

Bestrijding van de ziekte van Lyme

Joppe W.R. Hovius en Hein Sprong

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned. Tijdschr Geneesk. 2014;158:A8175

Door de jaren heen lijken er meer teken te komen. Ook neemt het aantal patiënten met de ziekte van Lyme in Nederland toe.

Er is veel aandacht voor de ziekte van Lyme en voor andere door teken overdraagbare aandoeningen.

Op verschillende niveaus zijn meerdere landelijke initiatieven gaande om de ziekte van Lyme terug te dringen en om betere zorg te verlenen aan patiënten met aanwijzingen voor deze ziekte.

Een uniformere aanpak tussen verschillende behandelcentra, gemeenschappelijk onderzoek, en verdere uitbreiding van de scholing en nascholing van artsen en publiek kunnen een verdere verbetering zijn.

De ziekte van Lyme wordt veroorzaakt door de spirocheet *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Deze kan op mensen worden overgedragen via de beet van een teek. Er wordt geschat dat er jaarlijks ruim 1 miljoen mensen een tekenbeet oplopen.¹ Ongeveer 22.000 mensen krijgen een erythema migrans, een langzaam uitbreidende, rode huidafwijking rondom de plaats van de tekenbeet.² Een kleinere groep mensen krijgt ernstigere vormen van Lyme-ziekte, die zich kenmerken door typische huidafwijkingen, gewrichtsklachten of neurologische klachten.²

De meeste patiënten met deze infectieziekte zijn goed te behandelen met antibiotica. Een klein deel houdt echter klachten na een aanbevolen antibioticumbehandeling, waarbij er onduidelijkheid is of een aanvullende behandeling met antibiotica deze klachten uiteindelijk vermindert of wegneemt. Soms kan het lastig zijn om te bepalen of er sprake is van Lyme-ziekte, vooral bij patiënten met enkel niet-kenmerkende symptomen in combinatie met positieve uitslagen van serologisch onderzoek naar *Borrelia*.

Tekenen aan de wand Recentelijk zijn er verschillende ontwikkelingen om de zorg voor patiënten met een verdenking op de ziekte van Lyme verder te optimaliseren. Dit is mede ingegeven door de observatie dat er steeds meer mensen met tekenbeten en met erythema migrans naar de huisarts gaan.¹ Dit was de aanleiding voor het RIVM om de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) in 2010 te adviseren om alternatieve preventie- en bestrijdingsmaatregelen te onderzoeken.

In datzelfde jaar organiseerde de Nederlandse Vereniging voor Lyme-patiënten (NVLP) een burgerinitiatief. Hierin werd bij de Tweede Kamer aangedrongen op bijscholing van artsen over de ziekte van Lyme, ontwikkeling van goede gestandaardiseerde diagnostische testen, een lan-

Academisch Medisch Centrum, Amsterdams Multidisciplinair Lyme Centrum, Amsterdam.

Dr. J.W.R. Hovius, internist-infectioloog.

RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven.

Dr. H. Sprong, medisch bioloog (tevens: Wageningen UR,

Laboratorium voor Entomologie, Wageningen).

Contactpersoon: dr. J.W.R. Hovius (lyme@amc.uva.nl).

delijke gecoördineerde aanpak, meer onderzoek naar co-infecties, bredere en grootschaligere voorlichting over teken en tekenbeten, en ontwikkeling van een vaccin. Ingegeven door het burgerinitiatief heeft de Gezondheidsraad aanvullende aanbevelingen gedaan voor verdere verbeteringen.³

Inmiddels zijn er verschillende ziekenhuizen met gespecialiseerde Lyme-centra, is er een studie afgerond naar het effect van aanvullende en langere behandeling van Lyme-patiënten en is een nieuwe multidisciplinaire CBO-richtlijn 'Lymeziekte' verschenen.⁴ Tot slot is na een recent debat in de Tweede Kamer een motie aangenomen voor het oprichten van een landelijk kenniscentrum voor onderzoek naar en behandeling van patiënten met de ziekte van Lyme.

In dit artikel geven wij een overzicht van de diagnostiek en behandeling van patiënten met Lyme-ziekte. Een aantal handige websites over Lyme-ziekte staat in tabel 1.

STEEDS MEER BESMETTE TEKEN

Veel factoren hebben bijgedragen aan de toename van het aantal mensen met Lyme-ziekte. Het aantal besmette teken is de afgelopen decennia toegenomen,^{5,6} want de natuur is sterk veranderd ten gunste van de overleving van teken. Vooral het oppervlak van bosrijke gebieden is gegroeid. Het vergroten en verbinden van natuurgebieden is bedoeld om te komen tot één ecologische hoofdstructuur. Zo kunnen planten en dieren, maar ook hun parasieten en ziektekiemen, zich gemakkelijker handhaven en verspreiden. Bescherming van wilde dieren en verandering van natuurbeheer, maar ook een reductie van insecticidegebruik in de landbouw, hebben uiteindelijk geleid tot meer gewervelde dieren in de natuur en daarmee tot

een toename van het voedselaanbod voor teken. Teken worden pas boven circa 7°C actief. Het gemiddelde aantal dagen met temperaturen hoger dan 7°C is sinds 1985 met 30 dagen toegenomen. Teken kunnen dus meer dagen per jaar actief zijn dan voorheen. Een andere aannemelijke oorzaak van meer tekenbeten is dat meer mensen mogelijk langer gaan recreëren in de natuur.

Ongeveer 20% van de teken is besmet met de Lyme-spirocheet. Hoewel de besmettingsgraad kan verschillen in plaats en tijd, zijn er geen aanwijzingen dat het besmettingspercentage in de afgelopen decennia is veranderd.⁶ Een belangrijke vraag is hoe de samenstelling van de gewervelde dieren in een natuurgebied het aantal met *Borrelia* besmette teken bepaalt en daarmee het infectierisico voor mensen. Een hoge dichtheid van vertebraten betekent waarschijnlijk veel teken, maar betekent dat ook meer teken die met *Borrelia* geïnfecteerd zijn?

Voor *Borrelia burgdorferi* sensu stricto – de enige genospecies van *Borrelia* die de ziekte van Lyme veroorzaakt in de Verenigde Staten – is juist aangetoond dat als de biodiversiteit van een gebied heel hoog is, de besmettingsgraad van teken met de Lyme-bacterie relatief laag is.^{7,8} Of dat in Nederland ook zo is, valt te bezien. In Nederland zijn minstens 7 genospecies, ieder met haar unieke gastheerbereik.⁹ Een groter aantal en verschillende soorten gewervelde dieren kunnen dus leiden tot meer besmette teken en een grotere diversiteit aan *Borrelia*-genospecies en andere pathogenen.

In teken circuleren namelijk ook nog andere ziekteverwekkers, zoals Rickettsia, Babesia, Anaplasma, *Neorhlichiamikurensis* en *Borrelia miyamotoi*.^{9,10} Hoe vaak mensen ziek worden van deze micro-organismen is onduidelijk, omdat hier in de praktijk nauwelijks diag-

TABEL 1 Websites over de ziekte van Lyme

item	website
Amsterdams Multidisciplinair Lyme Centrum	www.amc.nl/AMLC
anti-tekenvaccins	www.antidote-fp7.org
cahier 'Ziekte van Lyme'	www.biomaatschappij.nl , zoeken op 'ziekte van Lyme'
LCI-richtlijn 'Lymeziekte'	www.rivm.nl , zoeken op 'LCI-richtlijn Lymeziekte'
laboratoriumdiagnostiek	www.nvmm.nl , klikken op 'Publicaties > NTMM archief', zoeken op tijdschrift '2012;20:3'
lokschappen	www.wageningenur.nl , zoeken op 'teken in Nederland'
petitie burgerinitiatief NVLP	www.lymevereniging.nl , klikken op 'Petitie' rechtsboven
PLEASE	www.lymeonderzoek.nl
tekenbeetapp	https://play.google.com , zoeken op 'tekenbeet app', klikken op 'Tekengebete - rivm-app'
tekenradar	www.tekenradar.nl

LCI = Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding; NVLP = Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten; PLEASE = 'Persistent Lyme empiric antibiotic study Europe'.

nostiek naar wordt verricht en dit niet in epidemiologische of klinische studies is onderzocht. Immunogecompromitteerde individuen lopen mogelijk een groter risico.^{11,12} De meeste patiënten met deze micro-organismen zijn te behandelen met doxycycline, net als patiënten met de ziekte van Lyme. In Centraal- en Oost-Europa zijn teken besmet met het tekenencefalitisvirus dat ernstige hersen- of hersenvliesontsteking kan veroorzaken, waarvoor geen behandeling bestaat. Voor zover bekend komt dit virus niet voor in Nederland.¹³

DIAGNOSTIEK

De ziekte van Lyme kan zich op verschillende kenmerkende, maar soms ook niet-kenmerkende manieren presenteren. De vaak eerste en vroeg gelokaliseerde manifestatie van de ziekte van Lyme, het erythema migrans, is een klinische diagnose en vereist geen aanvullende diagnostiek. Bij een atypische presentatie van het erythema migrans kan de arts aanvullend onderzoek inzetten, zoals serologisch onderzoek of histologisch onderzoek van een huidbiopt.

Klinisch beeld Ook bij patiënten met verder gevorderde ziekte van Lyme, zogeheten gedissemineerde ziekte van Lyme, is men afhankelijk van de uitslagen van aanvullend laboratoriumonderzoek en van het uitsluiten van differentiaaldiagnostische mogelijkheden. De kenmerkende verschijnselen van gedissemineerde ziekte van Lyme zijn multipale plekken op het lichaam met erythema migrans, *Borrelia*-lymfocytoom, oligoarthritis, meningoradiculitis, carditis en acrodermatitis chronica atroficans. Deze verschijnselen kunnen vergezeld gaan van niet-kenmerkende klachten als artralgie, myalgie, vermoeidheid, concentratiestoornissen of cognitieve stoornissen, die soms ook na toediening van de aanbevolen antibiotische therapie kunnen blijven bestaan.

Serologisch onderzoek De best gevalideerde diagnostische testen zijn serologisch onderzoek op de aanwezigheid van *Borrelia*: een screeningstest (ELISA of enzym-immunoassay (EIA)), gevolgd door een confirmatietest (immunoblot of PCR) op bepaalde lichaamsvloeistoffen of weefsels. In de CBO-richtlijn worden de klinische verschijnselen en symptomen van patiënten met de ziekte van Lyme en de indicaties voor serologisch onderzoek en PCR in detail beschreven.⁴

Artsen moeten rekening houden met de tekortkomingen van deze testen. Zo geldt voor PCR dat deze alleen bij bepaalde lichaamsvloeistoffen van toegevoegde waarde kan zijn, zoals huid, synoviaal weefsel of vocht, en in enkele gevallen liquor cerebrospinalis, maar niet bloed of urine. Ook is PCR gevoelig voor fout-positieve uitslagen en kan er gemakkelijk laboratoriumcontaminatie plaatsvinden. Daarom is het belangrijk dat deze test onder gecontro-

leerde omstandigheden en in geaccrediteerde laboratoria plaatsvindt.

Het is van belang te realiseren dat bij patiënten met kenmerkende klachten en een korte ziekteduur – korter dan 8 weken – een negatieve antistoftest de ziekte van Lyme niet uitsluit. Het is daarom sterk aan te bevelen bij patiënten met een kenmerkende klinische presentatie van korte duur met negatieve uitslagen van serologisch onderzoek naar *Borrelia*, dit onderzoek na enkele weken te herhalen. Ook is het belangrijk te beseffen dat positieve antistoftesten matig onderscheid kunnen maken tussen een doorgemaakte en een actieve infectie. Mede daardoor heeft een positieve testuitslag bij patiënten met langdurige klachten en niet-kenmerkende symptomen een lage positief voorspellende waarde en zal deze vaak een ‘serologisch litteken’ betreffen.

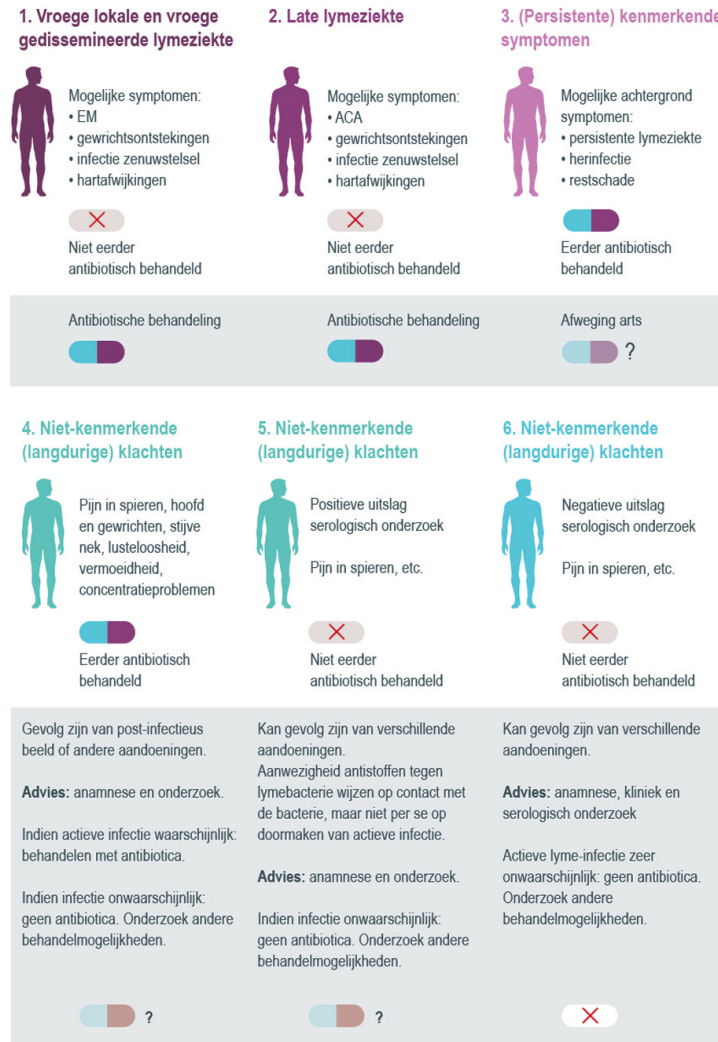
In deze context is het ook belangrijk te beseffen dat de achtergrondseroprevalentie in Nederland 4-8% betreft.¹⁴ Zoals ook wordt onderstreept door het landelijk Consensusberaad Laboratoriumdiagnostiek Lyme heeft het bepalen van de anti-IgM-antistoffen tegen *Borrelia* alleen meerwaarde bij geïnfecteerde patiënten met een korte ziekteduur,¹⁵ omdat IgM eerder positief kan worden dan IgG. Bij patiënten met langdurige klachten wijst een al dan niet solitaire positieve IgM-uitslag niet per se op een actieve infectie met *Borrelia*. Het bepalen van de rol van andere testen, waaronder zogeheten cellulaire restimulatietesten, vereist nader onderzoek en validatie.

ZORG OP MAAT

Zoals uit bovenstaande duidelijk is geworden, worden artsen regelmatig geconfronteerd met patiënten met aanwijzingen voor de ziekte van Lyme en is soms niet eenduidig vast te stellen of er van deze ziekte sprake is of is geweest. Hierdoor is het ook niet altijd duidelijk voor zowel arts als patiënt hoe verder te handelen of te behandelen. Zoals in de inleiding is geschetst zijn er al veel ontwikkelingen gaande, maar is er ruimte voor verbetering.

De huidige richtlijnen zijn goede handvatten voor het leeuwendeel van de patiënten, maar er zijn ook patiënten die om verschillende redenen buiten deze richtlijnen vallen. Een belangrijke verbetering zou een meer uniforme diagnostische en therapeutische aanpak voor gedifferentieerde patiëntengroepen zijn, zoals ook bediscussieerd in het recente advies van de Gezondheidsraad. Dit is in detail uiteengezet in de figuur.

Patiënten met Lyme-ziekte of met aanwijzingen hiervoor kunnen zich op uiteenlopende wijze presenteren. Een meer uniforme en multidisciplinaire, doch gedifferentieerde, aanpak is gewenst.¹⁶ Voor patiënten met kenmerkende symptomen (groep 1 en 2) is de diagnostiek en



FIGUUR Gedifferentieerde aanpak van patiënten met de ziekte van Lyme of met aanwijzingen hiervoor. (Bron: 'Lyme onder de loep' van de Gezondheidsraad.³)
EM = erythema migrans; ACA = acrodermatitis chronica atroficans.

behandeling veelal eenduidig (zie figuur); zij hebben de ziekte van Lyme. Patiëntengroepen 3 en 4 manifesteren zich na een eerdere diagnose 'Lyme-ziekte'. Mogelijke oorzaken van persistente klachten in deze patiëntencategorieën zijn falen van de behandeling, herinfectie, restschade of een postinfectieus syndroom. In de internationale wetenschappelijke literatuur worden deze groepen, met name groep 4, aangeduid als hebbende 'post-Lyme disease syndrome'.¹⁷

Het advies van de Gezondheidsraad stelt een gedifferentieerde aanpak voor, waarbij er ruimte wordt gelaten aan de behandelend arts in de afweging patiënten met een niet-kenmerkende presentatie of patiënten met persistente klachten na eerdere antibioticische behandeling te

behandelen of opnieuw te behandelen. In de praktijk kan deze afweging lastig zijn. Huisartsen en specialisten kunnen zich daarom beraden bij of de patiënt verwijzen naar centra met expertise op het gebied van de ziekte van Lyme.

Daarnaast hoort er een plan van aanpak te zijn voor patiënten als de verdenking op de ziekte van Lyme niet kan worden hardgemaakt of als een behandeling of proefbehandeling met antibiotica niet het gewenste effect geeft. Sommige van deze patiënten ervaren blijvende invaliderende klachten zonder dat er een somatische oorzaak is vast te stellen (somatisch onverklaarde lichamelijke klachten, SOLK). Gezien het systemische karakter van de ziekte van Lyme dienen,

indien geïndiceerd, ook meerdere medische specialisten betrokken te worden bij de analyse van een patiënt met verdenking op de ziekte van Lyme, te weten internisten-infectiologen, neurologen, reumatologen, dermatologen en artsen-microbiologen.

De richtlijnen over Lyme-ziekte zijn evidencebased en gebaseerd op de beschikbare kennis. Meer klinisch onderzoek kan helpen een aantal controverses op te lossen, zoals die over de effectiviteit van langdurige antibiotische behandeling, over de reden van persisterende klachten na antibiotische behandeling van patiënten met de ziekte van Lyme, en over de voorspellende waarden van antistoftesten of andere testen in verschillende klinische contexten.

Landelijk centrum of netwerk Om alle bovengenoemde zaken structureel aan te pakken zou een landelijk expertisecentrum c.q. kennisnetwerk een stap voorwaarts zijn. Hierin kan de multidisciplinaire zorg

(diagnostiek en behandeling) op elkaar worden afgestemd, kunnen nieuwe initiatieven voor klinisch onderzoek gemakkelijker worden gerealiseerd, waaronder een studie naar persisterende klachten nadat patiënten zijn behandeld voor de ziekte van Lyme, en kan de voorlichting van artsen en publiek worden gecentraliseerd. Hoe een dergelijk centrum of netwerk het best vorm gegeven kan worden, wordt momenteel uitgezocht door verschillende behandelcentra, het RIVM en het ministerie van VWS, in samenspraak met de patiëntenvereniging NVLP.

VOORKOMEN IS BETER DAN GENEZEN

Voor de ziekte van Lyme is er nog niet één voor de hand liggende oplossing beschikbaar, zoals een vaccin. In de VS is in 2002 een vaccin om verschillende redenen van de markt gehaald.¹⁸ Er is een Lyme-vaccin voor de Europese markt in ontwikkeling.¹⁹ 1 vaccin dat meerdere door teken

TABEL 2 Initiatieven ter bestrijding van de ziekte van Lyme*

keten	mogelijke oplossing	stand van zaken
besmette teken	minder besmette dieren	'Shooting the messenger': studie van het RIVM en Wageningen UR in samenwerking met natuurbeheerders naar de mogelijkheden en onmogelijkheden van interventies, zoals wildbeheer, landschapsbeheer, inzet van lokschapen en gebruik van entomopathogene schimmels
	minder al dan niet besmette teken	ANTIDotE: ontwikkeling van een anti-tekenvaccin (AMC in samenwerking met onder andere RIVM)
tekenbeten	minder tekenbeten	arborrichtlijnen of andere richtlijnen voor organisaties (Stigas in samenwerking met RIVM)
	meer kennis over teken en tekenbeten	persoonlijke beschermende maatregelen (Stigas) tekenradar, tekenbeetapp en 'serious game' (RIVM)
humane infectie	voorkomen humane infecties	Lyme-vaccin (Baxter)
	voorkomen dat humane infectie leidt tot ziekte	ANTIDotE: ontwikkeling van een anti-tekenvaccin (AMC in samenwerking met onder andere RIVM)
	meer kennis over Lyme-ziekte bij bevolking	'Tick test & prophylaxis proof': ZonMw-studie naar effectiviteit van profylaxe na tekenbeet (RIVM) tekenradar en tekenbeetapp voor smartphone (RIVM)
diagnostiek	verbeter kennis over Lyme-ziekte bij artsen	nascholing van huisartsen en specialisten
	verbeter diagnostiek, met name laboratoriumdiagnostiek	Consensusberaad ter bevordering van standaardisatie van diagnostiek naar <i>Borrelia</i> (NVMM in samenwerking met onder andere RIVM) ECDC: literatuurstudie naar klinische nauwkeurigheid van antistoftesten (ECDC in samenwerking met RIVM en Consensusberaad)
behandeling	verbeter behandeling	PLEASE: studie naar effectiviteit van langdurige behandeling (Radboudumc) onderzoek naar frequentie en oorzaken van persisterende c.q. langdurige klachten bij patiënten met Lyme-ziekte (RIVM, Radboudumc, AMC en Lyme Centrum Apeldoorn)

ANTIDotE = 'Anti-tick vaccines to prevent tick-borne diseases in Europe'; NVMM = Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie; ECDC = European Centre for Disease Prevention and Control; PLEASE = 'Persistent Lyme empiric antibiotic study Europe'.

* In iedere stap in de keten zijn maatregelen mogelijk om het aantal mensen met de ziekte van Lyme te verminderen.

LEERPUNTEN

- **Het bestrijden van teken en de preventie van tekenbeten voorkomt niet alleen de ziekte van Lyme maar ook infectie met andere door teken overdraagbare pathogenen.**
- **In recente richtlijnen en een rapport van de Gezondheidsraad staan behulpzame adviezen over de diagnostiek en behandeling van patiënten met de ziekte van Lyme.**
- **Als aanvulling op deze adviezen kan een uniformere diagnostische en therapeutische aanpak voor gedifferentieerde groepen van Lyme-patiënten een verbetering zijn, bijvoorbeeld door de formatie van een landelijk expertisecentrum of netwerk.**
- **Nieuwe klinische studies kunnen helpen de richtlijnen over de diagnose en behandeling van patiënten met Lyme-ziekte te verbeteren.**

overdraagbare ziektes kan voorkomen zou nog aantrekkelijker zijn. Momenteel wordt gewerkt aan zo'n vaccin in preklinisch onderzoeksverband,²⁰ maar voorlopig zijn dergelijke vaccins alleen beschikbaar voor dieren. Daarnaast wordt op verschillende niveaus gewerkt aan andere maatregelen. Een combinatie van deze maatregelen zou een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het verminderen van het aantal mensen met Lyme-ziekte (tabel 2). Er wordt al veel voorlichting gegeven over teken en tekenbeten. Wellicht kan dat nog beter, bijvoorbeeld door verschillende doelgroepen op de juiste manier en op het juiste moment te informeren. Een 'serious game', informatieve websites en een applicatie voor smartphones waarbij informatie over teken en tekenbeten wordt gecombineerd met een 'tekenactiviteitsverwachting' zijn al in gebruik. Samen met Wageningen University onderzoekt het RIVM of er mogelijkheden zijn het aantal teken te verlagen. Op plaatsen waar veel mensen in de natuur recreëren kan dat het aantal tekenbeten verminderen. Er wordt gezocht naar methoden die minimale effecten hebben op de natuur zelf. Het maaien van picknick- en speelplaatsen, begrazing van wandelpaden met 'lokschappen' of wildbeheer liggen meer voor de hand dan het toepassen van insecticiden of antibiotica in de natuur.²¹ Overleg met natuurorganisaties is nodig om gezamenlijk te kunnen bijdragen aan een gezonde natuur voor mens en dier.

Antibiotische profylaxe Toch zijn niet alle preventieve maatregelen even zinvol. Een Amerikaanse studie laat zien dat met antibiotische profylaxe na een tekenbeet de ziekte van Lyme grotendeels voorkomen kan worden.²² In de Nederlandse situatie zou dat betekenen dat ongeveer 50 mensen antibiotische profylaxe na een tekenbeet moeten krijgen om 1 patiënt met erythema migrans te voorkomen, en dat ongeveer 300 mensen profylactisch behandeld moeten worden om 1 patiënt met gedissemineerde Lyme-ziekte te voorkomen.⁵ De *Borrelia*-besmetting van de teek is op dit moment een slechte voorspeller. Het is daarom nog niet aan te raden om het geven van antibiotische profylaxe te laten leiden door uitslagen van commercieel verkrijgbare tekentesten maar ook niet door die van PCR-testen.^{5,23} De richtlijnen adviseren profylaxe te bespreken met de patiënt, als de teek langer dan 24 h vastzat en de patiënt zich binnen 72 h meldt na het verwijderen van de teek. Of profylaxe uiteindelijk wordt voorgeschreven wordt dus door arts en patiënt samen besloten.

CONCLUSIE

Het aantal patiënten met de ziekte van Lyme lijkt toe te nemen.^{1,6} Hier zijn diverse redenen voor, die ieder weer mogelijkheden bieden tot ingrijpen om zo het risico op Lyme-ziekte te verlagen. Ook als het gaat om diagnostiek en behandeling van patiënten met een verdenking op Lyme-ziekte zijn er recentelijk stappen gezet. De meest recente ontwikkeling is de voorbereiding van de formatie van een landelijk kennisnetwerk of expertisecentrum, waartoe de eerste voorzichtige stappen worden gezet door meerdere behandelcentra, het RIVM en het ministerie van VWS, in samenspraak met de Nederlandse Vereniging voor Lyme-patiënten.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 13 augustus 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7986

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A7986**

LITERATUUR

- 1 Hofhuis A, Harms MG, van der Giessen JWB, Sprong H, Notermans DW, van Pelt W. Ziekte van Lyme in Nederland 1994-2009. *Infectieziekten Bulletin*. 2010;21:84-7.
- 2 Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012;379:461-73.
- 3 Lyme onder de loep. Publicatienr 2013/12. Den Haag: Gezondheidsraad; 2013.
- 4 Richtlijn Lymeziekte. Utrecht: CBO; 2013.
- 5 Hofhuis A, Herremans T, Notermans DW, et al. A prospective study among patients presenting at the general practitioner with a tick bite or erythema migrans in The Netherlands. *PLoS ONE*. 2013;8:e64361.
- 6 Sprong H, Hofhuis A, Gassner E, et al. Circumstantial evidence for an increase in the total number and activity of Borrelia-infected Ixodes ricinus in the Netherlands. *Parasit Vectors*. 2012;5:294.
- 7 Ostfeld RS, Keesing F. Straw men don't get Lyme disease: response to Wood and Lafferty. *Trends Ecol Evol*. 2013;28:502-3.
- 8 Wood CL, Lafferty KD. Biodiversity and disease: a synthesis of ecological perspectives on Lyme disease transmission. *Trends Ecol Evol*. 2013;28:239-47.
- 9 Coipan EC, Jahfari S, Fonville M, et al. Spatiotemporal dynamics of emerging pathogens in questing Ixodes ricinus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:36.
- 10 Hovius JW, de Wever B, Sohne M, et al. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete Borrelia miyamotoi in Europe. *Lancet*. 2013;382:658.
- 11 Welc-Fałęciak R, Siński E, Kowalec M, Zajkowska J, Panczewicz SA. Asymptomatic "Candidatus Neoehrlichia mikurensis" infections in immunocompetent humans. *J Clin Microbiol*. 2014;52:3072-4.
- 12 Grankvist A, Andersson PO, Mattsson M, et al. Infections with the tick-borne bacterium "Candidatus Neoehrlichia mikurensis" mimic noninfectious conditions in patients with B cell malignancies or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1716-22.
- 13 Reusken C, Reimerink J, Verduin C, Sabbe L, Cleton N, Koopmans M. Case report: tick-borne encephalitis in two Dutch travellers returning from Austria, Netherlands, July and August 2011. *Euro Surveill*. 2011;16:16.
- 14 Nohlmans MK, van den Bogaard AE, Blaauw AA, van Boven CP. Prevalentie van Lyme-borreliose in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1991;135:2288-92.
- 15 Ang CW, van Burgel ND. Borrelia-serologie in de Nederlandse situatie: interpretatie van testuitslagen en ontwikkelingen. *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*. 2012;20:120-5.
- 16 Hovius JWR, Speelman P. Chronische Lymeziekte; een verwarrende entiteit. *Tijdschrift voor Infectieziekten*. 2012;7:20-9.
- 17 Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1089-134.
- 18 Lantos PM. Lyme disease vaccination: are we ready to try again? *Lancet Infect Dis*. 2013;13:643-4.
- 19 Wressnigg N, Pöllabauer EM, Aichinger G, et al. Safety and immunogenicity of a novel multivalent OspA vaccine against Lyme borreliosis in healthy adults: a double-blind, randomised, dose-escalation phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:680-9.
- 20 Sprong H, Trentelman J, Seemann I, et al. ANTIDotE: anti-tick vaccines to prevent tick-borne diseases in Europe. *Parasit Vectors*. 2014;7:77.
- 21 Piesman J. Strategies for reducing the risk of Lyme borreliosis in North America. *Int J Med Microbiol*. 2006;296(Suppl 40):17-22.
- 22 Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al; Tick Bite Study Group. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med*. 2001;345:79-84.
- 23 Sprong H, Docters van Leeuwen A, Fonville M, et al. Sensitivity of a point of care tick-test for the development of Lyme borreliosis. *Parasit Vectors*. 2013;6:338.