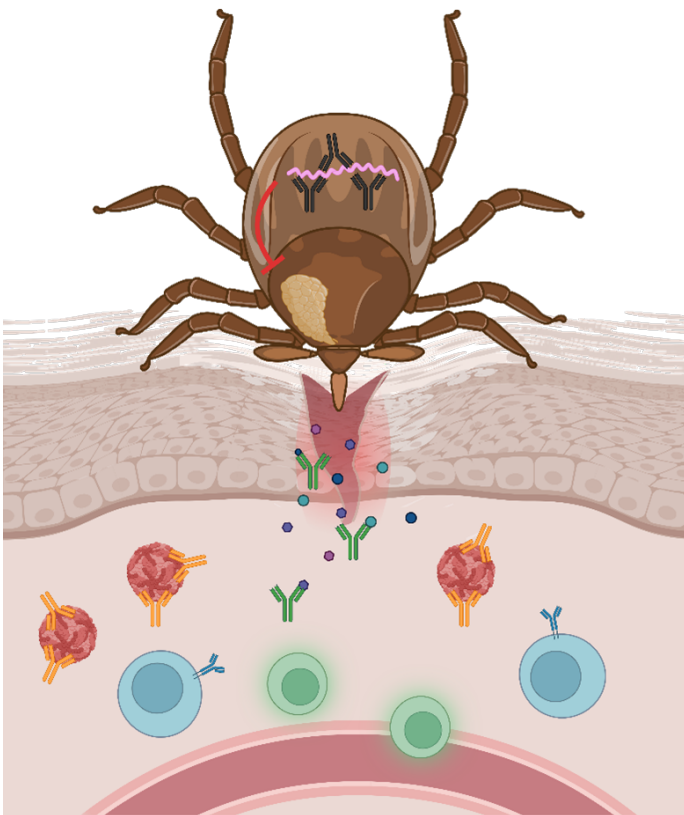






Ontwikkelingen in vaccinaties tegen tekenbeetziekten

Philip Elders*, Hannelore Beart*, Dieuwertje Hoornstra, Bram Goorhuis, Hein Sprong, Joppe Hovius



Vaccinaties ter voorkoming van humane tekenbeetziekten

<i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	VLA15 (fase 3): Multivalent recombinant eiwit-subunitvaccin	 
Tekenencefalitisvirus	FMSE-immune & Encepur (op de Europese markt): Geïnactiveerd volledig virusvaccin	
<i>Ixodes</i> -teek (o.a. speekselklierewitten)	Antitekenvaccin (preklinisch): o.a. mRNA-vaccins	

Voor *Borrelia burgdorferi sensu lato* (de bacteriën die Lymeziekte veroorzaken) is er momenteel een vaccin-kandidaat in een fase-III-studie die transmissie van *Borrelia* uit de darm van de teek naar de speekselklieren blokkeert. Voor tekenencefalitisvirus (TBEV) zijn er in Europa twee vaccins goedgekeurd voor gebruik. In een preklinische fase zijn momenteel anti-*Ixodes*-teekvaccins ontwikkeld die zich tegen (speekselklier)eiwitten van de teek richten en daarmee de voeding van de teek en transmissie van pathogenen voorkomt. Afmetingen en aantallen van cellen, bacteriën en virussen zijn niet op schaal weergegeven.

Samenvatting

De incidentie van tekenbeetziekten is de afgelopen decennia toegenomen in Nederland. De ontwikkeling van effectieve vaccins tegen deze aandoeningen is uitdagend door de complexe interacties tussen pathogeen, gastheer en vector. De afgelopen jaren zijn er echter substantiële vorderingen geboekt.

Voor Lymeziekte is recent fase III-onderzoek afgerond met een vaccinkandidaat VLA15, een multivalent recombinant eiwitvaccin gebaseerd op het *Borrelia*-oppervlakte-eiwit OspA. Dit vaccin richt zich op het blokkeren van transmissie van *Borrelia* vanuit de teek naar de mens en biedt bescherming tegen zowel Europese als Noord-Amerikaanse genospecies. Het vaccin toont een gunstig veiligheidsprofiel en sterke immunogeniciteit; dalende antistoftiters over de tijd suggereren echter dat jaarlijkse boosters waarschijnlijk nodig zullen zijn.

Voor tekenencefalitis (TBE) zijn er in Europa twee effectieve vaccins beschikbaar op basis van geïnactiveerd virus, die een hoge mate van bescherming bieden. Vaccinatie wordt geadviseerd voor reizigers die een langere periode risico lopen op tekenbeten en werknemers die een hoog risico lopen op tekenbeten. Vaccinatie, zowel tegen Lymeziekte als TBE, kan de resultaten van serologische diagnostiek beïnvloeden en vraagt om zorgvuldige interpretatie.

Vaccins in ontwikkeling, zowel gericht tegen een pathogeen als tegen de teek zelf, zouden in de toekomst bredere bescherming kunnen bieden tegen tekenbeetziekten.

Abstract

The incidence of tick-borne diseases has increased in the Netherlands. The development of effective vaccines against these diseases is challenging due to the complex interactions between pathogen, host, and vector. Nevertheless, substantial progress has been made in recent years.

For Lyme disease, a phase 3 clinical trial has recently been completed with VLA15, a multivalent recombinant protein vaccine based on the *Borrelia* surface protein OspA. This vaccine blocks *Borrelia* transmission from the tick to the human host and provides protection against both European and North American *Borrelia* genospecies. Clinical studies have demonstrated a favourable safety profile and strong immunogenicity. However, declining antibody titres over time suggests that annual booster vaccinations will likely be required

to maintain adequate protection.

For tick-borne encephalitis (TBE), two effective vaccines based on purified inactivated virus are available in Europe and provide a high level of protection. Vaccination is recommended for travelers with prolonged exposure in tick-endemic areas and for occupational groups at increased risk.

Vaccination against Lyme disease and TBE can influence serological test results and requires more careful interpretation.

Further development of both pathogen-targeted and tick-targeted vaccines may provide broader protection against tick-borne diseases in the future.

Inleiding

In Nederland vinden er jaarlijks ongeveer 1,5 miljoen tekenbeten plaats [1]. Tekendragers dragen een groot scala aan bacteriën, virussen en parasieten met zich mee, waardoor een tekenbeet een risico vormt op het ontstaan van infectieziekten [2,3]. In Nederland is met name de schapenteek (*Ixodes ricinus*) verantwoordelijk voor overdracht van tekenbeetziekten, maar ook de vlekentek (*Dermacentor reticulatus*) en de Middellandse Zee-teek (*Hyalomma marginatum*) komen (sporadisch) voor in Nederland en zouden ziektes kunnen overdragen [2].

Amsterdam UMC locatie AMC; Amsterdam Institute for Immunology and Infectious diseases, Centrum voor Infectie en Moleculaire Geneeskunde, afdeling infectieziekten, Amsterdam UMC Multidisciplinair Lymeziektecentrum: P.N.D. Elders*, arts-onderzoeker; H.J.L. Beart*, arts-onderzoeker; D. Hoonstra, arts-onderzoeker; prof. dr. J.W.R. Hovius, internist-infectioloog, hoogleraar Inwendige geneeskunde vectoroverdraagbare infectieziekten.

Amsterdam UMC locatie AMC; Amsterdam Institute for Immunology and Infectious Diseases, afdeling Infectieziekten, dr. A. Goorhuis, internist-infectioloog, Centrum Zoönosen en Omgevingsmicrobiologie, Centrum voor infectieziektenbestrijding, RIVM; Laboratorium voor Entomologie, Wageningen University & Research, prof. dr. H. Sprong, medisch bioloog, hoogleraar Surveillance of Wildlife- and Vector-borne Zoonoses. Correspondentieadres: prof. dr. J.W.R. Hovius (lyme@amsterdamumc.nl).

*auteurs hebben gelijke bijdrage geleverd

Het aantal tekenbeetziekten is de afgelopen decennia toegenomen [4]. Deze toename is voor een deel toe te schrijven aan klimaatverandering, waarbij de stijgende temperatuur ertoe leidt dat teken gedurende een langere periode van het jaar actief kunnen zijn. Daarnaast dragen ecologische veranderingen in belangrijke mate bij aan de toenemende last door bijvoorbeeld aanpassingen in natuurbeheer, uitbreiding van aaneengesloten natuurgebieden en de groei van populaties van natuurlijke gastheren, waaronder reeënpopulaties [4]. Ook leidt de toename van natuurrecreatie tot meer menselijke tekenbeten en daarmee tot een groter risico op een tekenbeetziekte [4]. Lymeziekte is de meest voorkomende tekenbeetziekte, maar er zijn ook andere tekenbeetziekten in opkomst in Nederland, zoals tekenencefalitis (TBE) [5,6].

Er bestaan diverse preventieve maatregelen om tekenbeetziekten te voorkomen. De belangrijkste maatregel is het controleren van de huid na een bezoek aan een gebied waar teken actief zijn en het snel verwijderen van teken. Daarnaast is het van groot belang om alert te zijn op symptomen zoals koorts of huidafwijkingen in de weken tot maanden na een tekenbeet, en bij verdenking op een tekenbeetziekte tijdig medische hulp te zoeken om ernstige uitingen te voorkomen. Verder kunnen het dragen van bedekkende en/of met permitrine-geïmpregneerde kleding de kans op een tekenbeet verkleinen [4]. Hoewel deze maatregelen effectief zijn, bieden ze geen volledige bescherming tegen ziekte na een tekenbeet. Vaccinatie zou een aanvullende preventieve strategie kunnen zijn om de ziektelast te verminderen. De laatste jaren hebben er belangrijke ontwikkelingen plaatsgevonden op het gebied van vaccins gericht tegen deze infecties. In dit overzichtsartikel bespreken wij de huidige stand van zaken en recente vooruitgang in onderzoek naar vaccinaties tegen tekenbeetziekten.

Vaccin tegen lymeziekte

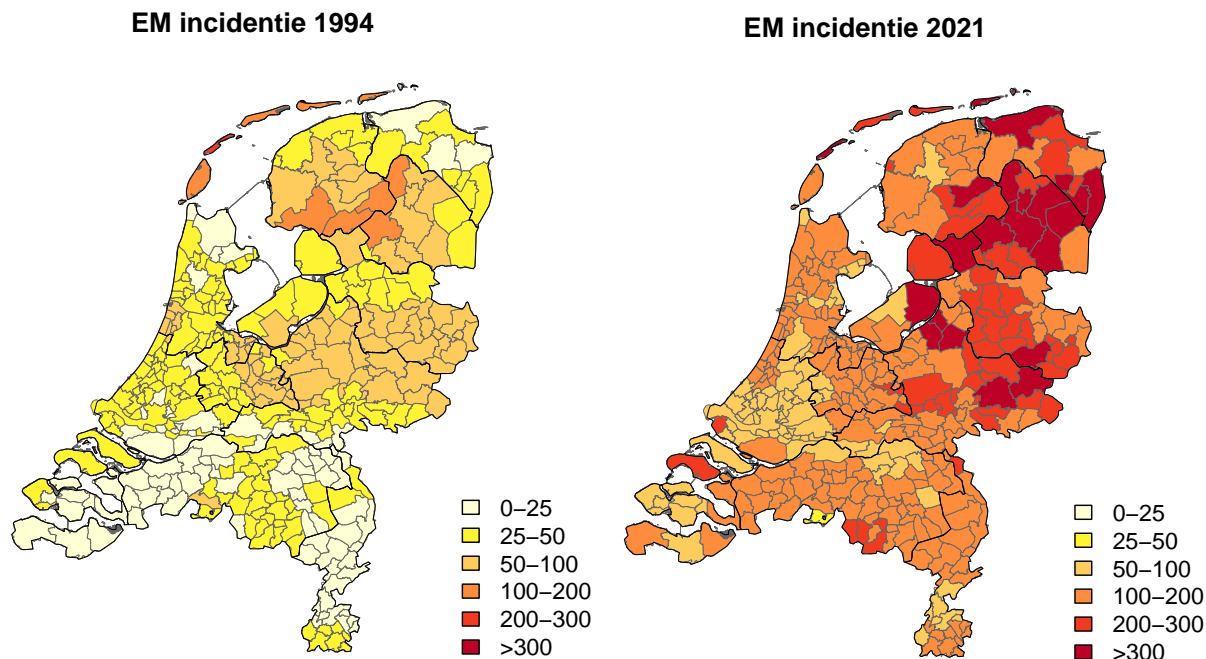
Lymeziekte wordt veroorzaakt door spirocheten behorend tot *Borrelia burgdorferi* sensu lato, een groep van 21 genospecies [7]. In Nederland zijn voornamelijk *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* en *Borrelia burgdorferi* sensu stricto van belang voor human infecties. Tijdens de bloedmaaltijd van de teek migreert de *Borrelia*-bacterie vanuit de darmen naar de speekselklieren. Hierdoor duurt het enige tijd voordat de bacterie zich in het tekenspeeksel bevindt en kan worden over-

gedragen naar de gastheer [8,9]. In Nederland ontwikkelt ongeveer 2 procent van de mensen na een tekenbeet lymeziekte, waarbij het risico toeneemt naarmate de teek langer vast heeft gezeten [10]. In 2021 kregen ongeveer 25.000 mensen de diagnose erythema migrans, een verviervoudiging ten opzichte van 1994 (zie *figuur 1*, pagina 78). De hierop volgende jaren lijkt het aantal diagnoses gestabiliseerd te zijn [1]. Als een erythema migrans niet wordt gezien - of niet als zodanig wordt herkend en daardoor niet wordt behandeld - zal bij een deel van de patiënten de infectie dissemineren en leiden tot ziektemanifestaties zoals lymecarditis, neuroborreliose, lyme-artritis en acrodermatitis chronica atrophicans [7, 10]. De bacterie is gevoelig voor antibiotica zoals doxycycline en ceftriaxon, waarmee de infectie doorgaans effectief kan worden behandeld. Desondanks ontwikkelt 5 tot 13 procent van de behandelde patiënten post-infectieuze restklachten [11].

Om ernstige manifestaties en postinfectieuze klachten te voorkomen zou een vaccin uitkomst kunnen bieden. Ondanks de ziektelast is er momenteel geen goedgekeurd vaccin op de markt. De afgelopen jaren zijn er belangrijke ontwikkelingen geweest op dit gebied en begin 2026 is er een groot fase III-onderzoek afgerond met een vaccinkandidaat.

Om de rationale achter deze vaccins beter te begrijpen, helpt het om inzicht te krijgen in de biologische eigenschappen van *Borrelia*, die een rol spelen bij transmissie en het vermogen de gastheerimmunitet te ontwijken. De *Borrelia*-spirocheet heeft een lipiden binnen- en buitenmembraan met daartussen een periplasmatische ruimte die een peptidoglycaanlaag met flagellen bevat. Deze flagellen geven de bacterie de karakteristieke spiraalvorm en zorgen voor de voortbeweging van de bacterie [9]. Het genoom is variabel met één lineair chromosoom en minstens 17 circulaire en lineaire plasmiden [14]. Deze plasmiden coderen onder andere voor diverse oppervlakte-eiwitten, waaronder de outer surface proteins (Osp's), die essentieel zijn voor aanpassing aan de gastheer en vector [9]. Afhankelijk van de omgeving worden verschillende Osp's tot expressie gebracht. Zo is OspA vooral van belang in de darm van de teek en OspC voor transmissie en vroege infectie van de gastheer. Tijdens een bloedmaaltijd van de teek vindt er een verschuiving in de *Borrelia*-bacterie plaats in de expressie van Osp-eiwitten [9].

Figuur 1. Geografische verdeling van de incidentie van diagnoses erythema migrans in 1994 en 2021, gesteld door huisartsen in Nederland.



De gegevens zijn verkregen uit landelijke huisartspeilingen, zie tekenradar.nl voor de cijfers per gemeente (bron: RIVM). Gepubliceerd met toestemming van Kees van den Wijngaard (RIVM).

Dit dynamische expressiepatroon bepaalt onder andere welke antigenen geschikt zijn als mogelijk target voor een vaccin.

OspA is tot op heden de meest belovende vaccinkandidaat gebleken. In de jaren tachtig en negentig bleek dat antistoffen tegen OspA, *Borrelia*-transmissie van de teek naar de gastheer konden blokkeren [16,17]. OspA is een belangrijk oppervlakte-eiwit van *Borrelia* in de darm van de teek, maar wordt vrijwel niet tot expressie gebracht zodra de bacterie in de gastheer terechtkomt. Na vaccinatie met OspA circuleren deze antistoffen in het bloed van de gastheer en worden zij tijdens een bloedmaaltijd van de teek opgenomen, waar ze *Borrelia* in de darm neutraliseren voordat migratie naar de speekselklieren optreedt [15].

Dit maakt een OspA-vaccin tot een transmissie-blokkerend vaccin dat primair werkzaam is in de vector. Deze inzichten in de werking van OspA leidden tot het eerste commerciële humane lymezieltevaccin (LYMErix), dat eind jaren negentig op de markt kwam. Ondanks een goede werkzaamheid werd het vaccin in 2002 teruggetrokken door onvoldoende vraag na publieke en juridische zorgen over een hypothese omtrent een auto-immuunfenomeen dat artritis zou veroorzaken als bijwerking [18], zonder dat hiervoor overtuigend bewijs bestond. Vervolgonderzoek heeft geen verband gevonden tussen vaccinatie en deze bijwerking [19].

OspA wordt nog steeds beschouwd als het meest geschikte target voor vaccinatie, wat heeft geleid tot

de ontwikkeling van een nieuwe generatie vaccins waarin potentiële autoreactieve epitopen zijn verwijderd [20]. De meest vergevorderde kandidaat, VLA15, is een multivalent recombinant eiwitvaccin dat zes verschillende OspA-serotypen bevat en een aluminiumadjuvans [21]. Hiermee biedt het bescherming tegen de belangrijkste genospecies die in Noord-Amerika en Europa voor ziekte zorgen. In een fase II-onderzoek met 625 deelnemers bleek VLA15 veilig en immunogeen [22]. De antistoftiters na de primaire serie van drie vaccinaties namen echter gedurende het eerste jaar af, wat bij dit type vaccin problematisch is, omdat de mate van *Borrelia*-neutralisatie in de darm sterk correleert met de concentratie circulerende anti-OspA-antistoffen [23]. Wanneer de titer op het moment van een tekenbeet onvoldoende is, kunnen spirocheten ontsnappen aan neutralisatie en alsnog infectie veroorzaken. Regelmatige (bijvoorbeeld jaarlijkse) boosters zullen daardoor waarschijnlijk noodzakelijk zijn, mede doordat blootstelling aan *Borrelia* niet zorgt voor een natuurlijke booster. Begin 2026 zijn de eerste resultaten van een groot fase III-onderzoek in Noord-Amerika en Europa bekendgemaakt [13]. Er werd een effectiviteit van 74 procent gerapporteerd 28 dagen na de vierde dosis ten opzichte van placebo (95% BI 15,8-93,5). Het tevoren primaire statistische eindpunt van de studie werd niet behaald, terwijl wel een secundair eindpunt werd gehaald. Dit kwam door een lager dan verwacht aantal Lymeziektegevallen gedurende de studieperiode, waardoor de statistische power beperkt was. De resultaten zijn echter nog niet in een wetenschappelijke publicatie gepubliceerd, dus interpretatie van deze bevindingen vraagt om voorzichtigheid. Het vaccin wordt ter beoordeling ingediend bij registrerende autoriteiten zoals de FDA en EMA. Het verdere regulatoire traject en de kans op goedkeuring zullen mede afhangen van de volledige resultaten. Vanwege de intrinsieke beperking van het transmissieblokkerende werkings-mechanisme van het bovenbeschreven vaccin blijft onderzoek naar nieuwe vaccins met andere technieken, zoals mRNA-vaccins [24], en andere antigenen [25] relevant omdat dit mogelijkheden biedt om duurzamere en bredere bescherming te bieden tegen infectie met *Borrelia*.

Serologische diagnostiek

Vaccinatie tegen OspA kan de interpretatie van *Borrelia*-serologie beïnvloeden. *Borrelia*-serologie

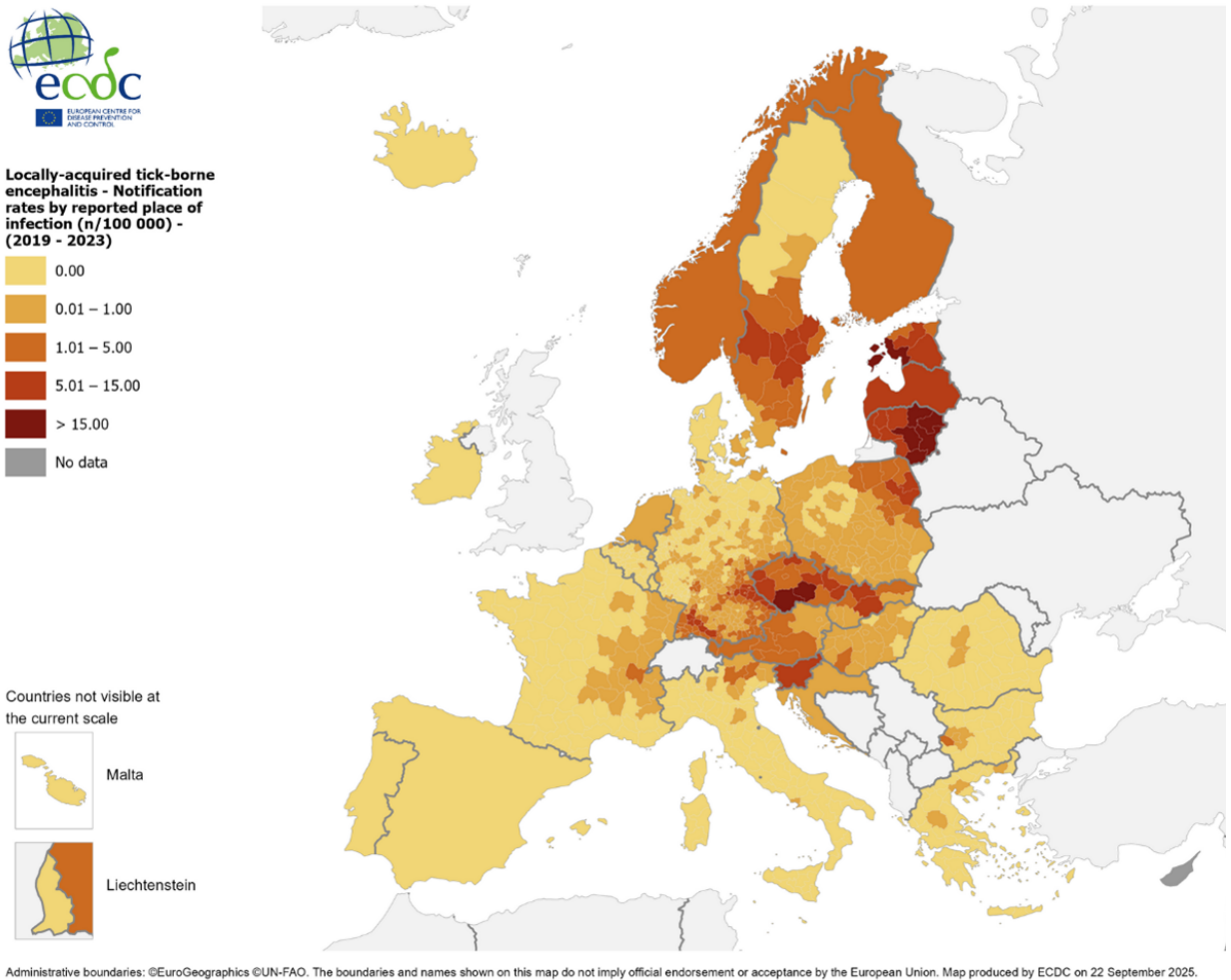
wordt primair verricht met (gemodificeerde) tweestaps-serologie met initieel een ELISA gevolgd door een immunoblot of een tweede ELISA. Het merendeel van de huidige, commerciële derde-generatie ELISA's bevat recombinante antigenen (vaak gericht op VlsE/C6), waarin OspA geen rol speelt [26]. Whole-cell assays en immunoblots die OspA bevatten kunnen na vaccinatie echter foutpositieve resultaten geven. Bij goedkeuring en introductie van het vaccin zal dit in ogenschouw moeten worden genomen bij de interpretatie van serologische diagnostiek.

Vaccin tegen tekenencefalitis

TBEV is een enkelstrengs RNA-virus uit de *Flaviviridae*-familie. Er zijn drie relevante subtypes (Europees, Siberisch en Far Eastern) die variëren in virulentie en geografische verspreiding. In West-Europa is de Europese variant verantwoordelijk voor het merendeel van de infecties. In tegenstelling tot Lymeziekte vindt besmetting al snel na hechting van de teek plaats. De meeste infecties verlopen asymptomatisch of met milde griepachtige klachten; in 1 tot 2 procent van de gevallen treedt echter een ernstige meningo-encefalitis op. De ziekte kan in een deel van de gevallen een bifasisch beloop vertonen, waarbij de eerste fase enkele dagen na de tekenbeet optreedt en wordt gekenmerkt door specifieke symptomen als koorts, malaise, hoofdpijn en spierpijn. Na een asymptomatische periode van enkele dagen tot twee weken ontwikkelt een deel van de patiënten een tweede fase met neurologische betrokkenheid. Ernstige ziekte kan leiden tot langdurige cognitieve en/of motorische restklachten en soms zelfs tot overlijden [27]. In Europa worden de meeste gevallen gemeld uit de Baltische staten, Midden-Europa en Scandinavië [28] (zie *figuur 2*, pagina 80).

Deze ziekteverwekker is de afgelopen decennia echter verder verspreid in West-Europa, bijvoorbeeld via trekvogels. Het virus is in 2016 voor het eerst bij een patiënt vastgesteld die in Nederland de infectie opliep. Het aantal ziektegevallen steeg van gemiddeld 2 tot 3 ziektegevallen per jaar (2016-2023) naar 8 in 2024 en 13 in 2025 (ongepubliceerde data RIVM). Sinds maart 2025 is de ziekte meldingsplichtig. Ongeveer 1 op de 1.500 teken in Nederland lijkt in de endemische gebieden besmet met TBEV tegenover 1 op de 5 met de *Borrelia*-bacterie (zie *figuur 3*, pagina 81) [27].

Figuur 2. Verspreiding en incidentie van lokaal verworven tekenencefalitis in Europa.



De kaart is gebaseerd op meldingspercentages gerapporteerd aan het European Center for Disease Control van lokaal verworven, bevestigde TBE-gevallen per NUTS-regio uitgedrukt per 100.000 inwoners van 2019-2023. Gepubliceerd met toestemming van European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

Vaccinatie tegen TBE is zeer effectief gebleken om ernstige ziekte te voorkomen, zeker bij risicogroepen met frequente blootstelling aan teken. In Nederland is FMSE-Immun van Pfizer beschikbaar en in andere Europese landen wordt ook Encepur van Bavarian Nordic gebruikt. Beide zijn gebaseerd op gezuiverd, geïnactiveerd TBE-virus en tonen een hoge bescherming tegen klinische ziekte van 90 tot 99

procent [29]. Het standaardvaccinatieschema bestaat uit drie doses (0, 1 en 6 maanden). In Nederland wordt een aanvullende booster aanbevolen na drie tot vijf jaar, afhankelijk van leeftijd en risicofactoren. Recente data wijzen erop dat het interval tot boostervaccinatie waarschijnlijk veilig kan worden verlengd tot 10 jaar [30]. Hoewel de vaccins zeer effectief zijn, kunnen sporadisch doorbraakinfecties optreden, vooral bij

ouderen en immuungecompromitteerden. De Gezondheidsraad heeft in 2023 geadviseerd om mensen die beroepsmatig frequent door teken worden gebeten (meer dan vijf keer per jaar) of die door hun werkzaamheden direct risico lopen op contact met TBEV (bepaalde laboratoriummedewerkers), door hun werkgevers te laten vaccineren tegen TBEV [31]. Voor reizigers naar endemische gebieden adviseert het Landelijk Coördinatiecentrum voor Reizigersadvi-

sering (LCR) om een vaccinatie aan te bieden aan mensen die wonen of veelvuldig verblijven in endemische gebieden, ofwel verwachte hoge expositie aan teken zullen hebben tijdens incidentele verblijven in endemische gebieden langer dan vier weken. Door klimaatverandering is sprake van een langere duur van het actieve tekenseizoen, met zowel nieuwe introducties in voorheen niet-endemische gebieden, alsmede stijgende TBE-incidentie in

Figuur 3. Verspreiding van tekenencefalitisvirus (TBEV) in Nederland. De kaart toont locaties waar TBEV tot en met 2024 is aangetoond bij mensen en/of in dieren (wild en teken). Punten representeren bevestigde detecties en illustreren de focale verspreiding van TBEV (Bron: RIVM). Gepubliceerd met toestemming van Hein Sprong (RIVM).

Verspreiding TBE-virus

- Hier heeft een patiënt TBE opgelopen 1
- TBE-virus aangetoond in wild of teken of kleine knaagdieren
- Antistoffen tegen TBE aangetoond in wild
- GGD-regio met TBE-virus
- GGD-regio waar geen aanwijzing voor TBE-virus gevonden is 2



- 1 Dit is de meest waarschijnlijke locatie waar de patiënt de besmette teek heeft opgelopen.
- 2 Aanwezigheid van TBE-virus kan in deze regio's niet worden uitgesloten.
- 3 De getoonde locaties/coördinaten zijn een benadering van de locatie.

Bron 2024: RIVM, DWHC, ErasmusMC, LabMicTA, GGD'en, WUR, Artemis One Health.

rivm.nl

endemische gebieden. Deze veranderingen onderstrepen het belang dat zorgverleners het risico op TBEV actief bespreken met reizigers, en dat er met medische ondersteuning van de ondergrens van vier weken verblijf in endemische gebieden kan worden afgeweken.

Serologische diagnostiek

De serologische diagnostiek van TBEV-infectie bij gevaccineerde personen is complex omdat routinematige serologische tests geen onderscheid maken tussen antistoffen die door vaccinatie of door een natuurlijke infectie zijn gevormd. Het genoom van TBEV codeert voor een enkel polypeptide dat wordt gekleefd tot drie structurele eiwitten (C, prM en E) en zeven non-structurele eiwitten (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, en NS5) [32]. De huidige vaccins zijn gebaseerd op gezuiverd geïnactiveerd TBEV waarbij nauwelijks NS1-eiwit aanwezig is, waardoor antistoffen hiertegen niet worden aangemaakt na vaccinatie [33]. Hierdoor kunnen serologische tests die IgG tegen het TBEV-NS1-antigeen detecteren onderscheid maken tussen antistoffen gevormd door vaccinatie of een natuurlijke infectie.

Overige tekenbeetziekten

Hoewel Lymeziekte en tekenencefalitis de bekendste tekenbeetziekten zijn in Europa, kunnen teken ook andere pathogenen bij zich dragen die tot ziekte kunnen leiden in de mens, waaronder *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia miyamotoi*, *Neoehrlichia mikurensis*, als ook *Babesia*- en *Rickettsia*-soorten. Hoewel de incidentie en prevalentie van deze andere tekenbeetziekten niet bekend zijn, worden er steeds meer ziektegevallen gerapporteerd en wordt er in diverse onderzoeken een toename gemeten van de prevalentie bij teken en mensen [4,34,35]. In een Nederlandse studie uit 2018 werd bij 2,5 procent van de mensen met een recente tekenbeet met moleculaire diagnostiek een van bovenstaande pathogenen aangetoond [36]. Daarnaast werden in een recente landelijke Nederlandse prospectieve case-control-studie al deze tekenbeetziekten vastgesteld, behoudens babesiosis (Hoorstra et al., data nog niet gepubliceerd). Zeer recentelijk werd echter ook de eerste inheemse casus van babesiosis beschreven [37].

Het klinisch beeld van deze andere tekenbeetziekten kenmerkt zich door specifieke symptomen zoals

koorts en andere griepachtige verschijnselen, soms in combinatie met een gestoorde lever- en nierfunctie of cytopenieën. Afhankelijk van de verwekker kunnen aanvullende kenmerken optreden, zoals een hemolytische anemie bij babesiose, leukopenie en/of trombopenie bij anaplasmosis of neoehrlichiose, in sommige gevallen recidiverende koortsepisodes bij *Borrelia miyamotoi*-ziekte, en trombo-embolische events bij neoehrlichiose. Voor veel van deze tekenbeetziekten zijn specifieke testen nog experimenteel of beperkt gevalideerd, ze vertonen kruisreactiviteit, zijn lastig uit te voeren of vereisen zeer specifieke expertise. De sensitiviteit van de moleculaire testen is in het vroege ziektebeloop hoog maar neemt daarna snel af [4]. Door een combinatie van het specifieke klachtenpatroon, beperkte diagnostische mogelijkheden en het gebrek aan kennis bij zorgverleners omtrent deze ziektebeelden, is de herkenning van deze aandoeningen momenteel beperkt.

Doordat diagnostiek lastig is, is het aan te bevelen bij een onbegrepen koortsend ziektebeeld bij een patiënt met een recente tekenbeet of potentiële tekenexpositie laagdrempelig te starten met antimicrobiële therapie, doorgaans doxycycline of azitromycine. Ook kan er contact gezocht worden met een Lymeziekte expertisecentrum of het referentielaboratorium *Borrelia* voor intercollegiaal overleg. Er zijn geen vaccinaties beschikbaar voor deze andere tekenbeetziekten. Hoewel de ziektelast van deze aandoeningen aanzienlijk lager is dan die van Lymeziekte of TBE vormen zij wel een onderdeel van de ziektelast die door teken veroorzaakt wordt. Gezien dit brede spectrum aan pathogenen die door teken overgedragen kunnen worden, zou een vaccinatiestrategie gericht tegen de teek zelf, de vector, een innovatieve manier zijn in de strijd tegen tekenbeetziekten in zijn geheel.

Antitekenvaccinatie en -middelen

Een antitekenvaccin vormt een alternatieve strategie waarbij er met één interventie bescherming geboden kan worden tegen verschillende pathogenen. In het veterinaire veld wordt al decennialang gebruikgemaakt van antitekenvaccins om tekenbeetziekten bij vee te reduceren en de tekenpopulatie terug te dringen. Dit vaccin is gericht tegen een andere tekensoort dan *Ixodes ricinus*. Het principe achter een antitekenvaccin is gebaseerd op het ontwikkelen van immuniteit tegen teken in niet-natuurlijke gastheren.

Tijdens de voeding volgend op de beet maken teken

gebruik van hun speeksel met daarin een scala aan speeksel-eiwitten. Deze eiwitten helpen de teek bij een ongestoorde voeding door in te grijpen op onder andere hemostatische, analgetische en immunologische processen van de gastheer. Daarnaast speelt het tekenspeeksel ook een sleutelrol in de overdracht van pathogenen naar de gastheer [38]. De humorale afweerreactie tegen tekenspeeksel-eiwitten vormt vermoedelijk een onderdeel in het ontwikkelen van de natuurlijke immuniteit tegen teken. Studies waarin tekennaïeve dieren passief werden geïmmuniseerd met serum van dieren die eerder aan teken waren blootgesteld, laten zien dat de tekennaïeve dieren gedeeltelijke tekenimmunitet hebben wanneer zij daaropvolgend aan teken worden blootgesteld [39,40]. Tevens werd in dierstudies aangetoond dat herhaalde blootstelling aan teken leidt tot reductie in pathogeen-transmissie en het onvermogen van de teek om zich volledig te kunnen voeden [39].

Door gericht te onderzoeken welke tekenspeeksel-eiwitten cruciaal zijn voor een succesvolle voeding zijn eerste stappen gezet richting het ontwerp van een antitekenvaccin. Multivalente vaccins met een mRNA-cocktail van eiwitten lieten zowel lokaal erytheem als verminderde tekenvoeding zien en vormen daarmee de eerste stappen richting een potentieel anti-*Ixodes*-vaccin [40].

Tot op heden is er voornamelijk indirect bewijs dat ook mensen een vorm van tekenimmunitet kunnen ontwikkelen. Zo zijn er anekdotische observaties bij mensen met een hoge tekenexpositie (zoals boswachters en jagers) waarbij zij een tekenbeet sneller opmerken door een lokale reactie ter plaatse van de beet en de teek daardoor eerder kunnen verwijderen. In dezelfde populatie wordt tevens gerapporteerd dat teken zich minder goed lijken te voeden [41]. Epidemiologische studies laten zien dat de incidentie van een *Borrelia burgdorferi*-infectie bij mensen met hoge tekenexpositie én een dergelijke lokale hypersensitiviteitsreactie lager is dan bij mensen die een dergelijke reactie niet vertonen [42]. Recente experimentele bevindingen ondersteunen de hypothese dat mensen ook een vorm van immuniteit tegen teken kunnen ontwikkelen. In een passieve transfer/immunisatiestudie werd serum van een persoon met mogelijke tekenimmunitet overgedragen naar tekennaïeve cavia's, waarbij de teken van deze cavia's een korter aantal voedingsdagen en een trend richting lagere tekengewichten lieten zien ten opzichte van de cavia's

in de controlegroep [43].

In het Amsterdam UMC wordt momenteel gecontroleerd humaan challenge-onderzoek gedaan waarbij gezonde vrijwilligers (herhaaldelijk) worden blootgesteld aan ongeïnficeerde *Ixodes scapularis*-nimfen [44]. Het doel is om in deze gecontroleerde, experimentele setting te onderzoeken of er een vorm van humane tekenimmunitet bestaat, en indien aanwezig, welke immunologische processen hieraan ten grondslag kunnen liggen en welke tekenspeeksel-eiwitten herkend worden. Met deze kennis zou in de toekomst mogelijk een humaan anti-*Ixodes*-vaccin ontwikkeld kunnen worden ter brede preventie van tekenbeetzaken.

Naast vaccinatiegerichte strategieën wordt ook gewerkt aan systemische middelen die teken doden wanneer deze zich voeden op een behandelde gastheer en hiermee mogelijk overdracht van pathogenen voorkomt. Het Amerikaanse bedrijf Tarsus ontwikkelt hiervoor een orale formulering van lotilaner. Lotilaner behoort tot de isoxazolines, een klasse van parasiticiden, en wordt al jaren succesvol toegepast bij honden en katten als langwerkend middel tegen teken. Tarsus heeft in een persbericht gerapporteerd dat dit middel in een fase IIa-studie bij gezonde vrijwilligers een hoge tekenmortaliteit liet zien binnen 24 uur na aanhechting, wat suggereert dat een dergelijke 'human tick-kill'-benadering potentieel haalbaar is. In 2026 is Tarsus gestart met een vervolg-fase-II-studie, waarin de effectiviteit en veiligheid van lotilaner verder worden onderzocht bij mensen met herhaalde blootstelling aan teken [45].

Conclusie

Tekenbeetzaken vormen een groeiende uitdaging in Nederland. Lymeziekte blijft verreweg de meest voorkomende aandoening, maar ook andere tekenbeetzaken, zoals tekenencefalitis nemen in Nederland toe. Voor lymeziekte is het multivalente OspA-vaccin VLA15 in fase III-onderzoek een veelbelovende kandidaat om ziekte te voorkomen. Voor tekenencefalitis zijn effectieve vaccins beschikbaar die risicogroepen goed beschermen. Omdat mensen met hoge tekenexpositie voor beide vaccins in aanmerking komen, kan een combinatievaccin tegen lymeziekte en tekenencefalitis in de toekomst mogelijk een goede uitkomst bieden. De introductie van deze vaccins kan de diagnostiek echter wel complexer maken, zeker wanneer een groeiend deel van de

bevolking gevaccineerd is. Voor andere tekenbeetziekten ontbreken vaccins nog volledig en blijven herkenning en diagnostiek eveneens uitdagend. Het is daarom van belang om aan deze infecties te denken bij mensen met een koortsend ziektebeeld na (mogelijke) tekenexpositie en deze laagdrempelig te behandelen.

Een fundamenteel andere preventieve strategie is de ontwikkeling van antitekenvaccins, waarbij de tekenvoeding wordt verstoord en daarmee de overdracht van meerdere pathogenen kan worden voorkomen. Dierexperimenteel onderzoek en eerste aanwijzingen bij mensen laten zien dat verworven resistentie tegen tekenbeten bestaat, wat de haalbaarheid van deze strategie ondersteunt.

Dankbetuiging

De auteurs ontvingen financiering van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) via een Vidi-beurs (projectnummer 09150171910024), toegekend aan J.W.R. Hovius.

Bij het schrijven en redigeren van de tekst is gebruikgemaakt van ChatGPT (OpenAI, versie GPT 5.2) ter ondersteuning bij formulering en taalconsistentie. De inhoud, interpretatie en eindredactie zijn volledig door de auteurs uitgevoerd. Het grafische abstract is gemaakt met BioRender.com.

Bij vragen over tekenbeetziekten kunt u contact opnemen met het Amsterdam UMC Multidisciplinair Lymeziekte Centrum en/of het Nederlands Referentie-laboratorium *Borrelia* in het Amsterdam UMC.

Belangenconflict

J.W.R. Hovius maakt deel uit van adviesraden voor Tarsus Inc. en Pfizer. Ook is hij betrokken bij het fase III-onderzoek van Valneva/Pfizer naar VLA-15 en heeft hij preklinisch onderzoek gedaan met Moderna naar een OspA mRNA-vaccin. Hij heeft een subsidie van ZonMw (Vidi) voor onderzoek naar tekenimmunitet bij mensen.

Referenties

1. van den Berg OE, Harms MG, Tulen AD, et al. Trends in incidence of tick bites and physician-reported early and late Lyme borreliosis in the Netherlands. *Ticks Tick Borne Dis.* 2025;16(6):102561.
2. Hoonstra D, Sprong H, Hovius JW, Hulscher M. Andere tekenbeetziekten. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2020;164:D4603.
3. Montizaan M, Hoonstra D, Kremer K, Wijngaard K, Hovius J, Sprong H. Door teken overgedragen infectieziekten in Nederland: meer dan de ziekte van Lyme alleen. *Tijdschr Infect.* 2020;15(2):61-6.

4. Sprong H, Azagi T, Hoonstra D, et al. Control of Lyme borreliosis and other Ixodes ricinus-borne diseases. *Parasites & Vectors.* 2018;11(1):145.
5. Pascoe EL, Bakker JW, Wijburg SR, et al. Multiple variants of tick-borne encephalitis virus in voles, mice and ticks, the Netherlands, 2021 to 2023. *Eurosurveillance.* 2025;30(4):2400247.
6. van Heusden HC, Voet W, Sprong H, Brandwagt D, Thijssen SFT. [Tick-borne encephalitis in the Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2020;164.
7. Steere AC, Strle F, Wormser GP, et al. Lyme borreliosis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2016;2(1):16090.
8. De Silva AM, Fikrig E. Growth and migration of *Borrelia burgdorferi* in Ixodes ticks during blood feeding. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;53(4):397-404.
9. Kurokawa C, Lynn GE, Pedra JHF, Pal U, Narasimhan S, Fikrig E. Interactions between *Borrelia burgdorferi* and ticks. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(10):587-600.
10. Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, van de Schoor F, Hovius JW. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ.* 2020;369:m1041.
11. Ursinus J, Vrijmoeth HD, Harms MG, et al. Prevalence of persistent symptoms after treatment for Lyme borreliosis: A prospective observational cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;6.
12. Pfizer. An Efficacy, Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Lot-Consistency Clinical Trial of a 6-Valent OspA-Based Lyme Disease Vaccine (VLA15) (VALOR) 2023 [Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05477524>].
13. Pfizer and Valneva Announce Lyme Disease Vaccine Candidate Demonstrates Strong Efficacy in Phase 3 VALOR Trial [press release]. NEW YORK & LYON, France 2026.
14. Fraser CM, Casjens S, Huang WM, et al. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature.* 1997;390(6660):580-6.
15. de Silva AM, Telford SR, 3rd, Brunet LR, Barthold SW, Fikrig E. *Borrelia burgdorferi* OspA is an arthropod-specific transmission-blocking Lyme disease vaccine. *J Exp Med.* 1996;183(1):271-5.
16. Fikrig E, Barthold SW, Kantor FS, Flavell RA. Protection of Mice Against the Lyme Disease Agent by Immunizing with Recombinant OspA. *Science.* 1990;250(4980):553-6.
17. Schaible UE, Kramer MD, Eichmann K, Modolell M, Museteanu C, Simon MM. Monoclonal antibodies specific for the outer surface protein A (OspA) of *Borrelia burgdorferi* prevent Lyme borreliosis in severe combined immunodeficiency (scid) mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1990;87(10):3768-72.
18. Aronowitz RA. The rise and fall of the Lyme disease vaccines: a cautionary tale for risk interventions in American medicine and public health. *Milbank Q.* 2012;90(2):250-77.
19. Steere AC, Drouin EE, Glickstein LJ. Relationship between immunity to *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A (OspA) and Lyme arthritis. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 3(Suppl 3):s259-65.
20. Comstedt P, Hanner M, Schüller W, Meinke A, Lundberg U. Design and Development of a Novel Vaccine for Protection against Lyme Borreliosis. *PLOS ONE.* 2014;9(11):e113294.
21. Wressnigg N, Pöllabauer E-M, Aichinger G, et al. Safety and immunogenicity of a novel multivalent OspA vaccine against Lyme borreliosis in healthy adults: a double-blind, randomised, dose-escalation phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(8):680-9.
22. Wagner L, Obersriebnig M, Kadlecik V, et al. Immunogenicity and safety of different immunisation schedules of the VLA15 Lyme borreliosis vaccine candidate in adults, adolescents, and children: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*

Infect Dis. 2025;25(9):986-99.

23. Silva Amd, Zeidner NS, Zhang Y, Dolan MC, Piesman J, Fikrig E. Influence of Outer Surface Protein A Antibody on *Borrelia burgdorferi* within Feeding Ticks. *Infect Immun*. 1999;67(1):30-5.
24. A Phase 1/2, Randomized, Observer-blind, Placebo-controlled, Dose-ranging Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Heptavalent mRNA-1975 (SR1-7) and Monovalent mRNA-1982 (SR1) in Parallel Against Lyme Disease in Healthy Participants 18 Through 70 Years of Age [Internet]. 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05975099>.
25. Brangulis K, Malfetano J, Marcinkiewicz AL, et al. Mechanistic insights into the structure-based design of a CspZ-targeting Lyme disease vaccine. *Nat Commun*. 2025;16(1):2898.
26. Branda JA, Steere AC. Laboratory Diagnosis of Lyme Borreliosis. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(2).
27. RIVM. Tekenencefalitis | LCI-richtlijn 2025 [updated 14-01-2025. Available from: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/tekenencefalitis>.
28. Halsby K, Davidson A, Ravikumar S, Pilz A, Stark JH, Moisi JC. Publicly available surveillance data on tick-borne encephalitis in Europe, 2023. *Ticks Tick Borne Dis*. 2024;15(6):102388.
29. Miazga W, Wnuk K, Tatar T, Świtalski J, Matera A, Religioni U, et al. The long-term efficacy of tick-borne encephalitis vaccines available in Europe - a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):621.
30. Schelling J, Einmahl S, Torgler R, Larsen CS. Evidence for a 10-year TBE vaccine booster interval: an evaluation of current data. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23(1):226-36.
31. Gezondheidsraad. Advies van de Gezondheidsraad. Vaccinatie van werknemers: tekenencefalitis. 2023.
32. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annu Rev Microbiol*. 1990;44:649-88.
33. Albinsson B, Vene S, Rombo L, Blomberg J, Lundkvist Å, Rönngren B. Distinction between serological responses following tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection vs vaccination, Sweden 2017. *Eurosurveillance*. 2018;23(3):17-00838.
34. Rizzoli A, Silaghi C, Obiegala A, et al. *Ixodes ricinus* and Its Transmitted Pathogens in Urban and Peri-Urban Areas in Europe: New Hazards and Relevance for Public Health. *Frontiers in Public Health*. 2014;Volume2 - 2014.
35. Hoorstra D, Azagi T, van Eck JA, et al. Prevalence and clinical manifestation of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes* ticks and humans in the northern hemisphere: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2022;3(10):e772-e86.
36. 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 Neglected Tropical Diseases*. 2016;10(10):e0005042.
37. Spoorenberg N, Köhler CF, Vermeulen E, et al. Autochthonous Human Babesiosis Caused by *Babesia venatorum*, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2024;30(9):1934-8.
38. Šimo L, Kazimirova M, Richardson J, Bonnet SI. The Essential Role of Tick Salivary Glands and Saliva in Tick Feeding and Pathogen Transmission. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:281.
39. Narasimhan S, DePonte K, Marcantonio N, et al. Immunity against *Ixodes scapularis* Salivary Proteins Expressed within 24 Hours of Attachment Thwarts Tick Feeding and Impairs *Borrelia* Transmission. *PLOS ONE*. 2007;2(5):e451.
40. Johnson EE, Hart TM, Fikrig E. Vaccination to Prevent Lyme Disease: A Movement Towards Anti-Tick Approaches. *J Infect Dis*. 2024;230 (Supplement_1):S82-s6.
41. Moyer MW. The growing global battle against blood-sucking ticks. *Nature*. 2015;524(7566):406-8.
42. Burke G, Wikel SK, Spielman A, Telford SR, McKay K, Krause PJ. Hypersensitivity to ticks and Lyme disease risk. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(1):36-41.
43. Hart TM, Cui Y, Telford SR, et al. Tick feeding or vaccination with tick antigens elicits immunity to the *Ixodes scapularis* exoproteome in guinea pigs and humans. *Sci Transl Med*. 2025;17(791):eads9207.
44. The Uninfected *Ixodes Scapularis* Human Tick Challenge Model 2023. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05965635>].
45. A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of TP-05 in Healthy Participants at High Risk of Tick Exposure 2026 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07562087>].