Tekenbeetziekten

Ingrid Dijkgraaf

Samenvatting

Als bloedzuigende parasieten zorgen teken voor overlast, omdat ze verschillende infectieziekten kunnen overbrengen. De bekendste infectieziekte die wordt overgedragen door teken, is de ziekte van Lyme, ook wel Lyme borreliose genoemd. Naast *Borrelia burgdorferi* sensu lato, de verwekker van borreliose, kunnen teken ook andere bacteriën, parasieten en virussen overdragen die leiden tot ziekte bij zowel mens als dier, met sociaaleconomische schade als gevolg. In dit artikel worden teken in het algemeen besproken, de tekensoorten die vooral in Nederland voorkomen en de infectieziekten die ze kunnen overdragen.

Summary

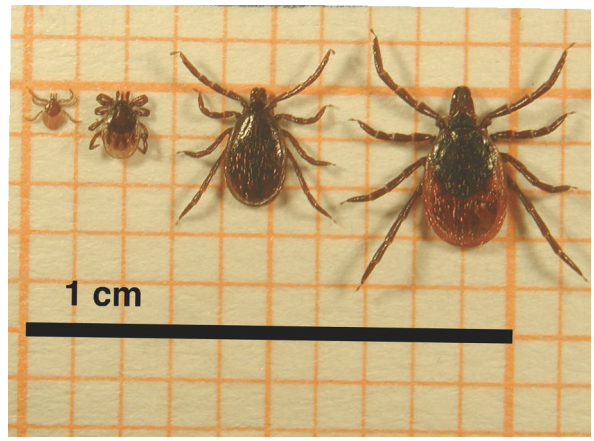
Among all bloodsucking parasites, ticks are a burden as they can transmit various infectious diseases.The most well-known infectious disease transmitted by ticks is Lyme disease, also known as Lyme borreliosis. In addition to *Borrelia burgdorferi* sensu lato, the causative agent of borreliosis, ticks can also transmit other bacteria, parasites and viruses that lead to disease in both humans and animals, resulting in socio-economic damage. This article discusses ticks in general and the tick species that occur mainly in the Netherlands and the infectious diseases they can transmit.

Teken

Teken komen verspreid over de hele wereld voor, in enorm droge tot heel vochtige en in relatief koude tot heel warme gebieden. Er zijn meer dan 900 soorten teken beschreven, die ingedeeld kunnen worden in drie groepen: de harde of schildteken (Ixodidae), de zachte of lederteken (*Argasidae*) en de *Nuttalliellidae*-familie, waarvan tot nu toe één soort beschreven is die vanwege zijn afwijkende kenmerken apart ingedeeld is, de *Nuttalliella namaqua* [1]. Van alle tekensoorten zijn er ongeveer 100 die pathogenen kunnen overdragen.

In Nederland komen ongeveer 15 tekensoorten voor, waarvan drie tekensoorten verantwoordelijk zijn voor het overdragen van ziekten: *Ixodes ricinus* (schapenteek), *Dermacentor reticulatus* (vlekkenteek) en *Hyalomma marginatum* (Middellandse Zeeteek), alle afkomstig uit de groep van de *Ixodes*-teken. Van de ledertekensoorten komen slechts twee soorten van de familie *Argasidae* in Nederland voor, te weten *Argas reflexus* (duiventeek) en *Argas vespertilioni* (vleermuizenteek).

Teken hebben verschillende levensstadia: ei, larve, nimf en volwassen teek (man/vrouw, figuur 1).



Figuur 1. *Verschillende levensstadia van een Ixodes ricinus teek. Van links naar rechts drie van de vier levensstadia: larve, nimf, volwassen mannetje en volwassen vrouwtje. Eitjes zijn niet afgebeeld. (© Fedor Gassner).*

Dr. ir. I. Dijkgraaf. Maastricht Universiteit, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), afdeling Biochemie, universitair hoofddocent. E-mail: i.dijkgraaf@maastrichtuniversity.nl

Voor de ontwikkeling naar het volgende levensstadium heeft een teek een bloedmaal nodig van een gastheer, mens of dier. Afhankelijk van de tekensoort worden daarvoor één of meer gastheren gebruikt, waarbij de gastheer niet van dezelfde soort hoeft te zijn. Enkele tekensoorten verblijven hun hele leven op of in de buurt van dezelfde gastheer en worden eengastherig genoemd. Daarnaast bestaan er twee- en driegastherige teken die parasiteren op, zoals de naam al aangeeft, respectievelijk twee en drie verschillende prooidieren. Tussen de verschillende bloedmaaltijden gaat de teek zeer zuinig met zijn energie om en kan daarbij tot wel enkele jaren zonder voeding overleven. Wanneer een teek toe is aan de volgende bloedmaaltijd, wacht hij op laaghangende struiken en grassprieten tot zijn gastheer zoals een vogel, knaagdier, reptiel of egel passeert. De mens is daarbij vooral een toevallige gastheer.

Teken kunnen verschillende pathogenen zoals bacteriën, virussen en zelfs parasieten overbrengen en worden daarom ook wel vectoren genoemd. De infectieziekten die ze daarmee kunnen veroorzaken hebben een behoorlijke impact op niet alleen de gezondheid van mensen, maar ook van dieren. Teken kunnen daarmee op sociaaleconomisch vlak aanzienlijke schade aanrichten, die met name veeteeltafhankelijke economieën in ontwikkelingslanden raakt. Daarmee zijn teken belangrijke, zo niet de belangrijkste, parasieten die verantwoordelijk zijn voor vectoroverdraagbare ziekten en staan ze, ondanks dat ze minder berucht zijn, gelijk aan steekmuggen die ziekten zoals malaria, knokkelkoorts (dengue-hemorragische koorts), gele koorts, westnijlkoorts en chikungunya kunnen overbrengen.

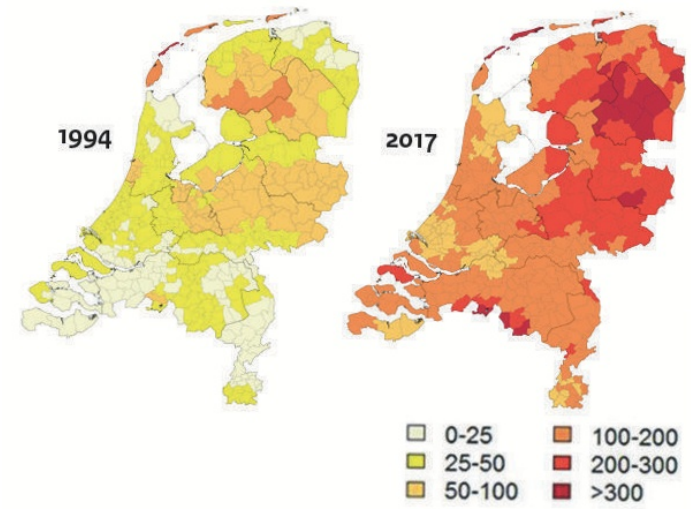
Borreliose

In Nederland is borreliose de bekendste en meest voorkomende tekenbeetziekte die veroorzaakt wordt door de *Borrelia*-bacterie, een spirocheet. Meer dan 1 miljoen mensen worden jaarlijks door een teek gebeten en ongeveer 27.000 mensen van hen krijgen borreliose, ook wel de ziekte van Lyme genoemd (bron RIVM). Dit houdt in dat slechts 1 op de 50 mensen met een tekenbeet ziek wordt, terwijl gemiddeld 1 op 5 teken besmet is met de *Borrelia*-bacterie, waarbij het percentage besmette teken regionaal sterk kan verschillen. Het is echter niet juist om over dé *Borrelia*-bacterie te spreken, aangezien er meer dan 20 verschillende soorten *Borrelia*-bacteriën bekend zijn. In 2014 is er discussie ontstaan over de indeling van het geslacht *Borrelia* en de bijbehorende taxonomie [2-5]. Aangezien deze discussie recent nog speelde en de nieuwe voorgestelde taxonomie (nog) niet veel gebruikt wordt in de literatuur, is er bij dit manuscript voor gekozen om de oude taxonomie te gebruiken.

In Europa komen vooral *Borrelia afzelii* en *Borrelia garinii* (behorende tot *Borrelia burgdorferi* sensu lato (s.l.)) voor, terwijl in Noord-Amerika *Borrelia burgdorferi* (*Borrelia burgdorferi* sensu stricto (s.s)) overwegend aanwezig is. De verschillende spirocheetsoorten veroorzaken ook verschillende symptomen van lymeziekte. In tegenstelling tot de Europese *Borrelia*-soorten veroorzaakt *Borrelia burgdorferi* vaak artritis. *Borrelia afzelii* veroorzaakt vooral huidinfecties waaronder acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), een chronische ontsteking en atrofie van de huid. De *Borrelia garinii*-bacterie infecteert vooral het zenuwstelsel, wat kan leiden tot verschillende neurologische klachten zoals hoofdpijn, verlamming, zenuwpijn en uitvalsverschijnselen. Dit wordt ook wel neuroborreliose genoemd.

Het ziekteverloop en de bijbehorende symptomen kunnen per patiënt sterk verschillen. Daarnaast is het stadium van de infectie (vroege, vroege gedissemineerde en late) van invloed op de klinische symptomen. Dit alles maakt dat de diagnose vaak lastig is. Een vroege infectie wordt vaak gekenmerkt door een erythema migrans (EM), een huiduitslag die één tot drie weken na infectie kan optreden, maar dit is zeker niet altijd het geval. Op de websites van NHG-Richtlijnen (https://richtlijnen.nhg.org/), het Nederlands Lymeziekte-expertisecentrum (https://www.expertisecentrumlyme.nl/) en het RIVM (https://www.rivm.nl/) staan de richtlijnen voor diagnostisch onderzoek (serologie en PCR) en behandeling van lymeziekte (antibiotica).

Het aantal tekenbeten en diagnoses van lymeziekte in Nederland is sinds 1994 sterk toegenomen (figuur 2, bron RIVM, zie pagina 130). De precieze oorzaak is niet bekend, maar klimaatsverandering lijkt een rol te spelen bij de toename van het aantal teken en zorgt er tevens voor dat teken langer actief zijn. Daarnaast zijn we alerter geworden op tekenbeten en lymeziekte en recreëren we vaker in de natuur. Wat de precieze bijdrage is van elk van deze en andere factoren aan de toename van tekenbeten is niet makkelijk te achterhalen en behoeft meer onderzoek.



Figuur 2. *Aantal diagnoses van erythema migrans per 100.000 inwoners in Nederland. (Bron: RIVM)*

Borrelia miyamotoi-ziekte

Ondanks dat de *Borrelia miyamotoi*-bacterie tot dezelfde familie van spirocheten behoort als de *Borrelia burgdorferi* s.l.-soorten, veroorzaakt deze spirocheet geen lymeziekte. Het is nu net iets langer dan een decennium geleden dat bekend werd dat deze bacterie ook ziekte kan veroorzaken [6], de zogeheten *Borrelia miyamotoi*-ziekte (BMD). De klinische symptomen van deze infectieziekte omvatten griepachtige verschijnselen met soms terugkerende koortsepisoden ('relapsing fever'). Daarbij kunnen ook trombocytopenie en leverenzymstoornissen optreden [7].
In Nederland komt *Borrelia miyamotoi* voor in ongeveer 4 procent van de *I. ricinus*-teken.
Sinds 2013 zijn er twee patiënten met *B. miyamotoi*-ziekte in Nederland beschreven, waarvan één immuungecompromitteerde patiënt die chronische meningo-encefalitis ontwikkelde [8, 9].
Of EM een (vroege) *B. miyamotoi*-infectie kenmerkt of op een co-infectie met *B. burgdorferi* s.l. wijst, is nog niet helemaal duidelijk. Diagnostiek van een *B. miyamotoi*-infectie berust op dezelfde technieken als voor *B. burgdorferi* s.l. en vindt plaats in het Amsterdam UMC, locatie AMC. *B. miyamotoi*-ziekte is met dezelfde antibiotica te behandelen als lymeziekte.

Anaplasmose

Humane granulocytaire anaplasmose (HGA; kortweg anaplasmose) wordt veroorzaakt door de *Anaplasma phagocytophilum*-bacterie, die leukocyten infecteert. Het ziektebeeld van anaplasmose bestaat vooral uit griepachtige verschijnselen met soms koorts, gewrichts- en spierpijn en vermoeidheid die bij de meeste patiënten na enkele dagen verdwijnen. Vooral bij immuungecompromitteerde patiënten kan het ziektebeeld ernstiger verlopen (onder meer verstoorde nier- en leverfunctie en leuko- en trombocytopenie).
Van de *I. ricinus*-teken in Nederland draagt 1 procent *A. phagocytophilum* met zich mee [10]. In Nederland zijn tot nog toe slechts twee patiënten met anaplasmose beschreven [11,12].
Het RIVM en andere Nederlandse gespecialiseerde laboratoria voeren diagnostisch onderzoek uit voor *A. phagocytophilum*.

Babesiose

Drie soorten van de eencellige parasiet (protozoa) *Babesia* kunnen erythrocyten infecteren en daarmee babesiose bij mensen veroorzaken, te weten: *B. divergens*, *B. venatorum* en *B. microti*. In de meeste gevallen gaat het om een infectie met *B. divergens* [13].
Het ziektebeeld van patiënten met babesiose bestaat uit koorts, anemie en hepato- en splenomegalie. Bij patiënten met een splenectomie verloopt het ziektebeeld veel acuter en ernstiger (onder andere hemoglobinurie, nierfalen, icterus).
Van de *I. ricinus*-teken in Nederland is 3 tot 4 procent besmet met een *babesia*-parasiet, maar tot nog toe zijn

er geen patiënten bekend die in Nederland babesiose hebben opgelopen. In Europa zijn echter tientallen gevallen van deze infectie beschreven [10].

Tekenencefalitis

Tekenencefalitis is een tekenziekte die pas sinds 2016 in Nederland voorkomt. Het is een hersen-(vlies)ontsteking die veroorzaakt wordt door het tekenencefalitisvirus, ook wel tick-borne encephalitis virus (TBEV) genaamd. Dit is een RNA-virus dat behoort tot de familie *Flaviviridae* (positief enkelstrengse RNA-virussen) waarvan vier verschillende subtypen beschreven zijn: het Europese, Siberische, Verre Oosten en Himalaya subtype [14,15]. Het Europese subtype wordt overgedragen door *I. ricinus*- en *I. hexagonus*-teken. Tekenencefalitis is endemisch in Centraal en Oost-Europa en Zuid-Scandinavië, maar komt in Nederland weinig voor omdat slechts 1 op de 1500 *I. ricinus*-teken met TBEV besmet is. Dit in tegenstelling tot de hiervoor genoemde risicogebieden waar ongeveer 2 procent van alle teken TBEV-besmet is. Sinds 2016 worden er in Nederland per jaar ongeveer twee patiënten met tekenencefalitis geregistreerd en is het TBEV tot nog toe alleen aangetroffen in *I. ricinus*-teken op de Sallandse en Utrechtse Heuvelrug [10,16].

Een besmetting met TBEV kenmerkt zich veelal door griepachtige verschijnselen (milde koorts, spier- en gewrichtspijn, vermoeidheid) en daarna volgt meestal spontaan herstel. Bij een klein aantal patiënten kunnen, na een klachtenvrije periode van enkele dagen tot een week, de hersenvliezen, het hersen- en ruggenmerg ontstoken raken met neurologische symptomen zoals hoofdpijn, geheugenverlies, verlammingen, misselijkheid en duizeligheid.
Er bestaat geen medicatie tegen tekenencefalitis. Er is wel een vaccin beschikbaar dat na volledige vaccinatie 95 procent bescherming geeft.

Krim-Congo-hemorragische koorts

Het Krim-Congovirus (CCHFV) behoort tot de bunyavirussen (negatief enkelstrengs RNA-virus, bestaande uit drie segmenten), en kan naast tekenbeten ook overgedragen worden door blootstelling aan lichaamsvloeistoffen van geïnfecteerde mensen en dieren. De belangrijkste vector van het CCHFV is de *Hyalomma marginatum*-teek, waarvan er sinds 2018 in Nederland 17 zijn aangetroffen. Geen van de onderzochte *Hyalomma*-teken bleek besmet met het CCHFV [17]. In Europa komt *H. marginatum* voor in landen rond de Middellandse Zee (Italië en Spanje) en Zuidoost Europa (onder meer Roemenië, Albanië, Griekenland). Deze teek kwam tot kort geleden niet voor in Noordwest Europa, vanwege het koude klimaat. Het verspreidingsgebied van deze teek is inmiddels echter opgeschoven naar Noord-Frankrijk.
Modellen voorspellen dat door de opwarming van de aarde het leefgebied van *H. marginatum* zich verder naar het noorden zal uitbreiden en dat (geïnfecteerde) teken van deze soort zich ook gaan vestigen in Nederland [18].

Krim-Congo-hemorragische koorts is endemisch in grote delen van Afrika, Azië, Midden-Oosten en Zuidoost-Europa. De ziekte manifesteert zich in de prehemorragische fase met koorts, myalgie, misselijkheid en ernstige hoofdpijn [19]. In een later stadium variëren de symptomen van petechiën, bloeding van het tandvlees, de neus, de inwendige organen en het maagdarmstelsel [19,20]. Van de gehospitaliseerde CCHFV-geïnfecteerde patiënten overlijdt 9 tot 50 procent, afhankelijk van het tijdstip van de benodigde interventie [20,21].

Het Erasmus MC Rotterdam, afdeling Virologie, voert diagnostisch onderzoek uit voor CCFHV (PCR, serologie). Het virus is ingeschaald in de hoogste veiligheidsklasse, BSL4, net zoals het marburg- en ebola-virus. Er is nog geen vaccin tegen CCHFV. Behandeling van patiënten bestaat uit het toedienen van antivirale middelen en symptoom-bestrijding.

Alfa-galsyndroom

Het alfa-galsyndroom (AGS) is een IgE-gemedieerde overgevoeligheidsreactie op galactose-α-1,3-galactose (α-Gal). Het ziektebeeld manifesteert zich wisselend: van episodische of chronische urticaria tot een levensbedreigende anafylactische reactie. Overgevoeligheid voor α-Gal wordt veroorzaakt door speekseleiwitten van teken die worden overgedragen tijdens een tekenbeet. Deze tekeneiwitten zijn geglycosyleerd met onder andere α-Gal en mensen kunnen een sterke IgE-gemedieerde immuunrespons ontwikkelen tegen dit lichaamsvreemde oligosaccharide [22]. Sinds 2007 is bekend dat het consu-

meren van rood vlees door het aanwezige α-Gal in dit vlees kan leiden tot een allergische reactie [23,24]. Daarom wordt AGS ook wel roodvleesallergie genoemd. α-Gal epitopen zijn echter ook aanwezig op sommige medicijnen zoals cetuximab, in vaccins en infusievloeistoffen, en ze kunnen allergische reacties veroorzaken bij individuen met anti-α-Gal IgE-antilichamen, met soms fatale gevolgen [25-27].

Specifieke medicijnen tegen de allergie zijn er niet, alleen medicijnen om de symptomen te behandelen. De allergische reactie kan na verloop van tijd afnemen aan sterkte en zelfs geheel verdwijnen, maar kan na een nieuwe tekenbeet weer terugkomen of verergeren. Het vermijden van tekenbeten en het eten van rood vlees is de enige remedie.

Tekenbeetziekten bij dieren

Dat teken ook vervelende ziekten bij dieren kunnen overbrengen is minder bekend, maar daar komt gelukkig verandering in. Teken richten wereldwijd veel economische schade aan aan de veestapel, maar dit valt buiten de strekking van dit manuscript.

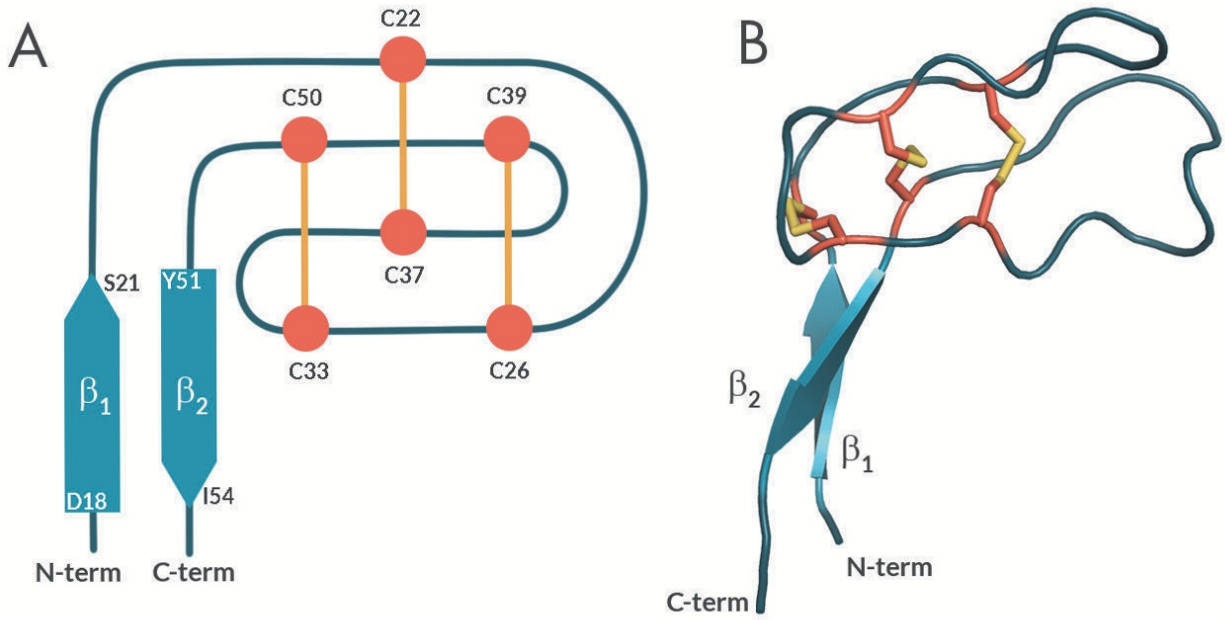
Babesiose, ook wel bloedplassen genaamd, is de meest voorkomende tekenziekte bij runderen en wordt in Nederland vooral veroorzaakt door de *B. divergens*-parasiet. Geïnfecteerde runderen krijgen ernstige anemie, zijn koortsig en lusteloos. In een later stadium kan de urine zelfs rood kleuren door de vrijgekomen kleurstof uit de erythrocyten. De melkproductie kan afnemen en er kan zelfs acute sterfte optreden.

Ook anaplasmose komt voor bij runderen in Nederland, maar wel minder vaak. Runderen die geïnfecteerd zijn met anaplasmose zijn koortsig, hebben stijve en dikke kogels en spronggewrichten en de melkproductie daalt meteen. Daarnaast kan verwerpen optreden.

Bij schapen zorgt een infectie met *A. phagocytophilum* voor weidekoorts (tick-borne fever; TBF), wat zich kan uiten in onder andere longontsteking, gewichtsontsteking, neurologische aandoeningen, abortus, blindheid en plotselinge sterfte.

In andere werelddelen, zoals Afrika, Oceanië, Zuid-Amerika en Azië komen nog veel meer verschillende

Figuur 3. *Schematische weergave van de secundaire structuur van het tekeneiwit evasine-3 (A). In oranje zijn de disulfide bruggen aangegeven en in blauw de beta-sheets. Driedimensionale structuur in cartoon weergave van het tekeneiwit evasine-3 (B). Beide gemaakt door Dr. Stepan S. Denisov, Universiteit Maastricht.*



tekenbeetziekten bij dieren voor: Afrikaanse varkenspest (ook endemisch in Europa), East Coast fever, heartwater disease en Nairobi sheep disease. Dieren kunnen erg ziek worden van deze teekbeetziekten en daaraan zelfs sterven, maar ze kunnen ook geen klinische symptomen hebben zoals bij bijvoorbeeld Krim-Congo-hemorragische koorts. Dieren dienen in dat geval vooral als reservoir van waaruit de parasieten zich naar de mens (of andere diersoorten) kunnen verspreiden.

De beste maatregelen om tekenbeetziekten bij dieren en mensen te voorkomen is preventie van tekenbeten. Tekenwerende middelen werken vaak niet afdoende. Bovendien kunnen teken resistent worden tegen deze middelen. Vaccins tegen specifieke tekenbeetziekten, zoals tekenencefalitis, of zelfs een anti-tekenvaccin zou hier uitkomst kunnen bieden in zowel humane als diergeneeskunde. Onderzoek naar tekenbeetziekten en naar mogelijke profylaxe hiervan is daarom essentieel.

Onderzoek bij teken

Het is niet allemaal slecht wat teken brengen. Teken hebben zich gedurende 100 miljoen jaar [28] kunnen aanpassen, om optimaal het gastheerafweersysteem om de tuin te kunnen leiden en zo ongemerkt dagen op de gastheer te kunnen doorbrengen. Door de structuren (figuur 3) en effecten van tekeneiwitten op de primaire [29] en secundaire hemostase [30] en immuunsuppressie (figuur 4) [31,32] te bestuderen, kunnen wij niet alleen veel leren over de processen waarmee de teek zich bedient, maar kunnen we tekeneiwitten ook inzetten als beeldvormings- en geneesmiddelen bij mensen voor het opsporen en behandelen van ziekten [33]. Door de structuren (figuur 3) en effecten van tekeneiwitten op de primaire [29] en secundaire hemostase [30] en immuunsuppressie (figuur 4) [31,32] te bestuderen, kunnen wij niet alleen veel leren over de processen waarmee de teek zich bedient, maar kunnen we tekeneiwitten ook inzetten als beeldvormings- en geneesmiddelen bij mensen voor het opsporen en behandelen van ziekten [33].

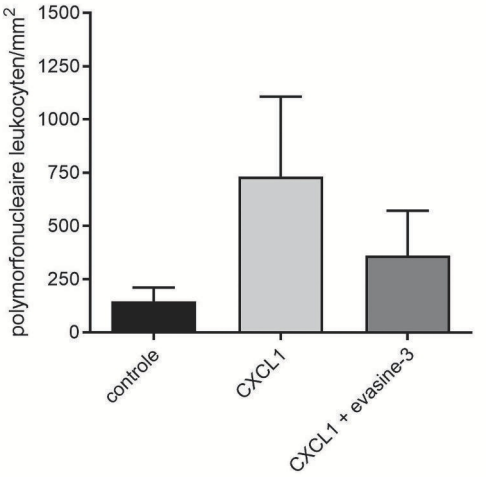
Conclusie

Teken kunnen naast bacteriën die lymeziekte veroorzaken, ook verschillende andere bacteriën, parasieten en virussen op mensen overdragen. Daarnaast veroorzaken ze verschillende infecties bij gezelschaps- en productiedieren, wat leidt tot sociaaleconomische schade.

In Nederland zijn de expertise en de benodigde diagnostiek aanwezig voor de in Nederland voorkomende pathogenen die door teken worden overgedragen. Zie hiervoor: https://www.rivm.nl/diagnostisch-vademecum-infectieziekten. Het is van groot belang deze expertise en diagnostiek op peil te houden vanwege toenemende migratie van exotische teken naar ons land vanwege klimaatverandering.

Verder en dieper onderzoek naar de wisselwerking tussen teken, pathogenen en gastheren en de complexe moleculaire interacties die daaraan ten grondslag liggen zal handvatten geven voor het ontwikkelen van effectieve anti-tekenmedicijnen en -vaccins. Voor het bestrijden en de preventie van tekenbeetziekten is het cruciaal om een regionale, nationale en een mondiale samenwerking te hebben tussen verschillende disciplines en sectoren, met als doel in een 'One Health'-benadering een optimale gezondheid voor mens, dier en hun omgeving te bewerkstelligen.

Figuur 4. *Chemokine (CXCL1)-geïnduceerde migratie van leukocyten wordt geremd door het tekeneiwit evasine-3 (n = 5; p < 0,01; 10 nM).*



Referenties

1. Horak IG, Camicas JL, Keirans JE. . The Argasidae, Ixodidae and Nuttalliellidae (Acari: Ixodida): a world list of valid tick names. Exp Appl Acarol. 2002;28:27-54.

2. Adeolu M, Gupta RS. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus Borrelia into two genera: the emended genus Borrelia gen. nov. containing the members of the Lyme disease Borrelia (Borrelia burgdorferi sensu lato complex). Antonie van Leeuwenhoek. 2014;105:1049-72.

3. Margos G, Marosevic D, Cutler S, et al. There is inadequate evidence to support the division of the genus Borrelia. Int J Syst Evol Microbiol. 2017;67:1081-4.

4. Stevenson B, Fingerle V, Wormser GP, Margos G. Public health and patient safety concerns merit retention of Lyme borreliosis-associated spirochetes within the genus Borrelia, and rejection of the genus novum Borreliella. Ticks Tick Borne Dis. 2019;10:1-4.

5. Margos G, Gofton A, Wibberg D, et al. The genus Borrelia reloaded. PLoS One. 2018;13:e0208432.

6. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi, Russia. Emerg Infect Dis. 2011;17:1816-23.

7. Wagemakers A, Staarink PJ, Sprong H, Hovius JW. Borrelia miyamotoi: a widespread tick-borne relapsing fever spirochete. Trends Parasitol. 2015;31:260-9.

8. 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.

9. Hoornstra D, Koetsveld J, Sprong H, Platonov AE, Hovius JW. Borrelia miyamotoi disease in an immunocompetent patient, western Europe. Emerg Infect Dis. 2018;24:1770-2.

10. Jahfari S, Hofhuis A, Fonville M, van der Giessen J, van Pelt W, Sprong H. Molecular detection of tick-borne pathogens in humans with tick bites and erythema migrans, in the Netherlands. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10:e0005042.

11. van Dobbenburgh A, van Dam AP, Fikrig E. Human granulocytic ehrlichiosis in western Europe. N Engl J Med. 1999;340:1214-6.

12. Verheyen J, Govaert K, Eykens L, De Cauwer H. Koorts van onbekende oorsprong, met als oorzaak anaplasmose. Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:2766-9.

13. Wielinga PR, Fonville M, Sprong H, Gaasenbeek C, Borgsteede F, van der Giessen JW. Persistent detection of Babesia EU1 and Babesia microti in Ixodes ricinus in the Netherlands during a 5-year surveillance: 2003-2007. Vector Borne Zoonotic Dis. 2009;9:119-22.

14. Süss J. Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia-an overview. Ticks Tick Borne Dis 2011;2:2-15.

15. Dai X, Shang G, Lu S, Yang J, Xu J. A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China. Emerg Microbes Infect. 2018;7:74.

16. Jahfari S, de Vries A, Rijks JM, et al. Tick-borne encephalitis virus in ticks and roe deer, the Netherlands. Emerg Infect Dis. 2017;23:1028-30.

17. Uiterwijk M, Ibáñez-Justicia A, van de Vossenberg B, et al. Imported Hyalomma ticks in the Netherlands 2018-2020. Parasit Vectors. 2021;14:244.

18. Estrada-Peña A, Sánchez N, Estrada-Sánchez A. An assessment of the distribution and spread of the tick Hyalomma marginatum in the western Palearctic under different climate scenarios. Vector Borne Zoonotic Dis. 2012;12:758-68.

19. Kaya A, Engin A, Güven AS, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever disease due to tick bite with very long incubation periods. Int J Infect Dis. 2011;15:e449–e452.

20. Agravat VJ, Agarwal S, Piparva KG. Crimean-Congo haemorrhagic fever: an overview. Int J Res Med Sci. 2014;2:392-7.

21. Bajpai S, Nadkar MY. Crimean Congo hemorrhagic fever: requires vigilance and not panic. J Assoc Physicians India. 2011;59:164-7.

22. Macher BA, Galili U. The Galα1,3Galβ1,4GlcNAc-R (α-Gal) epitope: a carbohydrate of unique evolution and clinical relevance. Biochim Biophys Acta. 2008;1780:75-88.

23. van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR, Boyle RX, Fernando SL. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. Med J Aust. 2009;190:510-1.

24. van Nunen S. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. Asia Pac Allergy. 2015;5:3-16.

25. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximabinduced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. N Engl J Med. 2008;358:1109-17.

26. Commins SP. Invited commentary: alpha-gal allergy: tip of the iceberg to a pivotal immune response. Curr Allergy Asthma Rep. 2016;16:61.

27. Pointreau Y, Commins SP, Calais G, Watier H, Platts-Mills TA. Fatal infusion reactions to cetuximab: role of immunoglobulin E–mediated anaphylaxis. J Clin Oncol. 2012;30:334-5.

28. Klompen JS, Black WC 4th, Keirans JE, Oliver JH Jr. Evolution of ticks. Annu Rev Entomol. 1996;41:141-61.

29. van den Kerkhof DL, Nagy M, Wichapong K, et al. Inhibition of platelet adhesion, thrombus formation, and fibrin formation by a potent αIIbβ3 integrin inhibitor from ticks. Res Pract Thromb Haemost. 2020;5:231-42.

30. Denisov SS, Ippel JH, Castoldi E, Mans BJ, Hackeng TM, Dijkgraaf I. Molecular basis of anticoagulant and anticomplement activity of the tick salivary protein Salp14 and its homologs. J Biol Chem. 2021;297:100865.

31. Denisov SS, Ippel JH, Heinzmann ACA, et al. Tick saliva protein Evasin-3 modulates chemotaxis by disrupting CXCL8 interactions with glycosaminoglycans and CXCR2. J Biol Chem. 2019;294:12370-9.

32. Denisov SS, Ramírez-Escudero M, Heinzmann ACA, et al. Structural characterization of anti-CCL5 activity of the tick salivary protein evasin-4. J Biol Chem. 2020;295:14367-78.

33. Denisov SS, Heinzmann ACA, Vajen T, et al. Tick saliva protein Evasin-3 allows for visualization of inflammation in arteries through interactions with CXC-type chemokines deposited on activated endothelium. Bioconjug Chem. 2020;31:948-55.