



# Anaplasmosose en Ehrlichiose Richtlijn

## Samenvatting



**Verwekker:** Gramnegatieve *Rickettsia*-achtige bacteriën.

**Besmettingsweg:** Via vector: beet met *Ixodida*-teek.

**Incubatietijd:** 5 tot 21 dagen (max 60)

**Besmettelijke periode:** Niet van mens op mens overdraagbaar.

**Maatregelen:** LCI/Cib informeren gezien de zeldzaamheid van voorkomen in Nederland.

**Symptomen:** Het klinisch beeld van HGA en HME is onderling weinig verschillend. Vrijwel altijd is er sprake van: een acuut, influenza-achtig ziektebeeld. Frequent leverfunctie-, nierfunctie- en stollingsstoornissen, vaak samen met trombocytopenie, anemie en leukopenie.

**Let op: de geldigheidstermijn van deze richtlijn is verlopen. De richtlijn zal worden herzien.**

*Dit betekent niet dat de inhoud van deze richtlijn incorrect is. Wel bestaat er een kleine kans dat een deel van de informatie verouderd is. Belangrijke wijzigingen worden altijd zo spoedig mogelijk verwerkt en naar het veld gecommuniceerd. Mocht u onjuistheden tegenkomen in een richtlijn dan stellen we het zeer op prijs als u daarover contact opneemt met de LCI.*

## Versiebeheer

Deze richtlijn is tot stand gekomen onder leiding van mw. dr. M.M.P.T. Herremans, Cib/IDS. Vastgesteld LOI november 2012. Goedgekeurd Gezondheidsraad.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

De verschillende *Ehrlichia*- en *Anaplasma*-soorten zijn kleine gramnegatieve obligaat intracellulair levende micro-organismen, verwant aan *Rickettsiae*. De bekende verwekkers van humane *Ehrlichia*-infecties zijn *E. chaffeensis* (verwekker van HME) en *E. ewingii*. Beide zijn alleen aangetroffen in Noord-Amerika en hebben de Amerikaanse 'lone star tick' (*Amblyomma americanum*) als hun belangrijkste vector. *Anaplasma phagocytophilia* (verwekker van HGA, voorheen *E. phagocytophilia*, *E. equi*) is met name beschreven in Europa en Noord-Amerika en wordt overgedragen door *Ixodes*-tekenen. [2] De verschillende *Ehrlichia* en *Anaplasma* zijn onderling te onderscheiden op moleculair niveau door een andere nucleotidevolgorde in de 16S-ribosomale-RNA-genen. *Ehrlichia*- en *Anaplasma*-species zijn belangrijke veterinaire pathogenen. De mens is een 'accidental host' en maakt geen deel uit van de cyclus.

### Pathogenese

Na een tekenbeet komen *Ehrlichia* en *Anaplasma* in de circulatie terecht, waar ze zich vermenigvuldigen in hun targetcellen. De verwekker van HGA nestelt zich onder andere in neutrofiële en eosinofiele granulocyten, de verwekker van HME en Sennetsu fever in monocyten en macrofagen. Via de bloedbaan circuleren ze daarna door het lichaam en bereiken diverse

organen, het beenmerg, de lymfklieren, milt en lever. Binnen 1 week na de besmetting ontwikkelen zich 'morulae' (Latijn: morus = moerbeï: bolvormige groep cellen) in of buiten de granulocyten, welke in de derde week weer verdwijnen. De morulae zijn een kenmerk van een Ehrlichia/Anaplasma-infectie. Antistoffen ontwikkelen zich na 2 tot 3 weken. Desondanks kunnen de micro-organismen zich soms lange tijd handhaven. In het beenmerg, de lymfklieren en andere organen ontstaan ontstekingsreacties. Uitingen van de infectie in het beenmerg zijn: anemie, leukopenie en trombocytopenie. Ook ontstaan lymfadenopathie en geringe levercelstoornissen. Na ongeveer 3 weken verdwijnen deze afwijkingen meestal spontaan, al kan het micro-organisme veel langer persistieren. [3-6]

## Incubatieperiode

De incubatietijd bedraagt 5 tot 21 dagen (maximaal 60 dagen). [7]

## Ziekteverschijnselen

Het klinisch beeld van HGA en HME is onderling weinig verschillend. Vrijwel altijd is er sprake van:

- een acuut, influenza-achtig ziektebeeld met koorts ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) (97%)
- zware hoofdpijn (80%)
- myalgie (57%)
- arthralgie (41%)
- algemene malaise.

In 30% van de gevallen wordt ook braken en hoesten waargenomen. [8] Bij 30% van de HME-gevallen wordt een exantheem waargenomen. [9] Cutane verschijnselen bij HGA zijn hoogst ongebruikelijk. [8] Leverfunctie-, nierfunctie- en stollingsstoornissen komen frequent voor, vaak samen met trombocytopenie, anemie, leukopenie en matig verhoogde levertransaminasen. Ook het centrale zenuwstelsel kan aangedaan worden. De patiënt is dan verward. De gemiddelde leeftijd van patiënten ligt boven de 50 jaar en patiënten zijn iets vaker man (57/61%).

Vaak treedt na een ziekte van enkele dagen een spontaan herstel op, soms worden patiënten ernstig ziek. Zij hebben een septisch beeld en bloedingen. Het kan zijn dat hemodialyse nodig is of intubatie op basis van 'adult respiratory distress syndrome'. De gerapporteerde 'case-fatality' in de Verenigde Staten is 3% bij HME en 0,7% bij HGA. [10] Dubbelinfecties van HGA en HME en van *Ehrlichia* en *Borrelia* kunnen voorkomen. Dit gegeven is van belang als een patiënt met de Lymeziekte niet met tetracycline/doxycycline wordt behandeld.

Het klinisch beeld van Sennetsu fever (neorickettsia) vertoont gelijkenis met mononucleosis infectiosa: gegeneraliseerde lymfadenopathie met hoofdpijn, myalgie en soms geringe levertransaminasestijging, waarna spontaan herstel volgt. Deze aandoening werd tot nu echter alleen in Japan gevonden. Bij 'fever of unknown origin' moet anaplasmosis in de differentiaaldiagnose voorkomen, met name bij (kans op) een tekenblootstelling. Afhankelijk van de anamnese moet voor personen die de Verenigde Staten bezocht hebben, ook Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF) in de differentiaaldiagnose betrokken worden. Het kenmerkende exantheem met vasculitis en petechiën bij RMSF ontbreekt bij HME/HGA.



## Ziekteverschijnselen in relatie tot arbeid

Griepachtige symptomen met koorts, hoofd- en spierpijn kunnen optreden en leiden tot tijdelijke arbeidsongeschiktheid. Bijkomende afwijkingen (bijvoorbeeld nier- en leverfunctiestoornissen en afwijkende bloedwaarden) kunnen leiden tot meer ziektelast met langduriger ongeschiktheid voor

het werk. Vaak zal alleen sprake zijn van een lokale (huid)reactie als gevolg van de tekenbeet. [11] Dit betreft in het algemeen een milde (allergische) reactie en dit beeld zal bij werknemers vaak niet worden herkend.

## Natuurlijke immuniteit

Zowel humorale als cellulaire factoren zijn van belang bij de immuniteit tegen *Ehrlichia* en *Anaplasma*. Anaplasrose kan leiden tot een verminderde afweer (neutropenie) waardoor ernstige en soms fatale secundaire bacteriële, gist- of schimmelinfecties kunnen ontstaan.

## Reservoir

Geen humaan reservoir.



### Dierlijk reservoir

Het reservoir voor HGA en HME wordt gevormd door kleine knaagdieren, schapen, paarden en runderen (meest HGA), herten en reeën (meest HME). Vanuit deze reservoirs worden de teken besmet.

## Besmettingsweg

Transmissie van *Anaplasma* vindt uitsluitend plaats via *Ixodida*-teken. De *Ixodes ricinus* (schapenteek) is in Europa de belangrijkste vector, in Noord-Amerika is dit *Ixodes scapularis* (black legged tick). *Amblyomma americanum* (lone star tick) is de belangrijkste vector in Noord-Amerika van *E. chaffeensis* en *E. ewingii*. De vector heeft een levenscyclus van 2 tot 3 jaar waarin hij drie stadia doorloopt: larve (0,5-1 mm groot), nimf (1-1,5 mm groot) en volwassen teek (3-10 mm groot). In elk stadium voedt de teek zich éénmaal met bloed van de gastheer, dit gebeurt in de actieve periode van maart tot november. De mens wordt geparasiteerd door voornamelijk nimfen en volwassen teken. De bloedmaal van een nimf duurt 4 à 5 dagen; van een teek 7 dagen. Kinderen worden ook nog wel eens geparasiteerd door larven, die echter nauwelijks een rol spelen bij de overdracht. In een muizenmodel is bepaald dat de duur van de hechting van de teek die nodig is voor besmetting met HGA 36 uur bedroeg. [16] In de literatuur wordt 24-48 uur na de hechting van de teek genoemd als mogelijke interval voor een besmetting van de mens met HGA. [17,18] Dezelfde tekensoorten die anaplasrose overdragen, dragen ook *Borrelia burgdorferi* en *Babesia microti* over, zodat co-infecties met deze micro-organismen mogelijk zijn. [18-21]

Het is onbekend wat in Nederland de kans op anaplasrose is na één tekenbeet.

Mens-op-mensbesmetting kan uitsluitend plaatsvinden door bloedtransfusie en via verticale transmissie. [22,23] Sinds het invoeren van de leukodepletie is overdracht via bloedtransfusie veel minder waarschijnlijk geworden.

## Besmettelijke periode

Geen.

## Besmettelijkheid

Onbekend.

## Diagnostiek

Diagnostiek met medewerking van de NVMM. Zie ook het [Diagnostisch vademecum Anaplasrose en Ehrlichiose](#)

## Microbiologische diagnostiek

De belangrijkste pijler van de diagnostiek is de anamnese: een acuut influenza-achtig ziektebeeld in combinatie met het verhaal van een tekenbeet in een gebied waarvan bekend is dat *Ehrlichia* en/of *Anaplasma* endemisch zijn. Aangezien in 50% van de gevallen tekenbeten onopgemerkt blijven, sluit het ontbreken van een tekenbeet in de anamnese een infectie zeker niet uit.

## Microscopie en kweek

Kweken vanuit de buffycoat [4] is mogelijk, maar niet eenvoudig toepasbaar voor routinediagnostiek en kan enkele weken duren. In de acute fase kan in Giemsa-gekleurde perifere bloeduitstrijkjes naar de klassieke 'morulae' in de granulocyten gezocht worden (HGA) en in de monocytën worden gezocht (HME). Deze methode is zeer specifiek, maar weinig gevoelig, 25%-75% voor HGA en 3% voor HME gedurende de eerste week na infectie en neemt daarna snel af. *E. ewingii* is niet kweekbaar.

## Serologie

De meest gebruikte laboratoriummethode voor het bevestigen van HGA en HME is gebaseerd op het aantonen van IgM- en IgG-antistoffen met behulp van de indirecte immunofluorescentie (IFA). Gepaarde sera met een interval van 3 tot 6 weken zijn het meest geschikt om serologisch een infectie te kunnen vaststellen. Antistoffen zijn gemiddeld pas 3-4 weken na het optreden van de symptomen aantoonbaar. In de eerste week is 80% van de patiënten nog seronegatief. Een IgG-titer van ten minste 1:256, seroconversie van negatief naar een titer van tenminste 1:64 en een viervoudige titerstijging zijn indicatief voor een infectie als het eerste serum in de acute fase is afgenomen. Er is kruisreactiviteit tussen *Ehrlichia* en *Anaplasma*. De sensitiviteit van de IgG-serologie ligt tussen de 80 en 90% en is lager voor IgM (27-44%). De ontwikkeling van antistoffen kan negatief beïnvloed worden door de behandeling met antibiotica. De specificiteit van de IFA-serologie is 83-100%. De IFA is beschikbaar op het RIVM en Erasmus.

## Moleculaire technieken

PCR op bloedcellen (16SrRNA gen) kan gebruikt worden voor diagnose in de acute fase van de ziekte, wanneer de serologie nog negatief is. Deze test is zeer specifiek, maar niet geschikt voor late diagnostiek. De sensitiviteit voor *E. chaffeensis* is 60-85% en 67- 90% voor *A. phagocytophilum*. Gevoeligheid neemt snel af in de tijd en wordt negatief beïnvloed door behandeling met antibiotica. PCR is de enige manier om een *E. ewingii*-infectie definitief te bevestigen. Het RIVM beschikt over een experimentele PCR voor detectie van *Ehrlichia* en *Anaplasma* in EDTA-bloed van recent geïnficeerde patiënten.

## Overige diagnostiek

Klinisch-chemisch en hematologisch onderzoek.

Anemie, leukopenie en trombocytopenie kunnen optreden met name in de eerste weken.

Verhoogde leverenzymen worden gevonden bij 90% van de patiënten.

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

Veelvuldig verblijf in de habitat van teken (met name *Ixodes ricinus*) tijdens het actieve seizoen (maart-november), zoals van jagers en bosarbeiders, vormt een risico voor het oplopen van een

tekenbeet met mogelijk risico op een Ehrlichia/Anaplasma-infectie. Maar ook kampeerders en wandelaars die deze gebieden bezoeken, behoren tot de risicogroepen.

## Verhoogde kans op ernstig beloop

Ouderen en immuno-incompetente personen lijken een verhoogd risico te hebben op een ernstig beloop en mogelijk een hogere case fatality rate. [12,13]



### Arbeidsgerelateerde risicogroepen

**Risicolopers** zijn werknemers werkzaam in natuurgebieden (met name wanneer bosrijk, met hoog gras, boomwallen of (laag)struikgewas [24]): boswachters (inclusief handhavers bij stroperij), bosarbeiders, jagers, houthakkers, boomverzorgers, landbouwers, boeren, dierenartsen, hoveniers en militairen. [25]

**Risicovormers:** HGA en HME zijn beroepsmatig niet van mens op mens overdraagbaar.

**Medisch kwetsbare werknemers:** werknemers (met name mannen) ouder dan 50 jaar en immuno-incompetente personen (bijvoorbeeld met hiv, behandeld met chemotherapie of bij gebruik van bepaalde medicatie). [14,15]

## Epidemiologie

### Verspreiding in de wereld

HGA komt voor in de Verenigde Staten, Europa en Azië. [26,17] Er zijn gevallen van HGA bekend in Nederland [8], Duitsland en Zwitserland [8], Noorwegen, Zweden [27], Verenigd Koninkrijk [28], België [29] en Portugal. Een deel van de diagnoses bij deze gevallen berust echter alleen op serologische bepalingen en is daardoor onzeker.

De seroprevalentie is in sommige delen van Europa hoog (11-13%). HME is alleen nog maar in de Verenigde Staten en Thailand waargenomen, waardoor voor de Nederlandse situatie vooral HGA van belang is.

Bij terugkomst van zieke bezoekers of toeristen uit de Verenigde Staten of Thailand, 'moet' bij koorts aan HGA of HME worden gedacht. Als bij een bezoeker van Thailand de diagnostiek van malaria negatief is of als de malariatherapie geen effect heeft, moet HME in de differentiaaldiagnose worden opgenomen.

### Voorkomen in Nederland

Voor de Nederlandse situatie vormt anaplasmosis op dit moment geen ernstig probleem. In de huisartsenpraktijk zal eerder aan de ziekte van Lyme worden gedacht. De behandeling hiervan is echter ook effectief voor anaplasmosis.

Verder zijn er geen gegevens bekend over de prevalentie en incidentie van anaplasmosis en ehrlichiosis in Nederland. Wel werd in 45% bij van reeën afkomstige teken Ehrlichia/Anaplasma-DNA aangetoond. Meer dan de helft van deze positieve teken bevatten *A. phagocytophilum* [11]. Uit onderzoek van teken gevangen in de vegetatie bleek dat slechts 1 tot 2% van deze teken besmet was met *A. phagocytophilum* (niet gepubliceerd). Door het RIVM is aangetoond dat *Ehrlichia/Anaplasma*-species-geïnfecteerde teken worden aangetroffen bij 8% van patiënten die zich met een teek melden bij de huisarts. [30] De pathogeniciteit en relevantie van de overige species voor de volksgezondheid is nog onduidelijk.



### Voorkomen beroepsgerelateerde infecties in Nederland

Bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) is geen melding geregistreerd van anaplasrose/ehrlichiose. Dit zegt weinig over het daadwerkelijk aantal beroepsmatig opgelopen infecties; het beeld zal vaak niet als zodanig worden herkend. Daarnaast heeft het NCvB te maken met onderregistratie.

## Preventie Immunisatie

Niet mogelijk.

## Algemene preventieve maatregelen

De enige mogelijke vormen van preventie zijn het voorkomen van tekenbeten, controle van het lichaam op teken en het zo snel mogelijk verwijderen van teken. Voor algemene adviezen ter voorkoming van een tekenbeet en het verwijderen van de teek zie de [richtlijn Lymeziekte](#).



### Preventieve maatregelen op het werk

Adviezen ter voorkoming van een tekenbeet in endemische gebieden tijdens het tekenseizoen van maart tot november uit de [richtlijn Lymeziekte](#) gelden vanzelfsprekend ook voor werknemers die regelmatig werkzaamheden verrichten in bos- en struikrijke natuurgebieden. Deze groep werknemers moet goed worden voorgelicht over de wijze van transmissie en het belang om tekenbeten te voorkomen. Werknemers dienen (ook op het hoofd) huidbeschermende kleding te dragen. Repellents (20-30% DEET voor huid en kleding) dienen door de werkgever ter beschikking te worden gesteld met instructie over het gebruik. Daarnaast dienen werknemers dagelijks huid en kleding te controleren op aanwezigheid van teken zodat teken zo snel mogelijk, op de juiste wijze, verwijderd kunnen worden. [31]

## Desinfectie

Conform de richtlijn [standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

## Maatregelen Meldingsplicht

Geen.

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet de casus door een geregistreerde bedrijfsarts worden gemeld bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB): [www.beroepsziekten.nl](http://www.beroepsziekten.nl).

## Inschakelen van andere instanties

De LCI en het Clb op de hoogte stellen, gezien de zeldzaamheid van voorkomen in Nederland.

## Bronopsporing

Niet nodig.

## Contactonderzoek

Niet nodig.

## Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

In geval van een bloeddonatie door de patiënt in de afgelopen 6 maanden moet de bloedbank door de GGD worden ingelicht om overdracht naar de ontvanger te voorkomen.

## Wering van werk, school, kinderdagverblijf en consultatiebureau

Wering is niet van toepassing.

## Profylaxe & Behandeling

### Profylaxe

Niet geïndiceerd. Alleen behandelen indien symptomen optreden. Profylaxe met antibiotica na een tekenbeet in de zwangerschap staat ter discussie en is naast de kans om geïnficeerd te zijn geraakt, ondermeer afhankelijk van de mate van voorkomen van geïnficeerde teken in dat gebied. [23]

### Behandeling

De standaardbehandeling voor zowel *Anaplasmosis* als *Ehrlichiose* is doxycycline zowel voor volwassenen als ook bij kinderen. Patiënten reageren meestal snel op de therapie en bij persisterende koorts > 72 uur na de start van de medicatie moet een alternatieve diagnose worden overwogen. [10]

Veel gevallen genezen ook zonder behandeling. Belangrijk om te weten is, dat met deze therapie ook een eventueel gelijktijdige infectie door *Borrelia* wordt meebehandeld. [20] Aan geïnficeerde zwangeren mag geen doxycycline worden gegeven. Rifampicine is voor hen een alternatief. [12]

Zie voor [uitgebreide informatie](#) over de behandeling de richtlijnen van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid.

## Historie

Humane ehrlichiosen en anaplasmosen zijn acute teekoverdraagbare ziekten, veroorzaakt door gramnegatieve rickettsia-achtige bacteriën die in fagosomen van witte bloedcellen leven.

*Anaplasma phagocytophilum* is de veroorzaker van Humane Granulocytair Anaplasmosis (HGA) en komt voor in heel Europa en Noord-Amerika. Humane Monocytair Ehrlichiose (HME) wordt veroorzaakt door *Ehrlichia chaffeensis* en komt alleen in Noord-Amerika voor. *E. ewingii* is ook een humaan pathogeen en heeft het zelfde verspreidingsgebied als *E. chaffeensis*.

Sennetsu fever wordt veroorzaakt door *Neorickettsia sennetsu* (eerder ook ingedeeld onder de humane ehrlichiosen) en is alleen beschreven in Japan.

HME is voor het eerst beschreven in 1986. Inmiddels zijn er nu al meer dan 2300 gevallen beschreven. De incidentie van HGA is nog hoger. In Nederland is eind 1998 voor het eerst een geval van HGA, veroorzaakt door *A. phagocytophilum*, gediagnosticeerd met een positieve serologie en PCR. [1]

## Literatuur

1. Van Dobbenburgh A, van Dam AP, Fikrig. Human granulocytic ehrlichiosis in western Europe. N Engl J Med 1999; 340:1214-1216.
2. Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, Dasch GA, Palmer GH, Ray SC, Rikihisa Y, Rurangirwa FR. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HGE agent' as subjective

- synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2001 Nov;51(Pt 6):2145-65.
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 1995. 4e editie, hoofdstuk 171 Elsevier.
  4. Goodman JL, Nelson C, Vitale B, Madigan JE, Dumler JS, Kurtti TJ, Munderloh UG. Direct cultivation of the causative agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med*. 1996 Jan 25;334(4):209-15. Erratum in: *N Engl J Med* 1996 Aug 1;335(5):361.
  5. Schaffner W, Standaert SM. Ehrlichiosis - In Pursuit of an Emerging Infection. *NEJM* 1996; 334:262-63.
  6. Bakken JS et.al. Clinical and Laboratory Characteristics of Human Granuloicytic Ehrlichiosis. *JAMA* 1996;275:199-205.
  7. Dumler JS, Madigan JE, Pusterla N, Bakken JS. Ehrlichioses in Humans: Epidemiology, Clinical presentation, Diagnosis, and Treatment. *Clin Infect Dis* 2007;45:S45-51.
  8. IJdo JW, Fikrig E. Humane granulocyttaire ehrlichiose, een ziekte overgebracht door teken. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1998;142:1778-81.
  9. McQuiston JH. Human Ehrlichiosis in the United States. 1999 *Em. Inf. Dis*. Vol 5, no 5, sept/oct 635-42
  10. Ismail N, Bloch KC, McBride JW. Human Ehrlichiosis and Anaplasmosis. *Clin Lab Med* 2010;30:261-292.
  11. Tijssen-Klasen E, Jacobs JJ, Swart A, Fonville M, Reimerink J et al. Small risk of developing symptomatic tick-borne diseases following a tick bite in the Netherlands. *Parasites & Vectors* 2011;4:17.
  12. Chin, Control of Communicable Disease Manual, 17th edition, 2000.
  13. CDC. Human Granulocytic Ehrlichiosis - New York, 1995. *MMWR* august 18, 1995/vol.44/no.32.
  14. CDC. Statistics and Epidemiology. Annual cases of Anaplasmosis in the United States. 2012, <http://www.cdc.gov/anaplasmosis/stats/>.
  15. Doudier B, Olano J, Parola P, Brouqui P. Factors contributing to emergence of *Ehrlichia* and *Anaplasma* spp. as human pathogens. *Veterinary Parasitology*. 10 Feb 2010. Vol 167;2-4.149-154.
  16. Williams MA, Withington S, Newland AC and Kelsey SM. Monocyte Anergy in Septic Shock Is Associated with a Predisposition to Apoptosis and Is Reversed by Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Ex Vivo. *The Journal of Infectious Diseases* 1998;178:1421-1433.
  17. Petrovec M, Lotric Furlan S, Zupanc TA, Strle F, Brouqui P, Roux V and Dumler JS. Human disease in Europe caused by a granulocytic *Ehrlichia* species. *J. Clin. Microbiol*. 1997 35: 1556-1559.
  18. Duffy J, Pittlekow MR, Kolbert CP, Rutledge BJ, Persing DH. Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *The Lancet* Volume 349, Issue 9049, 8 February 1997, Page 399.
  19. Mitchell PD, Reed KD and Hofkes JM. Immunoserologic evidence of coinfection with *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti*, and human granulocytic *Ehrlichia* species in residents of Wisconsin and Minnesota. *J. Clin. Microbiol*. 1996 34:724-727.
  20. Nadelman RB et al. Brief Report: Simultaneous Human Granulocytic Ehrlichiosis and Lyme Borreliosis. *NEJM* vol 337;1997,27-30.
  21. Magnarelli LA, Dumler JS, Anderson JF, Johnson RC and Fikrig E. Coexistence of antibodies to tick-borne pathogens of babesiosis, ehrlichiosis, and Lyme borreliosis in human sera. *J. Clin. Microbiol*. 1995 33:3054-3057.
  22. Meijer van Putten JB. Met tekenziekte besmet donorbloed teruggeroepen. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1997;141;1588.
  23. Horowitz HW et.al. Perinatal Transmission of the Agent of Human Granulocytic Ehrlichiosis. *NEJM* 1998;339:375-78.



24. Groot Buinderink GWTA, Snoep JJ, Henkens RJHG. Veterinaire risico's en mogelijkheden voor recreatief medegebruik van een robuuste verbinding tussen de Oostvaarders plassen en het Horsterwold. Alterra-rapport 1554, ISSN 1566-7197. Alterra Wageningen UR 2007.
25. KIZA Quick-Kaart Lyme Borrelieose. Kennissysteem Infectieziekten en Arbeid, <http://www.kiza.nl/>.
26. Bakken JS, Dumler JS, Chen SM, Eckman MR, Van Etta LL, Walker DH. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States. A new species emerging? JAMA. 1994;272:212-218.
27. Pierard D, Levtchenko E, Dawson JE, Lauwers S. Ehrlichiosis in Belgium. The Lancet 1995; vol 346:1233-34.
28. Dumler JS, Dotevall L, Gustafson R. and Granström M. A Population-Based Seroepidemiologic Study of Human Granulocytic Ehrlichiosis and Lyme Borreliosis on the West Coast of Sweden JID 1997;175:720-2.
29. Sumption KJ, Wright DJ, M. Cutler SJ. and Dale BAS. Human ehrlichiosis in the UK. The Lancet, Volume 346, Issue 8988, 2 December 1995, Pages 1487-1488.
30. Hofhuis A. Nieuwsbrief Landelijk Tekenbetenonderzoek, RIVM, februari 2009.
31. NIOSH Lyme Disease. Fast Facts. 2011, <http://www.cdc.gov/niosh/topics/lyme/>.