

Lyme-borreliose als beroepsziekte II

een incidentieonderzoek in de jaren 1989 en 1990

A.W. Moll van Charante¹, mw. A.P. Nauta²,
H. Kuiper³

Summary

Of 169 male forestry workers investigated in April 1989 by means of *Borrelia* (B.) burgdorferi specific ELISA tests (IgG/M) and/or questionnaire, 134 participated in a follow-up study with the same blood tests and 123 with a modified questionnaire, covering the period from April 1989 to April 1990. During the study period, 5 out of 95 seronegative workers showed positive seroconversion and 8 out of 39 seropositive workers showed negative seroconversion. The risk of becoming or staying seropositive appeared to be dependent on the number of years in forestry service. A subgroup of the workers appeared to be at high risk. Risk factors included removal of the biting tick by purely mechanical means, working and living in an area occupied by deer and active participation in forestry labour.

Having contact with horses, ponies and horse-flies appeared not to be associated with seropositive against *B. burgdorferi*.

Of the 44 workers who were seropositive in 1989 and/or 1990, none reported having complaints which could be attributed to

Lyme disease; however, one worker reported erythema migrans, which was interpreted as a sign of reinfection.

Inleiding

Lyme-borreliose is een spirochaetose die veroorzaakt wordt door *Borrelia* (B.) burgdorferi. Het micro-organisme wordt in Europa overgebracht door de teek *Ixodes ricinus*. In Nederland blijkt deze teek in alle provincies besmet te zijn (De Boer & Nohlmans, 1991). Het biologische reservoir van de spirochaet zelf wordt waarschijnlijk voornamelijk gevormd door de bosmuis en de rosse woelmuis (Walter & Liebisch 1980). In Noordamerika is het hert plaatselijk een belangrijke voorwaarde (Wilson et al., 1986 & 1988). Incidenteel zouden ook insecten het organisme kunnen overdragen (Magnarelli, 1986). Bij personen met een positieve seroconversie wordt de ziekte in ongeveer 60-80% van de gevallen klinisch manifest; soms pas jaren later (Steere et al., 1986). Specifiek is een huid-aandoening: het erythema migrans. De ziekteverschijnselen zijn verder a-specifiek. Het betreft meestal gewrichts- en hartaandoeningen en aandoeningen van het centrale en/of perifere zenuwstelsel. Het beloop van de ziekte is grillig. Exacerbaties worden gescheiden door soms langdurige perioden zonder klachten.

Risicogroepen

Risicogroepen zijn met name: 'oriënteers' (Aeschlimann, 1988) en bosarbeiders (Dutkiewicz, 1988). In 1989 rapporteerde het merendeel van een steekproef uit de werknemers van het Uitvoerend Technisch Personeel (UTP) van Staatsbosbeheer jaarlijks meermalen op de huid vastzittende teken op te merken. Bij onderzoek naar het voorkomen van antistoffen tegen *B. burgdorferi* met behulp van de immunofluorescentie test (IFA) werd daarbij een sero-

prevalentie gevonden van 19,8% (25/127) (Wiessing e.a., 1989). Het besmettingsrisico bleek daarbij een lineaire functie te zijn van het aantal tekebeten in het jaar voorafgaande aan de enquête. In dat onderzoek kon geen associatie worden vastgesteld tussen serostatus en leeftijd. Dit laatste werd verklaard door een epidemie die in zijn beginstadium zou verkeren, door een kleine halfwaardetijd voor seropositiviteit tegen Lyme-borreliose of beide. Evenmin kon een samenhang worden gevonden met het houden van dieren of met het percentage bosvegetatie in de woonplaats (Moll van Charante & Nauta, 1991). Het houden van paarden vertoonde een statistisch zwakke associatie met de serostatus ($p < 0,10$).

Het incidentie-onderzoek bij het Uitvoerend Technisch Personeel (UTP)

In 1990 zijn 201 werknemers van het UTP (SBB) uitgenodigd om deel te nemen aan een onderzoek naar het optreden van nieuwe besmettingen. Het betrof de medewerkers van dezelfde steekproef uit de 23 boswachterijen/beheers-eenheden van Staatsbosbeheer die een jaar eerder (1989) waren betrokken bij een prevalentie-onderzoek naar het beroepsrisico van deze werknemers met betrekking tot deze infectie (Moll van Charante & Nauta, 1991). Deze zijn verdeeld over een aantal functiecategorieën zoals: opzichter, boswachter, opzichter en bosarbeider. Deze laatste groep verricht, afhankelijk van de plaatselijke situatie vaak daarnaast een nevenfunctie zoals kooiker, reservaatarbeider etc. Personen die onder deze functie-categorieën vallen zullen in het hiernavolgende worden beschreven met de term 'UTP'ers'. Het doel van dit incidentie-onderzoek was te komen tot een aantal schattingen:

- van de incidentie van seroconversie onder de UTP'ers van april 1989 tot april 1990 (van negatief naar positief of van positief naar negatief);
- het verband van seropositiviteit met:
 - de klachten die met de ziekte in verband gebracht kunnen worden;

1. Bedrijfsarts-epidemioloog, Arbo adviesbureau O&O, Rijksbedrijfsgezondheids- & Bedrijfsveiligheidsdienst RBB, 's-Gravenhage.
2. Bedrijfsarts-onderzoeker, Arbo adviesbureau O&O, Rijksbedrijfsgezondheids- & Bedrijfsveiligheidsdienst RBB, 's-Gravenhage.
3. Neuroloog, vakgroep Medische Microbiologie, AMC, Amsterdam.

- enkele aspecten van de levensstijl;
- enkele basiskennmerken van de werksituatie;
- omstandigheden in de technische uitvoering, die vatbaar zijn voor maatregelen om het besmettingsrisico te verminderen;
- het houden van paarden.

Aangenomen is dat personen die werken/leven onder een groter besmettingsrisico een grotere kans hebben op een reïnfectie en daarmee op een positieve testuitslag zowel bij de bepaling van 1989 als van 1990. Bij iedere test is gezocht naar het vóórkomen van antistoffen in de M-fractie van het uit bloed bereide immuno-globuline (IgM) en in de G-fractie van dit serum-globuline (IgG). Van de personen die aan beide onderzoeken hebben deelgenomen zijn derhalve vier testuitslagen bekend: van de IgM- en de IgG-bepalingen elk twee waarden. In verband daarmee is bij de schatting van elk van de bovengenoemde associaties nagegaan of er sprake was van een trend over het aantal positieve uitslagen per persoon. Daarbij wordt de prevalentie van een bepaald kenmerk onder UTP'ers afgezet tegen het aantal tests waarop zij bij de twee onderzoeken te zamen positief hebben gereageerd; maximaal vier: tweemaal IgM-positief plus tweemaal IgG-positief. Omdat niet kon worden uitgesloten dat er sprake is van een besmettingsrisico met een epidemisch verloop is naast het hierboven genoemde serologische onderzoek een secundaire analyse uitgevoerd op de gegevens bij de RBB met betrekking tot de diagnose bij verzuim. Daarbij zijn de diagnoses bekeken die met Borrelia in verband kunnen worden gebracht en die in de jaren '80 zijn gesteld: bij UTP'ers en bij met hen vergelijkbare werkers die niet zijn blootgesteld aan werkzaamheden in het open veld.

Materiaal

In 1990 zijn 201 personen benaderd werkzaam bij 23 beheerseenheden. Deze steekproef betreft 25% van de in totaal 790 UTP'ers van SBB. Het onderzoek bestond uit:

- de titer-bepaling van de antilichamen tegen B. burgdorferi. Deze wordt uitgevoerd met de 'flagel enriched' Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA). Daarbij worden antistoffen van het type IgM en IgG bepaald. In 1989 was de bepaling van de antistof in hetzelfde cohort uitgevoerd met de Immune Fluorescence Assay (IFA). Ten behoeve van de vergelijkbaarheid van de resultaten van 1989 en 1990 zijn de bloedmonsters uit 1989 eveneens met de ELISA onderzocht;
- twee vragenlijsten, in te vullen door de UTP'er, één over gezondheidsklachten aanwezig in de betreffende periode en de arbeidsomstandigheden die voor directe beïnvloeding toegankelijk zijn (enquête 1989) en één over aspecten van de levensstijl met een mogelijk besmettingsrisico en de algemene werksituatie (enquête 1990);
- een telefonische anamnese van die personen die minstens éénmaal antistoffen hadden. Enkele van hen zijn daarna onderzocht.

De vragenlijst

Er zijn vier soorten vragen gesteld. Deze hebben betrekking op:

- voor Lyme-borreliose verdachte klachten;
- een aantal kenmerken van de levensstijl;
- basiskennmerken van de UTP'er met betrekking tot zijn omstandigheden van wonen (in een dienstwoning) en werken;
- omstandigheden van zijn werk (arbeidsomstandigheden), waarin mogelijk preventieve maatregelen kunnen worden ingepast.

Van de 176 (88%) personen die in 1989 aan het onderzoek deelnamen hebben 142 (81%) in 1990 opnieuw deelgenomen. Van de 45 personen die in 1989 niet aan het onder-

zoek deelnamen - waaronder 20 personeelsleden, uit andere beheerseenheden afkomstig of pas na 1989 in dienst gekomen - hebben in 1990 27 personen (60%) wel deelgenomen. Zie verder tabel 1. Bij $113 + 4 = 117$ personen is tweemaal bloedonderzoek verricht en bij 73 eenmaal $(138 + 152 - (2)(113) + 6 + 11 - (2)(4))$.

Methoden

Serologie

De aanwezigheid van IgG- en IgM-antistoffen tegen B. burgdorferi in de serummonsters werd bepaald met de

Tabel 1. Deelname van de UTP'ers van de steekproef 1989 aan bloedonderzoek en enquête

Jaar	Alleen bloed-onderzoek	Alleen enquête	Beide	Totaal
1989	6 (4%)	30 (17%)	138 (79%)	174
1990	11 (7%)	2 (1%)	152 (92%)	165
89-90	4 (2%)	17 (13%)	113 (85%)	134

ELISA. De grenswaarde waarboven de test werd beschouwd als positief werd bepaald aan de hand van onderzoek van de serummonsters van de 151 gezonde, controlepersonen die werden geselecteerd voor een onderzoek naar het beroepsrisico op Lyme-borreliose by UTP'ers (SBB) (Moll van Charante & Nauta, 1991). De grenswaarde werd gelegd bij het gemiddelde plus driemaal de standaarddeviatie van de absorbtie van de sera van de controlepersonen.

Aangenomen is dat bij meerdere tekebeten per jaar herbesmetting kan optreden, die weliswaar opnieuw ongemerkt kan verlopen maar wel tot een stijging of een omslag van de anti-titer aanleiding kan geven. De IFA-test (bloedmonster 1989) is in het hierna volgende buiten beschouwing gebleven.

Incidentie = aantal nieuwe gevallen tijdens seronegatieve persoonjaren

Bij de schatting van de cumulatieve duur waarin de seronegatieve UTP'ers te zamen waren blootgesteld aan het infectierisico en die voorafging aan het geobserveerde aantal positieve seroconversies zal worden aangenomen dat de seroconversies gemiddeld hebben plaatsgevonden halverwege de onderzoeksperiode. Deze geaggregeerde tijdsduur wordt aangeduid met de term: aantal seronegatieve persoonjaren.

Odds ratio

De associatie tussen een risicofactor en de serostatus van de deelnemende UTP'ers is uitgedrukt in de (prevalentie) odds ratio (OR). In een studie waarin bij afsluiting de seronegatieven nog steeds kunnen worden besmet en waarin sprake is van een 'steady state' - een stationaire toestand waarin evenveel positieve als negatieve seroconversies plaatsvinden - is deze odds ratio equivalent aan de incidence density ratio (Kleinbaum e.a., 1982) onder voorwaarde dat seropositiviteit niet leidt tot selectieve uitstoot uit het arbeidsproces noch tot verandering van blootstelling aan besmettingsrisico's. Als daarnaast nog kan worden aangenomen dat de tijdsduur waarin - na besmetting - seropositiviteit aantoonbaar blijft onafhankelijk is van de beroepsgebondenheid van de besmetting kan de prevalentie van de seropositiviteit worden geschat door het produkt van incidentie maal duur seropositiviteit. Deze tijdsduur wordt in principe overschat omdat bij een aantal personen een tussentijds negatief geworden - ►

maar niet bepaalde - serumtiter door een herinfectie weer positief geworden kan zijn.

Bij het samenvoegen van de odds ratios over de categorieën van een derde variabele - bijvoorbeeld leeftijd - is gebruik gemaakt van de Mantel Haenzel (MH) procedure (Kleinbaum e.a., 1982).

Per vraag is de prevalentie odds ratio geschat van seropositiviteit tegen B. burgdorferi. Daarbij is aangenomen dat de vragen uit de beide enquêtes betrekking hebben op min of meer stabiele gewoonten respectievelijk omstandigheden.

Ten slotte zijn de antwoorden per categorie samengevoegd tot een ongewogen somscore waarbij het riskante kenmerk is gescoord met een score = 1 en het niet-riskante of 'preventieve' kenmerk met een score = 0. Daarna zijn deze somscores afgezet tegen het aantal serumbepalingen met een positieve uitkomst. Bij de personen die alleen hebben deelgenomen aan het eerste of tweede onderzoek bedraagt het maximaal aantal positieve tests 2 (categorieën: 0; 1 of 2). Voor de groep die aan beide onderzoeken heeft deelgenomen bedraagt dit aantal 4 (categorieën: 0, 1, 2, 3 of 4).

De toets voor het verloop van de verdeling van een kenmerk over het aantal positieve tests

Voor de kenmerken van de werknemer, zijn leef- en werksituatie is nagegaan of de verdeling van het kenmerk over de personen een samenhang vertoont met het aantal positieve tests van die personen; chi-kwadraat toets voor trend met één vrijheidsgraad (df = 1). Bij deze toets is de bijdrage van groepen met minder dan 5 observaties tot een klein percentage beperkt (Armitage, 1972). Daartoe zijn de personen waarvan het bloed tweemaal is onderzocht (n = 117) in drie groepen ingedeeld, met 0, 1 & 2 respectievelijk 3 & 4 positieve tests. Ook de personen waarvan het bloed slechts eenmaal is onderzocht (n = 73) namelijk in 1989 of alleen in 1990 zijn in drie groepen ingedeeld namelijk met: 0, 1 respectievelijk 2 positieve tests. Daarna is de prevalentie van een kenmerk onder de UTP'ers afgezet tegen het volgordenummer van de categorie van seropositiviteit (0, 1 respectievelijk 2).

Het verzuimregister RBB met betrekking tot verzuim vanaf drie maanden

Van het verzuimregister dat bij de RBB is opgebouwd is dat deel onderzocht dat betrekking heeft op de diagnose die wordt gesteld als een verzorgde drie maanden heeft verzuimd. Daarbij zijn voor de jaren 1982 tot 1989 UTP'ers vergeleken met de werkers van de uitvoerende sector die niet zijn blootgesteld aan werkzaamheden in open terrein na matches voor leeftijd en geslacht. Het gaat om de aan- doeningen die met Lyme-borreliose in verband kunnen worden gebracht. Voor het verband tussen diagnose en Borrelia-besmetting heeft een onzer vooraf alle diagnoses van de RBB-classificatie opnieuw gecodeerd. De extremen van deze classificatie luiden: 'verband mogelijk' (code = 1) en 'verband zeer onwaarschijnlijk' (code = 0). Daarna is de odds ratio geschat van het risico voor UTP'ers op een mogelijk met Lyme-borreliose samenhangende aandoening door middel van een procedure waarbij het gemiddelde wordt berekend van de - gewogen - leeftijdspecifieke odds ratios; Mantel Haenzel procedure (Kleinbaum et al. 1982).

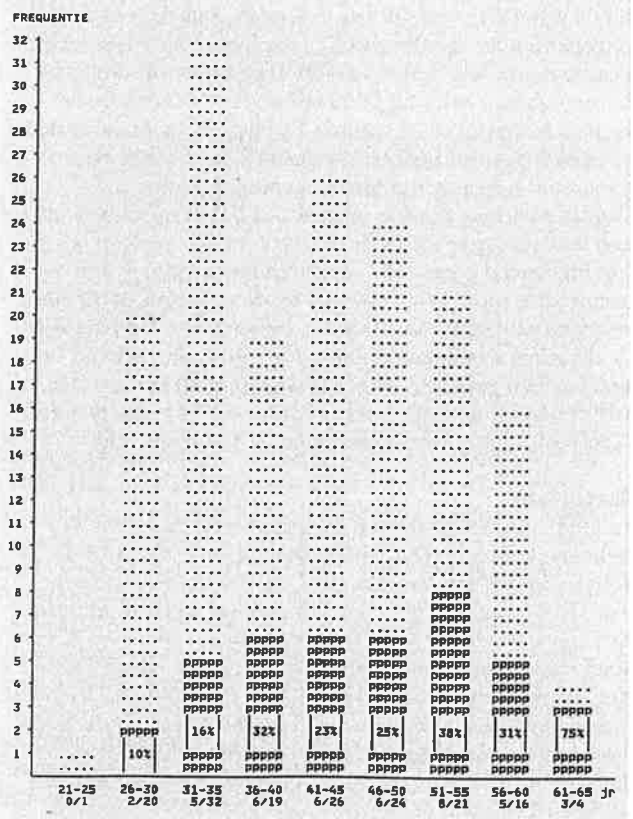
Resultaten

De prevalentie

De prevalentie van seropositiviteit (minstens één test positief) bedraagt in 1989 29,2% (42/144) en in 1990 25,2% (41/163). Voor het verband tussen serostatus en leeftijd zie figuur 1. Uit de figuur lijkt - althans voor het

begin van het dienstverband - een directe samenhang naar voren te komen tussen seropositiviteit en de duur van de blootstelling aan bosarbeid. Na een 15-tal dienstjaren neemt de prevalentie echter niet verder toe. Daarentegen neemt onder de seropositieve personen het percentage personen met meer dan één positieve testuitslag - in de beide onderzoeksjaren te zamen - ook na het 40-ste levensjaar verder toe: t/m 30 jaar: 8%; 31-40 jaar: 18%; 41-50 jaar: 24% en ≥ 50 jaar: 37%; test voor trend $X^2(df = 1) = 6,55 p = 0,001$. Binnen de groep UTP'ers lijkt derhalve een aantal personen blootgesteld te zijn aan een relatief hoog besmettingsrisico voor Borrelia burgdorferi.

Figuur 1. UTP'ers seropositief in 1990, naar leeftijds-categorieën.



Seroconversie

- De incidentie van sero-conversie van negatief naar positief bedroeg voor: de IgM-antilichamen: 6 op 119 persoonjaren (0,050 95% BI: 0,018; 0,110); de IgG-antilichamen: 3 op 97,5 persoonjaren (0,031 95% BI: 0,006; 0,090). Van de 95 seronegatieve UTP-ers werden in 1990 5 sero-positief (0,054 95% BI: 0,018; 0,126) ofwel rond 5% met een 95% BI van 2% tot 13%.
- De incidentie van seroconversie van positief naar negatief bedroeg voor: de IgM-antilichamen: 4 op 10 persoonjaren (0,400 95% BI: 0,109; 1,024); de IgG-antilichamen: 7 op 31,5 persoonjaren (0,222 95% BI: 0,089; 0,458). Van de 39 seropositieve UTP'ers werden er in het onderzoeksjaar 8 negatief (0,23 95% BI 0,097 0,36); dus rond 20% met een 95% BI van 10% tot 36%.
- Vier personen waren in 1989 bij beide bepalingen positief. Bij niet een van hen converteerden beiden titers (IgM en IgG) van positief naar negatief.
- Vijf seronegatieve personen werden in de onderzoeksperiode bij minstens één van beide tests seropositief. Omgekeerd werden 8 seropositieve personen in de onderzoeksperiode geheel negatief. Het verschil is niet significant; $P[k \leq 5 | n = 13, p = 1/2] = 0.29$ eenzijdig getoetst. Zie tabel 2.

Tabel 2. Personen die in beide onderzoeken serologisch zijn onderzocht

	Seropositief in 1990		Totaal
	Ja	Nee	
Seropositief in 1989	31	8	39
	Nee	5	95
Totaal	36	98	134

Prevalentie = incidentie maal duur

De incidentie in de onderzoeksperiode wordt geschat aan de hand van het seronegatieve deel van de steekproef waarin tijdens het onderzoeksjaar UTP'ers positief konden

Tabel 3. Odds ratios (OR) en test voor trend van mogelijke besmettingsrisico's voor Lyme-borreliose

Risicofactor	Odds ratio	Test voor trend*
<i>Gezondheidsklachten</i>		
Huiduitslag	0,31*	0,81
Gewrichtspijn	0,84	0,72
Hoofdpijn	0,55	1,57
Vermoeid	0,70	1,59
Ziek geweest	1,06	0,19
Verzuimfrekwentie > 1 x	0,64	0,65
Gebruik antibiotica in 1990	0,40	—***
<i>Life styl</i>		
Sigaretten roken	1,50	0,17
Vrije tijd in het bos	0,69	0,23
Bezit paarden	1,13	0,08
Verzorging paarden	1,54	0,00
Paarden bij huis	0,94	0,69
Paardestal bij huis	0,86	0,00
Verzorging koeien	1,35	0,00
Koeien bij huis	0,96	0,16
Koeiestal bij huis	1,08	1,73
Steekvliegen gezien bij huis	1,22	0,09
Deelname jacht	0,80	—***
Vissen in vrije tijd	0,32*	—***
Kamperen	0,86	0,03
<i>Werk situatie</i>		
's Zomers > 35 werkuren per week in het bos (mediaan)	0,98	0,56
's Winters > 35 werkuren per week in het bos (mediaan)	0,95	0,36
Steekvliegen gezien op het werk	0,92	0,04
Door steekvliegen gestoken	0,84	0,09
Reeën gezien op het werk en bij huis > 4 per maand	3,20**	1,37
<i>Arbeidsomstandigheden</i>		
Gebruik afweermiddelen	0,67	—***
Vastzittende teken verwijderen	1,96	2,06
Tekebeten per jaar > 5	1,51	0,18
Draagt per op werk	1,99	1,78
Armen bedekt bij werk	2,07	3,17
Lijf bloot op het werk	9,33**	—***
Korte broek op het werk	1,47	0,24
Laarzen op het werk	1,13	0,82
Dienstkleding op het werk	1,29	0,14
Direct omkleden na het werk	1,27	1,77
Direct douchen na het werk	0,77	0,22
Meer dan één werkpak per week	2,32*	3,41*

* $p > 0,10$.

** $p > 0,05$.

*** Te kleine aantallen voor deze tekst.

worden: 92,5 persoonjaren met 5 seroconversies = 0,0541 personen per jaar. De periode gedurende welke men na positieve seroconversie seropositief blijft - inclusief titerstijging door herinfectie - wordt geschat aan de hand van het seropositieve deel van de steekproef waarin personen in het onderzoeksjaar seronegatief konden worden: 35 persoonjaren met 8 seroconversies naar negatief = 4,375 jaren gemiddeld na positieve seroconversie. Bij een gemiddelde prevalentie (P) over 1989/1990 van 27,2 per 100 personen en een epidemie in een stationaire fase wordt $P/(1-P)$ geschat door het produkt van incidentie maal duur (Checkoway e.a., 1989): $0,0541 \times 4,375 = 0,236$. De voorspelling van de prevalentie met behulp van de actuele incidentie van nieuwe gevallen en de actuele duur van seropositiviteit levert derhalve een onderschatting van de waargenomen prevalentie: 19,1% in plaats van 27,2% gemiddeld of 25,2% in 1990.

De vragenlijsten en de resultaten van de ELISA-test

Bij minstens één positief resultaat van de ELISA-test (IgG resp. IgM) is de betreffende deelnemer bij de gelegenheid beschouwd als positief. Zie tabel 3. Deze heeft betrekking op de 113 UTP'ers die aan beide onderzoeken volledig hebben deelgenomen: bloedonderzoek en vragenlijst.

Geassocieerd met het besmettingsrisico zijn: huiduitslag (negatieve associatie); het aantal reeën gezien op het werk en bij de (dienst)woning; werken met ontbloot bovenlijf (kleine aantallen UTP'ers) en meer dan één werkpak per week. Alleen de laatste factor vertoont een significante trend in de verdeling van de proportie UTP'ers met de risicofactor over het aantal positieve tests. De mediane waarde van het aantal tekebeten dat men zich over het

Tabel 4. Regressie van somscores op het aantal positieve testresultaten

Somscore	Coëfficiënt	Standaardfout	p-waarde
Klachten	-0,088	0,071	0,22
Life style	-0,015	0,041	0,72
Werk situatie	-0,009	0,064	0,88
Arbeidsomstandigheden	0,080	0,082	0,98

onderzoeksjaar kan herinneren (n = 6) blijkt - univariaat geschat - geen significant besmettingsrisico te zijn in vergelijking tot minder dan 6 beten per jaar. Ook het houden van paarden of ponies en de nabijheid van horzels, steekvliegen of dazen vertoont geen associatie met de serostatus.

De vragenlijsten

Per aspect zijn de antwoorden op de vragenlijst tot een somscore verwerkt. Daarbij zijn de 'ja'-antwoorden op de als risicofactoren aan te merken deelfactoren tot een ongewogen somscore verwerkt. Niet een van de vier somscores bleek geassocieerd met het aantal positieve bepalingen. Zie tabel 4. Niet één groep van kenmerken vertoont met zijn somscore een significante associatie met het aantal positieve tests.

Diagnose na lang verzuim, bij UTP'ers en overige uitvoerenden

Uit het verzuimregister RBB zijn UTP'ers vergeleken met de overige werknemers in de uitvoerende sector met betrekking tot hun diagnose na drie maanden verzuim. Centraal staan daarbij de diagnoses die geclassificeerd zijn als 'mogelijk in verband met Lyme-borreliose'. Zie tabel 5. De odds ratios nemen weliswaar in de loop van de tijd af, maar de test voor trend is niet significant. ►

Tabel 5. Odds ratios in de 80-er jaren van UTP'ers versus overige uitvoerenden met een diagnose mogelijk in verband met Lyme-borreliose

Jaartal	Odds ratio	95% BI
1982	0,88	0,44 1,76
1983	1,02	0,43 2,42
1984	0,86	0,29 2,54
1985	0,84	0,30 2,36
1986	0,70	0,26 1,90
1987/88	0,50	0,10 2,52

Het specialistisch onderzoek van de seropositieven

Twee van de vijf personen die in het onderzoeksjaar '89/'90 positieve seroconversie toonden hadden ziekteverschijnselen die aan Lyme-borreliose toegeschreven kunnen worden. Bij niet een van de 39 personen die in 1989 antistoffen hadden tegen *B. burgdorferi* ontstonden in het onderzoeksjaar verschijnselen van Lyme-borreliose. Bij één van hen ontstond wel erythema migrans, hetgeen als een herinfectie moet worden beschouwd.

Discussie

De epidemie

De epidemie van Lyme-borreliose neemt niet toe. Zij verkeert mogelijk zelfs in een licht afnemende fase. De deelonderzoeken met betrekking tot het laatste decennium (onderzoek diagnoseregister RBB) en het laatste jaar (veldstudie SBB/RBB wijzen in dezelfde richting. In het laatste decennium zijn onder bosarbeiders de klachten die met Lyme-borreliose in verband gebracht kunnen worden afgenomen in vergelijking tot de werknemers in de uitvoerende sector die niet in het open veld werkzaam zijn, al is deze afname niet significant. Daarnaast levert de voorspelling van de seroprevalentie aan de hand van de actuele determinanten: incidentie en duur een onderschatting op van de geobserveerde waarde. Twee van de positieve seroconversies vonden plaats in de beheerseenheid Uchele, 2 in Zeeland en een elders. Bij seropositieve personen werd een seroconversiesnelheid van 20% per jaar geschat. Dit cijfer zou onderschat kunnen zijn doordat seropositieve UTP'ers werk verrichten waarbij herbesmetting niet zeldzaam is. Duidelijkheid hierover zou verkregen kunnen worden door de seropositieven te voorzien van een effectief gebleken afweermiddel, zoals bijvoorbeeld permethrine.

Risicofactoren

Tekebeten. Bij 6 of meer tekebeten in het laatste jaar is in dit onderzoek het besmettingsrisico niet significant hoger dan bij minder dan zes beten. Evenmin is dit het geval voor een tweedeling bij 9 of meer beten in het laatste jaar vs. minder dan 9 beten (OR = 1,35 NS). Mogelijke verklaringen voor dit verschijnsel kunnen zijn:

- regio's wisselen onderling sterk in de mate waarin de daar levende teken besmet zijn door *B. burgdorferi* (De Boer & Nohlmans 1991);
- tekebeten worden vaak niet opgemerkt;
- de tekebeet heeft op zichzelf geen sterk effect op de kans besmet te raken. In dat geval zou de wijze waarop de vastzittende teek wordt behandeld van grotere betekenis zijn;
- een combinatie van een aantal van deze verklaringen;
- personen met gezondheidsklachten merken vastzittende teken vaker op of onthouden dat langer. Bij niet meer dan één verzuim in het aan de enquête voorafgaande jaar rapporteerden de UTP'ers gemiddeld 4,1 vastzittende teken

tegenover gemiddeld 5,3 bij meer dan één verzuim, $p < 0,002$. Bij niet meer dan één gezondheidsklacht was dit aantal ook wat kleiner dan bij meerdere gezondheidsklachten (3,3 versus 5,6 $p < 0,09$).

Gezondheidsklachten. Deze klachten komen bij seropositieven minder vaak voor dan bij seronegatieven (tabel 3 OR < 1,00), maar het verschil is niet significant. Aangezien het onderzochte UTP duidelijk uiteenlopende functies omvat bestaat de mogelijkheid dat hier sprake is van een selectie van UTP'ers met klachten naar functies waarin zij minder zwaar werk verrichten en dus minder intensief met bosarbeid in aanraking komen met als gevolg een lager besmettingsrisico bij het werk. Healthy worker effect. Hierdoor zou het aantal opgemerkte vastzittende teken bij deze personen negatief beïnvloed kunnen zijn.

Het verwijderen van vastzittende teken. Bij de beantwoording van de vraag naar het verwijderen van vastzittende teken is een groot aantal technieken genoemd die niet zonder meer in twee klassen zijn in te delen. Veel toegepaste methoden blijken: zuiver mechanisch, alcohol gecombineerd met mechanisch en een groep van diverse methoden waaronder eenmaal het insmeren met benzine wordt genoemd. Zie tabel 6. Alcohol + mechanisch lijkt gepaard te gaan met het kleinste besmettingsrisico. Zuiver mechanisch verwijderen lijkt in vergelijking tot de andere methoden gepaard te gaan met een verhoogd besmettingsrisico; OR = 1,86. Dit is niet significant, maar de test voor trend heeft een p-waarde van 0,03. Bij samenvoeging van de odd ratios over de leeftijdscategorieën 'jong' (≤ 40 jaar) en 'oud' (> 40 jaar) is het besmettingsrisico

Tabel 6. Verdeling van vier groepen technieken om vastzittende teken te verwijderen over het aantal positieve testresultaten. Gegeven zijn de p-waarden voor de test voor trend

Methode	Aantal positieve testresultaten					Toets voor trend p-waarde
	0	1	2	3	4	
Niets doen	36	6	6	0	2	0,35
Alcohol + mechanisch	16	2	2	0	0	—*
Mechanisch	18	1	7	2	3	0,03
Diversen	8	0	3	1	0	—*
Totaal	78	9	18	3	5	

* Te kleine aantallen voor deze test.

co: OR (MH) = 2,44 $p < 0,10$. Dit risico is derhalve onderschat doordat van de UTP'ers die mechanisch verwijderen bijna de helft (45%) niet ouder is dan 35 jaar. De gecombineerde toepassing van alcohol en mechanisch verwijderen lijkt tegenover spontaan laten afvallen van de vastzittende teek geen slecht alternatief: OR (MH) = 0,59 niet significant, toets voor trend niet uitvoerbaar door kleine aantallen. Een mogelijke verklaring voor het risico van het zuiver mechanisch verwijderen zou kunnen luiden dat de op de teek uitgeoefende uitwendige kracht resulteert in een injectie-mechanisme waarbij de inhoud van de teek onder overdruk in de huid wordt geperst. Nadere aandacht verdient het voorstel van Sherman (1983) om - voorafgaand aan de mechanische verwijdering - de vastzittende teek te behandelen met nagellak.

Reeën gezien om huis en op het werk. De risicofactor: aantal reeën gezien op het werk en bij huis is mogelijk een ecologische factor aangezien reeën onder omstandigheden

een kritische factor vormen voor het voortbestaan van *B. burgdorferi* (Steere, 1889; Wilson et al., 1986 & 1988). Bij een tweedeling van de respondenten aan de hand van ≥ 15 reeën per maand is de odds ratio van de besmettingskans zelfs $OR = 3,63$ (95% BI 1,93 6,83) met een toets voor trend over aantal positieve tests: X^2 (df = 1) = 10,69 ($p = 0,001$). In dit kader is onderzocht of de aanwezigheid van regionale concentraties van reeën een relatie met serostatus te zien geeft. Zie tabel 7. Daarbij zijn beheerseenheden met minder dan 4 deelnemers indien mogelijk toegevoegd aan de aangrenzende beheerseenheid met het kleinste aantal deelnemers. De verdeling van de beheers-

Tabel 7. Beheerseenheden in volgorde van besmettingsgraad. Gegeven is ook het percentage UTP'ers dat meer dan 4 herten per maand opmerkt

Beheerseenheid	Negatief	Positief	p-waarde*	> 4 herten/mnd
Uchelen	7	9	0,04	(87)
Ameland	1	4	0,04	(60)
Ommen/Salland	4	4	0,24	(86)
Schoterland	3	5	0,31	(25)
Gees	2	2	0,40	(100)
Zeeland	10	6	0,45	(42)
Drentse A**	3	2	0,53	(0)
Tjonger vallei	3	2	0,53	(50)
Garderen	5	2	0,73	(80)
Meijerij	8	3	0,77	(80)
Langelo	4	1	0,87	(50)
Speulder bos	5	1	0,91	(67)
Kootwijk	5	1	0,91	(83)
Veluwe				
Noordrand	6	1	0,94	(71)
Sleenerzand	7	1	0,96	(62)
Hardenberg	6	0	1,00	(50)
Gooistreek	6	0	1,00	(0)

*Bepaald met de Fisher exact test.

** Bij dezelfde overschrijdingskans wordt - met uitzondering van Hardenberg en Gooistreek - de volgorde bepaald door het aantal positieve tests per persoon.

eenheden over serostatus vertoont in beide uiteinden tezamen niet een groter aantal eenheden dan verwacht. Na correctie volgens de regel van Bonferroni voor herhaald toetsen bedraagt het criterium voor significantie α : - 0,05/17 - 0,003. De Spearman correlatie - over de beheerseenheden ($n = 17$) - van het aantal seropositieve UTP'ers en het gemiddelde aantal reeën per maand op het werk of bij huis is in de verwachte richting: $r_{(sp)} = 0,29$ (df = 16), maar niet significant. Het aantal waargenomen reeën per maand is mogelijk een maat voor de daadwerkelijke deelname door de individuele UTP'er aan arbeid in een biotoop met jong bos en met een vochtige ondergroei die voor de overleving van de teek essentieel is. Als zodanig is het observeren van reeën waarschijnlijk te interpreteren als een maat voor deelname aan werkzaamheden in een gebied waar de teek kan gedijen. Immers, enerzijds blijkt effectieve deelname aan bosarbeid positief geassocieerd te zijn met het waarnemen van reeën; de Spearman correlatie van het aantal uren per week gewerkt in het bos 's zomers respectievelijk 's winters met het aantal waargenomen reeën bedraagt in beide gevallen 0,28 ($p < 0,0003$). Anderzijds wordt de samenhang tussen het observeren van meer dan 20 reeën per maand en meer dan 8 tekebeten in het laatste jaar geschat met een $OR = 3,75$ 95% BI 1,73 8,14 en is de Spearman correlatie van het aantal reeën met het aantal tekebeten: $r = 0,33$ signi-

ficant; $p < 0,0001$. Zie ook Wilson et al., 1986 & 1988.

Het aantal werkpakken per week. Het dragen van meer dan een werkpak per week is significant geassocieerd met het besmettingsrisico; $OR = 2,32$ $p < 0,10$; toets voor trend van personen met meer dan één werkpak over het aantal positieve tests: $X^2 = 3,41$ $p < 0,10$. Voor het dragen van één, twee, drie respectievelijk meer dan drie werkpakken per week bedragen de respectievelijke odds ratios: 1.00 (referentiewaarde); 1,51 NS; 2,36 NS en 6,11, 95% BI 2,68 13,91; toets voor trend van seropositiviteit over aantal werkpakken: $X^2 = 5,79$ $p = 0,002$. Het aantal werkpakken per week is echter niet geassocieerd met het aantal tekebeten in het laatste jaar. De Spearman correlatie tussen het aantal werkpakken per week vs. aantal tekebeten in het laatste jaar bedraagt - 0,0021 NS.

Ook deze variabele: aantal werkpakken per week kan functioneren als proxy-variabele van arbeidsomstandigheden met een verhoogd besmettingsrisico. Voorbeeld: de beheerseenheid Uchelen vertoont de hoogste prevalentie van seropositieve werknemers namelijk 56% met eveneens 56% van de werknemers 40 jaar oud of jonger vs. 64% in de rest van de steekproef. Echter, ook de incidentie van nieuwe besmettingen is ter plaatse waarschijnlijk hoog. De associatie tussen leeftijd - als proxy-variabele voor het aantal dienstjaren - en serostatus wordt voor Uchelen geschat op: $OR = 12,00$ 95% BI 4,70 30,61; vergelijk voor de overige beheerseenheden $OR = 1,91$ NS. In de beheerseenheid Uchelen geeft 100% (7/7) van de seronegatieven aan meer dan één werkpak per week te dragen en van de seropositieven 78% (7/9); gemiddeld 88% vs. 62% (40/105) in de rest van de steekproef ($OR = 4,31$ 95% BI 1,62 11,48). Het dragen van meer werkpakken kan derhalve een aspect zijn van het werken op een beheerseenheid met een hoog besmettingsrisico of eenvoudigweg een aanwijzing zijn voor direct fysiek contact met - vuil of vochtig makend - buitenwerk. In dit kader is de plaats van de beheerseenheid Uchelen ($p = 0,04$) in tabel 5 opmerkelijk, geografisch grenzend aan de beheerseenheden: Speulderbos ($p = 0,91$), Kootwijk ($p = 0,91$) en Veluwe Noordrand ($p = 0,94$).

Werken met bloot bovenlijf. Het werken met ontbloot bovenlijf lijkt het besmettingsrisico te kunnen vergroten. Het aantal respondenten met deze gewoonte is echter gering; 5 personen (3%).

Het logistisch model

De voorgaande exploratie is univariaat respectievelijk bivariaat van aard. Daarbij is steeds voor slechts één of twee variabelen de associatie geschat met seropositiviteit tegen Lyme-borreliose. Daarbij zijn de volgende vijf risicofactoren - echte of als zodanig figurerende - naar voren gekomen: leeftijd, het zuiver mechanisch verwijderen van de vastzittende teek, de beheerseenheid waar men werkt, het aantal reeën gezien op het werk of om huis per maand gemiddeld en het aantal werkpakken per week. Met behulp van de logistische regressiemethode is de simultane bijdrage geschat die deze factoren elk afzonderlijk hebben geleverd aan de seropositiviteit van de UTP'ers van de steekproef. Voor deze procedure waren de gegevens uit beide onderzoeken compleet beschikbaar bij 113 UTP'ers, waarvan 35 seropositief. Aan de vijf risicofactoren zijn drie risico's van het besmettingsproces zelf toegevoegd: het aantal tekebeten gedurende de drie jaar vóór het bloedonderzoek van 1989, respectievelijk in het jaar vóór het bloedonderzoek van 1990 en het aantal werkkuren per week van effectieve bosarbeid in de zomer. Door de colineariteit van de variabelen: aantal tekebeten in drie jaar vóór het bloedonderzoek van 1989 en in het jaar vóór

het bloedonderzoek van 1990 - $r_{(sp)} = 0,65$ ($df = 121$), $p < 0,0001$ - kan slechts één van deze variabelen in het model worden opgenomen. Het model is derhalve tweemaal geschat en het model met de beste passing is overgehouden.

Het model met dit maximale aantal variabelen luidt:
 $y = \text{Leeft} + \text{Tbeet}(3j'89)$ of $\text{Tbeet}(1j'90) + \text{Bosar} + \text{Mech} + \text{Ree} + \text{Wpak} + \text{Behrs}$

waar

- y = serostatus: seronegatief in 1989 en 1990 = 0; anders = 1;

- Leeft = de leeftijd van de UTP'er in jaren;

- Tbeet(3j'89) = het aantal tekebeten in de drie jaar vóór april 1989;

- Tbeet(1j'90) = het aantal tekebeten in het jaar vóór april 1990;

- Bosar = het aantal werkuren bosarbeid per week 's zomers;

- Mech = het mechanisch verwijderen van de teek = 1; 0 = anders;

Ree = het aantal reeën per maand gemiddeld waargenomen;

- Wpak = het aantal werkpakken per week gemiddeld gedragen;

- Behrs = de beheerseenheid waar men in 1990 werkzaam is. Deze beheerseenheden ($n = 17$) zijn in het model opgenomen als een groep binaire verklarende variabelen.

Zie tabel 8.

Indien deze analyse wordt herhaald bij een afkappunt met méér dan een seropositieve test ($n = 26$) is het effect van de beheerseenheid wel significant (X^2 ($df = 1$) = 4,53 $p = 0.017$). Het effect van zuiver mechanisch verwijderen

Tabel 8. Schatting door middel van het logistisch model van de risico's op seropositiviteit tegen B. burgdorferi

Risicofactor	Odds ratio	95%	BI
Leeftijd + 1 jaar	1,09	1,03	1,15
Tekebeten + 1 in 3 jaar	1,00	0,99	1,01
Bosarbeid 's zomers	0,98	0,95	1,02
Mechanisch verwijderen teek	2,05	0,69	6,10
Werpakken/week + 1	1,46	0,99	2,16
Reeën/maand + 1	1,07	1,02	1,12
Beheerseenheid	geen significant effect		

van de vastzittende teek is in dat geval eveneens significant (OR = 11,73 95% BI 1,50 91,84). De factoren: aantal werkpakken per week en het aantal reeën per maand zijn in dat geval echter niet meer significant.

De variabelen: het zien van reeën en het aantal werkpakken per week zijn dus gesitueerd dichtbij een wezenlijk besmettingsrisico. Het zuiver mechanisch verwijderen van de vastzittende teek en het werken op een bepaalde beheerseenheid zouden een rol kunnen spelen bij de herbesmetting.

Conclusies

Lyme-borreliose is voor UTP'ers een beroepsrisico. Er zijn geen aanwijzingen dat het voorkomen van Lyme-borreliose de laatste jaren onder hen verder toeneemt. Binnen de steekproef lijkt een aantal personen blootgesteld te zijn aan een relatief hoog besmettingsrisico. UTP'ers met aangetoonde afweerstoffen hebben tijdens de onderzoeksperiode niet vaker last van gezondheidsklachten die met Lyme-borreliose in verband kunnen worden gebracht dan seronegatieve UTP'ers. Dit kan het gevolg zijn van een selectieproces waarbij de meest gezonde UTP'ers betrokken blijven bij de uitvoering van bosarbeid. Het blijkt dat niet één van de seropositieve UTP'ers gedurende het onder-

zoeksjaar een gezondheidsprobleem heeft gekregen dat aan Lyme-borreliose kan worden toegeschreven. Van de onderzochte elementen van de life style kan niet één in verband worden gebracht met een verhoogd besmettingsrisico. Binnen de gegeven werksituatie is een verhoogd risico gevonden voor UTP'ers die bij huis en op het werk vaak reeën waarnemen of op bepaalde beheerseenheden werken. In de arbeidsomstandigheden die voor actieve beïnvloeding in aanmerking komen is een verhoogd risico gevonden voor UTP'ers die iedere week meer dan één werkpak dragen of de vastzittende teek zuiver mechanisch verwijderen. Onder de risicofactoren die zijn onderzocht komt verder de leeftijd naar voren als benadering van het aantal dienstjaren. Het aantal opgemerkte tekebeten en het aantal werkuren per week in het bos blijken aan het besmettingsrisico in het geheel niet bij te dragen. Voor dit opmerkelijke feit bij een door teken overgebrachte aandoening zijn een aantal mogelijke verklaringen genoemd.

Vervolgonderzoek is aangewezen van dezelfde steekproef van UTP'ers. Als verklarende variabelen zullen dan tevens worden onderzocht: de functie en het aantal jaren waarin de onderzochte in die functie en in de eventueel daarvoor beklede functie(s) bij (SBB) heeft gewerkt. Verder zou een deel van de vraagstelling zich moeten richten op de samenhang met het vóórkomen van reeën en die gedragsmerken die in verband kunnen worden gebracht met het aantal werkpakken dat de UTP'er per week gebruikt.

Dankwoord

Dit onderzoek kwam tot stand in samenwerking met de afdeling Veiligheid en ergonomie van SBB, hoofd L. Schaap. Financiële steun werd verleend door het Ministerie van wvc. De serologische bepalingen zijn uitgevoerd door het Microbiologisch laboratorium van het Academisch Medisch Centrum, hoofd prof. dr. J. Dankert. De onderzoeksgegevens zijn bewerkt door mw. M. T. van der Putte de Roo, Stafbureau O&O, RBB.

Literatuur

- Aeschlimann, A., L. Gern, E. Zhioua et al.; Observation of two high risk populations from the Swiss plateau, a region heavily infested with *Ixodes ricinus*-*Borrelia burgdorferi* complex. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1988, 539, 440-443.
- Armitage, P.; Statistical methods in medical research; pag. 364. Blackwell Scientific Publications. Oxford London Edingburgh Boston Melbourne, 1971.
- Bundesgesundheitsamt; Lyme-borreliose - Erkennung und Verhütung; Merkblatt Nr. 56 - Ratschlage an Aerzte. Bundesgesundheitsblatt, 1991, 4, 187-188.
- Boer, R. de & M. K. E. Nohlmans; De transmissie van Lyme-borreliose in Nederland. Vakgroep Fundamentele & Toegepaste Oecologie, Universiteit van Amsterdam, december 1991.
- Burgess, E. C.; *Borrelia burgdorferi* infection in Wisconsin horses and cows. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1989, 539, 235-243.
- Checkoway, H., N. E. Pears & D. J. Crawford-Brown; Research methods in occupational epidemiology; pag. 216. Oxford University Press. New York Oxford, 1989.
- Dutkiewicz, J., L. Jablonski & S. A. Olenchok; Occupational biohazards: a review. Am. J. Indust. Med., 1988, 14, 605-623.
- Kleinbaum, D. G., L. L. Kupper & H. Morgenstern; Epidemiologic Research principles and quantitative methods; pag. 120, 148, resp. 340. Lifetime learning publications. London Singapore Sydney Toronto, 1982.
- Kuiper H., B. M. de Jongh, A. P. Nauta, H. Houweling, L. G. Wiessing, A. W. Moll van Charante & L. Spanjaard; Lyme borreliose in Dutch forestry workers. Geaccepteerd voor publikatie door J. Inf. Dis.
- Kuiper H., A. P. van Fam, L. Spanjaard en J. Dankert; Lyme-borreliose bij uitvoerend personeel van Staatsbosbeheer: een vervolgonderzoek. Facult. Geneesk., AMC, 1991, Amsterdam.
- Magnarelli, L. A., J. F. Anderson & A. G. Barbour; The etiologic

- agent of Lyme disease in deer flies, horse flies, and mosquitoes. *J. Inf. Dis.*, 1986, 154, 355-358.
- Marcelis, L., P. de Marneffe, E. Caidron, G. Bigaignon, P. Kageruka en P. Goubu; Horse reservoir for *Borrelia burgdorferi*? *The Lancet*, 1987, i, 977.
 - Moll van Charante, A. W. & A. P. Nauta; Lyme-borreliose als beroepsziekte, een vergelijkend onderzoek. *Tijdschrift voor toegepaste Arbowetenschap* 4 (1991) nr. 1, 2-5.
 - Moll van Charante, A. W., Ongevalsrisico en bedrijfstak. *Tijdschrift voor toegepaste Arbowetenschap* 4 (1991) nr. 3, 42-48.
 - Schwartz, B. S. & M. D. Goldstein; Lyme disease: a review for the occupational physician. *J. Occ. Med.*, 1989, 31, 735-742.
 - Schwartz, B. S. & M. D. Goldstein; Lyme disease in outdoor workers: risk factors, preventive measures, and tick removal methods. *Am. J. Epid.*, 1990, 131, 877-885.
 - Schwartz, B. S., D. P. Ford, J. E. Childs, N. Rothman & R. J. Thomas; Antitick saliva antibody: a biologic marker of tick exposure that is a risk factor for Lyme disease seropositivity. *Am. J. Epid.* 1991, 134, 86-95.
 - Sherman, W. T.; Polishing off ticks. *New Eng. J. Med.*, 1983, 309, 992.
 - Steere, A.C., S. E. Malawista & D. R. Snyderman; Lyme arthritis; an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 1977, 20, 7-17.
 - Steere, A. C.; Lyme disease. *New Eng. J. Med.*, 1989, 321, 586-594.
 - Telford, S. R., T. N. Mather & S. I. Moore; Incompetence of deer as reservoirs of *Borrelia burgdorferi*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1988, 539, 429-430.
 - Walter, G. & A. Liebisch; Untersuchungen zur Biologie und Verbreitung von Zecken in Norddeutschland. *Zeit. angew. Zoologie*, 1980, 67, 449-476.
 - Wiessing, L. & H. Houweling; Lyme-borreliose bij uitvoerend personeel Staatsbosbeheer. *Infectiebulletin* 1990, 1, 19-21.
 - Wilson, M. L., G. H. Adler & A. Spielman; Correlation between abundance of deer and that of deer tick, *Ixodes dammini*. *Ann. Entomol. Soc. Am.* 1986, 172-176.
 - Wilson, M. L., S. R. Telford, J. Piesman & A. Spielman; Reduced abundance of immature *Ixodes dammini* following elimination of deer. *J. Med. Entomol.* 1988, 25, 224-228. ■