



LCI-richtlijn Lymeziekte

Deze richtlijn is een verkorte variant op de [CBO-richtlijn Lymeziekte](#), meer gericht op de GGD-praktijk. De diagnostiekparagraaf is tot stand gekomen in samenwerking met de NVMM. De LCI-richtlijn wijkt nauwelijks inhoudelijk af van de CBO-richtlijn. Waar aanvullende literatuur is, bovenop de literatuurlijst van de CBO-werkgroep, is dat vermeld met een PubMed identifier. De overige literatuurverwijzingen zijn te vinden in de CBO-richtlijn.

1. Historie

Lymeziekte is de meest voorkomende door teken overdraagbare ziekte in grote delen van Noord-Amerika, Europa en Azië. De zoönose is vernoemd naar het kleine dorp Old Lyme in de Verenigde Staten van Amerika waar halverwege de jaren zeventig van de vorige eeuw het verband werd gelegd tussen tekenbeten en een verscheidenheid aan ziekteverschijnselen. Niet veel later werd de spirocheet *Borrelia burgdorferi* ontdekt. Sindsdien kunnen ziekteverschijnselen die al in de 19e eeuw zijn beschreven - waaronder het syndroom van Bannwarth - worden toegeschreven aan Lymeziekte.

2. Ziekte

2.1 Verwekker

Borrelia burgdorferi sensu lato behoort tot de orde van spirocheten. Spirocheten zijn een stam van spiraalvormige bacteriën die zich van andere micro-organismen onderscheiden door de lokalisatie van hun flagellen die in de lengte tussen de binnenste en de buitenste membraan lopen. Het genoom van *Borrelia burgdorferi* sensu lato is relatief klein. Een opvallend aspect van het genoom van *Borrelia burgdorferi* sensu lato is het grote aantal lipoproteïnen. Differentiële expressie van sommige van deze lipoproteïnen is cruciaal voor de spirocheet om zich te kunnen aanpassen aan de verschillende milieus die hij tegenkomt gedurende zijn levenscyclus tussen de teek en de verschillende gastheren.

Op basis van genetische verschillen kan *Borrelia burgdorferi* sensu lato in meerdere genospecies onderverdeeld worden. Wereldwijd zijn ongeveer achttien *Borrelia*-genospecies beschreven, afkomstig uit Europa, Azië, noordelijk Afrika en Noord-Amerika ([PMID 21414082](#)). Enkele van deze genospecies worden in verband gebracht met Lymeziekte, terwijl andere geen ziekmakende eigenschappen lijken te bezitten. Van sommige genospecies is nog niet helemaal duidelijk of ze wel of geen ziekte veroorzaken. In Noord-Amerika wordt van de humaan-pathogene soorten slechts *Borrelia burgdorferi* sensu stricto gevonden. In Europa en Azië wordt de grootste diversiteit aan genospecies beschreven. In Nederland komen vooral *B. afzelii*, *B. garinii* en in mindere mate *B. burgdorferi* sensu stricto voor. Ook wordt sporadisch *B. spielmanii* of *B. bavariensis* aangetroffen. Daarnaast komen er nog andere *B. burgdorferi* sensu lato-species voor waarvan de pathogeniciteit minder eenduidig is beschreven, zoals *B. valaisiana* en *B. lusitaniae*.

2.2 Pathogenese

De schade die door de infectie kan worden veroorzaakt is grotendeels een gevolg van een ('doorgeslagen of aanhoudende') aangeboren en verworven afweerreactie van de gastheer. Er zijn geen toxines of toxine-achtige eiwitten van *Borrelia* geïdentificeerd. *Borrelia burgdorferi* sensu lato maakt gebruik van

tekenspeekseiwitten om een vroege infectie van de gastheer te bewerkstelligen. Er zijn meerdere mechanismen beschreven waarmee *Borrelia* poogt het immuunsysteem van de gastheer te omzeilen bij een langdurige infectie, zoals eiwitten die het complementsysteem remmen en het blijven veranderen ('recombineren') van belangrijke immunogene oppervlakte-eiwitten.

2.3 Incubatieperiode

De incubatieperiode, van tekenbeet tot erythema migrans (EM), duurt meestal 1-2 weken (spreiding enkele dagen tot 2-3 maanden). Het kan echter voorkomen dat het eerste stadium (EM) niet optreedt of niet wordt opgemerkt. Een 'zomergriepje' kan dan duiden op een *Borrelia*-infectie.

2.4 Ziekteverschijnselen

De klinische uitingen van Lymeziekte zijn divers en berusten voornamelijk op een infectie van de huid, grote gewrichten, het zenuwstelsel en in mindere mate het hart. Daarnaast zijn talrijke andere symptomen beschreven die kunnen samengaan met Lymeziekte. *Borrelia garinii* met neurologische verschijnselen en *Borrelia afzelii* met huidmanifestaties. Er is echter een grote mate van overlap. Klachten kunnen sterk in aard en ernst wisselen en het onderscheid tussen Lymeziekte en andere ziekten kan soms moeilijk zijn omdat de klinische verschijnselen andere oorzaken kunnen hebben. Men kan Lymeziekte grofweg onderverdelen in drie stadia met typische uitingsvormen.

Stadia van Lymeziekte met (meestvoorkomende) uitingsvormen en percentage van alle lymemanifestaties in Europa:

Ook te vinden in de [CBO-richtlijn](#) en gebaseerd op [PMID 7566023](#) en [PMID 10584895](#).

Vroege gelokaliseerde Lymeziekte:

- Erythema migrans (EM): 77-89%
- Borrelia-lymfocytoom: 2-3%

Vroege gedissemineerde Lymeziekte:

- Multiple EM: 5%
- Vroege neuroborreliose: 3-16%
- Lyme-artritis: 5-8%
- (Myo)carditis met AV blokkade: < 1%

Late gedissemineerde Lymeziekte:

- Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA): 1-3%
- Late neuroborreliose: *wordt aangevuld zodra informatie beschikbaar is*
- Late Lyme artritis: *wordt aangevuld zodra informatie beschikbaar is*
- Gedilateerde cardiomyopathie: *wordt aangevuld zodra informatie beschikbaar is*

De indeling in stadia is enigszins arbitrair. Klinisch is het onderscheid tussen vroege gedissemineerde en late gedissemineerde Lymeziekte niet altijd goed te maken. Vrijwel alle symptomen die bij vroege Lymeziekte zijn beschreven, kunnen ook een langdurig beloop hebben. Bovendien kunnen de symptomen die bij vroege gedissemineerde en late gedissemineerde Lymeziekte worden beschreven zich ook al kort na besmetting voordoen. Ook kunnen in een minderheid van de gevallen klachten blijven bestaan na aanbevolen antibiotische therapie. Beeldmateriaal van de hieronder beschreven manifestaties is te zien op de website [EUCALB](#) (European Union Concerted action on Lyme Borreliosis) en de in 2013 verschenen [CBO-richtlijn](#).

Vroege gelokaliseerde Lymeziekte

Erythema migrans (EM) is verreweg de meest voorkomende uiting van Lymeziekte in Europa. Het is een uitbreidende rode huidafwijking op de plek van de tekenbeet, in afmeting variërend van 5 tot 75 cm (gemiddeld 15 cm) en met vaak een centrale verbleking. Het wordt lang niet altijd opgemerkt of onderkend. De huidafwijking kan gepaard gaan met systemische symptomen, zoals koorts, spieren- en gewrichtspijn, of met lokale klachten als jeuk, een branderig gevoel en pijn. EM kan, onbehandeld, weken (tot maanden) aanwezig blijven. Naast de beschreven typische presentatie kan een EM zich ook atypisch presenteren. Een 'zomergriepje' (dat wil zeggen een griepig/koortsig gevoel met spierpijnen zonder evidente respiratoire of andere lokaliserende klachten en zonder de aanwezigheid van EM) kan ook wijzen op vroege (gelokaliseerde of gedissemineerde) Lymeziekte.

Bij meerdere tekenbeten in dezelfde periode kan EM als vroege gelokaliseerde Lymeziekte op meerdere plaatsen op het lichaam tegelijk optreden, waarbij onderscheid gemaakt moet worden met multipele EM als uiting van vroege gedissemineerde Lymeziekte ([PMID 17721649](#)).

Een relatief zeldzame cutane uiting van vroege Lymeziekte is het *Borrelia*-lymfocytoom. Deze manifestatie houdt het midden tussen vroege gelokaliseerde en gedissemineerde Lymeziekte, aangezien er ook frequent een erythema migrans aanwezig is ten tijde van de presentatie. Het is een blauw-rode verheven nodulaire huidafwijking, voornamelijk gelokaliseerd op de oorlel of tepelhof. Het komt hoofdzakelijk voor in Europa, vaker bij kinderen en kan spontaan verdwijnen.

Vroege gedissemineerde Lymeziekte

Een onbehandelde infectie kan dissemineren in:

- multipele erythema migrans
- neuroborreliose
- Lyme-artritis
- (myo)carditis met (partiële) atrioventriculaire (AV)-blokkade.

Deze manifestaties ontstaan doorgaans weken of maanden na de tekenbeet.

Andere mogelijke manifestaties, zoals 'sudden deafness' of oculaire manifestaties (uveïtis), zijn zeldzaam en niet altijd duidelijk gerelateerd aan Lymeziekte. Bij twijfel of een bepaalde ziekte-uiting kan passen bij Lymeziekte en of deze verdere diagnostiek dan wel behandeling behoeft, is overleg met een specialist noodzakelijk.

Multipele EM

Multipele EM betreft vaak homogene, scherp begrensde en licht rode ovale laesies. Ze zijn over het algemeen kleiner dan de primaire laesie. In de USA wordt multipele EM vaker gezien dan in Europa.

Vroege neuroborreliose

Dit ziektebeeld presenteert zich hoofdzakelijk als een pijnlijke radiculitis met intermitterende hevige en schietende pijnen in een extremiteit of de romp, al dan niet gepaard gaande met gevoelsstoornissen en krachtsverlies. Het kan zich ook presenteren als een craniale neuritis (bijvoorbeeld met een nervus facialisparese, vooral bij kinderen). Bij volwassen patiënten met een geïsoleerde perifere facialisparese zonder enige andere neurologische aandoening lijkt infectie met

Borrelia burgdorferi sensu lato in een kleine minderheid de oorzaak. In zeldzamere gevallen kan vroege neuroborreliose zich presenteren als een subacute lymfocyttaire meningitis met hoofdpijn en lichtschuwheid. Dit laatste wordt vaker in de USA gezien en lijkt dus geassocieerd met *Borrelia burgdorferi* sensu stricto-infectie.

Lyme-artritis

Infectie van de gewrichten met *Borrelia burgdorferi* sensu lato in het kader van een vroege gedissemineerde manifestatie van lymeborreliose presenteert zich als een oligo-artritis of mono-artritis. Het betreft in de meerderheid van de gevallen de knie.

(Myo)carditis met (partiële) atrioventriculaire (AV)-blokkade

Cardiale symptomen door disseminatie van *Borrelia* bij volwassenen zijn zeer zeldzaam en zijn vaak het gevolg van (AV-)geleidingsstoornissen, al dan niet met ritmestoornissen. Patiënten kunnen klachten hebben als hartkloppingen en syncope. De cardiale manifestaties treden meestal op na of tegelijk met andere symptomen van Lymeziekte zoals erythema migrans, artritis en neurologische klachten. Het totaal AV-blok verdwijnt normaliter binnen 1 week en de overige geleidingsstoornissen binnen een periode van 6 weken. Er bestaat een breed scala aan andere cardiale uitingen en symptomen die in casuïstische beschrijvingen zijn toegeschreven aan Lymeziekte, waarvan de causaliteit niet altijd even duidelijk is.

Late gedissemineerde Lymeziekte

Late manifestaties van Lymeziekte ontstaan binnen een termijn van maanden tot jaren en kunnen zijn:

- acrodermatitis chronica atroficans (ACA)
- late neuroborreliose
- late Lyme-artritis
- gedilateerde cardiomyopathie
- chronische Lymeziekte, persisterende Lymeziekte en post-Lymeziektesyndroom

Het is belangrijk te beseffen dat een groot gedeelte van de patiënten met late manifestaties zich geen erythema migrans, en soms ook geen tekenbeet, kan herinneren.

Acrodermatitis chronica atroficans (ACA)

Acrodermatitis chronica atroficans (ACA) is de meest voorkomende uiting van late gedissemineerde Lymeziekte in Europa. De afwijking kan zich voordoen tot jaren na de initiële infectie en betreft een blauw-rode atrofische huidafwijking. De afwijkingen kunnen, indien langer bestaand, zeer evident zijn of heel subtiel. Periarticulaire noduli en met name een sensorische polyneuropathie treden hierbij geregeld op. ACA is meestal gelokaliseerd op de plantaire zijden van de voeten of distale delen van de benen bij vrouwelijke patiënten ouder dan 40 jaar. Het kan ook voorkomen aan de (onder)armen of handen. In de differentiaaldiagnose staat, met name als het afwijkingen aan de benen betreft, veneuze insufficiëntie. De aandoening ontstaat zeer geleidelijk in maanden tot jaren. Initieel is er sprake van oedeem, terwijl later in het beloop onomkeerbare atrofie op de voorgrond staat. ACA is meestal eenzijdig; in 30% van de patiënten zijn twee of meer ledematen aangedaan.

Late neuroborreliose

Late neuroborreliose is uiterst zeldzaam en uit zich als een encefalitis, encefalomyelitis, meningo-encefalitis, radiculomyelitis, en/of hersenzenuwuitval gedurende langere tijd (> 6 maanden). Encefalomyelitis kan zich presenteren als een langzaam progressieve myelopathie, een verergerende spastische para- of tetraparese of gehoorverlies. Tevens kan het perifere zenuwstelsel aangetast zijn en kan er een axonale sensorische polyneuropathie optreden (zoals bijvoorbeeld bij ACA).

Late lyme-artritis

Een late lyme-artritis kan zich maanden tot jaren na een tekenbeet uiten als asymmetrische, intermitterende aanvallen van gewrichtspijn en zwelling, die dagen, weken of maanden kan aanhouden. Doorgaans zijn één of meerdere grote gewrichten aangedaan en bijna altijd de knie. De meeste patiënten reageren goed op antibiotica, maar een klein percentage houdt chronische gewrichtsontsteking. Van hen zal een deel een goede reactie hebben op een additionele antibiotische behandeling. Er kan echter ook sprake zijn van zogeheten antibiotica refractaire lyme-artritis: een artritis die niet reageert op aanvullende antibiotische behandeling. De oorzaak hiervan is niet een persisterende *Borrelia*-infectie, maar een immuungemedieerde ontsteking in afwezigheid van een actieve infectie. Deze kan goed reageren op immunosuppressieve of anti-inflammatoire medicijnen.

Gedilateerde cardiomyopathie

Een gedilateerde cardiomyopathie is een zeer zeldzame uiting van Lymeziekte. Slechts zelden worden hierbij spirocheten geïsoleerd door middel van een kweek uit harstspierweefsel. Het is dan ook gesuggereerd dat de symptomen worden veroorzaakt door verlittekening van het myocard en niet door een persisterende ontsteking ten gevolge van de aanwezigheid van de spirocheet.

Chronische Lymeziekte, persisterende Lymeziekte en post-Lymeziektesyndroom

Uit bovenstaande blijkt dat Lymeziekte een chronisch beloop kan hebben. Men spreekt dan van late (gedissemineerde) Lymeziekte in plaats van 'chronische Lymeziekte', omdat met chronische Lymeziekte in de literatuur (en met name daarbuiten) uiteenlopende ziekte-uitingen worden geduid.

De term persisterende Lymeziekte (persisterende infectie met de *Borrelia*-bacterie) kan worden overwogen als kenmerkende symptomen van Lymeziekte persisteren na aanbevolen antibiotische therapie. Doorgaans is dit een zeldzaam waargenomen fenomeen.

Van het post-Lymeziektesyndroom kan men spreken bij patiënten met een gedocumenteerde episode van volgens de richtlijnen behandelde Lymeziekte en daarna persisterende niet-kenmerkende klachten, waaronder vermoeidheid, spier- en gewrichtspijnen, hoofdpijn, concentratiestoornissen en tintelingen. Hier is een eenduidige internationale definitie voor ([PMID 17029130](#)). Het is tot op heden niet duidelijk wat de precieze genese is van dit symptomencomplex. Ook is het niet duidelijk hoe vaak dit exact voorkomt, maar bestaande studies rapporteren percentages van 0-20% van de behandelde lymepatiënten. In de [CBO-richtlijn Lymeziekte](#) wordt de term post-Lymeziektesyndroom vermeden, omdat deze benaming een persisterende *Borrelia*-infectie zou uitsluiten en omdat het suggereert dat de klachten uniek zijn voor Lymeziekte. In de internationale

literatuur is niet aangetoond dat dergelijke klachten in mensen worden veroorzaakt door een persisterende *Borrelia*-infectie. Het nut van aanvullende antibiotische therapie is in vier placebogecontroleerde studies niet aangetoond.

[arbo]

Ziekteverschijnselen in relatie tot arbeidsongeschiktheid

De ziekteverschijnselen van Lymeziekte uiten zich voornamelijk als een infectie van de huid, grote gewrichten, het zenuwstelsel en zelden in het hart. De aard en ernst van de klachten wisselen sterk.

Of een werknemer arbeidsgeschikt is, is afhankelijk van de optredende gezondheidsklachten. De belastbaarheid verschilt per aandoening; carditis en artritis leiden tot verminderde fysieke belastbaarheid en vroege neuroborreliose kan leiden tot een verminderde cognitieve of fysieke belastbaarheid. Behandeling met antibiotica lijkt het herstel te bespoedigen. De meeste lymepatiënten herstellen volledig na behandeling. Soms blijven (rest)klachten, zoals vermoeidheid geheugen- en concentratiestoornissen en hoofdpijn, langdurig bestaan waardoor een werknemer in zijn functioneren wordt belemmerd ([NVAB, RIVM, 2014](#)).

Bij behandeling met antibiotica is de huid gevoeliger voor UV-licht. Hiermee moet rekening worden gehouden indien er buiten werkzaamheden moeten worden verricht. ([NVAB, RIVM, 2014](#))

Serologische screening op antistoffen, bijvoorbeeld in het kader van PMO of PAGO wordt als niet zinvol beschouwd. Aangeraden wordt dit uitsluitend uit te voeren in het kader van een epidemiologisch onderzoek ([CBO-richtlijn](#)).

2.5 Verhoogde kans op ernstig beloop

Hoe langer de teek heeft vastgezet des te groter de kans op overdracht van de *Borrelia*-bacterie en daarmee het ontwikkelen van Lymeziekte. Hoe lang de teek heeft vastgezet zegt niets over het beloop van de ziekte.

Een specifiek polymorfisme in het toll-like receptor (tlr)2-gen, dat voorkomt in circa 10% van de Kaukasische mensen, lijkt juist te beschermen tegen het optreden van late gedissemineerde Lymeziekte ([PMID 16081826](#)).

Immuungecompromitteerden

In theorie zouden mensen met een verminderde functie van het afweersysteem (door een aangeboren of verworven immuunstoornis) een grotere kans kunnen hebben op het ontwikkelen van Lymeziekte, maar ook een verhoogde kans op een ernstig beloop en moeilijker te behandelen ziekte. Uit diermodellen blijkt een verhoogde kans op een ernstig beloop van onbehandelde Lymeziekte bij dieren met aangeboren of verworven immuunstoornissen (vaak genetisch gemodificeerde muizen) of dieren die immunosuppressieve medicatie krijgen toegediend ten tijde van een actieve *Borrelia*-infectie. Deze hypothese wordt echter niet ondersteund door (beperkt) wetenschappelijk onderzoek bij mensen. Bij immuungecompromitteerden met vroege Lymeziekte is de prognose op de lange termijn na behandeling goed ([PMID 16716151](#); [16705583](#); [10666803](#)). Wel kan het lastiger zijn om de diagnose te stellen bij aandoeningen of medicijnen die interfereren met de antistofrespons ([PMID 23417373](#)).

Een deel van de symptomen van Lymeziekte lijkt te kunnen persisteren op basis van auto-inflammatoire of auto-immuunfenomenen; de *Borrelia*-bacterie is reeds geklaard (al dan niet met behulp van antibiotica), de klachten persisteren echter op basis van voortdurende inflammatie. Net zoals sommige individuen vatbaarder zijn voor het ontwikkelen van reumatoïde artritis of andere auto-immuunziekten

zijn er genetische kenmerken die mensen vatbaarder maken voor het ontwikkelen van dergelijke symptomen; bijvoorbeeld het beschikken over bepaalde HLA-allelen of specifieke polymorfismen in bepaalde receptoren die pathogenen herkennen ('pattern recognition receptors'). Dit is veruit het beste onderzocht voor zogeheten antibiotica refractaire Lyme-artritis.

Mensen met co-infecties

Er zijn aanwijzingen dat Lymeziekte ernstiger kan verlopen bij mensen met een co-infectie met een andere door teken overdraagbare pathogeen (zoals *Anaplasma*- of *Babesia*-species). Bij dergelijke co-infecties zouden griepachtige ziekteverschijnselen langer kunnen aanhouden. Ook in dierexperimenten resulteert een *Anaplasma-Borrelia*-co-infectie in een ernstiger beloop van Lymeziekte. In mensen is er geen bewijs dat co-infectie meer kans geeft op disseminatie van de *Borrelia*-infectie in vergelijking met een *Borrelia*-mono-infectie. In Europa, en zeker in Nederland, spelen deze andere door teken overdraagbare pathogenen, in tegenstelling tot de USA, geen rol van klinische betekenis.

[arbo]

Medisch kwetsbare werknemers

Lymeziekte kan ernstiger verlopen bij werknemers met een co-infectie met een andere door teken overdraagbaar pathogeen. In Nederland spelen deze andere door teken overdraagbare pathogenen geen rol van klinische betekenis. Zeer incidenteel kan Lymeziekte bij zwangeren leiden tot congenitale Lymeziekte en aangeboren afwijkingen van de baby (NVAB, RIVM, 2014). Om overdracht van *Borrelia* van moeder op kind te voorkomen, moet tijdens de zwangerschap het werk zo georganiseerd worden dat blootstelling aan teken geminimaliseerd wordt.

2.6 Natuurlijke immuniteit

Er ontstaat geen blijvende immuniteit tegen de *Borrelia*-bacterie na een doorgemaakte infectie. IgG-antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi* sensu lato kunnen (ook na adequate behandeling) jarenlang aantoonbaar zijn in serum, maar beschermen doorgaans niet tegen een herinfectie met dezelfde of andere *Borrelia*-genospecies. Of deze antistoffen wel of niet in de moedermelk komen is dientengevolge klinisch irrelevant. Door behandeling met antibiotica in een vroeg stadium kan de antistofvorming worden onderdrukt of misschien zelfs de conversie van een IgM-respons naar een IgG-respons uitblijven. Net als andere IgG-antistoffen passeren *Borrelia*-specifieke IgG-antistoffen de placenta, IgM-antistoffen daarentegen niet. Bij verdenking op een congenitale Lymeziekte moeten IgM-antistoffen bij de pasgeborene worden bepaald (niet in navelstrengbloed).

3. Diagnostiek

De diagnose is gebaseerd op een combinatie van de anamnese, het optreden van bepaalde specifieke klinische ziekte-uitingen en de uitslagen van serologische, en soms andere diagnostische, tests. Soms kan dit zeer lastig zijn. Aanwezigheid van antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi* sensu lato staat niet gelijk aan actieve *Borrelia*-infectie en/of actieve Lymeziekte. Het is met laboratoriumtechnieken slechts beperkt mogelijk om te differentiëren tussen een doorgemaakte en actieve *Borrelia*-infectie. De anamnese en het lichamelijk onderzoek zijn dus van doorslaggevend belang. De achtergrondprevalentie van positieve antistoffen tegen *Borrelia* in de normale populatie (dus zonder symptomen) bedraagt circa 5-10% wat de positief voorspellende waarde van serologische tests uiteraard

negatief beïnvloedt. Dit is te begrijpen omdat infectie met *Borrelia burgdorferi* sensu lato in een minderheid van de gevallen tot verschijnselen of ziekte leidt en ook zonder ziekte tot antistofvorming kan leiden. Het wordt daarom niet aangeraden om te testen op Lymeziekte als er slechts een geringe klinische verdenking bestaat. Goede communicatie tussen de aanvragend arts en arts-microbioloog is dan ook van belang.

Ook is het belangrijk om te benadrukken dat een solitaire positieve IgM-responsie, bij een ziekte duur van langer dan enkele maanden, vaak een fout-positieve uitslag betreft. Omgekeerd; bij een hoge klinische verdenking en een korte ziekte duur, kan het zijn dat de antistoffen nog negatief zijn en is het raadzaam de serologische test na enkele weken (4-8 weken afhankelijk van de kliniek) te herhalen. De test-eigenschappen van de specifieke verschillende serologische ELISA's, EIA en immunoblots staan uitgebreid beschreven in de [CBO-richtlijn](#). Over het algemeen geldt dat bij een verdenking op Lymeziekte een serologische screeningstest wordt ingezet (te weten een tweedegeneratie-EIA, plus VIsE, of eventueel een derdegeneratie-EIA). Vervolgens dient een positief of dubieus resultaat in de screeningstest met een immunoblot (op hetzelfde serummonster) te worden bevestigd. Uitslagen dienen tegen het licht van de klinische presentatie te worden geïnterpreteerd; zo maakt een negatieve immunoblot bij een positieve screeningstest Lymeziekte onwaarschijnlijk, maar sluit dat deze diagnose bij kort bestaande klachten niet geheel uit. Een Nederlandse inventarisatie bij laboratoria liet grote verschillen zien tussen de gebruikte serologische tests ([PMID 21271270](#)). De studie is echter verricht met niet goed omschreven patiëntenpopulaties, waardoor het onmogelijk is hieruit definitieve conclusies te trekken ([PMID 21484251](#)). Het Nederlandse Consensusberaad Lymediagnostiek heeft - gebruik makend van een panel van goed gedefinieerde patiëntensera - recentelijk laten zien dat er weinig variatie tussen de in Nederland gebruikte testen zit bij langer bestaande klachten, maar dat bij kort bestaande klachten de uitslagen niet altijd overeenkomen.

Een andere diagnostische test is de polymerase-kettingreactie (PCR) die DNA van *Borrelia burgdorferi* sensu lato detecteert. Hoewel een positieve test geen levende *Borrelia*-bacteriën aantoon, is het wel suggestief voor een actieve infectie, mits uitgevoerd onder goed gecontroleerde omstandigheden. Ook bij de PCR dient een positieve testuitslag altijd te worden gezien in het licht van de klinische presentatie. Tevens leent de *Borrelia*-PCR zich niet voor elk lichaamsvocht of weefsel; een *Borrelia*-PCR op urine, bloed of zelfs de teek wordt bijvoorbeeld niet aangeraden voor diagnostiek van Lymeziekte. *Borrelia*-kweken zijn het ultieme bewijs voor een actieve *Borrelia*-infectie, echter deze hebben een notoir lage sensitiviteit en zijn bovendien vaak alleen in gespecialiseerde centra mogelijk.

3.1 Microbiologische diagnostiek

Vroege gelokaliseerde Lymeziekte

Erythema migrans is een klinische diagnose. Serologische testen worden niet aangeraden omdat in dit vroege stadium de sensitiviteit van serologie slechts rond de 50% ligt. In het geval van atypische erythema migrans of een *Borrelia*-lymfocytoom kan serologie, ten minste 6-8 weken na begin van de symptomen worden overwogen. Een alternatief is een huidbiopt (aan de randen van het erythema migrans) voor een PCR op *Borrelia* met een sensitiviteit van circa 60-80%. Ook kan in het geval van een atypische erythema migrans besloten worden patiënt na (bijvoorbeeld) een week opnieuw te beoordelen en de tijd als diagnosticum te gebruiken. Dat kan ook worden toegepast om te controleren of

uitbreiding van het erytheem heeft plaatsgevonden wanneer bij eerste onderzoek het erytheem kleiner dan 5 cm is om onderscheid te maken tussen een EM en een directe reactie op de tekenbeet. Voor de diagnose EM is de grens van 5 cm minder van belang dan het feit dat het erytheem zich langzaam uitbreidt. Bij blijvende twijfel is verwijzing naar een specialist (dermatoloog) geïndiceerd.

Vroeg gedissemineerde Lymeziekte

Bij patiënten met vroeg gedissemineerde Lymeziekte met een ziekte duur van langer dan 8 weken benadert de sensitiviteit van serologie de 100%. Voor uitingen van vroeg gedissemineerde Lymeziekte zoals lymecarditis en -arthritis geldt dat deze een brede differentiaaldiagnose hebben en dus andere oorzaken dienen te worden uitgesloten. Dit geldt in mindere mate voor multipiele erythema migrans. De sensitiviteit van de *Borrelia*-PCR op synoviaal vloeistof varieert van 46-88% en zou kunnen bij dragen aan het stellen van de diagnose Lyme-arthritis. Dit wordt echter niet aangeraden in de [CBO-richtlijn](#). De sensitiviteit van een *Borrelia*-PCR op een huidbiopt is zoals eerder vermeld circa 60-80%. Voor neuroborreliose is onderzoek op de liquor cerebrospinalis van groot belang voor het stellen van de diagnose. Detectie van intrathecale antistofsynthese tegen *B. burgdorferi* is bewijzend voor de diagnose neuroborreliose. Er dient te worden opgemerkt dat bij een korte ziekte duur (< 6 weken) intrathecale antistofproductie tegen *B. burgdorferi* nog kan ontbreken. Vaak zal er dan wel sprake zijn van een pleiocytose. Net als antistoffen in bloed kunnen intrathecale antistoffen levenslang aanwezig blijven en zijn dus geen goede maat voor het vervolgen van het effect van antibiotische therapie. De sensitiviteit van de *Borrelia*-PCR op liquor cerebrospinalis is teleurstellend (10-50%) en dient in principe alleen overwogen te worden bij een korte ziekte duur (< 2-6 weken), omdat de kans op een positieve uitslag omgekeerd evenredig is met het optreden van intrathecale antistofproductie. Omdat een geïsoleerde nervus facialisparese bij volwassenen in de minderheid van de gevallen door een *Borrelia*-infectie wordt veroorzaakt, wordt aangeraden bij een enkelzijdige perifere facialisparese alleen serologisch onderzoek naar Lymeziekte te doen indien er bij anamnese of lichamenlijk onderzoek aanwijzingen voor Lymeziekte bestaan.

Late gedissemineerde Lymeziekte

Uitingen van laat gedissemineerde Lymeziekte hebben detecteerbare antilichamen in bijna 100% van de gevallen. Voor ACA, en wellicht ook voor late Lyme-arthritis, lijkt het raadzaam een *Borrelia*-PCR te verrichten op een huidbiopt of synoviaal vloeistof (of synoviaal weefsel) respectievelijk, de sensitiviteit hiervan ligt tussen de circa 50-90%. Voor neuroborreliose geldt wederom dat het bepalen van intrathecale antistofproductie van cruciaal belang is voor het stellen van de diagnose. De sensitiviteit hiervan nadert de 100%. Pleiocytose kan in de minderheid van de late neuroborreliose gevallen reeds zijn uitgedoofd. Een *Borrelia*-PCR op de liquor cerebrospinalis wordt voor late neuroborreliose niet aangeraden vanwege de zeer lage sensitiviteit. Gezien de zeer lage positief voorspellende waarde wordt het niet aangeraden om bij patiënten met een (gedilateerde) cardiomyopathie te screenen op antilichamen tegen *Borrelia burgdorferi* sensu lato, tenzij de anamnese of lichamenlijk onderzoek daar aanleiding toe geeft.

Behandelde Lymeziekte

De meeste Lyme patiënten herstellen volledig na behandeling van Lymeziekte en er is dan dus ook geen vervolgdagnostiek geïndiceerd. Soms kan er echter sprake zijn van persisterende klachten na aanbevolen antibiotische therapie voor

lymeziekte. In de meerderheid van die gevallen betreft het dan niet-kenmerkende klachten op basis van het post-lymeziektesyndroom die niet berusten op een persisterende *Borrelia*-infectie. In de minderheid van de gevallen is dit op basis van een persisterende *Borrelia*-infectie wat doorgaans gepaard gaat met persisterende kenmerkende uitingen van lymeziekte. Aangezien er geen blijvende immuniteit bestaat kunnen blijvende klachten uiteraard ook een herinfectie betreffen. Een zorgvuldige anamnese en volledig lichamelijk onderzoek zijn geïndiceerd om deze condities van elkaar te differentiëren.

Begrijpelijkerwijs bestaat er zowel bij de arts als de patiënt soms de behoefte aan verder aanvullend onderzoek om het succes van antibiotische therapie te bepalen als klachten persisteren na antibiotische behandeling. Echter, voor het vervolgen van lymepatiënten na antibiotische behandeling is het bepalen van serologie niet geschikt. Antistoftiters dalen na behandeling in gelijke mate bij patiënten met en zonder persisterende symptomen. Aan de andere kant kunnen antistoffen levenslang aanwezig blijven. Ditzelfde geldt voor intrathecale antistofproductie bij neuroborreliosepatiënten.

Voor neuroborreliose is wellicht de immunologische marker CXCL-13 in de liquor cerebrospinalis in de toekomst een maat om het succes van therapie te vervolgen, maar dit vereist eerst nog meer onderzoek ([PMID 21422457](#)). Mochten er geschikte weefsels of lichaamsvochten beschikbaar zijn voor PCR (i.e. huid en synoviaal vocht of weefsel) dan zou kunnen worden overwogen hierop een PCR te verrichten. Dit wordt dan ook aangeraden in de [CBO-richtlijn](#), zeker om te kunnen differentiëren tussen een persisterende lyme-artritis na behandeling en antibiotica refractaire lyme-artritis. Echter, gezien de beperkte sensitiviteit sluit een negatieve PCR een actieve *Borrelia*-infectie niet met zekerheid uit. Aan de andere kant, de aanwezigheid van *B. burgdorferi*-DNA is suggestief voor, maar bewijst uiteraard niet, de aanwezigheid van levende spirocheten. Daarvoor zouden *Borrelia*-kweken noodzakelijk zijn, maar gezien de beperkte beschikbaarheid en de lage sensitiviteit, zeker in deze setting, wordt deze niet aangeraden voor routinematig onderzoek.

3.2 Overige diagnostiek

Sommige (commerciële) laboratoria bieden ook diagnostische testen aan die inferieur of niet gevalideerd zijn. Zolang deze testen niet klinisch zijn gevalideerd door verschillende onafhankelijke partijen moeten deze niet worden meegenomen in de besluitvorming. Het direct aantonen van levende *Borrelia burgdorferi* sensu lato-spirocheten in bloed door middel van donkerveldmicroscopie (ook wel levendbloedanalyse genoemd) is een niet gevalideerde test en wordt zeer sterk ontraden. Ook cellulaire assays zoals een lymfocytentransformatietest (bijvoorbeeld de LTT-MELISA) worden niet aangeraden, omdat er geen of weinig toegevoegde waarde is ten opzichte van serologie, er wisselende resultaten worden gerapporteerd en deze niet afdoende zijn gevalideerd. Ook voor verschillende algemene immunologische parameters zoals CD57 en C3a/C4a zijn op dit moment onvoldoende gegevens beschikbaar om de waarde hiervan in de klinische praktijk te kunnen beoordelen.

Ook voor het onderzoeken van de teek zijn commerciële teken-testen voor thuis te koop. Het onderzoeken van de teek (PCR of antigeentest) wordt echter niet aanbevolen. Een negatieve uitslag geeft geen zekerheid dat de teek niet besmet was. Ook kan het zo zijn dat er meerdere teken aanwezig waren die niet zijn opgemerkt of onderzocht. Een positieve uitslag geeft ook geen duidelijkheid, omdat de test geen onderscheid maakt tussen pathogene en niet-pathogene *Borrelia*-soorten en omdat slechts een klein deel van de mensen die gebeten worden door een besmette teek daadwerkelijk geïnfecteerd raakt. Het

onderzoeken van de teek wordt daarom uitsluitend aangeraden voor wetenschappelijk onderzoek.

4. Besmetting

4.1 Levenscyclus

Enzoötische levenscyclus

Borrelia burgdorferi sensu lato overleeft in een obligatoire enzoötische levenscyclus. *Borrelia burgdorferi* sensu lato kan overleven in een heel scala aan wilde dieren variërend van kleine knaagdieren tot vogels tot grotere zoogdieren. Om van de ene op de andere gastheer over te gaan maakt *Borrelia* gebruik van een vector: de teek. In Europa is dit bijna uitsluitend de schapenteek, *Ixodes ricinus* (ook wel gewone teek of houtteek genoemd). Kenmerk van deze teek is de hinderlaagstrategie waarmee ze vanuit de lagere vegetatie en bladerlaag haar gastheer vastgrijpt, en op deze manier ook eenvoudig op de mens kan overstappen. Enkele andere in Europa voorkomende *Ixodes*-soorten leven voornamelijk in nesten van hun gastheer, en vormen zo een zeer beperkt risico voor de mens, maar dragen mogelijk wel bij aan de enzoötische cyclus.

De teek kent vier ontwikkelingsstadia: ei, larve, nimf en volwassen stadium. Na een bloedmaaltijd vervelt de teek en ontwikkelt hij naar het volgende stadium. De larve, de nimf en het volwassen vrouwtje nemen ieder maar één bloedmaal (het volwassen mannetje neemt geen bloedmaaltijd). Het volwassen vrouwtje legt tot 2000 eitjes in de bodem en sterft. Er is vrijwel geen verticale transmissie van *B. burgdorferi* sensu lato (van moedertek naar haar nakomelingen). Niet-geïnfecteerde larven of nimfen raken besmet door het nemen van een bloedmaal van dieren die met *Borrelia* zijn geïnfecteerd, meestal muizen of vogels, maar ook andere knaagdieren en egels. *Borrelia*-geïnfecteerde nimfen of volwassen vrouwtjes kunnen op hun beurt een scala aan gastheren infecteren, waaronder ook mensen. De hele tekencyclus duurt doorgaans zo'n 2-3 jaar.

Tekendichtheid

De dichtheid van *Borrelia*-geïnfecteerde teken bepaalt samen met de mate van blootstelling het risico op het oplopen van lymeziekte. Deze factoren variëren sterk per levensstadium van de teek (larve/nimf/volwassen), per locatie, per seizoen en per jaar op dezelfde locatie. Tekenen worden overal in Nederland gevonden, voornamelijk in bossen, maar ook in duinen, heide, parken en tuinen. Vereisten voor de aanwezigheid van teken zijn de aanwezigheid van gastheren en een rijke laag bladstrooisel, hoog gras of mos op de bodem. De teek wacht vanuit een hinderlaag, bijvoorbeeld op de uiteinden van gras of struikjes, tot maximaal 1.50 meter hoogte op een kans om op een gastheer over te stappen. In Nederland zijn teken, afhankelijk van de lokale temperatuur, voornamelijk actief vanaf maart tot november. Onder gunstige omstandigheden kunnen teken zelfs in de wintermaanden tot bijten komen. Het langjarige landelijke gemiddelde percentage teken dat besmet is met *Borrelia burgdorferi* sensu lato ligt tussen 15-20%. Ondanks dat adulte teken het hoogste *Borrelia*-besmettingspercentage hebben, zijn het vooral de nimfen die een risico vormen voor mensen. In de eerste plaats vanwege hun numerieke overwicht ten opzichte van adulte vrouwtjes, maar vermoedelijk ook door hun beperkte grootte waardoor ze minder snel worden opgemerkt. Daardoor kunnen zij langer blijven zitten en kunnen dus gemakkelijker *Borrelia* overdragen.

4.2 Besmettingsweg

In Noord-Amerika wordt *Borrelia burgdorferi* sensu stricto overgebracht via de beet van de teken *Ixodes scapularis* en *Ixodes pacificus*. In Europa en noordelijk Afrika wordt *Borrelia burgdorferi* sensu lato verspreid via de schapenteek, *Ixodes ricinus*, en in Azië door *Ixodes persulcatus*. Andere arthropoda zijn beschreven als mogelijke vector voor Lymeziekte en er is gespeculeerd dat *Borrelia* seksueel overdraagbaar zou zijn of wellicht via orgaandonaties of bloedtransfusies zou kunnen worden overgedragen. Hoewel dat in zeer uitzonderlijke gevallen theoretisch mogelijk is, is daar geen goed wetenschappelijk bewijs voor ([PMID 8014507](#); [2349627](#)).

Als de teek zich vastbijt in de huid van de mens zal het enige tijd duren voordat deze ook daadwerkelijk de *Borrelia*-bacterie kan overdragen: eerst moet *Borrelia* migreren vanuit de darm naar de speekselklieren van de teek. Een leidraad is dat als de teek binnen 24 uur wordt verwijderd de kans op een besmetting met de *Borrelia*-bacterie zeer klein is. In Nederland is de kans op Lymeziekte na een tekenbeet, ook al zit de teek langer dan 24 uur vast, niet erg groot, waarschijnlijk in de orde van grootte van een paar procent ([PMID 21310036](#), [PMID 23696884](#)). De CBO-richtlijn vermeldt dat de kans op Lymeziekte in Europa wordt geschat 0,3% en 5,2%. Dit zou vergelijkbaar zijn met de kans op Lymeziekte na een tekenbeet in het hoog-endemische Noord-Oosten van de USA ([PMID 11450675](#)). In Nederland wordt op basis van onderzoek op Ameland de kans op het oplopen van Lymeziekte geschat op 0,6%; landelijk onderzoek wijst op een kans van 2,6%.

Als er besmetting optreedt, wil dit niet zeggen dat Lymeziekte optreedt. Infectie met *Borrelia burgdorferi* sensu lato leidt in Europa in een minderheid van de gevallen tot ziekte, waarschijnlijk omdat er ook veel niet-pathogene *Borrelia*-genospecies en -stammen bestaan en omdat ook een pathogene *Borrelia* overwonnen kan worden door het humane immuunsysteem.

Zwangerschap

Gebaseerd op dierexperimenteel onderzoek en naar analogie met een andere door spirocheten veroorzaakte ziekte (syfilis) bestaat er een kans op overdracht van *Borrelia* van moeder op kind als de moeder Lymeziekte oploopt voor of tijdens de zwangerschap. Desondanks is humane congenitale Lymeziekte zeldzaam - zelfs in endemische gebieden - en is het verband tussen de incidenteel beschreven aangeboren afwijkingen en een in de zwangerschap doorgemaakte Lymeziekte niet duidelijk.

4.3 Besmettelijke periode

Directe besmetting van mens op mens (met uitzondering van verticale transmissie) is niet beschreven.

4.4 Besmettelijkheid

Directe besmetting van mens op mens (met uitzondering van verticale transmissie) is niet beschreven.

Zwangerschap

Antibiotische behandeling van de zwangere met Lymeziekte lijkt het risico op een congenitale Lymeziekte nog verder te beperken.

5. Desinfectie

Na het verwijderen van de teek (met een puntig pincet of een commercieel ontwikkeld apparaat of desnoods met duim en wijsvinger) de beetplek desinfecteren met 70% alcohol of jodiumtinctuur. Dit dient om huidinfectie te voorkomen en heeft geen invloed op het ontwikkelen van Lymeziekte.

Oppervlakken besmet met geïnfecteerd bloed of *Borrelia*-isolaten reinigen volgens de normale procedure voor besmet bloed.

Oppervlakken: standaardmethode [2.1](#)

Instrumenten: standaardmethode [2.2](#)

Textiel: standaardmethode [3.1](#)

Intacte huid: standaardmethode [2.4.1](#)

Niet-intacte huid: standaardmethode [2.4.2](#)

Handen: standaardmethode [2.4.3](#)

6. Verspreiding

6.1 Risicogroepen op het oplopen van de infectie

De hoogste incidentie van Lymeziekte wordt gerapporteerd bij kinderen en wel in de leeftijdscategorie van 5-14 jaar. Mensen die veelvuldig verblijven in de habitat van *Ixodes ricinus* tijdens het actieve seizoen (maart - november) hebben een verhoogde kans op het oplopen van een tekenbeet en daarmee het verkrijgen van Lymeziekte. Dit geldt bijvoorbeeld voor bosarbeiders en jagers. Kampeeders en recreanten in natuurgebieden zijn een risicogroep.

[arbo]

Verhoogde kans op het oplopen van de infectie

De incidentie van tekenbeten ligt 2 tot 3 keer hoger bij werknemers in een groene werkomgeving, zoals landbouw-, bos- en natuurgebieden, dan bij overige werkenden of niet- werkenden. Ongeveer 25% van alle werkenden in de landbouw en bosbouw loopt jaarlijks één of meer tekenbeten op. De kans op het oplopen van een tekenbeet door een besmette teek hangt in grote mate af van de tekenactiviteit in het desbetreffende gebied ([NVAB, RIVM, 2014](#)).

Echter niet alleen werknemers in een groene werkomgeving krijgen te maken met tekenbeten. Uit een retrospectief onderzoek (Hofhuis 2013) komt naar voren dat de beroepsgroepen die gemeld werden met een arbeidsgelateerde tekenbeet divers waren. Naast groenwerkers zoals boswachters en hoveniers, werd o.a. melding gemaakt van biologen, docenten, natuurgidsen, instructeurs buitensport, militairen, veehouders en pedagogisch medewerkers kinderopvang (Hofhuis 2013).

6.2 Verspreiding in de wereld

Het verspreidingsgebied van de teken, en dus Lymeziekte, bevindt zich in Europa tussen de 35ste en 60ste breedtegraad en in Noord-Amerika tussen de 30ste en 55ste breedtegraad. In Afrika en Azië komt Lymeziekte alleen voor in de noordelijke gebieden. *Ixodes*-teken komen doorgaans niet voor boven de 1000 m hoogte, hoewel er een trend lijkt te bestaan dat ze steeds hoger worden waargenomen ([PMID 23281838](#)).

6.3 Voorkomen in Nederland

Uit een inventarisatie onder alle Nederlandse huisartsen in 1994 bleek dat erythema migrans in Nederland in dat jaar naar schatting bij 6.500 patiënten werd geconstateerd. In 2001 bleek het aantal gevallen 13.000 te zijn. Ook het aantal consulten voor tekenbeten is in die periode bijna verdubbeld van 33.000 naar 65.000. De uitkomsten van vervolgonderzoeken in 2006 en 2009 toonden een sterke toename van huisartsconsulten voor tekenbeten en EM: in 2006 circa 73.000 en in 2009 circa 93.000 patiënten met tekenbeten. Het aantal patiënten met EM nam toe tot 17.000 in 2006 en 22.000 in 2009. Uit de enquêtes kwamen gebieden met een verhoogd risico voor het oplopen van tekenbeten c.q. Lymeziekte naar voren, zoals Zuid-Friesland, de Achterhoek, Drenthe, de Veluwe,

Brabant de Utrechtse Heuvelrug en duingebieden, inclusief de Waddeneilanden. Dit heeft deels te maken met het feit dat in die gebieden meer recreatie en daardoor meer expositie aan teken plaats vindt. Echter, in alle Nederlandse gemeentes worden zowel tekenbeten als EM gemeld.

In 2011 startte het RIVM een retrospectief onderzoek om met gegevens verkregen uit vragenlijsten aan huisartsen, specialisten en bedrijfsartsen de incidentie/prevalentie te schatten van vroege gelokaliseerde, vroege gedissemineerde en late Lymeziekte en persisterende klachten na behandeling. Ook hebben patiënten met lymegerelateerde klachten een uitgebreide vragenlijst ontvangen over hun ziektegeschiedenis. Een preliminaire analyse op basis van dit retrospectief onderzoek laat zien dat in 2010 van de circa 21.000 gevallen van Lymeziekte, 78% alleen een erythema migrans had, 12% een vroege of laat gedissemineerde infectie, en 10% persisterende klachten na behandeling. Dit betreft nog niet gepubliceerde gegevens.

[arbo]

Meldingen beroepsgerelateerde infecties

Aangezien Lymeziekte geen meldingsplichtige infectieziekte is volgens de Wet publieke gezondheid, zijn in Osiris geen arbeidsgelateerde meldingen van Lymeziekte geregistreerd. Bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) zijn de afgelopen 5 jaar 54 meldingen geregistreerd van Lymeziekte opgelopen tijdens het werk. Dit zegt weinig over het daadwerkelijk aantal beroepsmatig opgelopen gevallen. Het NCvB heeft te maken met onderregistratie. In een retrospectief onderzoek werd door middel van vragenlijsten gericht aan artsen in Nederland, waaronder bedrijfsartsen de incidentie van bedrijfsartsconsulten voor een tekenbeet geschat op 40,6 per 100.000 werkenden in 2010. De incidentie van bedrijfsartsconsulten voor arbeidsgelateerde tekenbeten werd geschat op 5,2 per 100.000 werkenden (Hofhuis 2013).

7. Behandeling

Zie voor uitgebreide informatie over de antibiotische behandeling, inclusief kinderdosering de [CBO-richtlijn Lymeziekte](#) en [SWAB](#). Voor een gedeeltelijke samenvatting van de CBO-richtlijn en enkele aanvullingen zie hieronder. Onderstaande is per september 2013 vastgesteld en wordt in september 2014 gecontroleerd op actualiteit.

Vroege gelokaliseerde Lymeziekte

Voor vroege gelokaliseerde Lymeziekte wordt doxycycline 2 maal daags 100 mg gedurende 10-14 dagen aangeraden. Dit is even effectief gebleken als parenterale antibiotica, maar gaat gepaard met minder bijwerkingen. Er zijn twee Amerikaanse gerandomiseerde studies die een kuur van 10 dagen doxycycline ondersteunen. Recentelijk is een Europese studie gepubliceerd die aantoont dat hetzelfde geldt in Europa ([PMID 22523260](#)). De tweede keus betreft amoxicilline 3 maal daags 500 mg gedurende 14 dagen; de derde keus azitromycine 1 maal daags 500 mg gedurende 5 dagen. Ook orale cefalosporines zijn effectief gebleken ([PMID 20102996](#)).

Vroege gedissemineerde Lymeziekte

Voor de meeste gevallen van vroege gedissemineerde Lymeziekte is doxycycline het middel van eerste keus, behalve voor neuroborreliose, waarvoor intraveneus ceftriaxon (1 maal daags 2000 mg gedurende 2 weken) nog steeds de voorkeur

geniet boven doxycycline. Echter, een 'multicenter double-blind randomized trial' die doxycycline vergeleek met ceftriaxon voor patiënten met (vroeg) neuroborreliose liet zien dat beide middelen vergelijkbaar effectief waren ([PMID 18567539](#)). Een alternatief voor de behandeling van neuroborreliose is hoge dosering penicilline G. Ook voor lymecarditis zou in ernstige gevallen - een sterk verlengde PQ-tijd (> 300ms), of een tweede- of derdegraads AV-blok - primair gekozen kunnen worden voor behandeling met ceftriaxon (zelfde dosering en duur als voor neuroborreliose) en een klinische opname met ritmebewaking en/of pacing. Voor minder ernstige gevallen van lymecarditis (meestal betreft het een 'self-limiting' afwijking die spontaan omkeerbaar is) blijft oraal doxycycline 2 maal daags 100 mg gedurende 3 weken het antibioticum van keuze. Voor alle andere vormen van vroeg gedissemineerde Lymeziekte geldt dat deze met 3 weken 2 maal daags 100 mg doxycycline kunnen worden behandeld. Amoxicilline per os of ceftriaxon parenteraal zijn alternatieve keuzen.

Late gedissemineerde Lymeziekte

Voor late gedissemineerde Lymeziekte geldt wederom dat er voornamelijk gekozen kan worden tussen doxycycline per os en ceftriaxon intraveneus. In het geval van late neuroborreliose kan het beste gekozen worden voor parenteraal ceftriaxon 1 dd 2000 mg gedurende 4 weken. Echter, bij afwezigheid van pleiocytose kan behandeling met doxycycline 2 dd 100 mg gedurende 30 dagen worden overwogen. Ook bij andere manifestaties van late gedissemineerde Lymeziekte, zoals ACA of late Lyme-artritis kan primair met 2 dd 100 mg doxycycline gedurende 30 dagen worden behandeld. Alternatieven bestaan uit parenterale ceftriaxon of penicilline G en amoxicilline per os, hoewel dit laatste aangetoond inferieur is voor de behandeling van Lyme-artritis. Bij een gedilateerde cardiomyopathie in het kader van Lymeziekte, een zeer zeldzame aandoening, is het de vraag of een actieve *Borrelia*-infectie een rol speelt ([PMID 2294450](#)); toch zijn er suggesties dat intraveneuze ceftriaxon deze ernstige aandoening volledig zou kunnen genezen ([PMID 1349399](#)). De [CBO-richtlijn](#) doet geen uitspraken over de behandeling van deze uiting van Lymeziekte. Bij gelokaliseerde of vroege of late gedissemineerde Lymeziekte is een langere primaire behandeling dan de standaardduur niet geïndiceerd. Overweeg een tweede behandeling te geven die voldoet aan de aanbevelingen uit deze richtlijn wanneer een patiënt na een eerste behandeling klachten houdt en de eerste behandeling niet voldeed aan de in de richtlijn beschreven standaardbehandelingen. Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit die de effectiviteit van combinatietherapie ondersteunen.

Persisterende klachten na behandeling

Wanneer patiënten met *aangetoonde Lymeziekte* behandeld worden met een kortere antibiotische behandeling dan is aanbevolen, het verkeerde antibiotische middel, te lage dosering, of als er twijfel is over de inname of de opname van een aanbevolen antibiotische therapie, kan, indien klachten persisteren, gekozen worden voor een (nieuwe) volledige aanbevolen antibioticumkuur omdat een persisterende *Borrelia*-infectie en daarmee persisterende Lymeziekte niet is uit te sluiten. Als patiënten wel de aanbevolen antibiotische therapie hebben ontvangen, en ook hebben gebruikt, is de kans op microbiologisch falen zeer klein. Echter, indien dit *kenmerkende klachten* betreft, kan men ook niet geheel uitsluiten dat het hier falen van de therapie betreft. Daarom dient in voorkomende gevallen aanvullende diagnostiek te worden ingezet naar een persisterende *Borrelia*-infectie (en indien geïndiceerd naar eventuele andere oorzaken) en is bij aangetoonde persisterende *Borrelia*-infectie of bij een

vermoeden hierop additionele antibiotische behandeling gerechtvaardigd. De moeilijkheid is dat er lichaamsvocht of weefsel beschikbaar moet zijn dat geschikt is voor dergelijke diagnostiek. Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur dat de duur van een tweedelijnsbehandeling anders of langer zou moeten zijn dan de standaard aanbeveling voor de initiële behandeling.

Bij patiënten met een *gedocumenteerde episode van volgens de richtlijnen behandelde lymeziekte* en daarna persisterende *niet-kenmerkende klachten*, waaronder vermoeidheid, spier- en gewrichtspijnen, hoofdpijn, concentratiestoornissen en tintelingen, kan men spreken van het post-lymeziektesyndroom. In de [CBO-richtlijn](#) wordt de term post-lymeziektesyndroom vermeden, omdat deze benaming een persisterende *Borrelia*-infectie zou uitsluiten en omdat deze benaming suggereert dat de klachten uniek zijn voor lymeziekte. Men dient zich te realiseren dat in veel gevallen het niet-reageren op antibiotische therapie in de klinische praktijk berust op het feit dat de diagnose van lymeziekte op onjuiste gronden is gesteld ([PMID 9490595](#), [2346158](#), [8459513](#)).

De meeste patiënten met een gedocumenteerde lyme-artritis reageren goed op antibiotische therapie, maar een klein percentage zal klachten van artritis blijven houden ondanks aanbevolen antibiotische therapie. Vaak zal in voorkomende gevallen, na verder aanvullend onderzoek naar een persisterende *Borrelia*-infectie en andere aandoeningen, een additionele antibioticumkuur worden voorgeschreven. Dit wordt dan ook aanbevolen in de [CBO-richtlijn](#). Hierop zal het merendeel van de patiënten herstellen, echter weer een klein percentage houdt ondanks herhaalde antibiotische therapie, *chronische gewrichtsontsteking*. Dit lijkt te berusten op een auto-inflammatoir c.q. auto-immuun fenomeen en niet op de intra-artculaire aanwezigheid van de spirocheet en wordt ook wel *antibiotica refractaire lyme-artritis genoemd*. Dit is een bekend fenomeen in de USA en in mindere mate ook in Europa. Behandeling kan bestaan uit (lokale of systemische) immunosuppressieve of anti-inflammatoire medicijnen of zelfs synovectomie ([PMID 17009226](#)). Het verdient aanbeveling deze patiënten te verwijzen naar een specialist.

Indien een patiënt zich presenteert met *niet-kenmerkende klachten* en positieve *Borrelia*-serologie en niet eerder is behandeld voor lymeziekte en andere oorzaken van de klachten zijn uitgesloten, kan er in uitzonderlijke gevallen voor antibiotische behandeling worden gekozen. Bijvoorbeeld als er een duidelijke relatie in de tijd is met tekenbeten (waarbij de teek > 24 uur heeft vastgezet) of een in het verleden doorgemaakt onbehandeld erythema migrans. Men zou kunnen overwegen bij kortdurende klachten (< 3-6 maanden) 2 weken 2 dd 100 mg doxycycline voor te schrijven en bij langer bestaande klachten 4 weken 2 dd 100 mg doxycycline, dit is echter niet gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek. De [CBO-richtlijn](#) doet hierover geen uitspraak. In dit kader is het belangrijk te beseffen dat circa 5-10% van de Nederlandse (gezonde) normale populatie antistoffen heeft tegen *Borrelia* en dat de kans op fout-positieve antistoffen (d.w.z. wel antistoffen, maar geen actieve ziekte) enorm hoog is bij dergelijke patiënten. Als deze patiënten symptomen hebben/ontwikkelen die frequent voorkomen in normale populatie zou men ten onrechte kunnen concluderen dat deze patiënten lymeziekte hebben. Het is goed voor te stellen dat in dergelijke gevallen antibiotische therapie niet zal aanslaan.

8. Primaire preventie

8.1 Immunisatie

Er is geen actieve of passieve immunisatie beschikbaar om Lymeziekte te voorkomen. Van 1998 t/m 2002 was in de Verenigde Staten een humaan recombinant vaccin beschikbaar (gebaseerd op het *Borrelia*-antigeen OspA) maar dat is om verschillende redenen van de markt gehaald. Er is een Europese studie (fase 1/2) verricht naar de veiligheid en immunogeniciteit van een multivalent OspA-vaccin bij mensen ([PMID 23665341](#)). Verder wetenschappelijk onderzoek naar potentiële vaccinkandidaten en nieuwe vaccinatiestrategieën is wenselijk.

8.2 Algemene preventieve maatregelen

Maatregelen om tekenbeten te voorkomen

Hieronder volgen enkele maatregelen die geadviseerd kunnen worden aan het publiek om tekenbeten en het oplopen van Lymeziekte te voorkomen.

Tekencontrole

- Controle door persoon zélf of met behulp van tweede persoon op de zelfde dag na bezoek aan gebieden waar teken voor kunnen komen, op het gehele lichaam, óók als een of meer van de onderstaande maatregelen toegepast werden.
- Vooral van maart tot november bedacht zijn op tekenbeten. Ook in de winter kunnen teken soms boven een omgevingstemperatuur van ongeveer 5 graden Celcius in beperkte mate actief zijn.
- Vermijden van contact met lage vegetatie, struikgewas en de bladerlaag op de bodem bij het betreden van bos, duin, heide, park en tuin.
- Dragen van kleding met lange mouwen en broekspijpen (de broekspijpen in de sokken). Op lichtgekleurde kleding vallen teken beter op. Tekenen kunnen achterblijven in kleding.
- Het gebruik van een insectenwerend middel.
- Rekening houden met (ongevoede) teken die kunnen overstappen vanaf (huis)dieren en kleding.

[Filmpje tekencontrole](#)

Beschermende kleding

Het dragen van beschermende kleding tijdens activiteiten waarbij blootstelling aan teken mogelijk is, vermindert de kans op tekenbeten en dus Lymeziekte. Het tijdig controleren op tekenbeten blijft echter noodzakelijk. Deze kleding is in Nederland in beperkte mate te koop bij o.a. buitensportwinkels.

[A]

Het is aan te raden permethrine-geïmpregneerde kleding bij beroepsmatige blootstelling aan teken te gebruiken. Bij beroepsmatige mogelijke blootstelling aan teken is het aan de werkgever te zorgen voor beschermende kleding of andere beschermende maatregelen.

Insectenwerende middelen

De teek is geen insect, toch vermindert het gebruik van insectenwerende middelen de kans op tekenbeten en Lymeziekte. Het meest toegepaste middel is DEET (N,N-diethyl-m-toluamide) wat door de huid wordt opgenomen. Beschreven bijwerkingen bij herhaalde toepassing van 50% DEET zijn: droogheid en schilfering van de huid, overgevoeligheidsreacties met jeuk en urticaria, brandend gevoel en vorming van bloedblaren. De bijwerkingen zijn afhankelijk van de concentratie van DEET. Bij kinderen is er bij langdurige toepassing van 10-20%

DEET een zeer geringe kans op chronische toxische encefalopathie. De beschreven bijwerkingen zijn echter zeldzaam en DEET wordt in het algemeen als een veilig toepasbaar middel beschouwd, zeker wanneer dit gebeurt conform de instructies in de bijsluiters. Voor niet zwangere volwassenen mag er maximaal 50% DEET in het middel zitten, voor zwangeren en kinderen onder de 2 à 3 jaar maximaal 30%. Het gebruik van deze middelen geeft nooit volledige bescherming: het tijdig controleren op tekenbeten en andere anti-teken maatregelen blijven dus altijd noodzakelijk.

Vroeg verwijderen van de teek

Het verwijderen van een teek binnen 24 uur na de beet (maar liefst zo snel mogelijk) verkleint de kans op infectie met *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Meerdere gelijktijdige beten komen voor. Na het aantreffen van een tekenbeet is het belangrijk het lichaam systematisch verder te controleren.

Indien de teek zich vastgebeten heeft alvorens deze verwijderd wordt, dient altijd de plek van de tekenbeet tot 3 maanden na de beet in de gaten gehouden te worden voor het optreden van EM. Ook bij optreden van andere mogelijk aan Lymeziekte gerelateerde symptomen kan contact opgenomen worden met een arts.

Scholen, kinderdagverblijven en verenigingen die met kinderen de natuur ingaan, doen er verstandig aan om goede afspraken te maken over tekencontroles en kinderen en ouders goed voor te lichten. Voor eendaagse uitstapjes zou bijvoorbeeld een polsbandje met 'controleer me vanavond op teken' gebruikt kunnen worden.

Hoe de teek op de juiste wijze te verwijderen?

Een pincet gebruiken met een spitse punt of een commercieel product (bijvoorbeeld een teekentang, hierbij de handleiding volgen). Als deze niet voorhanden zijn, is het toch raadzaam om de teek zo snel als mogelijk te verwijderen, desnoods met duim en wijsvinger. Bij het gebruik van vingers of duim en bij het gebruik van een pincet met brede uiteinden is het echter niet goed mogelijk de kop van de teek goed vast te pakken. Zo kan de 'steeksnuif' van de teek in de huid blijven zitten. Dit kan een lokale ontsteking veroorzaken (als bij een splinter).

Bij gebruik van een pincet (liefst met spitse punt):

1. De teek zo dicht mogelijk bij de huid vastpakken (bij de kop van de teek, niet het tekenlichaam).
2. De teek verwijderen met een vloeiende, licht trekkende beweging.

[Filmpje 'verwijderen van de teek'](#)

Wat niet te doen?

- Onnodig knijpen in de teek.
- Verdovende middelen, als alcohol en chloroform, of desinfectantia gebruiken voordat de teek is verwijderd.
- Zeep, gels, olie of vaseline gebruiken om de teek te verwijderen.
- De teek bewerken met een brandende sigaret of lucifer.

Ontsmetten van de wond na het verwijderen van de teek

Het is aannemelijk dat groei van achterblijvende huidbacteriën in de wond kan worden voorkomen c.q. verminderd door na verwijdering van de teek de wond te ontsmetten met 70% alcohol, povidonjodium of een ander ontsmettingsmiddel

voor de huid. Het effect van een ontsmettingsmiddel op de groei van *Borrelia burgdorferi* sensu lato in de wond is onbekend, echter gezien de biologische eigenschappen van de bacterie, waarschijnlijk niet afdoende om een infectie te voorkomen.

[arbo]

Preventieve maatregelen

In Nederland is Lymeziekte één van de meest voorkomende zoönosen in gebieden met groen. Onder een groene werk(omgeving) wordt verstaan een omgeving in aanwezigheid van bomen en/ of struiken en/of gras of kruidvegetatie, zoals bossen, duinen, parken en tuinen ([NVAB, RIVM, 2014](#)).

Om inzichtelijk te krijgen of werknemers een verhoogd risico op tekenbeten en Lymeziekte hebben, moet een risico-inschatting worden gemaakt. Het risico op het oplopen van Lymeziekte is afhankelijk van de tekendichtheid en -activiteit en het percentage besmette teken. Daarnaast is de blootstelling aan teken afhankelijk van de aard van de werkzaamheden. Op [Tekenradar](#) kan de tekenactiviteit bekeken worden.

Het is gewenst werkzaamheden in risicogebieden te voorkómen of de werkzaamheden uitvoeren in periodes met verlaagde tekenactiviteit. Als dat niet mogelijk is moet worden gekeken naar organisatorische maatregelen waarbij werkzaamheden in een groene werkomgeving worden beperkt. Hierbij kan gedacht worden aan:

- Het aanpassen van een (loop) route naar de werkplek
- Het beperken van het aantal blootgestelde werknemers
- Het beperken van de blootstellingsduur
- Het registreren van tekenbeten binnen een bedrijf
- Het selecteren van een plek voor lunch en/of sanitair
- Het systematisch controleren van de huid en kleding op teken na bezoek aan een groene omgeving, zodat teken zo snel mogelijk verwijderd kunnen worden.
- Bedrijfskleding op het bedrijf achterlaten en wassen of drogen op 60 graden (binnen het bedrijf)
- Faciliteiten aanbieden waardoor het makkelijker wordt teken te ontdekken op de huid en kleding. Dit kan bijvoorbeeld door kleedruimtes ter beschikking te stellen met (dubbele) spiegels en goede verlichting. En het ter beschikking stellen van een spits pincet of ander tekenverwijderingsapparaat, met de juiste instructies voor het gebruik daarvan.

Als laatste maatregel wordt het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen, zoals bedekkende kleding, ingezet. Dit biedt echter geen volledige bescherming tegen teken ([NVAB, RIVM, 2014](#)). Het is aan te raden permethrine-geïmpregneerde kleding bij beroepsmatige blootstelling aan teken te gebruiken. Kleding geïmpregneerd met permethrine biedt ten minste 90% bescherming tegen tekenbeten ([NVAB, RIVM, 2014](#)).

Gebruik van teekwerende middelen, zoals DEET of citriodiol, op de huid is alleen verstandig bij een incidenteel en kortdurig verblijf in een groene omgeving. Middelen op basis van DEET of citriodiol hebben nadelen zoals; de korte werkzaamheid (enkele uren), verminderde werking onder natte omstandigheden en de aantasting van kunststoffen. Voor zwangeren wordt het gebruik van middelen op basis van DEET afgeraden ([NVAB, RIVM, 2014](#)).

Naast de bovengenoemde maatregelen dienen de maatregelen genoemd in de [Multidisciplinaire richtlijn arbeid en Lymeziekte \(NVAB/RIVM\)](#) en de [CBO-richtlijn Lymeziekte](#) nageleefd te worden.

Geen van de preventieve maatregelen om tekenbeten te voorkomen biedt volledige bescherming. Belangrijk blijft dat werknemers zichzelf en hun kleding dagelijks controleren, zodat teken die over de huid of kleding lopen of in de huid zijn vastgebeten tijdig ontdekt worden. Werknemers die risico lopen op tekenbeten en Lymeziekte dienen te worden voorgelicht. Ze moeten weten hoe tekenbeten voorkómen kunnen worden en wat het belang is van dagelijkse controle. Personeel moet in staat zijn teken te herkennen en teken zo snel mogelijk en correct te (laten) verwijderen. Bij een erythema migrans moeten werknemers op de hoogte zijn van het belang om contact te zoeken met een bedrijfs- of huisarts voor een antibioticakuur. Hierbij kan o.a. gebruik gemaakt worden van voorlichtingsmateriaal op deze website (o.a. toolkit voor professionals en een voorlichtingsfilm) en <http://www.tekenradar.nl/>.

9. Maatregelen naar aanleiding van een geval

9.1 Bronopsporing

Geen.

9.2 Contactonderzoek

Geen.

9.3 Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Geen.

9.4 Profylaxe

De [CBO-richtlijn Lymeziekte](#) (pagina 166) adviseert de voor- en nadelen van chemoprophylaxe met de patiënt te bespreken indien de teek langer dan 24 uur aangehecht heeft gezeten en binnen 72 uur met behandeling gestart kan worden, en dan gezamenlijk met de patiënt tot een besluit te komen. Profylaxe bij zwangeren en kinderen onder 8 jaar wordt in CBO-richtlijn Lymeziekte besproken.

Het is aangetoond dat antibiotische profylaxe, begonnen binnen 72 uur na verwijderen van een teek, het risico op het krijgen van Lymeziekte verlaagt in bepaalde gebieden in de USA. Echter, zelfs in hyper-endemische gebieden is het 'number needed to treat' (NNT) hoog. Het is daarom onduidelijk of profylaxe in de zin van eenmalig 200 mg doxycycline bij een tekenbeet (langer dan 24 uur vast en binnen 72 uur gepresenteerd bij een arts) zinvol is. Op dit moment onderzoekt het RIVM of

- 1) profylaxe zinvol is;
- 2) de NNT drastisch verlaagd kan worden door niet alleen rekening te houden met de aanhechtingsduur, maar ook met de besmetting met *Borrelia* van de teek.

Meer informatie over dit onderzoek van het RIVM kunt u lezen via:

<https://www.nhg.org/actueel/nieuws/rivm-onderzoek-naar-antibiotische-profylaxe-na-tekenbeet>.

Totdat meer wetenschappelijk bewijs wordt geleverd dat antibiotische profylaxe ook zinvol is in de Europese situatie, kan men ook kiezen voor afwachtend beleid met goede instructies en pas behandelen als zich ziekte ontwikkelt (EM,

'zomergriep' of andere klachten). Het bepalen van antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi* sensu lato direct na een tekenbeet en behandelen zodra antistoffen aantoonbaar zijn, is geen kosteneffectieve methode om Lymeziekte te voorkomen.

9.5 Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Lymeziekte is niet van mens op mens overdraagbaar. Wering is niet van toepassing.

[arbo]

Wering van werk is niet geïndiceerd. Wel wordt geadviseerd de kans op Lymeziekte bij werkende zwangeren zoveel mogelijk te voorkomen, door ze werkzaamheden aan te bieden waarbij het risico op het oplopen van Lymeziekte wordt geminimaliseerd.

10. Overige activiteiten

10.1 Meldingsplicht

Geen. Het benodigde inzicht in het vóórkomen van de verschillende manifestaties van de ziekte moeten in Nederland worden verkregen door middel van gericht periodiek epidemiologisch onderzoek.

[Lees de adviesbrief](#)

[arbo]

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet dit worden gemeld bij het [Nederlands Centrum voor Beroepsziekten \(NCvB\)](#). *Borrelia burgdorferi* sensu lato valt onder risicoklasse 2 van de biologische agentia.

10.2 Inschakelen van andere instanties

Geen. Bij clustering van gevallen van Lymeziekte kan men de eigenaar van het terrein vragen waarschuwingsborden te plaatsen.

10.3 Andere protocollen en richtlijnen

- [CBO-richtlijn Lymeziekte](#)
- IDSA guideline 2006. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis guideline <http://www.idsociety.org>
- Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Stanek et al. (PMID 20132258).

10.4 Landelijk beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal voor patiënten

- NHG-patiënteninformatie tekenbeet en ziekte van Lyme: <http://www.thuisarts.nl/ziekte-van-lyme>
- Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten <http://www.lymevereniging.nl>
- Informatiestandaard Infectieziekten (ISI) [ziekte van Lyme](#)
- Publieksinformatie op www.rivm.nl/tekenbeet en Toolkit Teken en de ziekte van Lyme (ook filmpjes over tekencontrole en verwijderen van de teek)
- Informatie over infectieziekten in de werkomgeving <http://www.kiza.nl/>
- Voor een breed publiek: Themacahier 'Ziekte van Lyme, Nasleep van een tekenbeet, op <http://www.biomaatschappij.nl/>

- Informatieve 'serious game' uitgegeven door RIVM
<http://www.teekcontrol.nl/>
- Tekenradar <http://www.tekenradar.nl/>

10.5 Literatuur

De LCI-richtlijn baseert zich op dezelfde wetenschappelijke literatuur als de [CBO-richtlijn Lymeziekte](#) (16 juli 2013) met enkele toevoegingen (aangegeven in de tekst met PubMed identifiers).

10.6 Websites

De Europese website met alle informatie over tekenoverdraagbare aandoeningen is geschreven door gezaghebbende Europese experts: <http://www.eucalb.com/>

11. Wijzigingen

Deze richtlijn is als 'definitief concept' gepubliceerd op 15 april 2013, bij de start van de Week van de teek.

Juli 2013 werd de CBO-richtlijn definitief.

September 2013 is de LCI-richtlijn [vastgesteld door het LOI](#).

Maart 2014 zijn kleine tekstuele wijzigingen aangebracht.

September 2014 wordt hoofdstuk 7, Behandeling, geactualiseerd.