

Musculoskeletale klachten vaak ten onrechte aan Lyme-ziekte toegeschreven

A.A.M. BLAAUW EN J.W.J. BIJLSMA

In het typische geval van Lyme-ziekte ontwikkelt zich bij de patiënt erythema migrans in aansluiting op een tekenbeet.¹ Dit vroege symptoom kan, indien de patiënt geen adequate behandeling krijgt, gevolgd worden door neurologische aandoeningen, gewrichtsklachten en chronische huidafwijkingen.¹⁻⁶ Deze goed omschreven aandoeningen komen echter ook zonder voorafgaand erythema migrans voor.¹ Het stellen van de diagnose kan in zo'n geval moeilijk zijn. Aangezien het direct aantonen van de verwekker *Borrelia burgdorferi* in de dagelijkse praktijk vrijwel onmogelijk is, blijft Lyme-ziekte een klinische diagnose, ondanks moderne laboratoriumdiagnostiek. Het aantonen van antistoffen tegen *B. burgdorferi* is vooral in de latere fase van de aandoening behulpzaam. In de vroege fase van de ziekte zoals bij erythema migrans, zijn antistoffen vaak niet aantoonbaar.⁷ Bij latere verschijnselen zoals artritis en acrodermatitis chronica atrophicans zijn vrijwel altijd alleen nog IgG-antistoffen aantoonbaar en die blijven vaak jaren na een doorgevoerde infectie aanwezig. Klachten kunnen dan ten onrechte nog aan Lyme-ziekte worden toegeschreven.

In de algemene bevolking, maar ook in risicogroepen zoals boswachters en bezitters van jachthonden, komen patiënten voor met positieve antistoffen zonder de typische klinische verschijnselen van Lyme-ziekte.⁸⁻¹⁰ Patiënten die Lyme-ziekte hebben doorgevoerd, blijken significant vaker last te hebben van klachten van het houdings- en bewegingsapparaat en van vermoeidheid dan een controlegroep die nooit Lyme-ziekte doormaakte.¹¹ In de zogenaamde 'Lyme clinics' in de Verenigde Staten blijkt echter dat slechts een minderheid van de patiënten met de verwijfsdiagnose 'Lyme-ziekte' inderdaad met zekerheid Lyme-ziekte heeft of heeft gehad.¹²⁻¹⁵ De diagnose 'Lyme-ziekte' bleek ten onrechte te zijn gesteld bij 57% van de verwezen patiënten ('overdiagnose').¹² De meesten van dezen klaagden over chronische vermoeidheid. In de niet-medische literatuur worden specifieke klachten en vermoeidheidssyndromen vaak in verband gebracht met Lyme-ziekte, hoewel deze relatie nooit werd aangetoond.¹⁶

Wij onderzochten patiënten met persisterende klachten van het houdings- en bewegingsapparaat bij wie eerder door een andere arts de diagnose 'Lyme-ziekte' was gesteld of die zelf dachten Lyme-ziekte te hebben. Daarbij gingen wij na of de diagnose terecht was, of er sprake was van actieve Lyme-ziekte en of er overdiagnose was.

Academisch Ziekenhuis, afd. Reumatologie en Klinische Immunologie, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.
Mw.dr.A.A.M.Blaauw en prof.dr.J.W.J.Bijlsma, reumatologen.
Correspondentie-adres: mw.dr.A.A.M.Blaauw.

Zie ook de artikelen op bl. 478 en 482.

SAMENVATTING

Doel. Nagaan of bij patiënten met persisterende klachten van het houdings- en bewegingsapparaat, bij wie elders de diagnose 'Lyme-ziekte' was gesteld, inderdaad Lyme-ziekte aanwezig was.

Plaats. Polikliniek Reumatologie, Eemlandziekenhuis Amersfoort en Academisch Ziekenhuis Utrecht, Utrecht.

Opzet. Descriptief, prospectief.

Methodes. Op grond van anamnese, lichamelijk onderzoek, vroegere medische gegevens en classificatiecriteria voor Lyme-ziekte werd vastgesteld of er Lyme-ziekte in het spel was (geveest) of niet.

Resultaten. Gedurende een periode van 2 jaar werden 37 achtereenvolgende patiënten met een gemiddelde leeftijd van 50 jaar onderzocht. Bij 20 patiënten (54%) was inderdaad sprake (geweest) van Lyme-ziekte. Van deze 20 patiënten hadden 2 patiënten erythema migrans, 1 patiënt actieve synovitis van een knie, 1 patiënt acrodermatitis chronica atrophicans (deze 4 patiënten waren niet behandeld) en 1 patiënt persisterende chronische oligoarthritis. Bij 17 patiënten bleek de diagnose 'Lyme-ziekte' ten onrechte gesteld, voornamelijk op basis van specifieke, niet-inflammatoire klachten van het houdings- en bewegingsapparaat.

Conclusie. In de onderzochte patiëntengroep met persisterende houdings-/bewegingsklachten was de diagnose 'Lyme-ziekte' vrijwel even vaak terecht als ten onrechte gesteld.

PATIËNTEN EN METHODEN

In een periode van 2 jaar (1 april 1994-31 maart 1996) werden de klinische gegevens van alle achtereenvolgende patiënten die verwezen werden of zichzelf lieten verwijzen naar de polikliniek Reumatologie in verband met persisterende klachten in het houdings- en bewegingsapparaat na elders gediagnosticeerde Lyme-ziekte verzameld. Bij de patiënten werd een uitgebreide anamnese opgenomen, waarbij gevraagd werd naar de typische verschijnselen van Lyme-ziekte. Tevens werden een algemene anamnese en een anamnese gericht op specifieke reumatische aandoeningen opgenomen. Het lichamelijk onderzoek omvatte tevens onderzoek van het houdings- en bewegingsapparaat. Oriënterend laboratorium- en röntgenonderzoek werden op indicatie verricht. Vroegere medische gegevens van eerder door de patiënt geconsulteerde specialisten werden opnieuw geanalyseerd.

Diagnose. Alle patiënten werden geclassificeerd voor Lyme-ziekte op basis van de criteria die overeenkwamen met de door de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) voorgestelde (tabel 1).¹⁷ Deze criteria zijn geformuleerd voor epidemiologische doelein-

TABEL 1. Omschrijving van de klinische symptomen van Lyme-ziekte gebaseerd op CDC-criteria;¹⁷ deze criteria zijn niet bedoeld voor diagnostisch gebruik

<i>klinische manifestatie</i> <i>Lyme-ziekte</i>	<i>omschrijving/criteria</i>
erythema migrans	rode huidafwijking beginnend als rode vlek en zich uitbreidend in een periode van dagen of weken tot een afwijking van tenminste 5 cm diameter, al of niet met centrale verbleking; ronde kleine huidafwijkingen ontstaan direct na een tekenbeet voldoen niet aan deze definitie*
carditis	acuut ontstaan van tweede- of derdegraads atrioventriculair block, spontaan herstellend binnen enkele dagen of weken, eventueel gepaard gaand met myocarditis; palpities, bradycardie, bundeltakblock en myocarditis als enig verschijnsel worden niet als klinisch symptoom gerekend
neuroborreliosis	lymfocytair meningitis, craniële neuritis, radiculopathie of encefalomyelitis; encefalomyelitis moet bevestigd worden door hoge titers antistoffen tegen <i>Borrelia burgdorferi</i> in liquor cerebrospinalis en serum; hoofdpijn, vermoedigheid, paresthesiën of stijve nek als enig symptoom worden niet als criteria geaccepteerd
arthritis	recidiverende kortdurende aanvallen van objectieve zwelling in een of enkele (grote) gewrichten, eventueel gevolgd door chronische arthritis; chronische symetrische polyarthritis wordt niet als diagnostisch beschouwd†
acrodermatitis chronica atrophicans	karakteristieke roodblauwe verkleuring, aanvankelijk oedeemateus, later eventueel gevolgd door atrofie van de huid
lymphocytoma cutis	roodblauw tumorachtig huidinfiltraat

CDC = Centers for Disease Control and Prevention.

*In dit onderzoek werd herkenning van erythema migrans op foto's ook als erythema migrans geaccepteerd.⁹

†In dit onderzoek werden patiënten met alleen artralgieën, myalgieën en fibromyalgieën niet opgenomen.

den. Ze kunnen niet gebruikt worden om een diagnose te stellen voor een individuele patiënt. Wij hanteerden daarom als criteria dat er sprake moest zijn van erythema migrans of van een of meer typische latere klinische symptomen van Lyme-ziekte, bevestigd door een positieve serologische uitslag, waarbij ervan uit werd gegaan dat West-Europa een endemisch gebied is voor Lyme-ziekte. Voor de diagnose 'erythema migrans' was geen serologische bevestiging vereist. Voor alle klinische symptomen waren objectieve afwijkingen vereist, zoals bevestiging door arts, onderzoek van liquor cerebrospinalis, ECG of EMG. Als de patiënt erythema migrans op foto's herkende als iets wat hij/zij had gehad, accepteerden wij dat ook als erythema migrans.⁹ Algemene en aspecifieke symptomen zoals artralgieën, vermoedigheid, koorts, hoofdpijn, paresthesiën, palpities en myalgieën werden niet beschouwd als passend bij Lyme-ziekte, tenzij ze samen voorkwamen met een van de karakteristieke Lyme-symptomen. Een tekenbeet alleen was onvoldoende voor de diagnose 'Lyme-ziekte'.

Indien er sprake was van actieve Lyme-ziekte of in-

dien de patiënt niet of onvoldoende behandeld was met antibiotica, werd deze alsnog behandeld volgens de daarvoor geldende adviezen.^{18 19}

De klachten van het houdings- en bewegingsapparaat van de onderzochte patiënten werden geclassificeerd als 'inflammatoir' indien er ochtendstijfheid gedurende meer dan 1 h was, de klachten verminderden bij beweging en bij objectieve symptomen zoals arthritis en functiebeperking; ze werden geclassificeerd als 'niet-inflammatoir' indien er sprake was van artralgieën, myalgieën en enthesopathiën zonder objectieve afwijkingen.

Bij alle patiënten werd tijdens het onderzoek bepaald of er (nog) sprake was van een positieve antistoftiter tegen *B. burgdorferi* met een commerciële ELISA (Dako A/S, Glostrup, Denemarken).²⁰

RESULTATEN

In een periode van 2 jaar werden 37 patiënten (18 mannen en 19 vrouwen) verwezen naar de polikliniek Reumatologie van het Eemlandziekenhuis, locatie Elisabeth, te Amersfoort (n = 10) en naar de polikliniek Reumatologie van het Academisch Ziekenhuis Utrecht (n = 27). De gemiddelde leeftijd was 50 jaar (uitersten: 15-82). Van de patiënten kwamen 14 (38%) op eigen initiatief naar de polikliniek, 10 (27%) werden verwezen door de huisarts, 5 (13,5%) door een internist, 5 (13,5%) door een reumatoloog en 1 door een bedrijfsarts, 1 door een neuroloog en 1 door een dermatoloog.

Bij 20 patiënten (54%) werd inderdaad Lyme-ziekte vastgesteld of was sprake geweest van Lyme-ziekte. De klinische symptomen van deze patiënten zijn samengevat in tabel 2. Deze patiënten werden gemiddeld 4,7 jaar na de diagnose onderzocht. Van de patiënten hadden 2 een onbehandeld erythema migrans gehad, respectievelijk 10 jaar en 6 maanden voor het onderzoek, 1 patiënt had chronische synovitis van een knie en 1 acrodermatitis chronica atrophicans. Deze 4 patiënten werden allen alsnog met antibiotica behandeld, volgens gepubliceerde adviezen;^{18 19} de patiënten met doorgemaakt erythema migrans en de patiënt met Lyme-arthritis werden behandeld met doxycycline 200 mg per dag per os gedurende 4 weken en de patiënt met acrodermatitis chronica atrophicans met ceftriaxon 2 g per dag via intraveneuze toediening gedurende 3 weken. De overige 16 pa-

TABEL 2. Klinische gegevens van 20 patiënten (9 mannen en 11 vrouwen, gemiddelde leeftijd: 54,7 jaar) met actuele of eerdere Lyme-ziekte

<i>klinische gegevens</i> <i>bij diagnose</i>	<i>aantal patiënten</i>	
	<i>totaal</i>	<i>adequaat behandeld met antibiotica</i>
erythema migrans	2	2
met tekenbeet	8	6
met arthritis	2	1
neuroborreliosis	2	2
arthritis	4	4
acrodermatitis chronica atrophicans	2	1
totaal	20	16

tiënten (80%) waren reeds adequaat behandeld met antibiotica. Bij 1 patiënt was sprake van chronische oligoarthritis ten gevolge van Lyme-ziekte ondanks adequate behandeling met antibiotica. Bij 12 van deze 20 patiënten (60%) waren tijdens het onderzoek nog antistoffen tegen *B. burgdorferi* aantoonbaar.

Tijdens het onderzoek (dat dus plaatsvond gemiddeld 4,7 jaar nadat de diagnose 'Lyme-ziekte' was gesteld) bleek 1 patiënt die eerder neuroborreliosis doormaakte, oligoarthritis en sacroiliitis te hebben zodat spondylitis ankylopoetica werd gediagnosticeerd. De overige 14 patiënten en de patiënt met niet-behandeld erythema migrans 10 jaar geleden, noemden tijdens het onderzoek niet-inflammatoire klachten van het houdings- en bewegingsapparaat. Bij 6 van deze 15 patiënten bleken deze klachten te berusten op arthrosis deformans. Bij 9 patiënten waren er dus persisterende klachten zonder objectieve afwijkingen na het doormaken van Lyme-ziekte.

Bij 17 patiënten (46%) was nooit sprake geweest van de typische klinische verschijnselen van Lyme-ziekte. De klinische symptomen waarop eerder elders wel de diagnose 'Lyme-ziekte' gesteld was, staan vermeld in tabel 3. Bij 15 van deze 17 patiënten (88%) werd de diagnose gesteld op aspecifieke, niet te objectiveren klachten, die gemiddeld reeds 4,2 jaar (6 maanden-21 jaar) aanwezig waren. Bij 2 patiënten bestonden tijdens het stellen van de diagnose objectieve inflammatoire gewrichtsklachten. Van de 17 patiënten waren 12 (71%) reeds met antibiotica behandeld. Deze groep patiënten werd gemiddeld 1,7 jaar (4 weken-8 jaar) na het stellen van de diagnose onderzocht. Bij 16 patiënten (94%) bestonden ook tijdens het onderzoek (nog) aspecifieke, niet-inflammatoire pijnklachten zonder objectieve afwijkingen: 1 had spondylitis ankylopoetica. Bij 6 patiënten (35%) werden tijdens het onderzoek antistoffen tegen *B. burgdorferi* aangetoond. Gezien het ontbreken van de typische klinische verschijnselen werden deze 6 patiënten niet geclassificeerd als hebbende Lyme-ziekte.

BESCHOUWING

In dit onderzoek bleek bij 54% van de onderzochte patiënten Lyme-ziekte aanwezig te zijn (geweest); bij 46% kon het ziektebeeld niet geclassificeerd worden als Lyme-ziekte. Dit onderzoek laat opnieuw zien dat het stellen van de diagnose 'Lyme-ziekte' moeilijk blijft.

TABEL 3. Klinische gegevens van 17 patiënten (9 mannen en 8 vrouwen; gemiddelde leeftijd: 43,8 jaar) bij wie de diagnose 'Lyme-ziekte' niet kon worden bevestigd

symptomen bij het stellen van de diagnose 'Lyme-ziekte'	aantal patiënten	
	totaal	behandeld met antibiotica
artralgieën	11	8
vermoeidheid	3	2
rugklachten	1	1
inflammatoire gewrichtsklachten	2	1
totaal	17	12

Onderdiagnose. Aan de ene kant wordt de diagnose 'Lyme-ziekte' ten onrechte niet gesteld: in dit onderzoek gold dat voor 2 patiënten met erythema migrans, 1 patiënt met acrodermatitis chronica atrophicans en 1 patiënt met Lyme-arthritis. Aan de andere kant leek er in deze geselecteerde patiëntengroep sprake te zijn van overdiagnose.

Overdiagnose. Hoe lijkt deze overdiagnose te ontstaan? Vaak wordt de diagnose 'Lyme-ziekte' gesteld bij patiënten met symptomen 'compatibel met Lyme-ziekte' zonder dat objectieve afwijkingen aanwezig zijn.²¹⁻²⁴

De tweede oorzaak van overdiagnose is dat serologische tests onvoldoende gebruikt worden om de klinische diagnose te bevestigen. Dit is een gevolg van de matige reputatie van serologische tests, die vooral ontstaan is door verkeerde interpretaties van de serologische uitslagen en door fout-positieve uitslagen. De serologische test wordt meestal (onterecht) gebruikt om de diagnose 'Lyme-ziekte' te stellen en niet om de klinische diagnose te bevestigen. Aangevoerde antistoffen tegen *B. burgdorferi* hebben niet per se klinische betekenis. In de Nederlandse populatie, maar ook in risicogroepen, is door de lage voorafkans op Lyme-ziekte (lage prevalentie), de voorspellende waarde van een positieve testuitslag gering, zeker bij afwezigheid van klinische symptomen.^{9,25} Fout-negatieve uitslagen zijn zeldzaam, tenzij er sprake is van vroege verschijnselen zoals erythema migrans en vroege neurologische verschijnselen. Fout-positieve uitslagen komen bij 3-8% van de bevolking voor.^{8-10,25} Dit onderzoek was niet gericht op de waarde en de kwaliteit van de serologische bevindingen van de onderzochte patiënten bij het stellen van de diagnose. Hierover kan dan ook geen uitspraak worden gedaan. Antistoffen tegen *B. burgdorferi* werden op verschillende tijdstippen en in verschillende laboratoria bepaald. De tijd tussen de elders gedane bepalingen en ons onderzoek wisselde sterk. De vraag of andere diagnostische tests zoals een immunoblotbepaling en het gebruik van de polymerase-kettingreactie (PCR) een aanvulling kunnen geven op de klinische diagnose blijft voorlopig ter discussie staan en is een reden voor verder onderzoek (A.M. Lebech, schriftelijke mededeling, 1996).²⁶⁻²⁸

De meeste patiënten met Lyme-ziekte reageren goed op antibiotica. Indien de klachten niet reageren op de ingestelde therapie, moet de diagnose worden heroverwogen. Echter, met name Lyme-arthritis kan traag reageren op antibiotische therapie, wat een derde oorzaak van overdiagnose kan zijn. Het kan soms weken tot maanden duren voordat de synovitis volledig verdwijnt. Deze vertraagde respons kan leiden tot onnodige herhaling van de antibiotische therapie. Verergering van ontstekingsactiviteit, uitbreiding naar meerdere gewrichten of bijvoorbeeld het ontstaan van polyneuropathie suggereren dat de gegeven antibiotische therapie niet effectief was.²¹

Het tijdig herkennen en (antibiotisch) behandelen van erythema migrans zullen het ontstaan van de latere verschijnselen grotendeels voorkomen.^{29,30} Toch wordt erythema migrans niet altijd herkend en soms wordt de diagnose ten onrechte gesteld.^{31,32} Aspecifieke klachten

zoals artralgieën, paresthesieën, hoofdpijn en vermoeidheid zijn zeker beschreven bij Lyme-ziekte, maar kunnen alleen als passend bij Lyme-ziekte worden beschouwd in combinatie met objectieve klinische Lyme-symptomen. Behandeling van dit soort klachten met antibiotica leidt niet tot verbetering en is zeker niet kosteneffectief.³³ Profylactische behandeling van een tekenbeet wordt afgeraden.³⁴

CONCLUSIE

In onze geselecteerde patiëntengroep werd de diagnose 'Lyme-ziekte' vrijwel even vaak terecht als ten onrechte gesteld. Indien de diagnose ten onrechte werd gesteld, ging het meestal om langdurige, specifieke, niet-inflammatoire klachten.

ABSTRACT

Persistent musculoskeletal symptoms often attributed incorrectly to Lyme disease

Objective. To establish, in patients referred with persisting noninflammatory musculoskeletal complaints, diagnosed elsewhere with Lyme disease, whether Lyme disease was present.

Setting. Outpatient Clinic for Rheumatology, Eemland Hospital Amersfoort and University Hospital Utrecht, the Netherlands.

Design. Descriptive, prospective.

Method. Patients were classified as having had Lyme disease in the past, having ongoing Lyme disease or no Lyme disease at all, on the basis of clinical history, physical examination, and classification criteria for Lyme disease.

Results. In a two-year period 37 consecutive patients (mean age 50 years) were examined, 20 (54%) of whom had (a history of) Lyme disease. Of these 20, two suffered from erythema migrans, one of synovitis of the knee, and one of acrodermatitis chronica atrophicans (these four had not been treated), while one had persistent chronic oligoarthritis. Seventeen patients did not have Lyme disease, but were suffering from aspecific, noninflammatory musculoskeletal problems.

Conclusion. In this patient group with persisting musculoskeletal complaints, 'Lyme disease' had been diagnosed correctly as often as incorrectly.

LITERATUUR

1 Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989;321:586-96.
 2 Halperin JJ, Little BW, Coyle PK, Dattwyler RJ. Lyme disease: cause of a treatable peripheral neuropathy. *Neurology* 1987;37:1700-6.
 3 Halperin JJ, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Lyme neuroborreliosis, peripheral nervous system manifestations. *Brain* 1990;113:1207-21.
 4 Logigian EL, Steere AC. Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease. *Neurology* 1992;42:303-11.
 5 Halperin JJ, Volkman DJ, Wu P. Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1991;41:1571-82.
 6 Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990;323:1438-44.
 7 Kuiper H. Erythema migrans in Nederland; klinisch en epidemiologisch onderzoek bij 77 patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1537-41.
 8 Fahrer H, Linden SM van der, Sauvain MJ, Gern L, Zhioua E, Aeschlimann A. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis* 1991;163:305-10.
 9 Blaauw AAM, Nohlmans MKE, Bogaard AEJM van den, Linden S van der. Diagnostic tools in Lyme borreliosis: the clinical history compared with serology. *J Clin Epidemiol* 1992;11:1229-36.

10 Kuiper H, Jongh BM de, Nauta AP, Houweling H, Wiessing LG, Moll van Charante AW, et al. Lyme borreliosis in Dutch forestry workers. *J Infect* 1991;23:279-86.
 11 Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 1994;121:560-7.
 12 Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993;269:1812-6.
 13 Sigal LH, Patella SJ. Lyme arthritis as the incorrect diagnosis in pediatric and adolescent fibromyalgia. *Pediatrics* 1992;90:523-8.
 14 Hsu VM, Patella SJ, Sigal LH. 'Chronic Lyme disease' as the incorrect diagnosis in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1993;36:1493-500.
 15 Sigal LH. Anxiety and persistence of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1995;98:745-9S.
 16 Coyle PK, Krupp LB, Doscher C, Amin K. Borrelia burgdorferi reactivity in patients with severe persistent fatigue who are from a region in which Lyme disease is endemic. *Clin Infect Dis* 1994;18 Suppl 1:S24-7.
 17 Case definitions for Public Health Surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39(RR-13):19-21.
 18 Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1991;114:472-81.
 19 Cooper JD, Schoen RT, Malawista SE. Treatment of asymptomatic, retrospectively diagnosed, Lyme disease: comment on the report by Christian [letter]. *Arthritis Rheum* 1993;36:1637-8.
 20 Nohlmans MKE, Blaauw AAM, Bogaard AEJM van den, Boven CPA van. Evaluation of nine serological tests for diagnosis of Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:394-400.
 21 Sigal LH. Pseudo-Lyme disease. *Bull Rheum Dis* 1995;44:1-3.
 22 Sigal LH. Persisting complaints attributed to chronic Lyme disease: possible mechanisms and implications for management. *Am J Med* 1994;96:365-74.
 23 Sigal LH. Lyme disease: primum non nocere. *J Infect Dis* 1995;171:423-4.
 24 Ettestad PJ, Campbell GL, Welbel SF, Genese CA, Spitalny KC, Marchetti CM, et al. Biliary complications in the treatment of unsubstantiated Lyme disease. *J Infect Dis* 1995;171:356-61.
 25 Nohlmans MKE, Bogaard AEJM van den, Blaauw AAM, Boven CPA van. Prevalentie van Lyme-borreliose in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:2288-92.
 26 Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993;167:392-400.
 27 Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of Borrelia burgdorferi DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994;330:229-34.
 28 Lebech AM, Hansen K. Detection of Borrelia burgdorferi DNA in urine samples and cerebrospinal fluid from patients with early and late Lyme neuroborreliosis by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;30:1646-53.
 29 Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, Messner RP, Wong JB, Johnson RC, et al. Treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 1992;92:396-403.
 30 Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992;117:273-80.
 31 Blaauw AAM, Schuwirth LWT, Vleuten CPM van der, Rooy MJM de, Smits F, Linden S van der. Do general practitioners in the Netherlands recognize Lyme borreliosis? *J Spirochetal Tickborne Dis* 1994;3:68-73.
 32 Feder jr HM, Whitaker DL. Misdiagnosis of erythema migrans. *Am J Med* 1995;99:412-9.
 33 Lightfoot jr RW, Luft BJ, Rahn DW, Steere AC, Sigal LH, Zoschke DC, et al. Empiric parenteral antibiotic treatment of patients with fibromyalgia and fatigue and a positive serologic result for Lyme disease. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:503-9.
 34 Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder jr HM, Bell GL, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *N Engl J Med* 1992;327:1769-73.

Aanvaard op 30 december 1996