch onderzoek bij de foetussen, placenta's en kinderen. Om risicosubgroepen goed te kunnen vergelijken is een prospectieve studie opzet van bijvoorbeeld minimaal 20.000 risicozwangerschappen en geboortes nodig; of door gedurende minimaal drie jaar **alle** zwangerschappen en geboortes in Nederland op Lyme ziekte te screenen en volgen.

Anderzijds is onderzoek nodig naar onbehandelde Lyme zwangerschappen. Dit is lastiger, omdat door de mogelijk vaker voorkomende seronegativiteit tijdens zwangerschap, deze vrouwen lastiger op te sporen zijn.

## 7. Verder lezen

### **Lyme-community sites over Lyme en zwangerschap (op basis van dezelfde literatuur)**

- <http://onLyme-aktion.org/wp-content/uploads/2012/06/Wissenschaftliche-Artikel-zum-Thema-Borreliose-und-Co-Infektionen-in-der-Schwangerschaft1.pdf>
- <https://www.Lymedisease.org/Lyme-basics/Lyme-disease/children/>
- <http://www.childrensLymenetwork.org/>
- <https://caudwellLyme.com/Lyme-disease-in-pregnancy/>
- <http://Lymediseasechallenge.org/pregnancy-children/>
- <http://Lymediseaseuk.com/2016/11/28/congenital-Lyme-disease/> (abstracts kort uitgewerkt)
- <https://www.Lymediseaseassociation.org/about-Lyme/medical-Lyme/pregnancy>

### **Lyme-artsen sites over Lyme en zwangerschap (op basis van dezelfde literatuur)**

- <https://sites.google.com/site/drjoneskids/pregnancy-and-Lyme>
- <http://johndrulleLymefund.org/wp-content/uploads/2012/02/Pregnancy-and-Lyme-Disease.pdf>
- <http://danielcameronmd.com/Lyme-disease-pregnancy/>
- <http://www.borreliose-gesellschaft.de/Texte/Leitlinien.pdf> ('schwangerschaft' p.15)
- De ILADS guidelines van 2014 hebben geen bijzondere aandacht voor zwangerschap. Daniel J Cameron, Lorraine B Johnson & Elizabeth L Maloney (2014) Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 12:9, 1103-1135, <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.2014.940900>

### **Pdf's op [www.tekenbeetziekten.nl](http://www.tekenbeetziekten.nl)**

- Gardner 1995
- Gardner 2001
- Powerpoint Corson 2010
- Powerpoint Jones 2011
- CBO-richtlijn van 2013 'Zwangerschap'

## Referenties\*

### Literatuur Dieren

- (1) Silver, R.M., Yang, L., Daynes, R.A., Branch, D.W., Salafia, C.M., Weis, J.J., Fetal outcome in murine Lyme disease. *Infect. Immun.* 1995 Jan; 63 (1):66-72.
- (2) Burgess, E.C., Windberg, L.A., Borrelia sp. infection in coyotes, black tailed jack rabbits and desert cottontails in southern Texas, *J. Wildl. Dis* 1989 jan; 25 (1): 47-51.
- (3) Burgess, E.C., Borrelia burgdorferi infecton in Wisconsin horses and cows. *Ann. N.Y. Acad Sci.* 1988; 539: 235-43.
- (4) Anderson, J.F., Johnson, R.C., Magnarelli L.A., Seasonal prevalence of Borrelia burgdorferi in natural populations of white-footed mice *Peromyscus leucopus*. *J. Clin. Microbiol.* 1987 Aug; 25(8):1564-6.
- (5) Burgess, E.C., Wachal, M.D., Cleven, T.D., Borrelia burgdorferi infection in dairy cows, rodents and birds from four Wisconsin dairy farms. *Vet. Microbiology.* 1993 May; 35(1-2):61-77.
- (6) Gustafson J.M., Burgess, E.C., Wachal, M.D., Steinberg, H. Intrauterine transmission of Borrelia burgdorferi in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1993 Jun; 54(6):882-90.
- (7) Wan, Wang, Zhang, Hou, Preliminary investigation on reservoir hosts of Borrelia burgdorferi in China, *Wei sheng yan jiu (= Journal of hygiene research)* 28(1):7-9 february 1999.
- (8) Zie Altaie *et al.* (1996).

### Andere borrelia:

- Larsson C, Anderson M, Guo BP, Nordstrand A, Hagerstrand I, Carlsson S, Bergstrom S. Complications of pregnancy and transplacental transmission of relapsing-fever borreliosis. *J Infect Dis.* 2006 Nov 15;194(10):1367-74. Epub 2006 Oct 3. PMID: 17054065 (een studie naar zwangere muizen en congenitale infectie *B. hermsii*).
- Walker, Read, Hayes, Nordhausen (2002). Equine Abortion Associated with the Borrelia parkeri-B-turicate Tick Borne Relapsing Fever Spirochete Group. *Journal of Clinical Microbiology* 40(4):1558-62 (congenitale infectie *B. hermsii* in een merry en haar doodgeboren veulen).

### Literatuur Placenta, Vruchtwater, Borstmelk

- Schmidt, B. L., E. Aberer, C. Stockenhuber, H. Klade, F. Breier, A. Luger (1995). "Detection of Borrelia burgdorferi DNA by polymerase chain reaction in the urine and **breast milk** of patients with Lyme borreliosis." *Diagn Microbiol Infect Dis* 21(3): 121-8. In addition to urine, breast milk from two lactating women with erythema migrans was tested and also found reactive.
- Altaie, S. S., S. Mookherjee, et al. (1996). Abstract # I17 Transmission of Borrelia burgdorferi from experimentally infected mating pairs to offspring in a murine model. FDA Science Forum. Transmission during pregnancy or intrapartum and via **breast milk** demonstrated in murine model. (<https://www.accessdata.fda.gov/scienceforums/forum96/i-17.htm>).

### Medicijnen in de zwangerschap en bij borstvoeding

- <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>
- <https://www.borstvoeding.com/problemen/medicijnen/2015NL.html>
- Thomas W. Hale, *Medications and Mothers Milk*, 2014, 16 ed.

### Literatuur Populatiestudies

#### In CBO richtlijn van 2013:

- Gerber, M.A., E.L. Zalneraitis (1994) Childhood neurologic disorders and Lyme disease during pregnancy. *Pediatric Neurology*, Vol. 11 (1) p41-43. [https://doi.org/10.1016/0887-8994\(94\)90088-4](https://doi.org/10.1016/0887-8994(94)90088-4)
- Maraspin, V., J. Cimperman, S. Lotric-Furlan, D. Pleterski-Rigler, F. Strle (1996) Treatment of Erythema Migrans in Pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*. p788-793. <https://www.medscape.com/medline/abstract/8722932> (artikel is te downloaden)
- Strobino BA, Abid S, Gewitz M (1999) Maternal Lyme disease and congenital heart disease: A case-control study in an endemic area. *Am. J. Obstet. Gyn.*, 180 :711-716. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70277-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70277-2)

- Lakos A, Solymosi N (2010) Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. *Int J Infect Dis* 14(6), e494-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.07.019>

#### **Niet in CBO richtlijn van 2013:**

- Markowitz LE, Steere AC, Benach JL, et al. (1986) Lyme disease during pregnancy. *JAMA* 255(24), 3394-6.
- Nadal D, Hunziker UA, Bucher HU, et al. (1989) Infants born to mothers with antibodies against *Borrelia burgdorferi* at delivery. *Eur J Pediatr* 148(5), 426-7.
- Strobino BA, Williams CL, Abid S, Chalson R, Spierling P. (1993) Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol* 169(2 Pt 1), 367-74. PMID: 8362948.
- Williams CL, Strobino B, Weinstein A, Spierling P, Medici F. (1995) Maternal Lyme disease and congenital malformations: a cord blood serosurvey in endemic and control areas. *Paediatr Perinat Epidemiol* 9(3), 320-30. PMID 7479280. (Cohort study among 5000 infants and their mothers to examine the relationship between maternal exposure to Lyme disease and adverse pregnancy outcome).
- Lakos, A., MD, PhD, Solymosi, N., PhD (2010) poster presentation; European Society for Paediatric Infectious Diseases, 4-8 May, Nice, France.

#### **Andere Borrelia:**

- Jongen, V.H., J. Van Roosmalen, J. Tiems, J. Van Holten, JC Wetsteyn (1997). Tick-borne relapsing fever and pregnancy outcome in rural Tanzania. *Acta Obstet Gynecol Scand. Oct; 76(9):834-8*. PMID: 9351408 (prospectieve studie 137 cases).

#### Literatuur Cases

#### **In CBO richtlijn van 2013:**

- Shirts, S.R, J.R. Brown, M.S. Bobbit (1983) Listeriosis and borreliosis as causes of antepartum fever. *Obstetrics and Gynecology* 62(2):256-61.
- Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA, Steere AC, Stillman MT (1985) Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Ann Intern Med*, 103, 67-8.
- MacDonald AB, Benach JL, Burgdorfer W (1987) Stillbirth following maternal Lyme disease. *N Y State J Med*. 1987 Nov;87(11):615-6.
- Weber K; Bratzke HJ, Neubert U, Wilske B, Duray PH (1988) *Borrelia burgdorferi* in a newborn despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*, 7(4):286-9
- Gardner, T. (2001) Lyme disease. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Remington, J.S, J.O. Klein (ed), Saunders, 5<sup>th</sup> edn, Chapter 11, p.519-642.

#### **Niet in CBO richtlijn van 2013:**

- MacDonald A. (1986) Human fetal borreliosis, toxemia of pregnancy, and fetal death. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A*. Dec;263(1-2):189-200.
- Lavoie PE, Lattner BP, Duray PH, Barbour AG, Johnson HC. (1987) Culture positive seronegative transplacental Lyme borreliosis infant mortality. *Arthritis Rheum*, 30(4), 3(Suppl): S50.
- Gardner T. (1995) Lyme Disease. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*, 4<sup>th</sup> edn, Chapter 11, page 447 – 528.
- Önk G, Acun C, Kalayci M, Cagavi F, et al. (2005) Gestational Lyme disease as a rare cause of congenital hydrocephalus. *J Turkish German Gynecology Association Artemis*, 6(2), 156-157.
- Jones CR, Smith H, Gibb E, Johnson L (2005) Gestational Lyme Disease: Case Studies of 102 Live Births. *Lyme Times*. Gestational Lyme Studies 34-36 (Retrospective Study).

#### **Andere Borrelia:**

- van Holten J, Tiems J, Jongen VH (1997) Neonatal *Borrelia duttoni* infection: a report of three cases. *Trop Doct* 27(2), 115-6.
- Congenital relapsing fever (*Borrelia hermsii*). William A. Dittman Sr, Sacred Heart Medical Center, Spokane, WA. *Blood*, 15 November 2000, Vol. 96, No. 10, pp. 3333 (micrograph).
- Morb Mortal Wkly Rep 2012 Mar 16;61(10):174-6. Tickborne relapsing fever in a mother and newborn child – Colorado, 2011, CDC.

\*zwart: volledige artikel beschikbaar en gelezen; blauw: alleen abstract gelezen

#### Bekeken Review Artikelen

- Review article: MacDonald, A. (1989), Gestational Lyme borreliosis. Implications for the fetus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989 Nov;15(4):657-77.
- Schutzer SE, Janniger CK, Schwartz RA (1991) Lyme disease during pregnancy. *Cutis* 47(4), 267-8. Abstract: case with favorable outcome. Otherwise review article.
- Jovanovi R, Hajri A, Cirkovi A, et al. (1993) [Lyme disease and pregnancy]. *Glas Srp Akad Nauka Med* (43), 169-72. Women 42 with 2 or more abortions with positive serology without clinical symptoms. No Bb found. Not clear whether two seropositive women had a healthy baby afterwards and if they were treated.
- Review article: Silver, H.M., MD. (1997) Infections in Obstetrics: Lyme disease during Pregnancy. *Infectious Disease Clinics of North America* Vol 11(1):93-7.
- Walsh, CA 2006, Lyme disease in Pregnancy. Case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Survey* 62 (1) 41-48. (case in week 34 of pregnancy; no borrelia in placenta; 2 weeks Amoxicillin; good review/summary)
- Review article Hercogova J, Vanousova D (2008) Syphilis and borreliosis during pregnancy. *Dermatol Ther* 21(3), 205-9.
- Chissel, dr. S. (Sarah), 2010 (obstetrician with son with chronic lyme disease). PowerPoint presentation. Mentions paucity in publications.
- Review article: Mylonas I (2011) Borreliosis During Pregnancy: A Risk for the Unborn Child? *Vector Borne Zoonotic Dis.* 11:891-8.
- Review article: H. Nejezchlebová · K. Bečárová · A. Žákovská (2015) Tick-borne disease transmission risks between mother and fetus/child. *Pediatric pro Praxi.* (in Czech).